

Nová léčiva v léčbě dyslipidémie (DLP) a hyperlipoproteinémie (HLP)

MGR. JIŘÍ PROCHÁZKA

PHARMDR. BC. HANA KOTOLOVÁ, PH.D.

PROJEKT IVA2017FAF/3140/72

Úvod

Co je DLP a HLP?

Úvod

Dyslipidémie (DLP) a hyperlipoproteinémie (HLP) je skupina metabolických onemocnění hromadného výskytu, které jsou charakterizovány zvýšenou hladinou lipidů a lipoproteinů v plazmě, nebo, v případě DLP, nevhodným, aterogenním složením lipidů a lipoproteinů v plazmě.

Primární dyslipidémie

- Jsou geneticky podmíněné poruchy metabolismu lipoproteinů.
(např. familiární hypercholesterolémie, familiární hypertriacylglycerolémie).

Sekundární dyslipidémie

- Jsou důsledkem jiných onemocnění
- např. diabetu mellitu, hypotyreózy, choroby jater, obezity, chronického alkoholismu.


Úvod

Optimální hodnoty u zdravé populace

- **Celkový cholesterol: < 5 mmol/l**
- **LDL-cholesterol: < 3 mmol/l**
- **TAG:< 1,7 mmol/l**
- **HDL: u muže > 1 mmol/l; u ženy > 1,2 mmol/l**

Proč ji léčit?

(Vždyť nebolí.)



Kardiovaskulární riziko.

Kardiovaskulární riziko

Hlavní příčinou úmrtnosti ve všech vyspělých zemích je kardiovaskulární onemocnění!

HLP (hyperlipoproteinemie) a DLP (dyslipidemie) představují jeden z nejvýznamnějších rizikových faktorů pro rozvoj kardiovaskulárních onemocnění.

LDL-cholesterol - Nejvýznamnější lipidový rizikový faktor, snížení jeho hladiny je primárním cílem léčby, úspěšné snížení je spojováno s poklesem KV rizika

Kdy a jak HLP a DLP
léčíme?

Kdy a jak HLP a DLP léčíme?

K farmakoterapii dyslipidémie přistupujeme dle výpočtu celkového kardiovaskulárního rizika (**Metoda – SCORE**)

Hlavním terapeutickým cílem je LDL cholesterol (LDL-C).

Metoda/system SCORE



Umožňuje odhadnout riziko úmrtí v důsledku srdečně-cévního onemocnění v následujících deseti letech.

Metoda/system SCORE pracuje na základě 5 faktorů :

