

LÉČBA DYSLIPOPROTEINEMIÍ NA PODKLADĚ VÝVOJE POZNATKŮ O METABOLISMU CHOLESTEROLU

Michal Vrablík

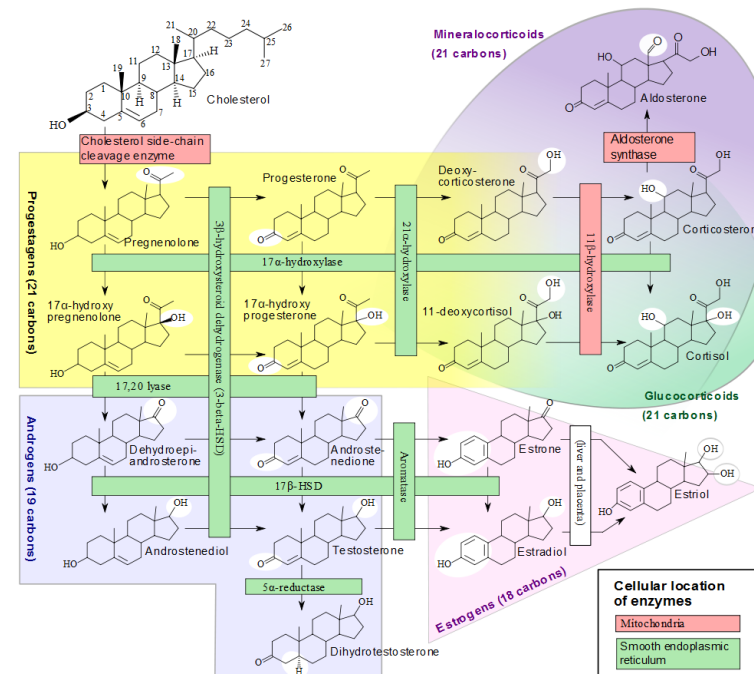
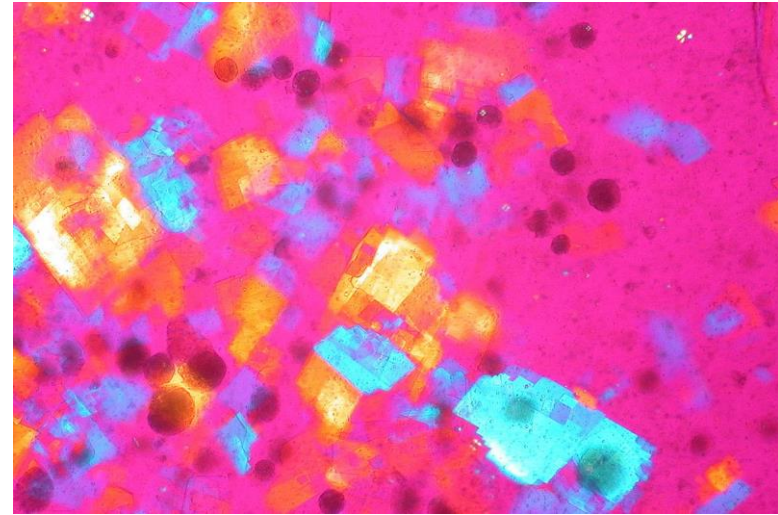
Centrum preventivní kardiologie
3. interní klinika 1. LF UK a VFN

Praha

XXVII. NTPA, Bratislava, 14. 2. 2019

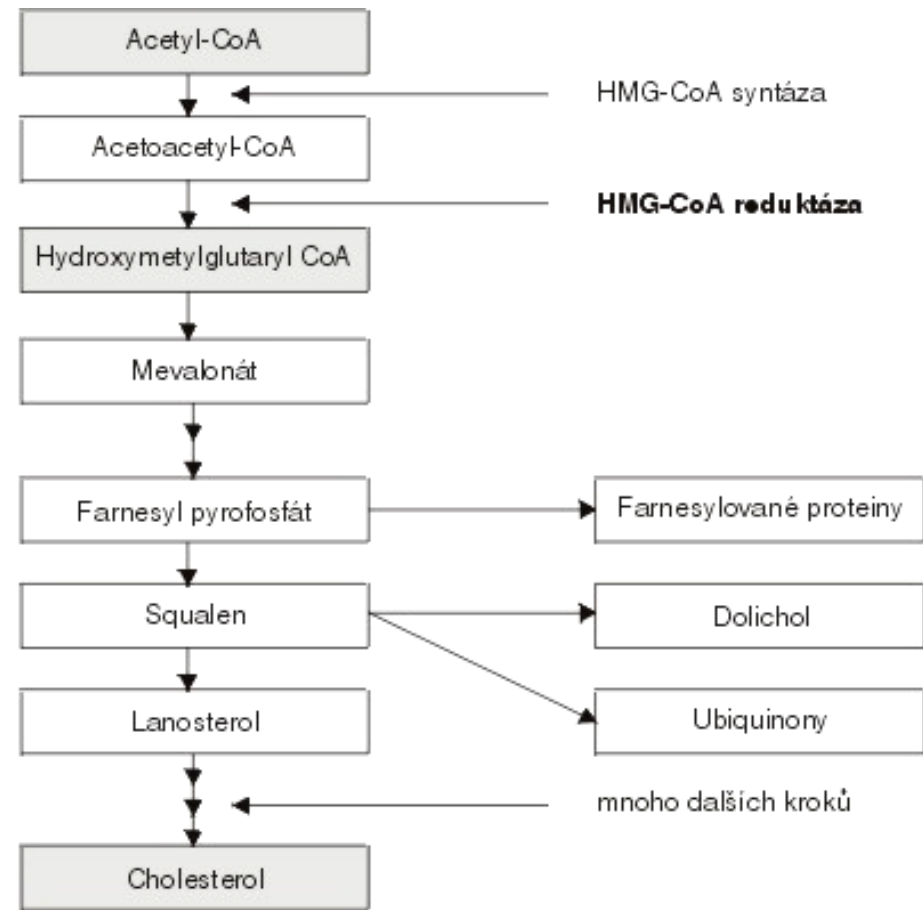
Cholesterol: pro život opravdu důležitá látka

- Stabilizace a permeabilita buněčných membrán – vč. organelových
- Syntéza žlučových kyselin
- Prekurzor vitamínu D
- Prekurzor steroidních hormonů



Cholesterol: syntetizován ve všech jaderných buňkách organismu

- Náročný mnohastupňový proces
- Nejvíce
 - hepatocyt
 - střevo
 - nadledvina
 - ovarium
- Zpětnovazebná regulace
- CNS zcela nezávislý
 - Všechn cholesterol syntetizován de-novo

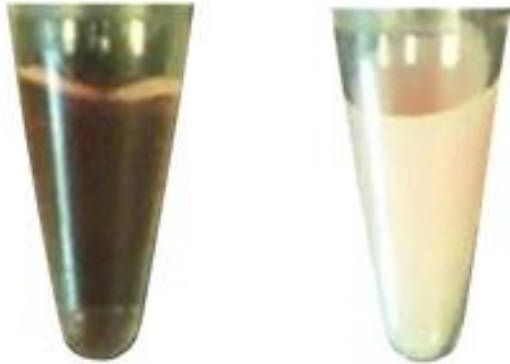


Kde cholesterol nepotřebujeme?

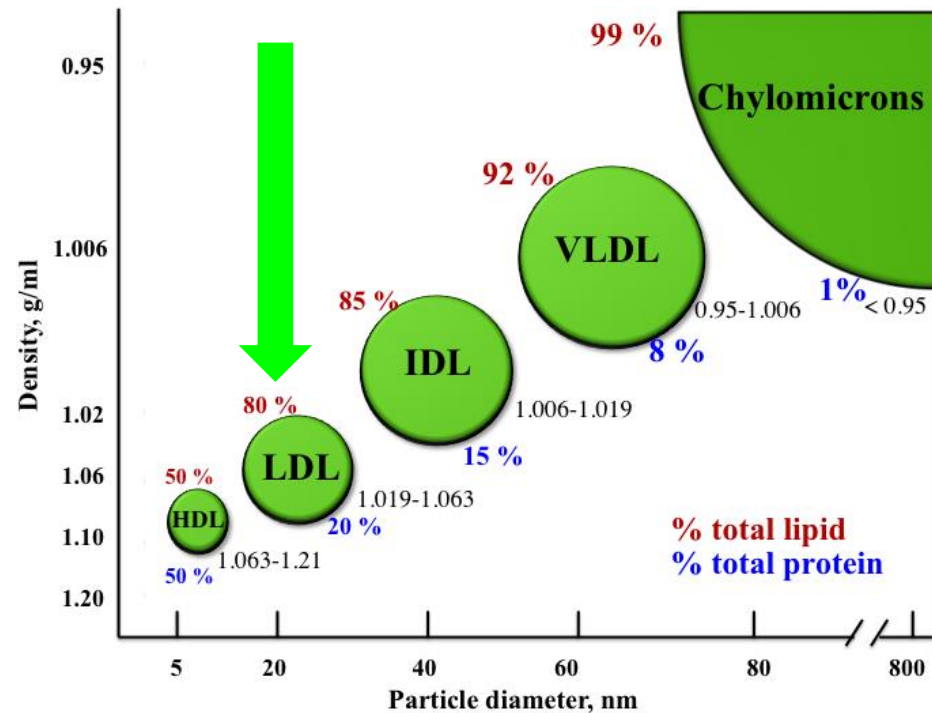


Zdroj: google

A cholesterol v krvi?

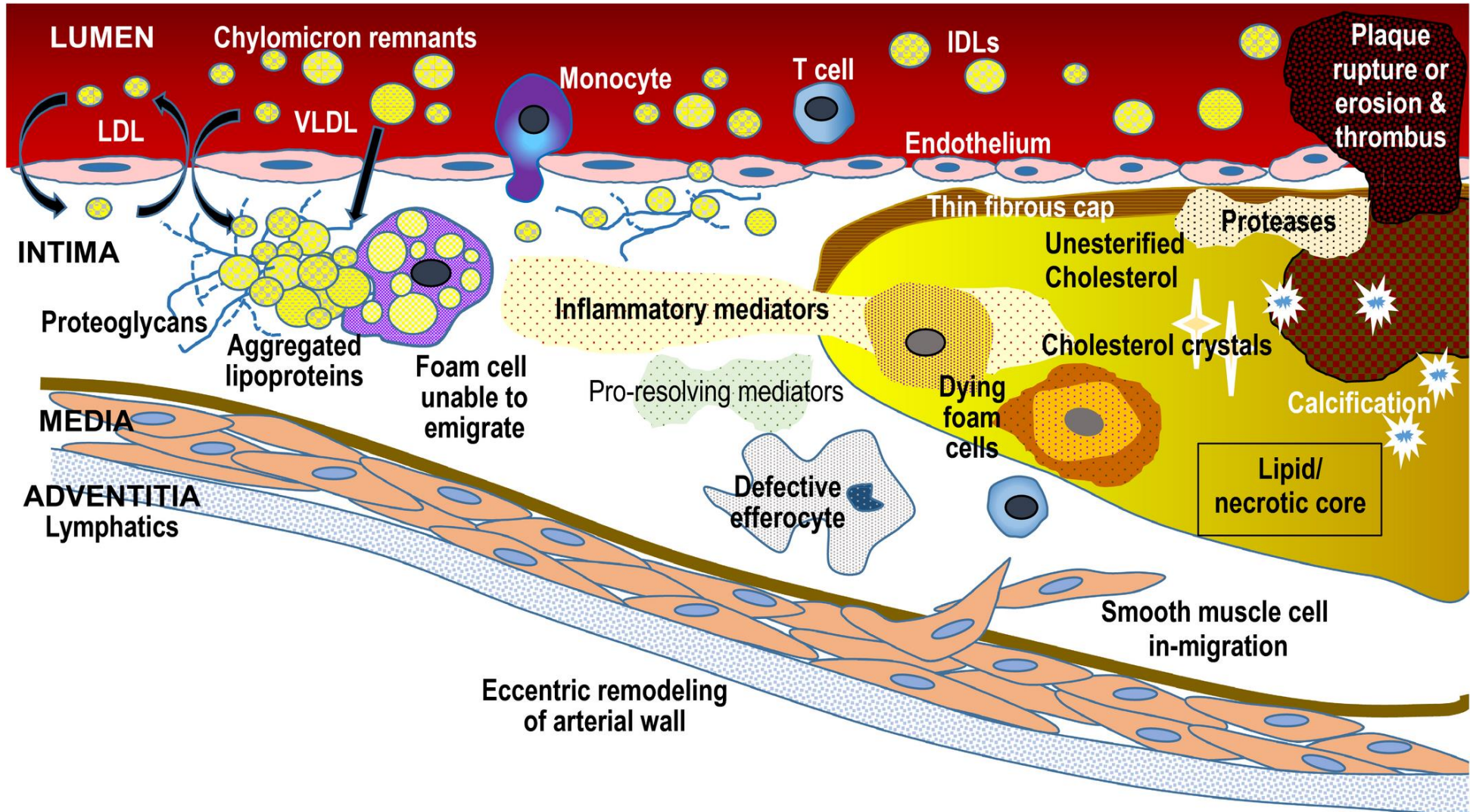


At left is a normal plasma sample, and at right is a plasma sample with a milky appearance (lipemia) due to chylomicronemia

