

Nové možnosti cielenej liečby dyslipoproteinémií

PharmDr. Anna Oleárová, PhD., MPH^{1,2}, MUDr. Katarína Jurečková², PharmDr. Ľubica Lehocká, PhD.¹, PharmDr. Lucia Masaryková, PhD.¹

¹Katedra organizácie a riadenia farmácie, Univerzita Komenského v Bratislave, Farmaceutická fakulta, Bratislava

²Oddelenie klinickej farmakológie, Univerzitná nemocnica Bratislava, Nemocnica Ružinov, Bratislava

Dyslipoproteinémie patria k závažným rizikovým faktorom rozvoja aterosklerózy a ďalších kardiovaskulárnych ochorení. Vývoj nových liekov na liečbu dyslipoproteinémií je založený na skúmaní molekulových procesov a ich cieleom ovplyvnení. V ostatnom období sa tak do klinickej praxe dostali biologické lieky typu monoklonálnych protilátok – inhibítory proproteín konvertázy subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9), antisense oligonukleotidy apolipoproteínu B či orphan liek inhibujúci transferové proteíny mikrozomálnych triglyceridov. V klinickom skúšaní sú inhibítory cholesteryl ester transfer proteínu. Štandardnou liečbou dyslipoproteinémií naďalej zostávajú statíny a fibráty.

Kľúčové slová: dyslipoproteinémie, farmakoterapia, klinický výskum a vývoj, inhibítory PCSK9, antisense oligonukleotidy apoB-100, inhibítory MTP, inhibítory CETP.

Novel targeted therapeutics in dyslipoproteinemia

Dyslipoproteinemia belongs to the serious risk factors of development of atherosclerosis and cardiovascular diseases as well. The clinical research and development is based on research of molecular processes and their targeting. New medicines were established into the clinical practice during past years: monoclonal antibodies, a type of biologic drug – proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), apolipoprotein B antisense oligonucleotides or orphan medicine inhibiting the microsomal triglyceride transfer proteins. Clinical trials are ongoing with cholesteryl ester transfer protein. The golden standard in dyslipoproteinemia treatment remain statins and fibrates.

Key words: dyslipoproteinemia, pharmacotherapy, clinical research and development, PCSK9 inhibitors, antisense oligonucleotide of apoB-100, MTP inhibitors, CETP inhibitors.

Prakt. lekár., 2015; 5(3-4): 92–96

Úvod

Dyslipoproteinémia je definovaná ako porucha látkovej premeny lipoproteínov, ktorá sa manifestuje zvýšením alebo znížením hladiny niektorej zložky lipoproteínového spektra a je spôsobená poruchou syntézy a/alebo odbúravaním lipoproteínov. Podľa etiológie sa dyslipoproteinémie rozdeľujú na primárne a sekundárne. Najčastejšie primárne dyslipoproteinémie sú polygénová hypercholesterolémia, familiárna hypercholesterolémia a familiárna kombinovaná hyperlipoproteinémia. Sekundárne dyslipoproteinémie môžu mať rôzne príčiny, najčastejšou je tyreopatia. Dyslipoproteinémie môžu byť dôsledkom alkoholizmu, diabetu, chronickej renálnej insuficiencie, nefrotického syndrómu, cholestázy, bulímie či anorexie. Dyslipoproteinémie môžu vyvolať aj niektoré lieky (napríklad diuretiká, perorálne kontraceptíva, kortikosteroidy, anabolické steroidy, progestagény) (1, 2).

V ekonomicky vyspelých krajinách predstavujú kardiovaskulárne ochorenia vážny verejno-zdravotný problém. Každý druhý človek v Slovenskej republike zomiera na kardiovaskulárne ochorenie, pričom sa odhaduje, že polovica kardiovaskulárnych úmrtí je v dôsledku aterosklerózy v rôznych lokalizáciách, najmä v koronárnom a cerebrovaskulárnom riečisku. K hlavným rizikovým faktorom aterosklerózy patria práve dyslipidémie, artériová

hypertenzia, diabetes mellitus a fajčenie (3). V širokom spektre rizikových faktorov vzniku a rozvoja aterosklerózy je dyslipoproteinémia jedna z jej najzávažnejších príčin (4, 5, 6). Literatúra uvádza, že vážnym problémom je poddiagnostikovaná a neliečená familiárna hypercholesterolémia. Všeobecne sa totiž predpokladá, že jeden z 500 ľudí trpí heterozygotnou formou familiárnej hypercholesterolémie a jeden z milióna homozygotnou formou. Novšie údaje dokonca uvádzajú výskyt heterozygotov u jedného človeka z 200, čo znamená, že 35 miliónov ľudí na svete trpí familiárnou hypercholesterolémiou (7, 8, 9).

Liečba dyslipoproteinémií

Liečba dyslipoproteinémií vychádza z identifikácie hlavných rizikových faktorov konkrétneho pacienta: fajčenie, vek, pohlavie, prítomnosť hypertenzie, diabetes, rodinná anamnéza kardiovaskulárnych ochorení, hladiny tzv. „dobrého“ HDL-cholesterolu (lipoproteíny s vysokou hustotou) a proaterogénneho (VLDL-cholesterolu (lipoproteíny s (veľmi) nízkou hustotou), fenotypová klasifikácia dyslipoproteinémií (hypercholesterolémia, hypertricylglycerolémia, kombinovaná dyslipoproteinémia). Liečba dyslipoproteinémií je vždy dlhodobá a komplexná. Stratégia liečby spočíva v správnej diagnostike, celkovom riziku a stanovení cieľových hladín lipidov a lipoproteínov (2).