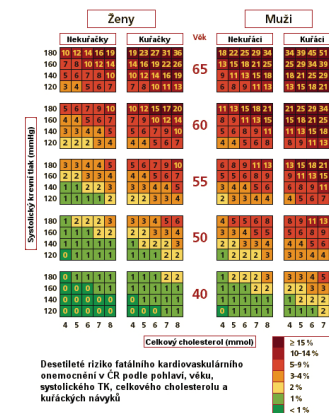
VĚK

POHLAVÍ

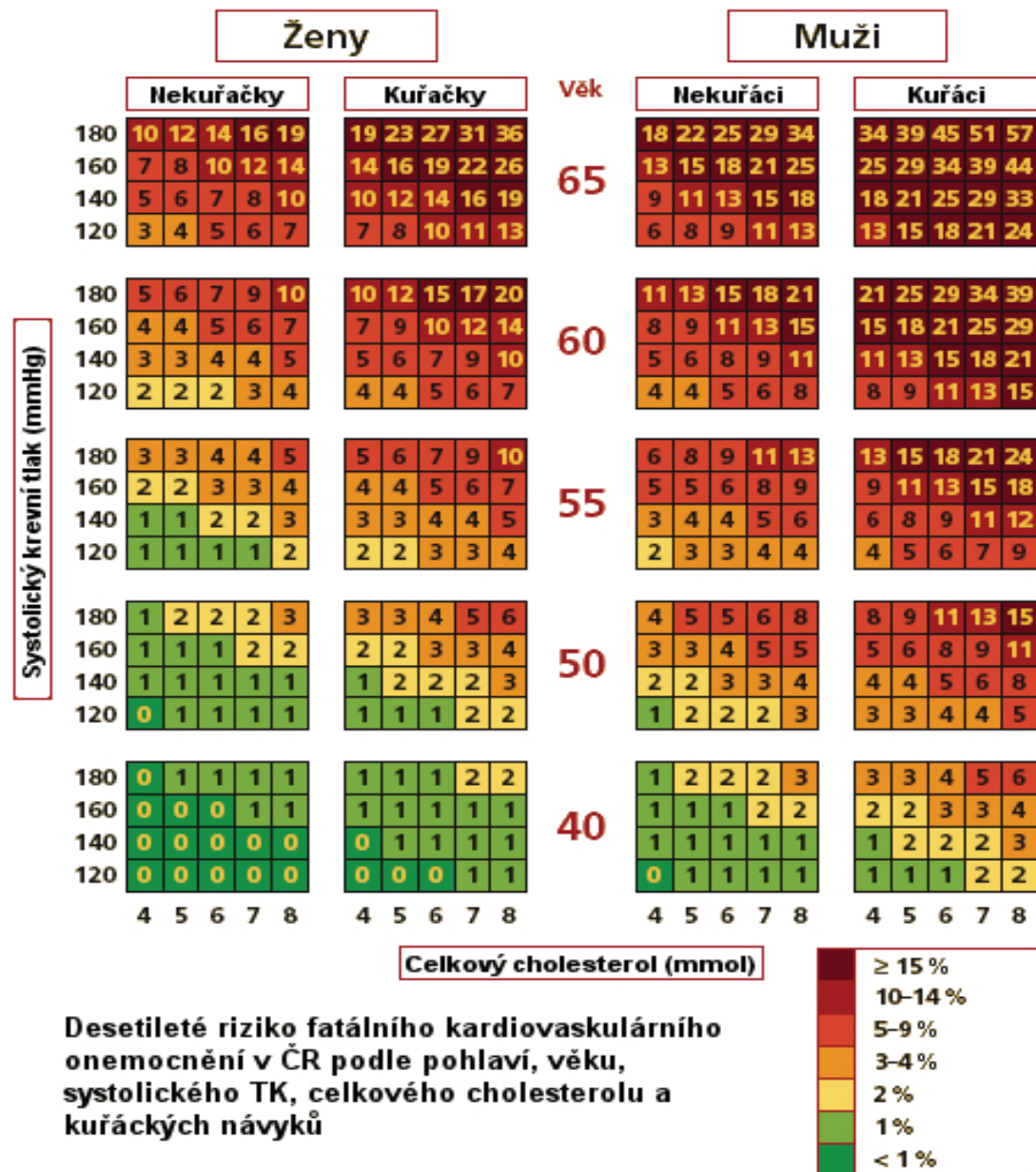
KOUŘENÍ

SYSTOLICKÝ TLAK

CELKOVÝ CHOLESTEROL



Metoda - SCORE



Zdroj:
<http://www.szu.cz/tema/prevence/score>
 Česká kardiologická společnost www.kardio-cz.cz
 Česká společnost pro aterosklerózu www.athero.cz

Farmakologická léčba HLP a DLP

Statiny – lék první volby

Snižují především celkový cholesterol a LDL – cholesterol.

Fibráty

Snižují triglyceridy a zvyšují HDL – cholesterol.

Ezetimib

Snižuje LDL – cholesterol.