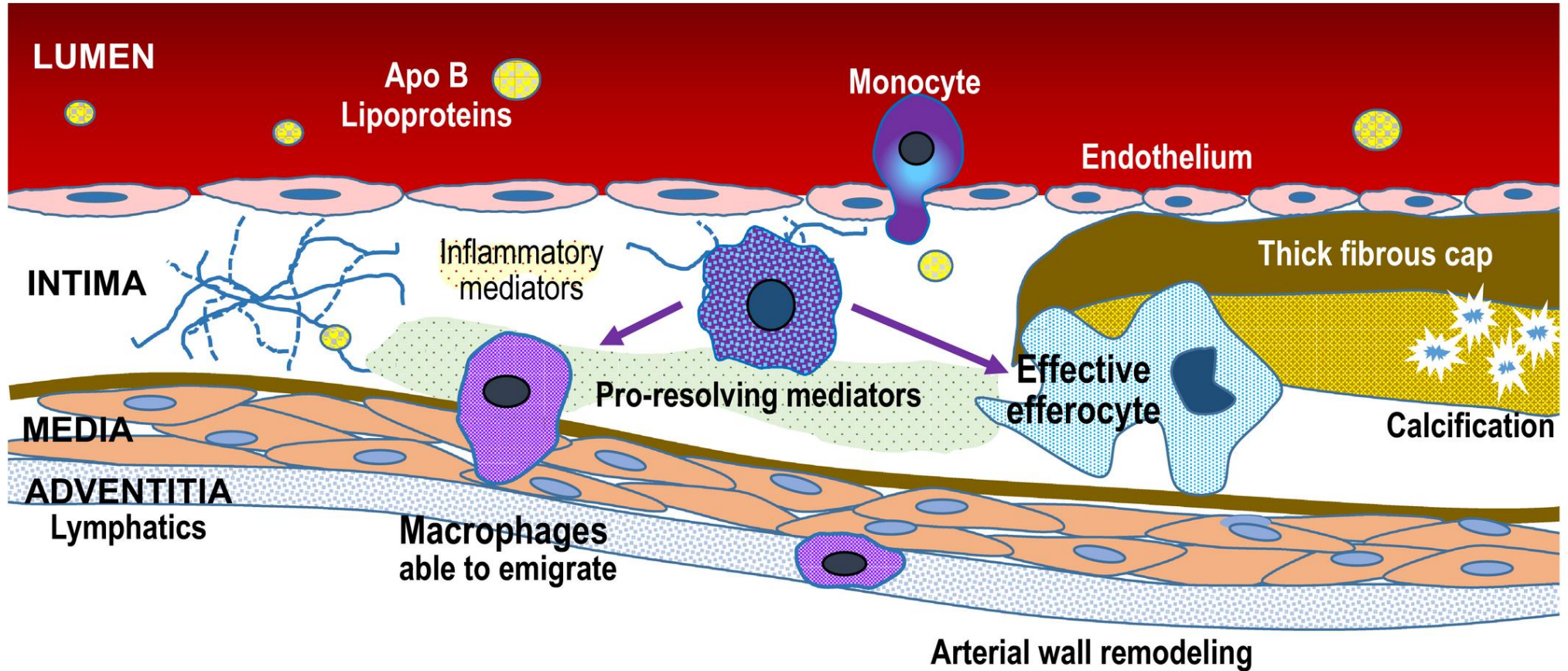


Běžně skoro není vidět, ale někdy...

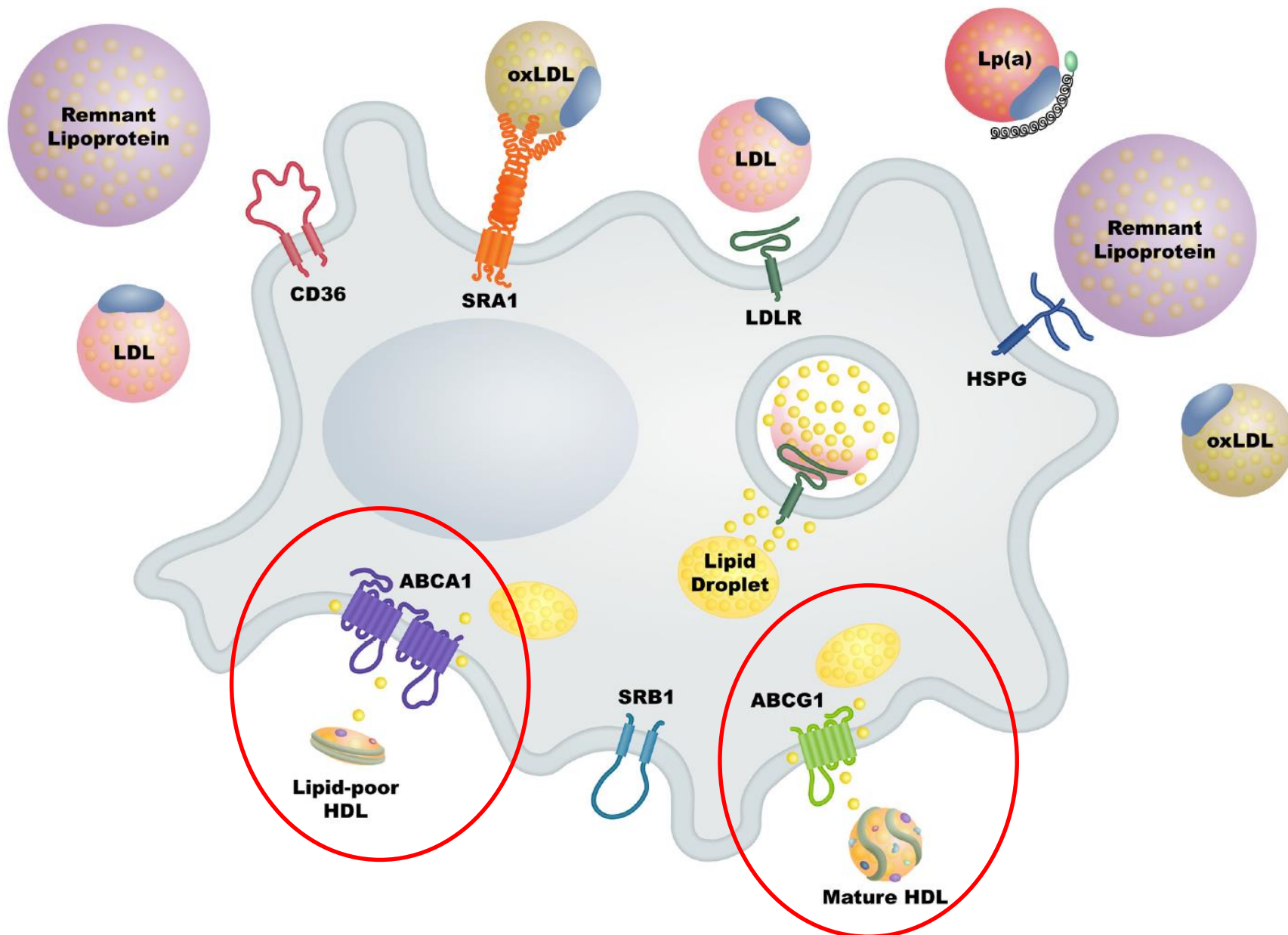
Zásadní je retence lipoproteinů v subendoteliálním prostoru



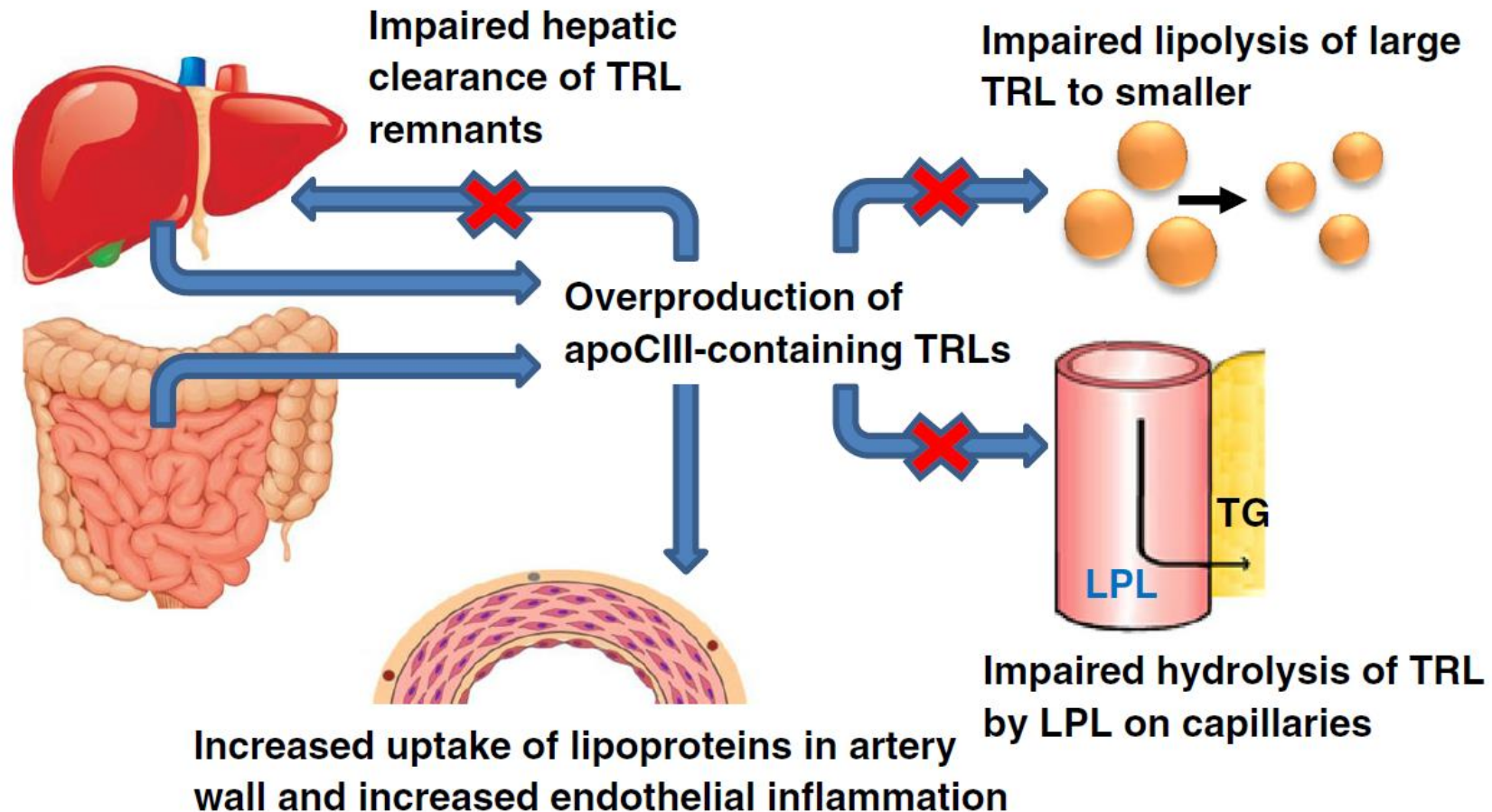
...která je (někdy) vratná, když lipoproteiny zmizí...



...ale musí zmizet (skoro) úplně, protože...

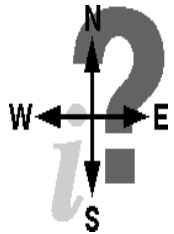


...ale musí zmizet (skoro) úplně, protože...