Nefarmakologická liečba

Základom nefarmakologického prístupu je dodržiavanie diéty znižujúcej lipidy. Diétna opatrenia majú významný vplyv na zmeny dyslipoproteinémií, môžu viesť k redukcii progresie koronárnej choroby srdca, dokonca môžu znížiť výskyt kardiovaskulárnych príhod (3).

Zmena životného štýlu, pravidelné cvičenie a fyzická aktivita, redukcia telesnej hmotnosti, lipidy znižujúca diéta a vylúčenie fajčenia sú základnými piliermi nefarmakologickej liečby. Tá by sa mala dodržiavať aj ako súčasť farmakologickej terapie, pri ktorej je nevyhnutná adhéncia pacienta k predpísaným farmakám.

Farmakoterapia dyslipoproteinémií

Na farmakologické ovplyvnenie metabolizmu cholesterolu a úpravy hladín lipoproteínov v krvnej plazme sa používajú liečivá s rôznymi mechanizmami účinku:

- liečivá ovplyvňujúce resorpciu cholesterolu a tukov:
 - liečivá viažuče žlčové kyseliny – cholestyramín, kolestipol
 - liečivá znižujúce resorpciu cholesterolu – neomycín, sitosterol, ezetimib
- látky ovplyvňujúce tvorbu a degradáciu lipoproteínov:

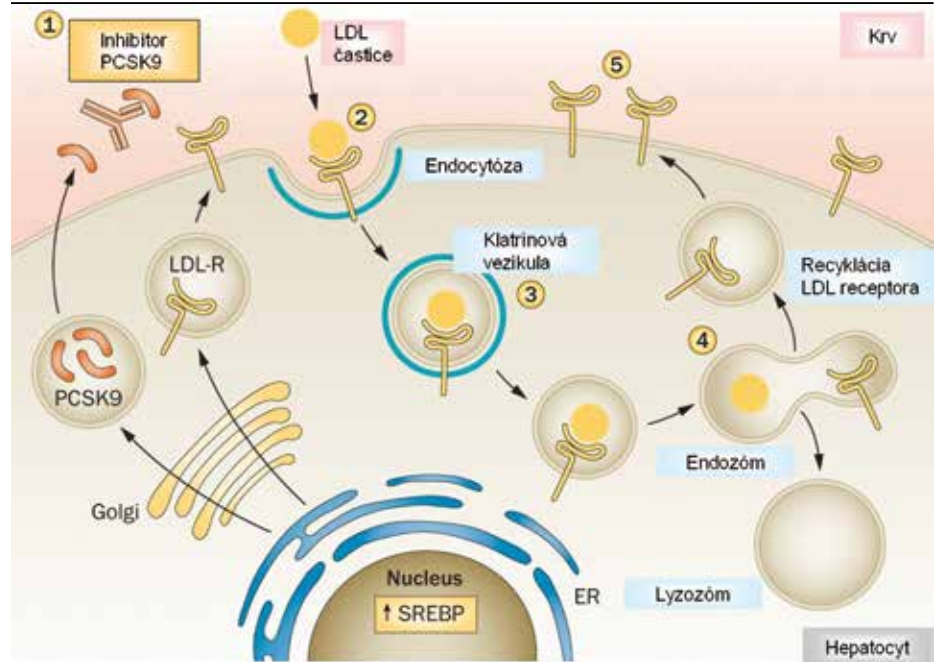
- inhibítory syntézy cholesterolu v pečeni – inhibítory 3-hydroxy-3-metyl-glutaryl-koenzýmu A (HMG-CoA) reduktázy – statíny
- inhibítory syntézy VLDL v pečeni, a tým zníženie hladiny LDL – kyselina nikotínová, probukol
- liečivá zvyšujúce aktivitu lipoproteínovej lipázy – fibráty

Statíny

Statíny v súčasnosti patria k najpoužívanejšej skupine liečiv. Majú výborný efekt pri znižovaní sérových hladín celkového a LDL-cholesterolu a zároveň zvyšovaní hladín HDL-cholesterolu. Mechanizmus účinku spočíva v inhibícii enzýmu HMG-CoA-reduktázy, a tým znižovaní intracelulárnej syntézy cholesterolu. Okrem toho majú preukázaný vplyv na znižovanie kardiovaskulárnej morbidity a mortality. Pri statínoch bol preukázaný celý rad pleiotropných účinkov, napríklad ovplyvnenie biologickej dostupnosti oxidu dusnatého (NO), mobilizácia progenitorových endotelových buniek, zníženie aktivity mitogénom aktivovanej proteínkinázy, lipooxygenázy-1, C-reaktívneho proteínu a podobne (10). V súčasnosti sa v terapii používajú:

simvastatín, atorvastatín, rosuvastatín, lovastatín, pravastatín a fluvastatín. Podľa výsledkov klinických štúdií a z klinickej praxe dokážu znižovať hladiny LDL-cholesterolu priemerne o 38 – 40 %, pričom hypolipidemický účinok varíruje podľa účinnosti konkrétneho statínu (napríklad -25 % simvastatín až -63 % rosuvastatín) (10). Statíny sú relatívne bezpečné lieky. Spomedzi nežiaducich účinkov sú najzávažnejšie poškodenie pečene, zvýšenie hladín transamináz a postihnutie svalstva – myopatie, myalgie, myozitída a rabdomyolýza. U pacientov sa vyskytujú aj bolesti hlavy a brucha. Zriedkavejšie boli opisované neurologické ťažkosti ako hemoragický iktus, periférna neuropatia, ktorá po vysadení statínov vymizne, zriedkavo aj zhoršenie kognitívnych funkcií, nespavosť či nočné mory. Používanie statínov u pacientov s diabetom môže viesť k zníženiu inzulínovej senzitivity a prodiabetogénemu efektu. U pacientov, ktorí užívajú statíny, je potrebný monitoring hladín kreatínfosfokinázy, sledovanie bolestí svalov či zafarbenie moču, ktoré môže poukazovať na rabdomyolýzu. Vzhľadom na to, že statíny (atorvastatín, simvastatín, lovastatín) sú metabolizované prevažne enzýmom CYP3A4, súbežné používanie inhibitorov CYP3A4 (azolové antimykotiká, makrolidy, kalciové antagonisty, grapefruitová šťava, amiodaron) môže viesť k zvýšeniu účinkov statínov vrátane nežiaducich. Fluvastatín je metabolizovaný CYP2C9, preto je