Farmakologická léčba HLP a DLP

Kombinace :

statin + fibrát (respektovat NÚ)

statin + ezetimib

Statiny

zástupce	Původ	Vliv na hladiny lipidů/lipoproteinů	Nú	Metabolizace	T 1/2 (h)	Dávkování (mg)	kontraindikace
simvastatin	semi-syntetický	LDL-Ch ↓ 20-60% HDL-Ch ↑ 5-15% Tg ↓ 7-30%	Myopatie, zvýšené AST a ALT	CYP3A4	2–3	5–80	Absolutní: aktivní jaterní onemocnění, gravidita
lovastatin	přírodní			CYP3A4	2–3	10–80	
fluvastatin	syntetický			CYP2C9	0,5	20–80	Relativní: současné užívání léků ovlivňujících, CYP3A4 fertilní věk bez kontraceptiv
atorvastatin	syntetický			CYP3A4	13–16	10–80	
rosuvastatin	syntetický			CYP2C6	20	5–40	

Statiny - mechanismus účinku

inhibice enzymu HMG-CoA reductázy katalyzujícího první krok biosyntézy cholesterolu

zablokováním HMG-CoA reductázy, vznikne nedostatek cholesterolu v játrech pro syntézu žlučových kyselin, což jaterní buňka kompenzuje zejména zvýšenou expresí LDL receptorů, které vychytávají z krve LDL částice

Fibráty

zástupce	mechanismus	NÚ	vyučování	Dávkování (mg)	kontraindikace
fenofibrát	Zvyšují aktivitu lipoproteinové lipázy a blokují lipolýzu intracelulárně.	nauzea, zvracení a kožní vyrážky, myopatie, arytmie	Vylučuje se zejména močí	200-400	jaterní a ledvinová nedostatečnost, děti (věk do 18 let) chronická nebo akutní pankreatitida

Ezetimib

zástupce	mechanismus	NÚ	vylučování	dávkování	kontraindikace
ezetimib	blokuje absorpci cholesterolu v tenkém střevě	zvýšení ALT a AST	metabolizován převážně v tenkém střevě a v játrech cestou konjugace s glukuronidem s následným vyloučením žlučí	10mg obvykle se statinem	těhotenství a kojení, aktivní jaterní onemocnění

Co když běžné přístupy nestačí?

Nová Léčiva

Inhibitory PCSK9

PCSK9 – Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9

Popsány v roce 2003

Inhibitory registrovány v roce 2015

PCSK9 reguluje expresi receptoru pro LDL cholesterol

PCSK9 brání normálnímu průběhu recyklace LDL receptoru

PCSK9

PCSK9 reguluje počet LDL receptorů na povrchu buněk.

Při zvýšené aktivitě PCSK9 počet receptorů klesá a koncentrace LDL cholesterolu stoupá.

Snížením aktivity PCSK9 se naopak koncentrace LDL cholesterolu snižuje.

Osoby s geneticky podmíněným poklesem funkce PCSK9 jsou charakterizovány hypocholesterolemií.

PCSK9

Studie dokumentovaly efekt geneticky podmíněného snížení funkce PCSK9 nejen na sérové koncentrace lipidů, ale také na riziko ischemické choroby srdeční.

Lidé s geneticky podmíněným poklesem funkce PCSK9 mají o 28 % nižší průměrnou hodnotou LDL cholesterolu.

U těchto osob byl zjištěn dramatický pokles rizika vzniku ischemické choroby srdeční o 88 %.

Inhibitory PCSK9

Pochopení zásadní úlohy PCSK9 pro metabolismus LDL receptoru, a tedy i LDL částic, vedly rychle k úvaze o možnosti využití inhibice PCSK9 v léčbě hypercholesterolemie.

Mechanismus účinku - inhibitory PCSK9

Proprotein konvertáza subtilisin/kexin 9 tvoří komplex s LDL receptorem a ten je následně internalizován do cytoplazmy.