Etiopatogenetická klasifikace rizikových faktorů aterosklerózy

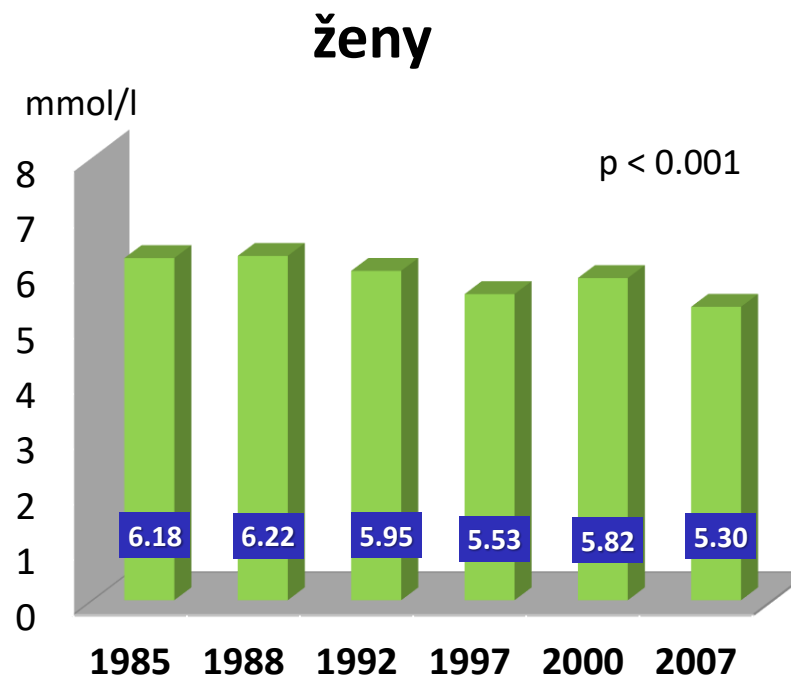
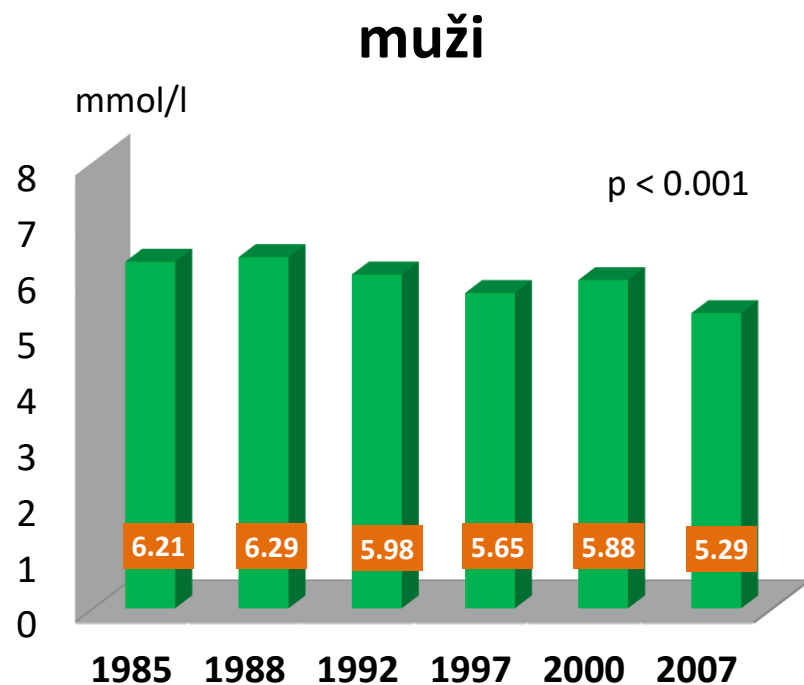
Epidemiologický rizikový faktor aterosklerózy	Patofyziologická reklasifikace	Důkazy z klinických intervenčních nebo genetických studií
Zvýšená koncentrace celkového, LDL-, non-HDL- nebo remnantního cholesterolu	Kauzální	LDL-cholesterol má důkazy ze statinových i nestatinových studií i MRS, ostatní z MRS
Kouření cigaret		Exacerbátor U kuřáků s celoživotně nízkým LDL-C v důsledku genetických vloh je riziko AS příhod nízké
Diabetes mellitus		Exacerbátor Obdobně: diabetici geneticky disponovaní s velmi nízkou hladinou LDL-C mají nízké riziko AS příhod
Arteriální hypertenze		Exacerbátor Obdobně. Těžká hypertenze je příčinou vaskulárních příhod i při nízkých hladinách LDL-C, ale nejde o AS příhody.
Mužské pohlaví (věk)		Exacerbátor Osoby s geneticky celoživotně nízkým LDL-C nerozvíjejí AS komplikace ani ve vysokém věku.
Nízké koncentrace HDL-C		Exacerbátor nebo doprovodný faktor Žádný benefit zvyšování HDL-C v klinických studiích; MRS rovněž neprokázaly benefit
Infekce Ch. pneumoniae		Doprovodný faktor Kauzalita vyloučena v klinických studiích s ATB
Zvýšení homocysteinu		Doprovodný faktor Kauzalita vyloučena v klinických studiích se snižováním homocysteinu



Kdy je
cholesterol
vysoký ?

Vývoj koncentrace celkového cholesterolu v ČR

Stále jsme příliš vysoko,
ale „normální“ hladina T-C se snížila o 1mmol/l !



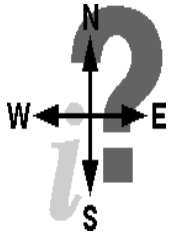


Jakou koncentraci LDL-C byste pro sebe za optimální považovali vy?

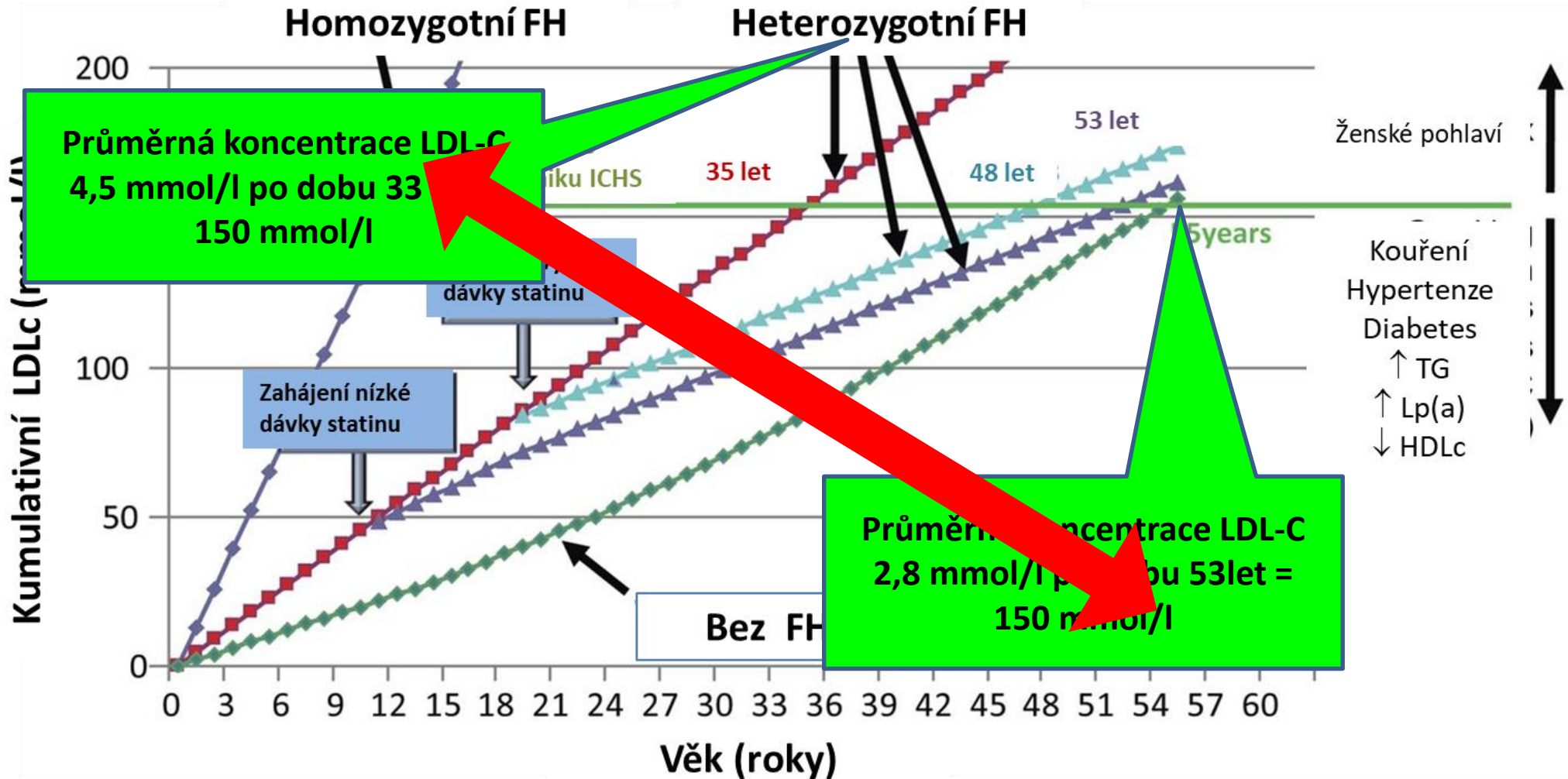
1. 2,0 - 3,0 mmol/l
2. 1,0 - 2,0 mmol/l
3. 0,5 - 1,0 mmol/l
4. 0,0 - 0,5 mmol/l



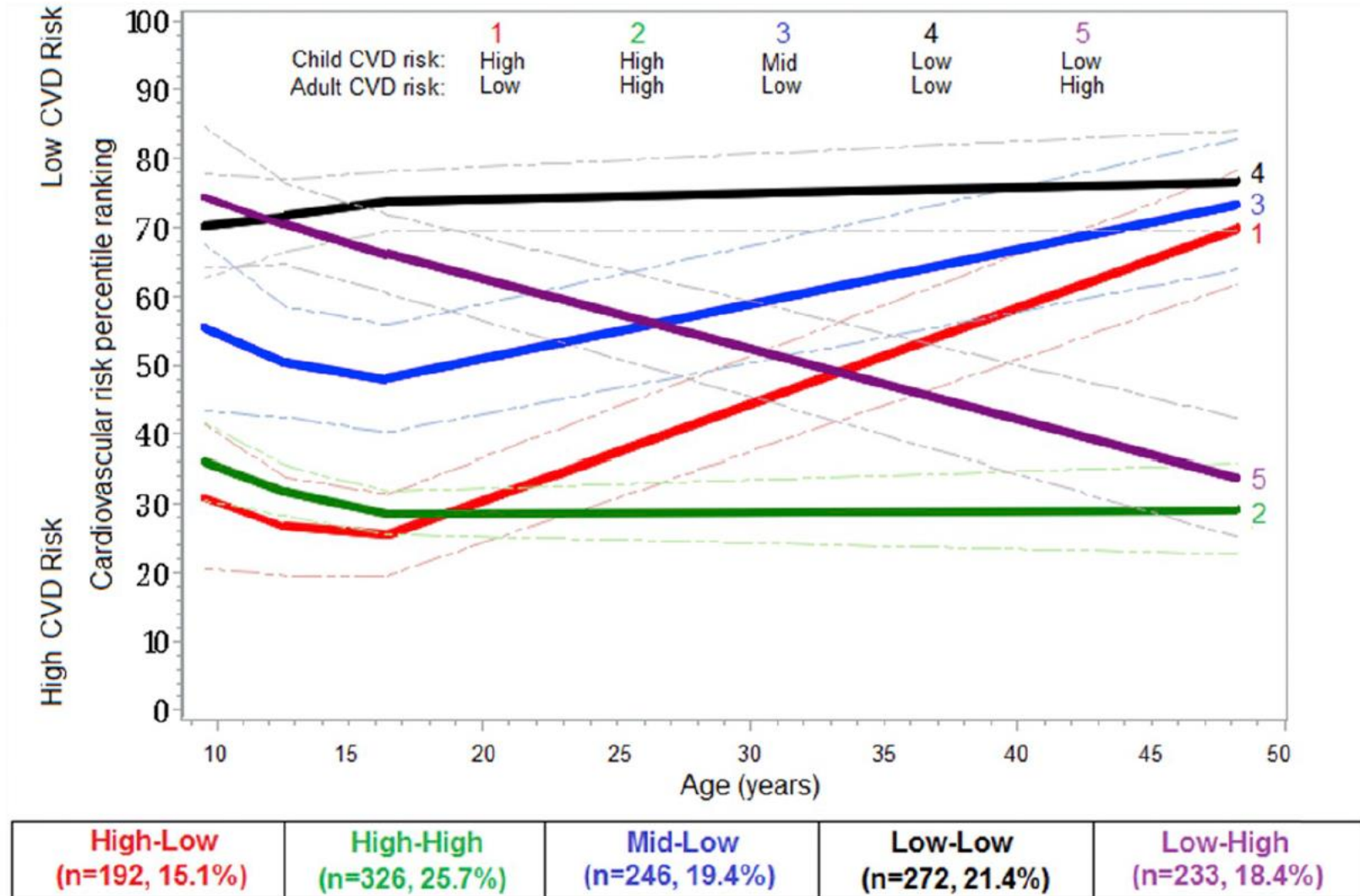
Proč se
cholesterolem
v nízkém věku
zabývat ?