Obrázok 1. Proteíny viažuce častice regulujúce steroly - sterol regulatory element-binding proteins (SREBP) sú hlavnými transkripčnými faktormi regulujúcimi biosyntézu cholesterolu, mastných kyselín a triglyceridov. Kontrolujú expresiu génov ovplyvňujúcich lipogénu a vychytávanie lipidov. Výsledkom ich expzie je syntéza proproteinu konvertázy subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9) a receptorov viažucich LDL-častice. PCSK9 sa viažu na receptor pre LDL častice (LDL-R), ktorý vychytáva LDL-partikuly, endocytózou sa komplex uzatvára do klatrinového obalu, ktorý sa v endozóme lyzozomálne degraduje. PCSK9 má za úlohu viazať LDL receptor, ktorý sa z endozómu nedokáže recyklovať, znižuje sa tak množstvo LDL-receptorov na povrchu hepatocytov. Inhibítory PCSK9 bránia vzniku komplexu LDL-receptora s PCSK9, po uvoľnení LDL-častice v endozóme sa tak LDL-receptor dokáže z endozómu uvoľniť a „vrátiť sa“ na povrch hepatocytu. Tým sa zvyšuje počet LDL-receptorov, ktoré sú schopné vychytávať viac LDL-častíc z krvi. Prevzaté z (14).



Vysvetlivky: SREBP – proteíny viažuce častice regulujúce steroly; PCSK9 – proprotein konvertáza subtilisin/kexin typu 9; LDL-R – receptor pre lipoproteíny s nízkou hustotou; ER – endoplazmatické retikulum

vhodnou alternatívou pri zaznamenanej interakcii iných statínov (10, 37). S rizikom používania statínov súvisí aj adekvátna edukácia pacienta aj zo strany lekárnika. Je dôležité, aby pacient dostal primeranú informáciu, ktorá ho podporí v adherencii k terapii a ktorá nespôsobí zbytočné obavy a vysadenie statínov z liečby, pri ktorom môže dôjsť, podobne ako pri liečbe betablokátormi, k tzv. syndrómu z vynechania a k zhoršeniu základného ochorenia. V literatúre boli opísané patologicky zvýšené hladiny lipidov, dokonca aj vyšší výskyt tromboembolických príhod (10).

Fibráty

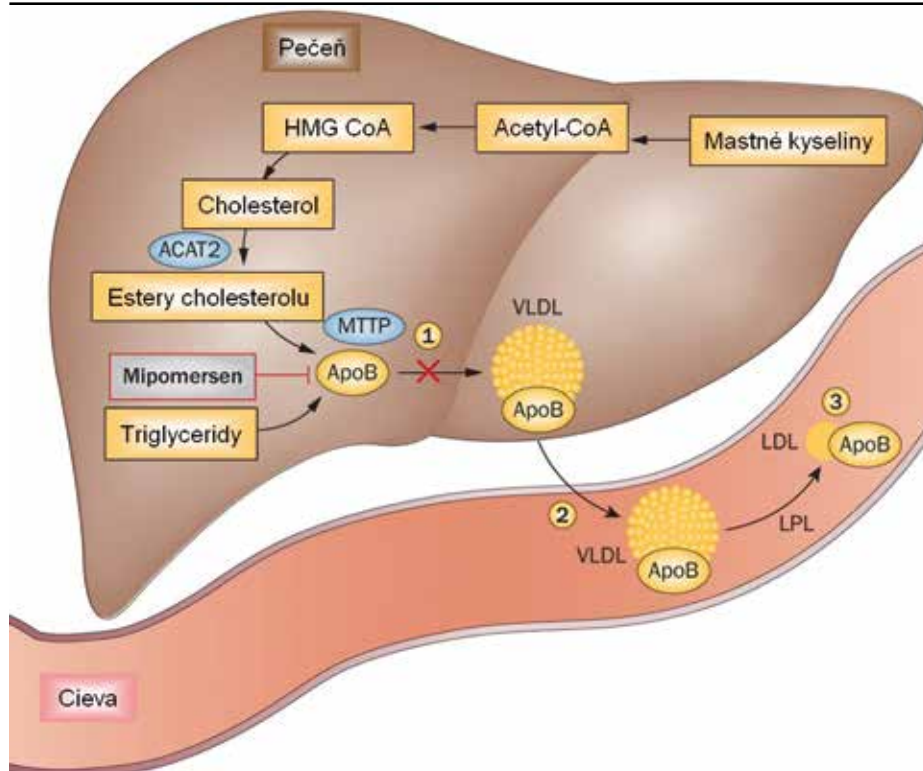
Fibráty sa v klinickej praxi používajú od 70. rokov 20. storočia. Mechanizmus ich účinku je komplexný. Sú agonistami peroxizóm proliferátor-aktivovaného receptora α (PPAR- α), ktorý patrí do rodiny nukleárných receptorov. Stimuláciou PPAR- α sa zvyšuje aktivita lipoproteínovej lipázy, zvyšuje sa oxidatívna degradácia mastných kyselín, čo vedie k zníženiu tvorby LDL-častíc bohatých na triacylglyceridy. Fibráty preukázali aj pleiotropný účinok: PPAR- α sú zapojené do kontroly protizápalovej odpovede, fibráty dokážu znižovať tvorbu prozápalových stimulov a majú pozitívny efekt pri koagulácii a fibrinolyze (11). Na Slovensku sa používa predovšetkým