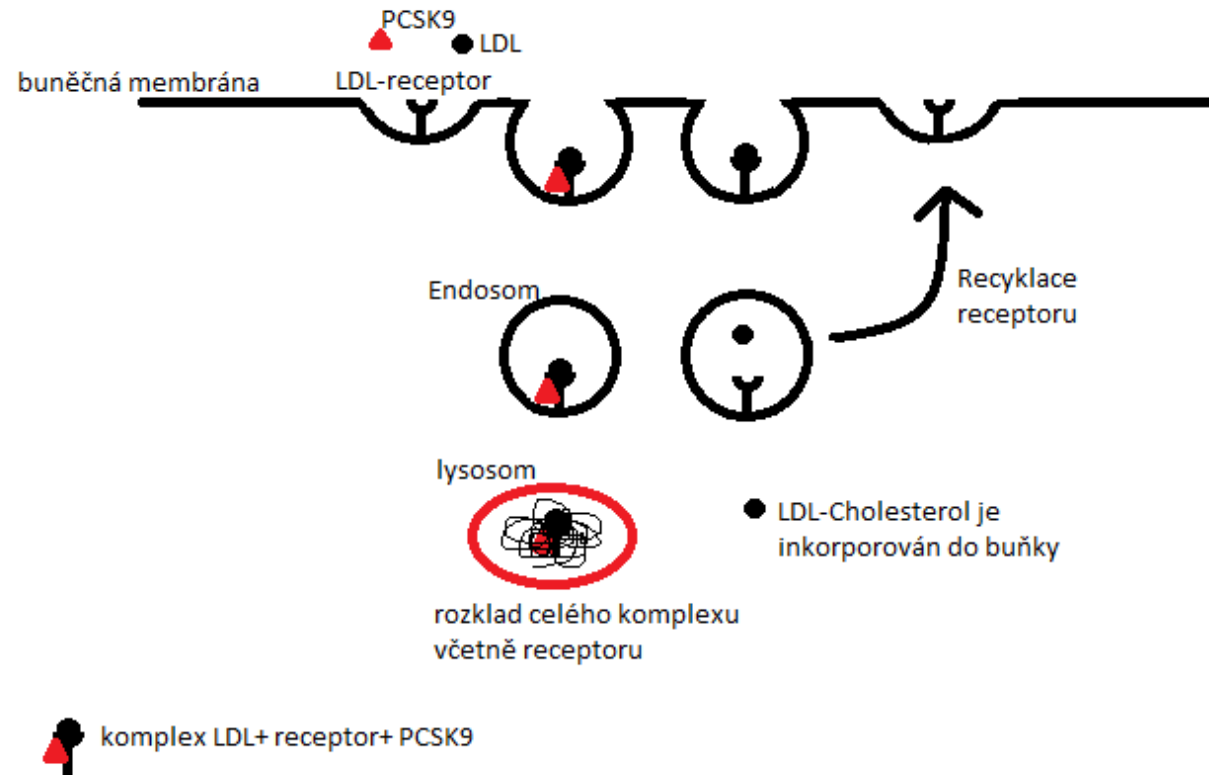
Vazba PCSK9 na LDL receptor znemožní uvolnění LDL částice z receptoru a celý komplex LDL receptor + LDL částice + PCSK9 je následně degradován v lysosomu.

Inhibitory PCSK9 zabrání vzniku komplexu.

Receptor je znovu uvolněn do cytoplazmy a může znovu vychytávat LDL-cholesterol (recyklace receptoru může proběhnout až 150krát).

LDL-cholesterol je inkorporován do buňky.

Mechanismus účinku - inhibitory PCSK9



Inhibitory PCSK9

Inhibice PCSK9 v léčbě pacientů s DLP, HLP a při snižování kardiovaskulárního rizika je největší výzkumný farmaceutický program v současné kardiologii.

Zástupci inhibitorů PCSK9 – alirocumab,
– bococizumab
– evolocumab

Evolocumab

Evolocumab je plně humánní monoklonální imunoglobulin G2.

Je vyráběn pomocí technologie rekombinantní DNA a produkován buňkami ovarií čínských křečků.