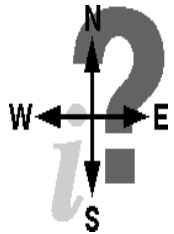


Pokročilá ateroskleróza vzniká, když celková expozice cévní stěny LDL-C dosáhne 150 mmol/l



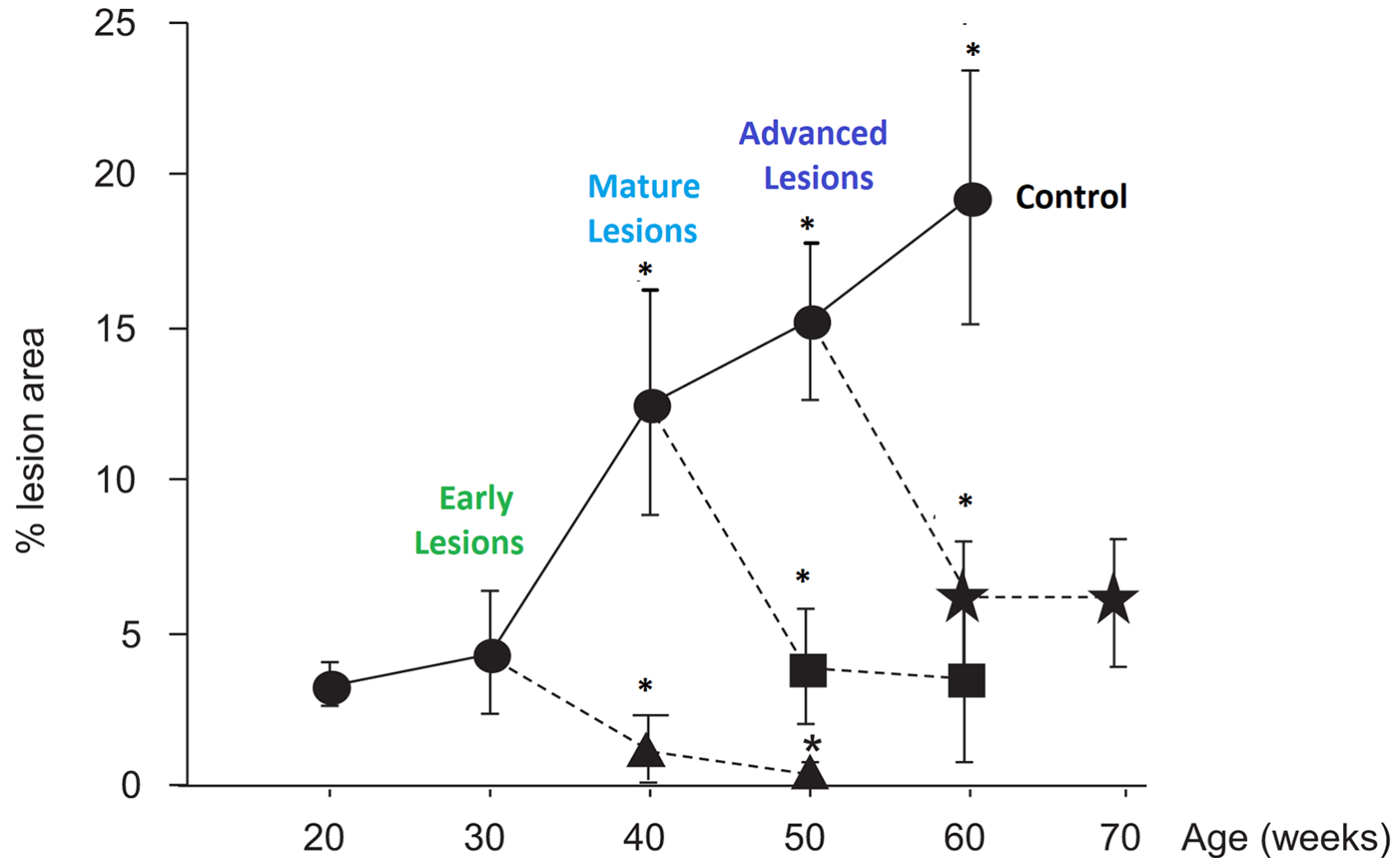
Stejná matematika platí i pro non-FH populaci



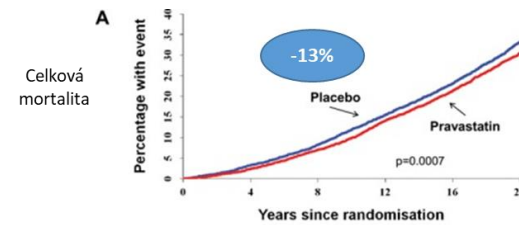
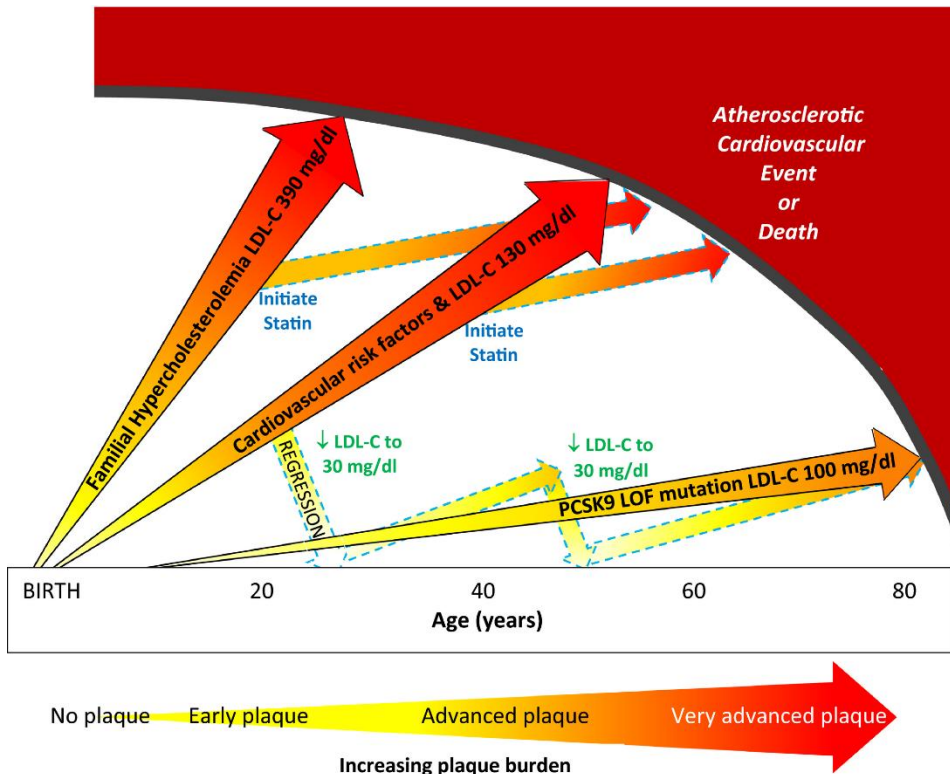


Nová paradigmata pro eradikaci aterosklerózy léčbou DLP

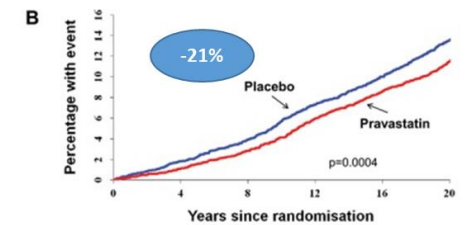
Experimentální ateroskleróza je plně reverzibilní v časných fázích



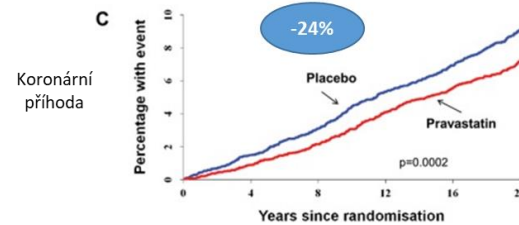
Nový léčebný přístup: intermitentní podávání hypolipidemik od 2. dekády



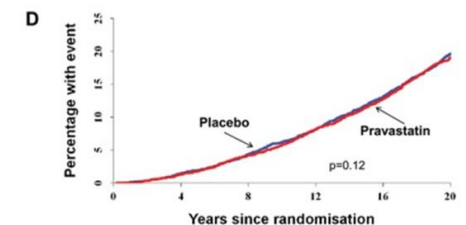
Numbers at risk:	3293	3185	3021	2785	2501	2203
Placebo	3293	3185	3021	2785	2501	2203
Pravastatin	3302	3223	3069	2838	2598	2295



Numbers at risk:	3293	3185	3021	2785	2501	2203
Placebo	3293	3185	3021	2785	2501	2203
Pravastatin	3302	3223	3069	2838	2598	2295



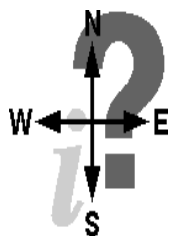
Numbers at risk:	3293	3185	3021	2785	2501	2203
Placebo	3293	3185	3021	2785	2501	2203
Pravastatin	3302	3223	3069	2838	2598	2295



Numbers at risk:	3293	3185	3021	2785	2501	2203
Placebo	3293	3185	3021	2785	2501	2203
Pravastatin	3302	3223	3069	2838	2598	2295



Jak tedy léčit DLP v roce 2019 ?



Genové HMGCoA a CETP skóre

358 205 účastníků 77 studií (76 061 KV příhod)

Group	Δ HDL-C (95% CI)	Δ LDL-C (95% CI)	Δ apoB (95% CI)	OR _{MVE} (95%CI)
-------	----------------------------	----------------------------	---------------------------	---------------------------