fenofibrát pri izolovanej hypertriacylglycerolémii, pri kombinovaných dyslipoproteínemiách sa používa v kombinácii so statínmi. Statíny a fibráty znižujú hladiny lipidov rôznymi mechanizmami, ich synergický účinok pri súbežnom podávaní preukázal pokles LDL-cholesterolu o 29 %, a triglyceridov o 42 %. K najčastejším nežiaducim účinkom pri monoterapii fibrátmi patria nauzea, vracanie, hnačky, bolesti. Pri kombinovanej terapii fibrátov so statínmi je vyššie riziko vedľajších účinkov, predovšetkým hepatálnej toxicity a rabdomyolýzy (38). Pri indikovaní kombinovanej liečby je preto nevyhnutné posúdiť individuálne riziko u konkrétneho pacienta, a tak predísť non-adherencii, ktorá vedie k nedosiahnutiu cieľov liečby. Rovnako platí aj potreba primeranej edukácie a informovania pacienta zo strany lekárnika.

Ezetimib

Ezetimib je selektívny inhibítor črevnej absorpcie cholesterolu a príbuzných rastlinných sterolov. Molekulovým cieľom ezetimibu je sterolový transportér zodpovedný za intestinálne vychytávanie cholesterolu a fytosterolov. Ezetimib je indikovaný ako prídavná liečba k terapii statínmi, ktoré znižujú syntézu cholesterolu v pečeni. Dvomi odlišnými mechanizmami tak ezetimib a statín zabezpečujú

Obrázok 2. Mipomersen je antisensný oligonukleotid, ktorý sa viaže na mRNA pre apolipoprotein B-100 (apoB). Inhibíciou translácie a syntézy apoB sa znižuje sekrécia VLDL častíc z hepatocytov, čo má za následok aj zníženie tvorby LDL častíc. To vedie k zníženiu hladín LDL-cholesterolu v krvi. Prevzaté z (22).



Vysvetlivky: CoA – koenzým A; HMG – 3-hydroxy-3-metylglutaryl; ACAT2 – acetylCoA acetyltransferáza 2; apoB – apolipoprotein B-100; MTTP – transfer protein mikrozomálnych triglyceridov; VLDL – lipoproteíny s veľmi nízkou hustotou; LDL = lipoproteíny s nízkou hustotou; LPL = lipoproteínová lipáza

komplementárnu redukciu cholesterolu. Môže sa indikovať aj v monoterapii k diéte znižujúcej lipidy u pacientov, ktorí netolerujú liečbu statínmi. K nežiaducim účinkom ezetimibu patria bolesti brucha, hnačky, nadúvanie, únava, zvýšenie hladín pečeneých enzýmov, myalgie (12, 13).

Najnovšie farmakologické prístupy

Štúdiom molekulových mechanizmov metabolizmu cholesterolu ukázalo, že dôležitú úlohu zohrávajú aj ďalšie biochemické cesty a bunkové molekuly. K novým liečivám, ktoré majú potenciál ovplyvniť hladiny lipidov, patria:

1. inhibítory proproteín konvertázy subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9) – alirokumab, evolokumab, bococizumab,
2. antisense oligonukleotidy apolipoproteínu B – mipomersen,
3. inhibítory transferových proteínov mikrozomálnych triglyceridov (MTP) – lomitapid,
4. inhibítory cholesteryl ester transfer proteínu (CETP) – anacetrapib, evacetrapib, dalcetrapib, torcetrapib.

Inhibítory PCSK9

PCSK9 je proteáza, ktorá sa zúčastňuje na intra- aj extracelulárnej expresii LDL receptora. Vyskytuje sa v pečeni, čreve, obličkách, nervo-

vom systéme. V pečeni zohráva významnú úlohu v metabolizme cholesterolu, pretože zásadne ovplyvňuje koncentráciu LDL receptora, dokonca sa priamo predpokladá, že hlavnou funkciou tejto proteázy je práve degradácia LDL receptora. Množstvo PCSK9 je regulované obsahom cholesterolu v strave. Inhibícia PCSK9 novými liečivami typu monoklonálnych protilátok navodzuje zvýšenie koncentrácie LDL receptora na povrchu pečenej bunky, čím sa zvýši vychytávanie LDL častíc v pečeni, a zníži sa tak koncentrácia LDL cholesterolu v plazme (obrázok 1). Na lepšie pochopenie mechanizmu účinku sú na internete verejne dostupné animácie (napr.: <http://www.pace-cme.org/d/673/ldl-cholesterol-ldl-receptor-pcsk9>).

Účinnosť inhibítorov PCSK9 v znižovaní hladiny LDL cholesterolu je, podľa výsledkov klinických skúšaní, veľmi významná. Výsledky klinických skúšaní uvádzajú zníženie LDL-cholesterolu v priemere o 50 – 60 % pri podávaní PCSK9 inhibítorov v monoterapii. Pri kombinovanej farmakoterapii inhibítorov PCSK9 so statínmi sa hladiny LDL-cholesterolu v priemere znížili až o 73 % (32, 33, 34, 35).