Evolocumab se s vysokou afinitou váže k doméně LDL receptoru pro PCSK9.

Evolocumab

Terapeutické indikace

- **Hypercholesterolemie a smíšená dyslipidemie**
 - indikován u dospělých pacientů s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo smíšenou dyslipidemií jako přídavek k dietě:
 - V kombinaci se statinem nebo statinem a s dalšími hypolipidemiky u pacientů, u kterých není dosaženo cílových hladin LDL s C maximální tolerovanou dávkou statinu
 - V monoterapii nebo v kombinaci s dalšími hypolipidemiky u pacientů, kteří netolerují statin nebo u kterých je statin kontraindikován.
- **Homozygotní familiární hypercholesterolemie**
 - indikován u dospělých a dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších s homozygotní familiární hypercholesterolemií v kombinaci s dalšími hypolipidemiky.

Evolocumab

Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.

Evolocumab

Interakce

- V klinických studiích byla hodnocena farmakokinetická interakce mezi statiny a evolokumabem. U pacientů, kterým byly současně podávány statiny, byl pozorován přibližně 20% vzestup clearance evolokumabu. Zvýšení clearance je zčásti zprostředkováno statiny způsobeným zvýšením koncentrace PCSK9, jenž nemá záporný vliv na farmakodynamický účinek evolokumabu na lipidy. Při použití kombinace statinu a evolocumabu není nutná úprava dávky statinu.
- Nebyly provedeny studie farmakokinetických a farmakodynamických interakcí mezi evolocumabem a jinými hypolipidemiky než statiny a ezetimib.

Alirocumab

Terapeutické indikace

je indikován k léčbě dospělých pacientů s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo se smíšenou dyslipidemií jako doplněk k dietním opatřením:

-v kombinaci se statinem nebo se statinem a jinou hypolipidemickou léčbou u pacientů, u kterých nelze dosáhnout cílových hodnot LDL cholesterolu maximální tolerovanou dávkou statinů

-samostatně nebo v kombinaci s jinou hypolipidemickou léčbou u pacientů, kteří netolerují statiny nebo u kterých je podávání statinů kontraindikováno.

Alirocumab

Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku

Alirocumab

Interakce

- Vliv alirokumabu na jiné léčivé přípravky
 - Vzhledem k tomu, že je alirokumab biologický léčivý přípravek, nepředpokládá se jeho farmakokinetický vliv na jiné léčivé přípravky a na izoenzymy cytochromu P450.
- Vliv jiných léčivých přípravků na alirokumab
 - Je známo, že statiny a jiná hypolipidemická terapie zvyšují produkci PCSK9, proteinu, na který cílí alirokumab. To vede ke zvýšení clearance touto cestou a ke snížení systémové expozice alirokumabu. Ve srovnání s monoterapií alirokumabem je expozice alirokumabu asi o 40 % nižší při současném užívání se statiny, o 15 % nižší při současném užívání s ezetimibem a o 35 % nižší při současném užívání s fenofibrátem. Avšak efekt na snížení LDL cholesterolu je v průběhu dávkovacího intervalu, kdy je alirokumab podáván jednou za 2 týdny, zachován.

Aplikační cesta

- Podávají se subkutánně inj.

Evolocumab v ČR dostupné jako Repatha

1x měsíčně 420mg, nebo 2x měsíčně 140mg

Alirocumab v ČR dostupné jako Praluent

2x měsíčně 75-150mg

Bococizumab v ČR nedostupné (2018)

2x měsíčně 75-150mg

Závěr

Se zvyšujícím se počet indikací pro léčbu statinů, narůstá počet pacientů neschopných je tolerovat nebo jejich dávku, která by dostačovala k dosažení léčebných cílů.

Pro tyto pacienty jsou nové léčiva možnou spásou.

Inhibitory PCSK9 sníží koncentrace LDL o 50-60%,
TGL 8-20%, celkový CHOL o 25-40% a zvýší HDL o 5-9%