Klinický benefit záleží na způsobu snížení LDL-c

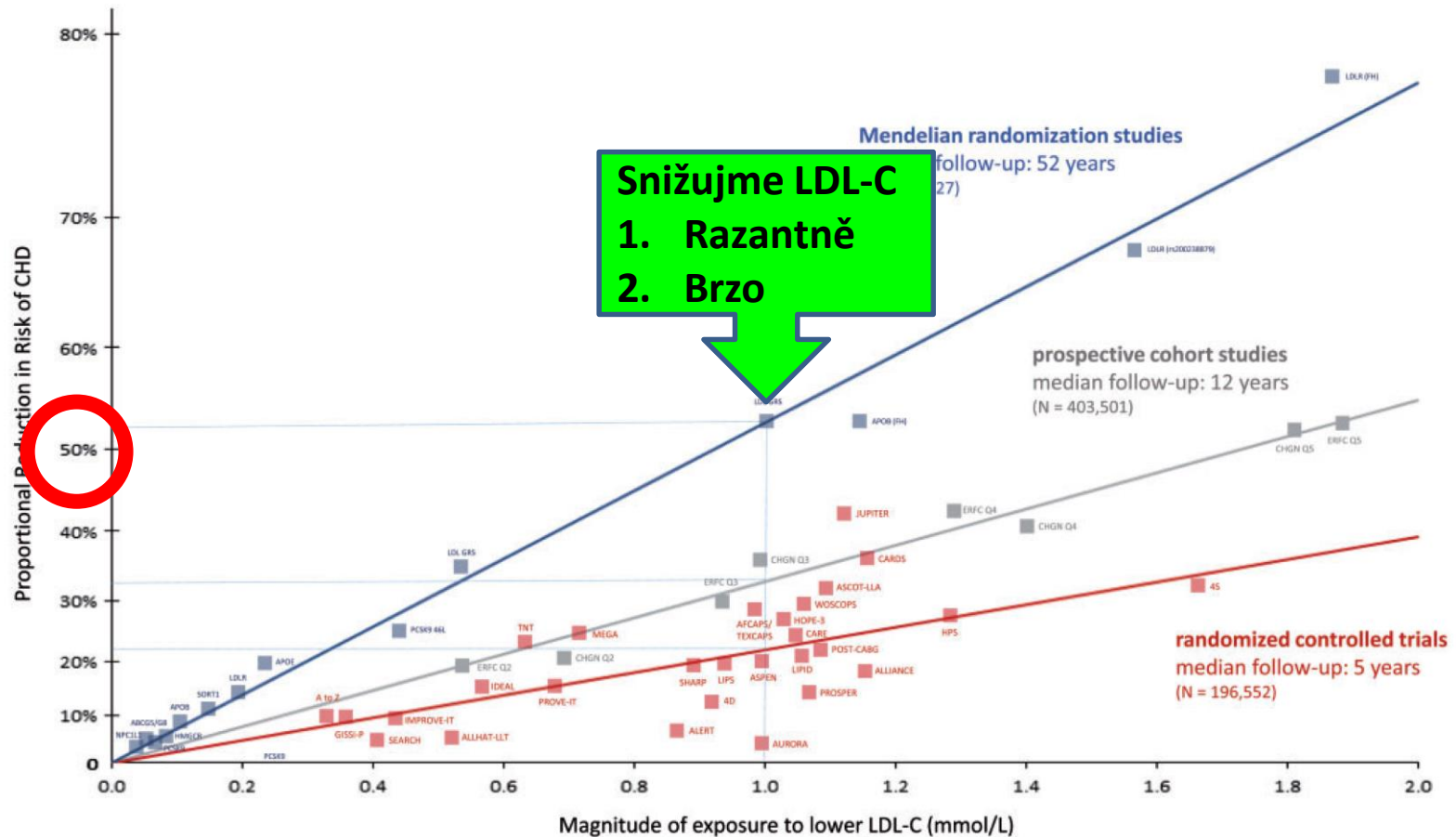
- Terapie snižující **počet částic LDL** (statiny, ezetimib, PCSK9 inhibitory) snižují cévní riziko proporčně k dosažené změně **LDL-c** (nebo apoB)
- Terapie **snižující LDL-c** ale bez proporčního snížení počtu LDL partikulí (kombinace statinu a CETP inhibitoru) snižují riziko proporčně k poklesu **apoB**, což může být významně méně, než při hodnocení poklesu LDL-c

Odds Ratio

Nízký cholesterol dlouhodobě (celoživotně) = nejnižší riziko

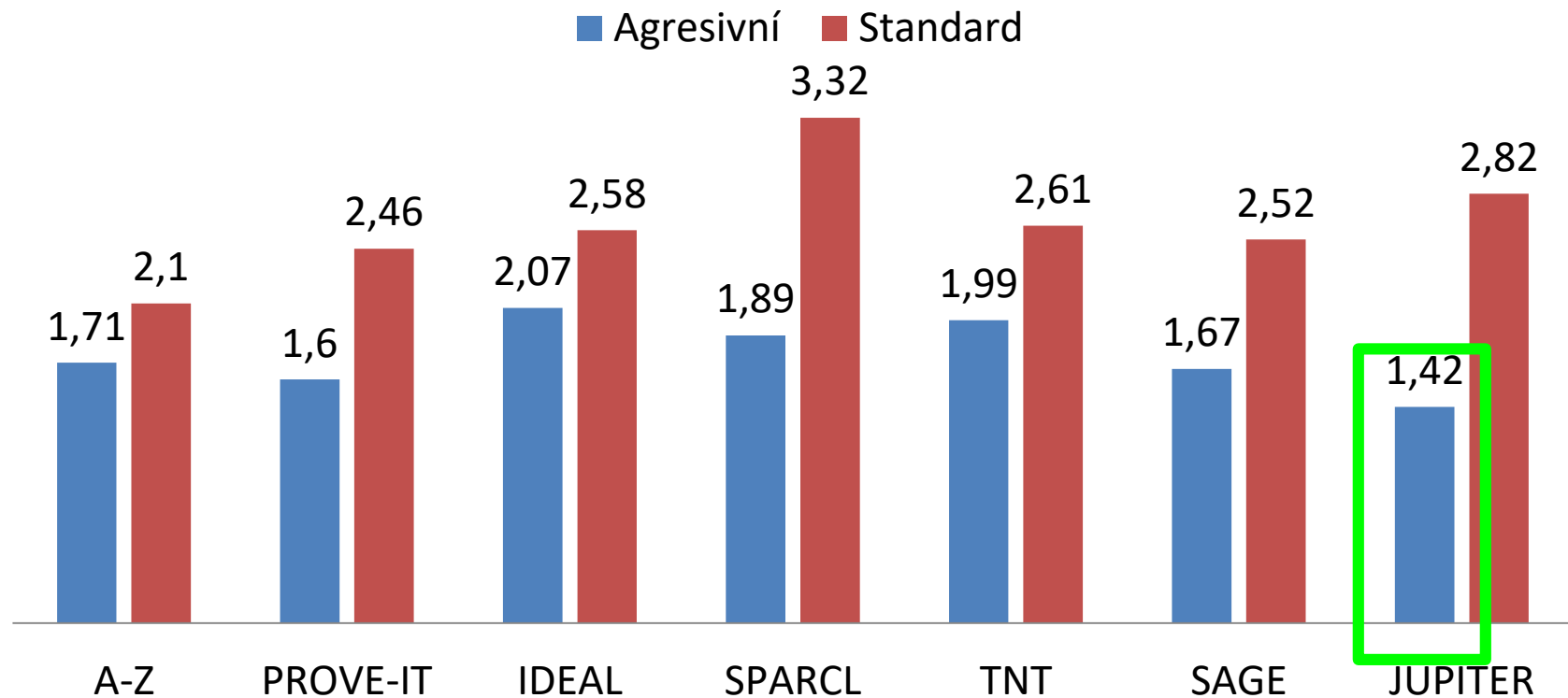
EAS konsenzus: LDL kauzální příčinou AS KVO

200 studií, více než 2 miliony účastníků, 150 000 KV příhod, 20 milionů osobo-let



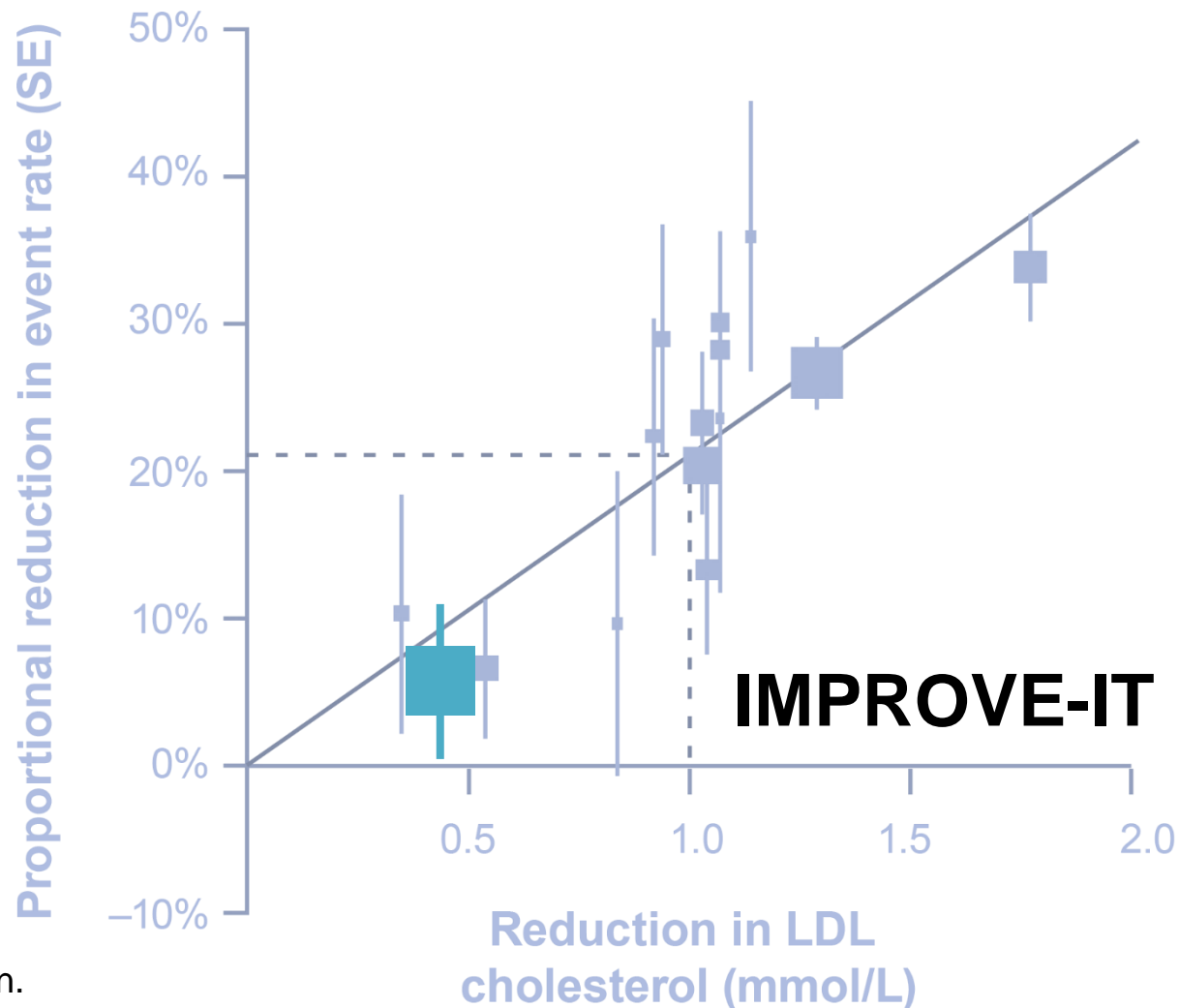
Intenzivní léčba statinem nadále základní (redukce LDL-C o 50 %)

Koncentrace LDL-c na konci studie podle léčebného ramene
ve studiích s intenzivní statinovou léčbou (mmol/l)



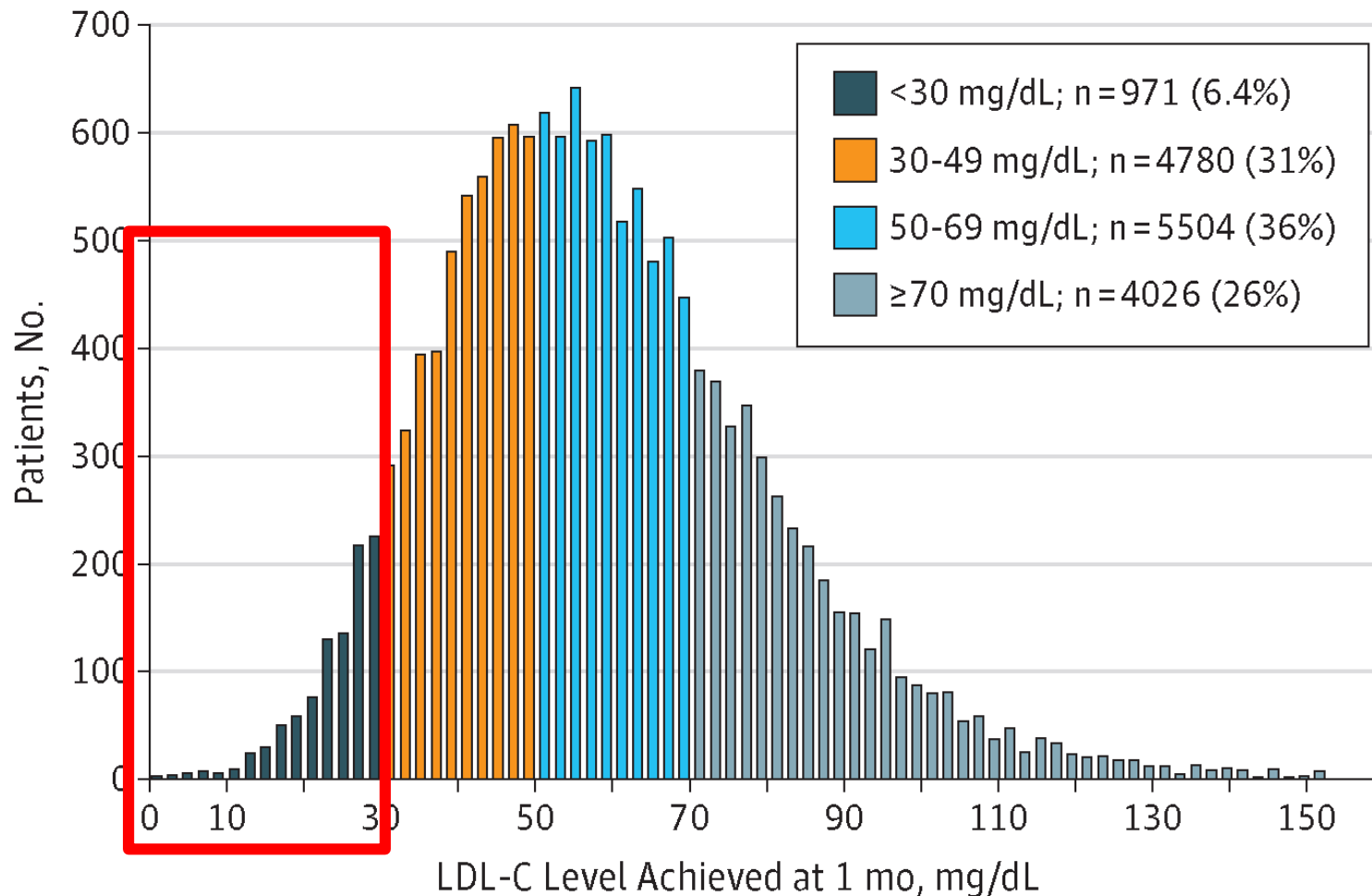
Ezetimib přidává dalších 20 % redukce LDL-C