V roku 2015 boli registrované v USA aj v Európskej únii lieky s obsahom inhibítorov PCSK9:

- evolokumab (Repatha®),
- alirokumab (Praluent®).

V klinickom skúšaní je bococizumab (vyvíjaný spoločnosťou Pfizer). Skúša sa v dávkach 150 mg jedenkrát za dva týždne a v dávke 300 mg podávaný raz mesačne (15).

Evolokumab je monoklonálna protilátka vyvíjaná spoločnosťou Amgen. Je indikovaná v liečbe dospelých a detí nad 12 rokov s primárnou hypercholesterolémiou, zmiešanou hypercholesterolémiou ako adjuvantná liečba k diéte, a to buď v kombinácii so statínom, alebo inou lipidmi znižujúcou liečbou, ak pacient netoleruje liečbu statínmi. Účinok evolokumabu na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu zatiaľ nebol preukázaný. Klinické skúšania s evolokumabom preukázali významné zníženie hladín LDL cholesterolu v plazme. Evolokumab je dostupný vo forme injekcií, ktoré sa podávajú subkutánne v dávkach 140 mg každé dva týždne alebo 420 mg raz mesačne. Obe dávky sú klinicky rovnocenné. U pacientov s miernymi poruchami obličiek a pečene nie je potrebné dávky upravovať, u pacientov s vážnejším poškodením je potrebný monitoring. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky evolokumabu, ktoré boli v klinických skúšaní zaznamenané, patria príznaky infekcií horných dýchacích ciest, nazofarinitidy, chrípky, takisto vyrážka, nauzea, bolesti chrbta, artralgia, reakcie v mieste vpichu (16, 17, 18).

Alirokumab je monoklonálna protilátka vyvíjaná spoločnosťou Sanofi/Regeneron. Alirokumab je indikovaný dospelým s primárnou hypercholesterolémiou (heterozygotná familiárna aj nefamiliárna forma) alebo so zmiešanou dyslipidémiou ako doplnok k diéte, a to v kombinácii so statínom, alebo so statínmi a inou hypolipidemickou liečbou u pacientov, ktorým sa nedarí dosiahnuť cieľové hladiny LDL-C na statínoch, alebo samostatný, alebo v kombinácii s inou hypolipidemickou liečbou u pacientov, ktorí netolerujú statíny, alebo u ktorých je statín kontraindikovaný. Účinok alirokumabu na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu nebol ešte stanovený. Alirokumab je registrovaný ako injekcia na subkutánne podávanie v dávke 75 mg raz za dva týždne. Miesto vpichu sa odporúča meniť, vhodné sú oblasti brucha, ramena, stehna. Alirokumab nebol skúšaný u pediatrickej populácie, deťom a dospievajúcim do 18 rokov sa preto neodporúča. U pacientov s miernym poškodením obličiek a pečene nie je potrebná úprava dávky. Nie sú známe údaje o bezpečnosti alirokumabu u pacientov s vážnym poškodením pečene a obličiek. V rámci klinických skúšaní boli najčastejšie zaznamenané ako nežiaduce účinky príznaky a symptómy infekcie horných dýchacích ciest, pruritus a reakcie v mieste vpichu (19, 20, 21).

Inhibítory PCSK9 sa neodporúča podávať v gravidite.

Antisense oligonukleotidy apolipoproteínu B

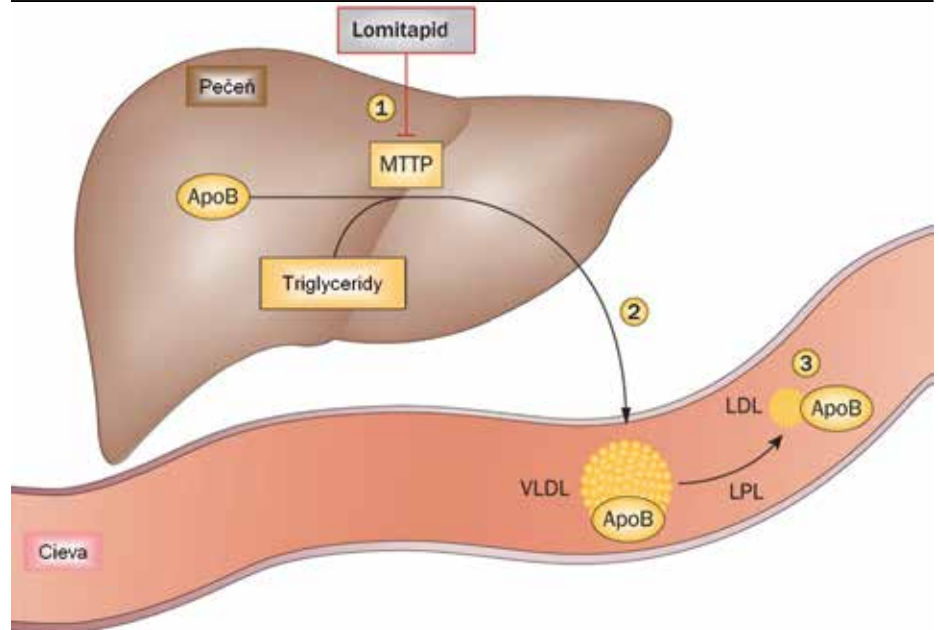
V roku 2013 americká FDA (Food and Drug Administration/Úrad pre kontrolu potravín a liečiv) schválila registráciu lieku Kynamro® s obsahom mipomersenu. Mipomersen vyvíjala spoločnosť ISIS Pharmaceuticals. Mechanizmus účinku tohto liečiva spočíva v antisensnom pôsobení na mRNA kódujúcu syntézu apolipoproteínu-B (apoB-100). Zablokovaním procesu translácie a syntézy apoB-100 dochádza k zníženiu množstva tejto esenciálnej súčasti LDL a VLDL častíc. ApoB-100 je ligand, ktorý viaže LDL na svoj receptor, a je nevyhnutný na transport lipidov. Znížením hladín apoB dochádza k zníženiu hladín LDL a VLDL (obrázok 2). Mipomersen sa podáva subkutánnymi injekciami v dávke 200 mg raz týždenne. K najčastejším nežiaducim účinkom patria reakcie v mieste vpichu a príznaky podobné chrípke. Závažnou nežiaducou reakciou bolo zvýšenie hladín pečenej aminotransferáz (23). Práve pre riziko závažného poškodenia pečene Európska lieková agentúra žiadost' o registráciu mipomersenu v roku 2013 zamietla a liek nepovolila v EÚ uviesť na trh (36).