Benefit statinů a ezetimibu ve srovnání



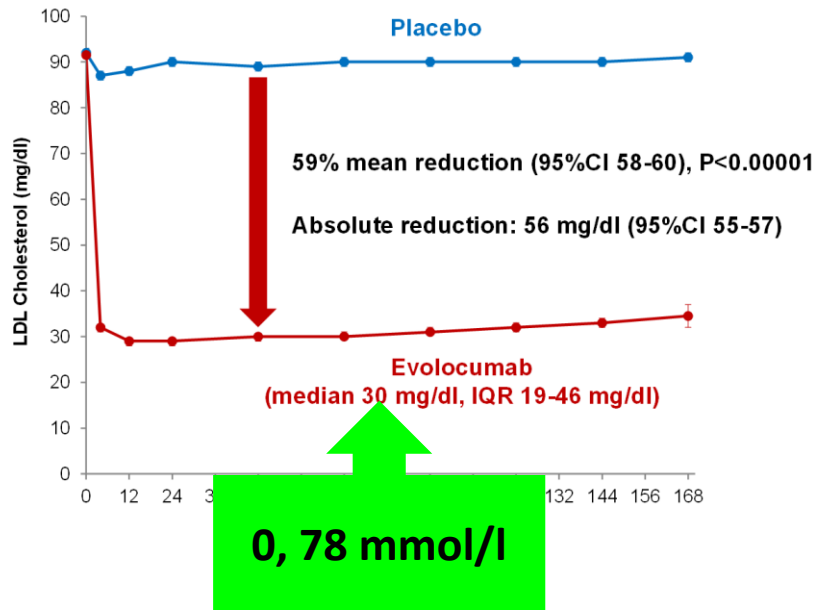
CTT Collaboration.
Lancet 2005; 366:1267-78;
Lancet 2010;376:1670-81.

Statin + ezetimib : velmi nízké hladiny LDL-C (< 0, 8 mmol/L) u 6, 4 % účastníků studie IMPROVE-IT