Inhibítory transferových proteínov mikrozomálnych triglyceridov

V roku 2013 registrovala Európska lieková agentúra orphan liek Lojuxta® (lomitapid), ktorý je indikovaný ako doplnok k diéte s nízkym obsahom tukov a k iným liekom na zníženie hladiny lipidov s aferézou lipoproteínov s nízkou hustotou alebo bez nej u dospelých pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou.

Lomitapid je selektívny inhibítor mikrozomálneho transportného proteínu (MTP), intracelulárneho lipidového transportného proteínu, ktorý sa nachádza v lumene endoplazmatického retikula a je zodpovedný za väzbu a prenos jednotlivých molekúl lipidov medzi membránami. Mikrozomálny transportný proteín hrá kľúčovú úlohu v tvorbe lipoproteínov obsahujúcich apoB v pečeni a črevách. Inhibícia MTP znižuje vylučovanie lipoproteínov a koncentrácie lipidov prenášaných lipoproteínmi v obehu vrátane cholesterolu a triglyceridov (obrázok 3). Lomitapid je dostupný vo forme tvrdých kapsúl, podáva sa vo večernej dávke, dve hodiny po poslednom jedle, aby sa minimalizovali gastrointestinálne problémy. Liečba lomitapidom sa začína dávkou 5 mg, ktorá sa môže postupne zvyšovať až na 60 mg denne (25). Výsledky klinických skúšaní ukázali až 50 % pokles hladín LDL-cholesterolu po 26 týždňoch užívania oproti počiatočným hodnotám, pričom

Obrázok 3. Lomitapid inhibuje aktivitu transferového proteínu mikrozomálnych triglyceridov (MTTP), čím inhibuje väzbu triglyceridov na apolipoproteín B-100 (apoB) a tvorbu VLDL častíc. Dochádza k zníženiu sekrécie VLDL častíc z hepatocytov, čo rezultuje v znížení hladín LDL častíc, a tým aj k zníženiu hladín LDL-cholesterolu v krvi. Prevzaté z (24).



Vysvetlivky: MTTP – transfer proteín mikrozomálnych triglyceridov; apoB – apolipoproteín B-100; VLDL – lipoproteíny s veľmi nízkou hustotou; LDL – lipoproteíny s nízkou hustotou; LPL – lipoproteínová lipáza

efekt pretrvával do 56. týždňa, respektíve 78. týždňa (26). Lomitapid sa výrazne metabolizuje, najmä prostredníctvom CYP3A4. Vzhľadom na to, že tento enzým môže byť užívaním iných liečiv významne inhibovaný, respektíve indukovaný, účinok lomitapidu môže byť ovplyvnený súbežne užívanými liečivami. *In vitro* štúdie preukázali inhibičný účinok lomitapidu na P-glykoproteín (PgP) a CYP3A4. Súbežné podávanie lomitapidu so substrátmi PgP (ako napríklad aliskirenom, ambrisentanom, kolchicínom, dabigatranetexilátom, digoxínom, everolímom, fexofenadínom, imatinibom, lapatinibom, maraviromom, nilotinibom, posakonazolom, ranolazinom, saxagliptínom, sirolimom, sitagliptínom, talinololom, tolvaptanom, topotekánom) môže zvýšiť absorpciu substrátov PgP. Pri súbežnom podávaní s lomitapidom je potrebné zvážiť dávku substrátu PgP (25).

Lomitapid zvyšuje účinky statínov. Jeho používanie v kombinácii so simvastatínom v dávkach vyšších ako 40 mg simvastatínu denne je kontraindikované.

Počas klinických skúšaní boli zaznamenané viaceré závažné nežiaduce účinky, najčastejšie bolesti brucha, hnačky, vracanie, gastrointestinálny diskomfort, zvýšené hladiny pečenej aminotransferáz, steatóza pečene, vyrážka, únava, svalové kŕče. Steatóza pečene bola pozorovaná u pacientov v súlade s mechanizmom účinku, po vysadení lomitapidu boli tieto zmeny reverzibilné (27).