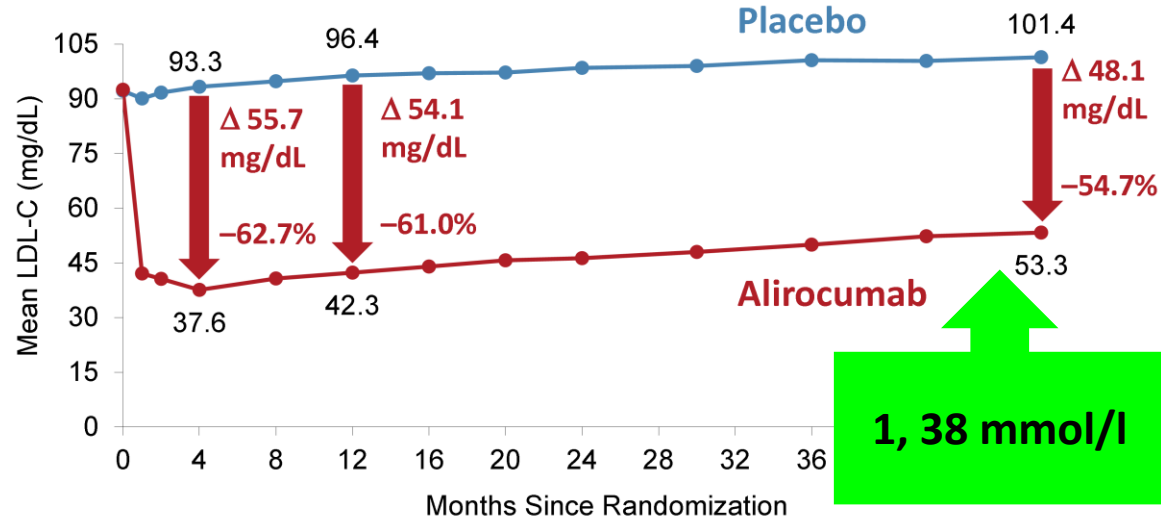


LDL Cholesterol: kombinace statin +/- eze + PCSK9 i

FOURIER

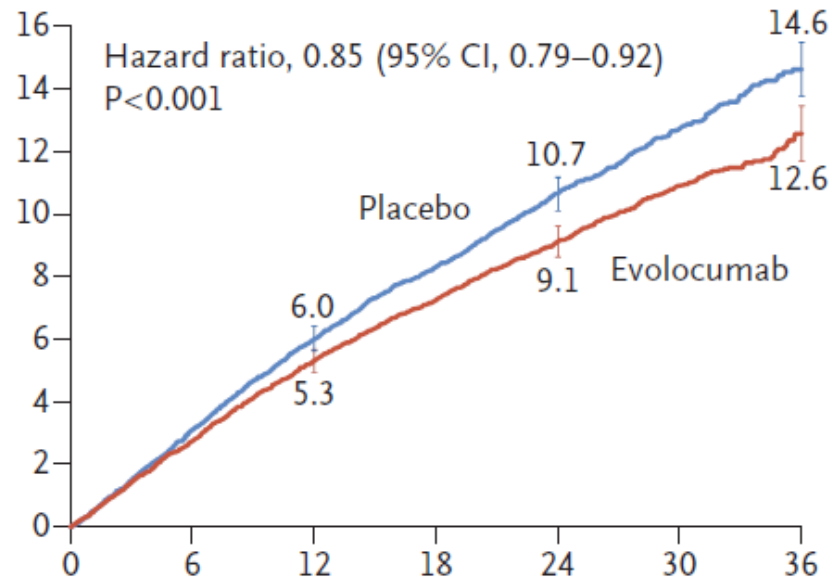


ODYSSEY Outcomes

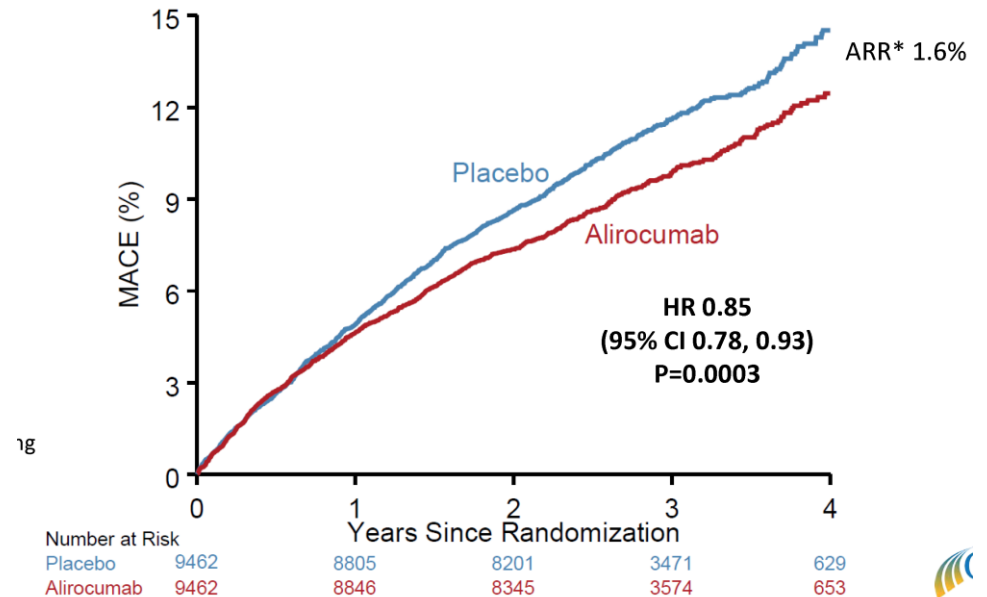


Primární endpoint: kumulativní incidence velkých příhod

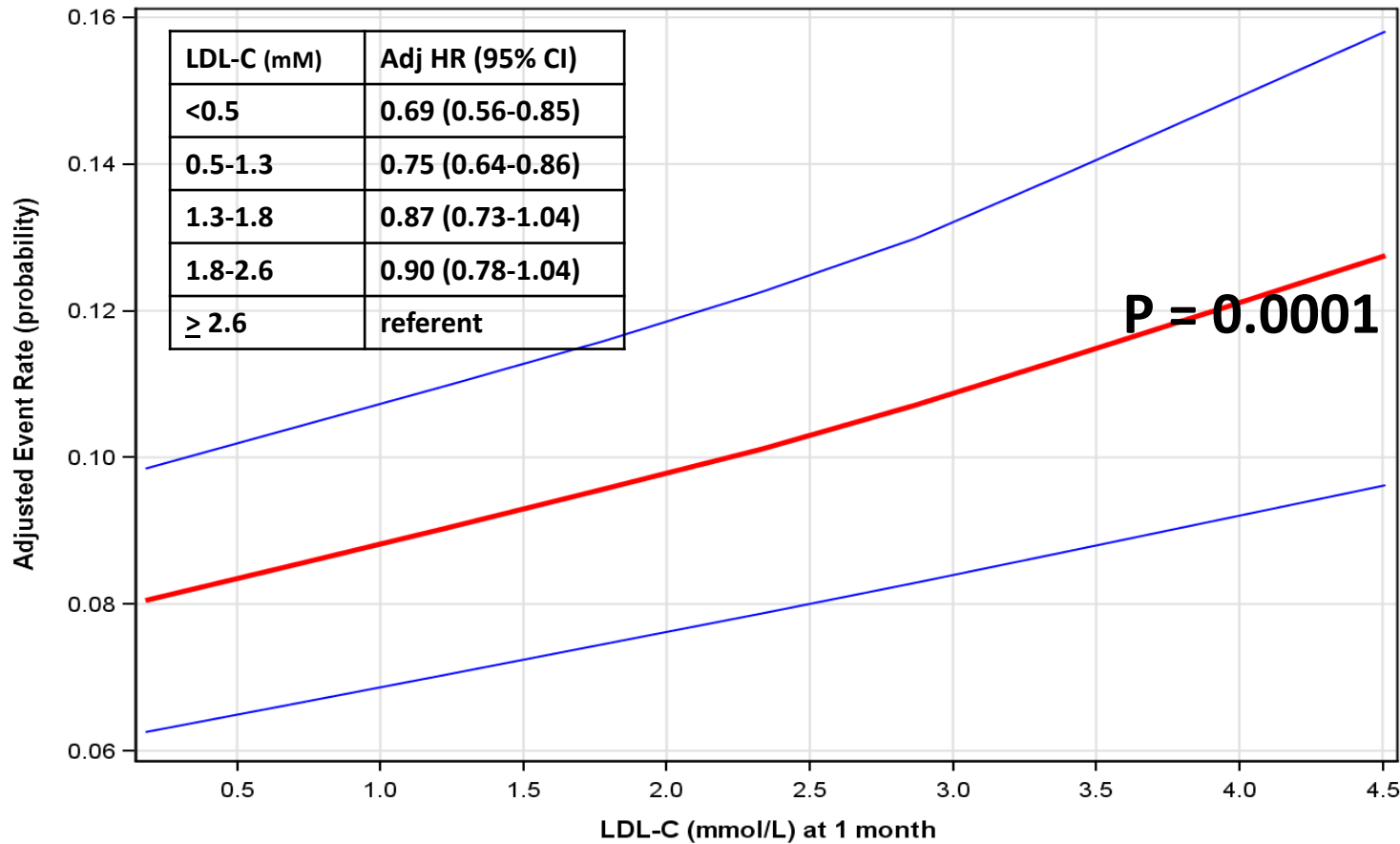
FOURIER



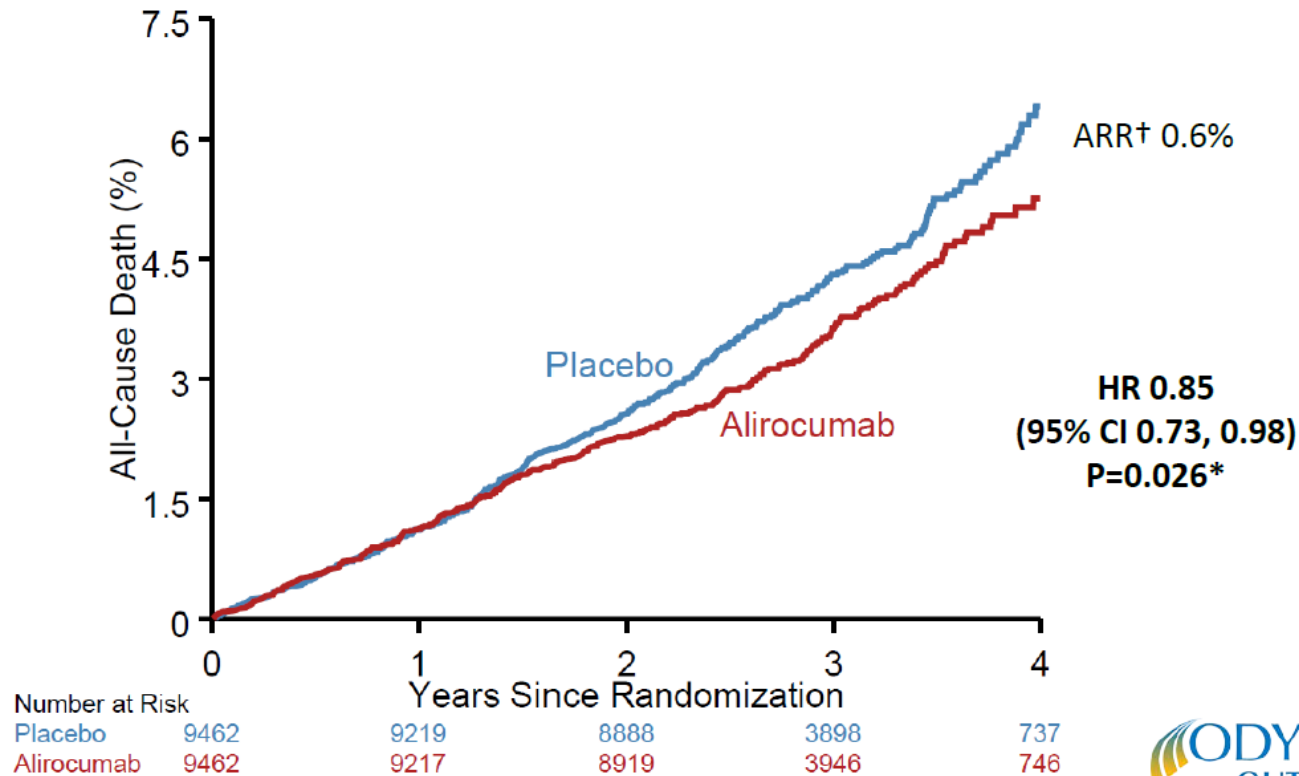
ODYSSEY (MACE)



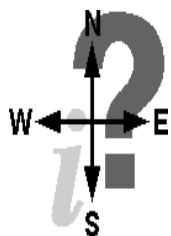
LDL-C 0, 0 – 0, 5 mmol/l... Temná budoucnost Makropulos



LDL-C 0, 0 – 0, 5 mmol/l... Temná budoucnost Makropulos

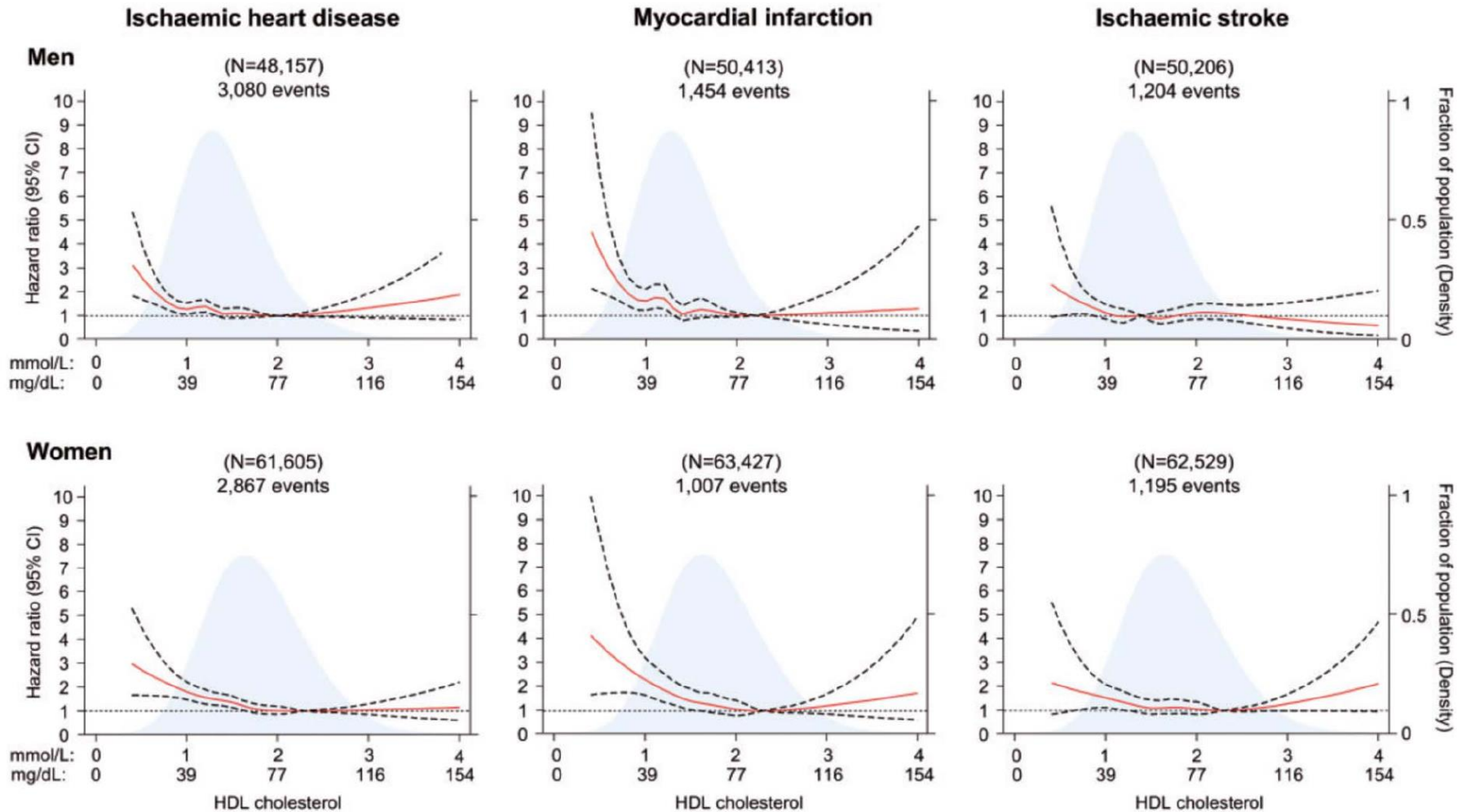


ODYSSEY
OUTCOMES

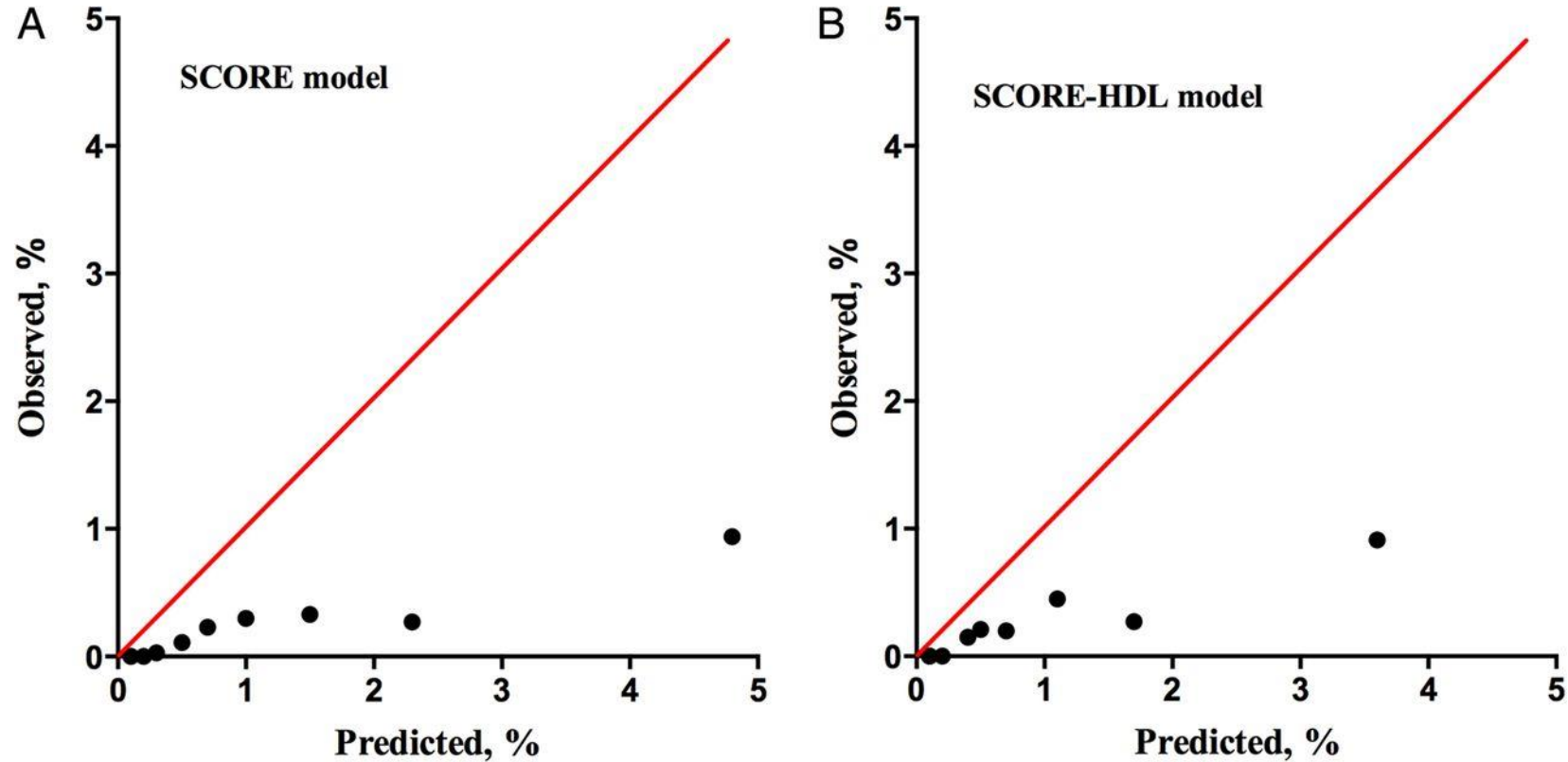


Jaké
koncentrace
HDL-C si
máme přát ?