Inhibítory cholesteryl ester transfer proteínu

Cholesteryl ester transfer proteín (CETP) je proteín, ktorý je fyziologicky zodpovedný za premenu HDL (lipoproteín s vysokou hustotou) častíc na častice LDL a VLDL. Inhibíciou tohto enzýmu dochádza k potlačeniu metabolizmu HDL častíc, čím sa množstvo HDL v plazme udržiava na vyšších hladinách. Z tejto skupiny potenciálne účinných látok nebolo doteraz registrované žiadne liečivo. V klinickom skúšaní boli torcetrapib (Pfizer), dalcetrapib (Hoffmann-LaRoche). Z bezpečnostných dôvodov zvýšenia výskytu kardiovaskulárnych príhod počas skúšania bol v roku 2006 klinický vývoj torcetrapibu globálne ukončený. V roku 2012 bol z dôvodu nedostatočnej účinnosti molekuly ukončený aj klinický vývoj dalcetrapibu. V októbri 2015 spoločnosť Eli Lilly, vyvíjajúca evacetrapib, oznámila Európskej liekovej agentúre prerušenie pediatrického výskumného plánu evacetrapibu z dôvodu pravdepodobnej nedostatočnej účinnosti u dospelaj populácie (28). Klinický vývoj a skúšanie u dospelaj populácie však nateraz pokračuje.

V klinickom skúšaní je aj klinicky veľmi účinný anacetrapib, ktorý vyvíja spoločnosť Merck. Inhibítory CETP sa podávajú perorálne vo forme tabliet, anacetrapib v dávkach 25 – 100 mg denne; evacetrapib v dávke 130 mg denne (29, 30, 31).

Záver

Dyslipoproteinémie sú závažným rizikovým faktorom rozvoja aterosklerózy a ďalších kardiovaskulárnych ochorení. Obzvlášť rizikovou skupinou sú pacienti s vrodenými formami dyslipoproteinémií. Najnovšie výskumy v oblasti molekulárnej biológie a biochémie prinášajú nový pohľad na metabolizmus cholesterolu a triacylglyceridov. Nové liečivá dokážu veľmi účinne a cielene zasahovať do fyziologických procesov, znižovať a optimalizovať hladiny lipidov. V procese registrácie sa uplatňujú tie molekuly, pri ktorých bol preukázaný jasný benefit a relatívna bezpečnosť pre pacientov. Nové molekuly sú finančne náročné. Napriek tomu, že evalokumab, alirokumab a lomitapid boli prostredníctvom Európskej liekovej agentúry v Slovenskej republike registrované, ich používanie v bežnej klinickej praxi je v súčasnosti zatiaľ ojedinelé.

„Zlatým“ štandardom farmakoterapie dyslipoproteinémií a hypercholesterolémií naďalej zostávajú široko používané statíny, nové molekuly sa používajú v kombinácii s nimi (okrem prípadov, keď pacient netoleruje liečbu statínmi). V liečbe hypertriglycerolémii sa indikujú fibráty. Pri liečbe je potrebné myslieť aj na možné nežiaduce reakcie, pretože nové molekuly cielene a veľmi účinne znižujú hladiny lipidov v plazme, s čím môžu byť spojené, okrem pozorovaných nežiaducich účinkov, napríklad aj malabsorpčný syndróm či hepatálna steatóza. Nevyhnutnou a základnou súčasťou liečby dyslipidémie je zmena životného štýlu, dodržiavanie diéty znižujúcej lipidy, zvýšenie pohybovej aktivity, úbytok hmotnosti a ukončenie fajčenia, ktoré prispieva k rozvoju aterosklerózy. V terapeutickom procese môžu podstatnú úlohu zohrávať farmaceuti, ktorí môžu vhodným prístupom a edukáciou pacientov zvýšiť adhérenciu k odporúčaným farmakologickým i nefarmakologickým postupom, a tak zlepšiť klinické výstupy liečby.

Literatúra

1. Fábryová Z, et al. Klasifikácia dyslipoproteinémií: 1. časť – primárne dyslipoproteinémie. *Via pract.* 2009;6(5):205–210.
2. Rašlová K, Tkáč I, Fábryová L. Racionálna liečba dyslipoproteinémií. *Metodický list Ústrednej komisie racionálnej farmakoterapie a liekovej politiky MZ SR*. Bratislava: Herba; 2005;9(1):1–8.
3. Pella D, Mechírová V. Terapia dyslipidémie. In: Mirossay L, Mojžiš J, et al. *Základná farmakológia a farmakoterapia*. Košice: Equilibria; 2006: 437–440.
4. Filipová S, et al. Aktualizácia Lipidového konsenzu – 2. *Cardiol.* 2006;15(6):313–316.
5. Odporúčania pre optimálnu diagnostiku a liečbu dyslipoproteinémií u dospelých „Lipidový konsenzus – 2“. *Interná med.* 2003;3(1):10–18.

6. Panel of experts. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129[suppl 2]:S1–S45.
7. Stock J. New EAS Consensus Statement on FH: Improving the care of FH patients. *Atherosclerosis.* 2013;231:69–71.
8. NICE: Familial hypercholesterolaemia: identification and management [online]. *Clinical guideline.* 2008, rev. 2015. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg71>. Accessed November 17, 2015.
9. Sullivan D, et al. *The Cardiac Society of Australia and New Zealand: Guidelines for the Diagnosis and Management of Familial Hypercholesterolaemia* [online]. 2013. Available from: <http://www.csanz.edu.au/wp-content/uploads/2013/12/Familial_Hypercholesterolaemia_2013.pdf>. Accessed November 17, 2015.
10. Laššánová M, Tisoňová J, Kriška M. Môžu byť problémy pri liečbe statínmi? *Klin Farmakol Farm.* 2005;19:160–164.
11. Chapman MJ. Fibrates: Therapeutic Review. *British Journal of Diabetes and Vascular Disease.* 2006;6(1):11–18, 20.
12. Sirotiaková J, Zagyiová M. Statíny a ezetimib – súčasné postavenie v liečbe dyslipidémii (v kardiovaskulárnej prevencii). *Via pract.* 2009;6(10):183–187.
13. *Súhrn charakteristických vlastností lieku Ezetrol* [online]. Available from: <http://www.sukl.sk/buxus/generate_page.php?page_id=386&lie_id=34410>. Accessed November 14, 2015.
14. Reiner Ž. Management of patients with familial hypercholesterolaemia [online]. *Nature Reviews. Cardiology* 2015;12:565–575. Available from: <http://www.nature.com/nrcardio/journal/v12/n10/fig_tab/nrcardio.2015.92_F3.html>. Accessed November 17, 2015.
15. *Pfizer: Bococizumab (RN316) Significantly Reduced LDL Cholesterol In Statin-Treated Adults With High Cholesterol In A Phase 2b Study 1* [online]. Available from: <http://press.pfizer.com/press-release/bococizumab-rn316-significantly-reduced-ldl-cholesterol-statin-treated-adults-high-cho>. Accessed November 17, 2015.
16. *Súhrn charakteristických vlastností lieku Repatha* [online]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/docs/sk_SK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003766/WC500191398.pdf>. Accessed November 17, 2015.
17. Raal F, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2015;385(9965):341–350.
18. Blom DJ, for the DESCARTES Investigators: A 52-Week Placebo-Controlled Trial of Evolocumab in Hyperlipidemia. *N Engl J Med.* 2014;370:1809–1819.
19. *Súhrn charakteristických vlastností lieku Praluent* [online]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/docs/sk_SK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003882/WC500194521.pdf>. Accessed November 17, 2015.
20. McKenney J.M. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(25):2344–2353.
21. Gaudet D. Effect of Alirocumab, a Monoclonal Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin 9 Antibody, on Lipoprotein(a) Concentrations (a Pooled Analysis of 150 mg Every Two Weeks Dosing from Phase 2 Trials). *The American Journal of Cardiology.* 2014;114(5):711–715.
22. Reiner Ž. Management of patients with familial hypercholesterolaemia [online]. *Nature Reviews Cardiology.* 2015;12:565–575. Available from: <http://www.nature.com/nrcardio/journal/v12/n10/fig_tab/nrcardio.2015.92_F1.html>. Accessed November 17, 2015.
23. Hilal-Dandan R. *Mipomersen: An Antisense Oligonucleotide for Lowering LDL-Cholesterol in Patients With Homozygous Fa-*

miliar Hypercholesterolemia [online]. AccessMedicine from McGraw-Hill. 2013. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/804574_5>. Accessed November 17, 2015.

24. Reiner Ž. Management of patients with familial hypercholesterolaemia [online]. *Nature Reviews Cardiology.* 2015;12:565–575. Available from: <http://www.nature.com/nrcardio/journal/v12/n10/fig_tab/nrcardio.2015.92_F2.html>. Accessed November 17, 2015.
25. *Súhrn charakteristických vlastností lieku Lojuxta* [online]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/docs/sk_SK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002578/WC500148549.pdf>. Accessed November 17, 2015.
26. Cuchel M, et al. Clinical experience of lomitapide therapy in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis Supplements.* 2014;15(2):33–45.
27. Cuchel M, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *The Lancet.* 2013;381(9860):40–46.
28. *Evacetrapib – Notification of discontinuation of a paediatric development which is covered by an agreed paediatric-investigation-plan decision* [online]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/10/WC500195898.pdf>. Accessed November 17, 2015.
29. Suico JG, et al. Effects of the cholesterol ester transfer protein inhibitor evacetrapib on lipoproteins, apolipoproteins and 24-h ambulatory blood pressure in healthy adults. *J Pharm Pharmacol.* 2014;66(11):1576–1585.
30. Kühnast S. Anacetrapib reduces progression of atherosclerosis, mainly by reducing non-HDL-cholesterol, improves lesion stability and adds to the beneficial effects of atorvastatin. *Eur Heart J.* 2015;36(1):39–48b.
31. Kastelein JJP. Anacetrapib as lipid-modifying therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia (REALIZE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet.* 2015;385(9983):2153–2161.
32. Desai N, Sabatine MS. PCSK9 inhibition in patients with hypercholesterolemia. *Trends Cardiovasc Med.* 2015;25(7):567–574.
33. Verbeeke R, et al. PCSK9 inhibitors: Novel therapeutic agents for the treatment of hypercholesterolemia. *Eur J Pharmacol.* 2015;763:38–47.
34. Ferdinand KC, Nasser SA. PCSK9 Inhibition: Discovery, Current Evidence, and Potential Effects on LDL-C and Lp(a). *Cardiovasc Drugs Ther.* 2015;29:295–308.
35. Joseph L, Robinson JG. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Inhibition and the Future of Lipid Lowering Therapy. *Progress in Cardiovascular Diseases.* 2015;58:19–31.
36. *European Medicine Agency. Zamietnutie povolenia na uvedenie na trh pre liek Kynamro (mipomersen)* [online]. 2013. Available from: <http://www.ema.europa.eu/docs/sk_SK/document_library/Summary_of_opinion/Initial_authorisation/human/002429/WC500140678.pdf>. Accessed November 27, 2015.
37. Pullmann R. Bezpečnosť liečby statínmi. *Prakt lekár.* 2013;3(4):128–131.
38. Feher MD, et al. Long-term safety of statin-fibrate combination treatment in the management of hypercholesterolaemia in patients with coronary artery disease. *Br Heart J.* 1995;74:14–17.

PharmDr. Anna Oleárová, PhD., MPH

Katedra organizácie a riadenia farmácie
Univerzita Komenského v Bratislave,
Farmaceutická fakulta
Odbojárov 10, 832 32 Bratislava
olearova@pharm.uniba.sk