HDL- cholesterol a KV riziko



Přidání HDL-c nezlepšuje prediktivní hodnotu SCORE



Martin B. Mortensen et al. Eur Heart J 2015;36:2446-2453

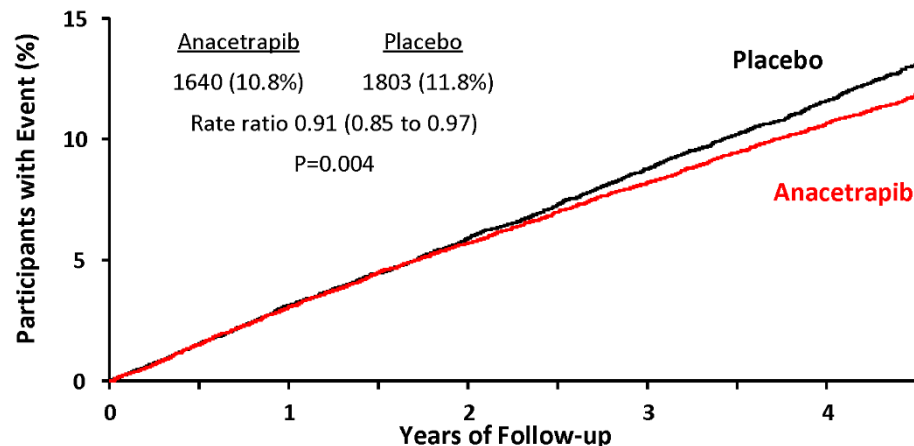
Kolik chceme mít HDL-cholesterolu (a jakou aktivitu CETP si přejeme) ?

Inhibitory CETP: Anacetrapib ve studii REVEAL

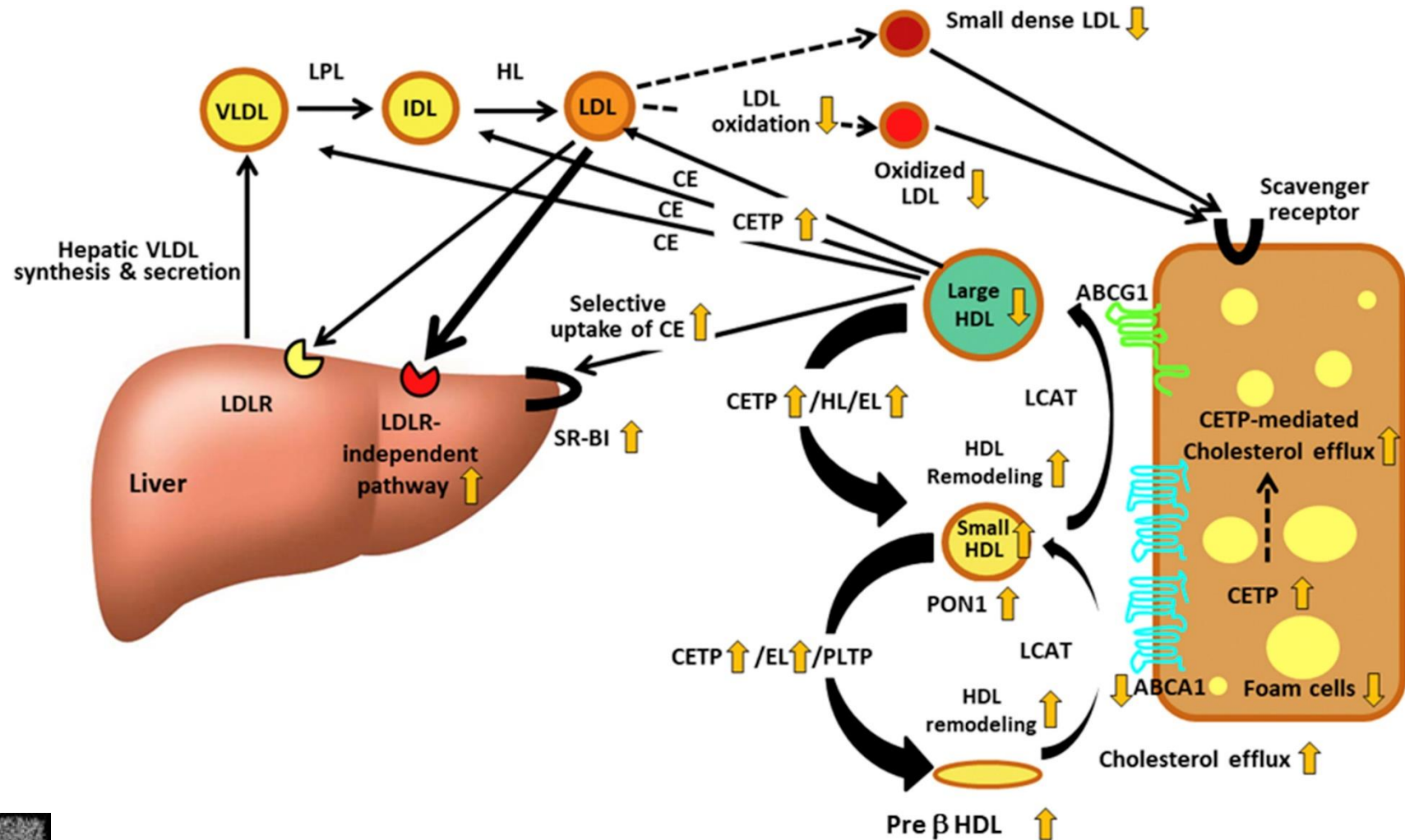
vstupní lipidy při atorva : LDL-c 1,58, non-HDL-c 2,38, HDL-c 1,03 mmol/l

Measurement	Absolute difference		Proportional difference
	mg/dL	SI units	
HDL cholesterol	+43	+1.1 mmol/L	104%
Apolipoprotein AI	+42	+0.4 g/L	36%
LDL cholesterol			
- Direct (Genzyme)	-26	-0.7 mmol/L	-41%
- Beta-quantification*	-11	-0.3 mmol/L	-17%
Apolipoprotein B	-12	-0.1 g/L	-18%
Non-HDL cholesterol	-17	-0.4 mmol/L	-18%

* measured in a random subset of 2000 participants



Probucol: antiaterogenní působení nižší aktivity CETP ?

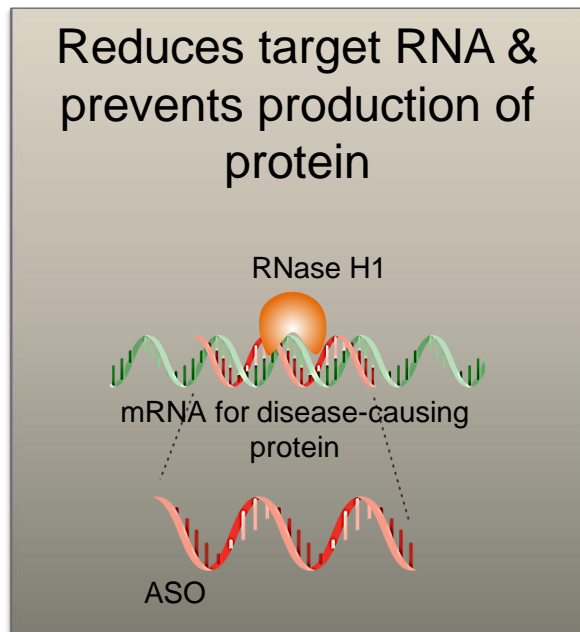


Budoucnost patří aluminium

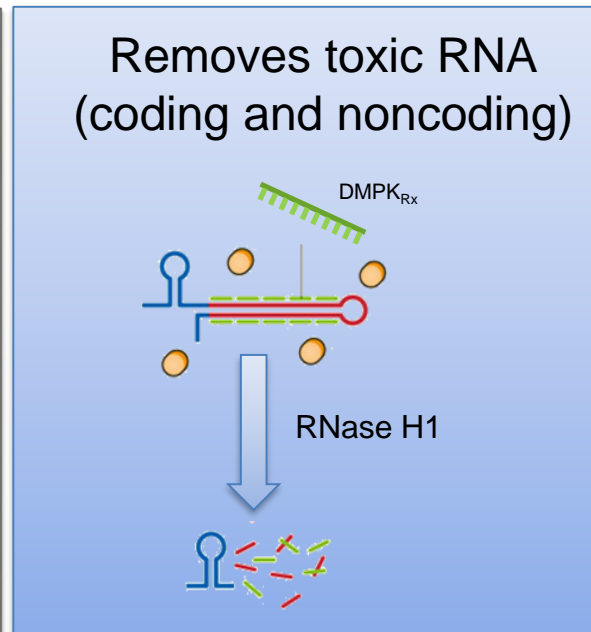


Budoucnost patří ~~aluminii~~ antisense a siRNA technologiím

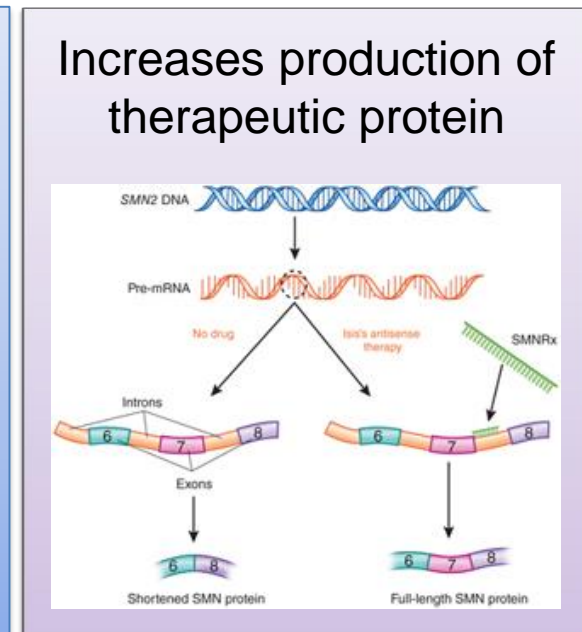
- Antisense technology can act on a target RNA in a variety of ways to treat human diseases



Example: IONIS-TTR_{Rx} (Hereditary TTR Amyloidosis)

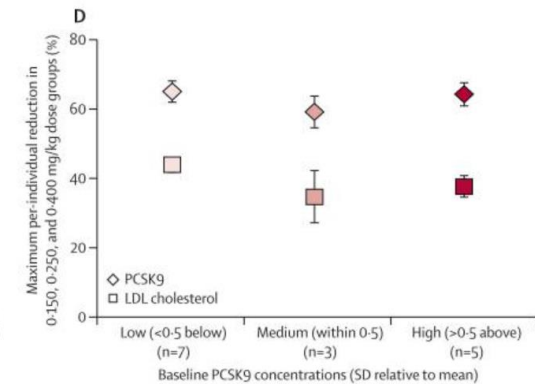
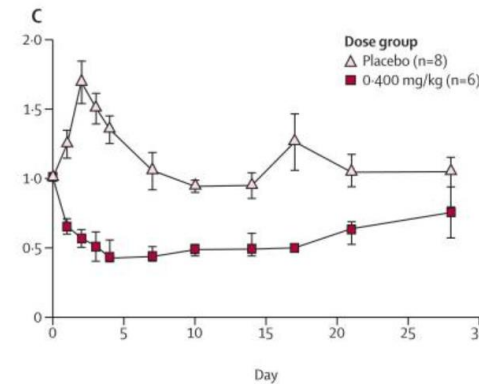
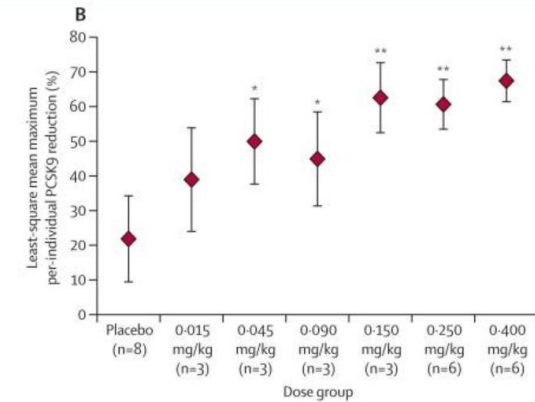
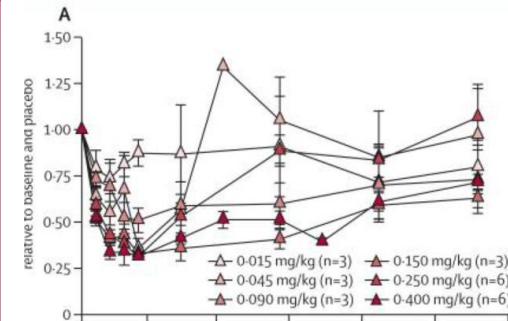
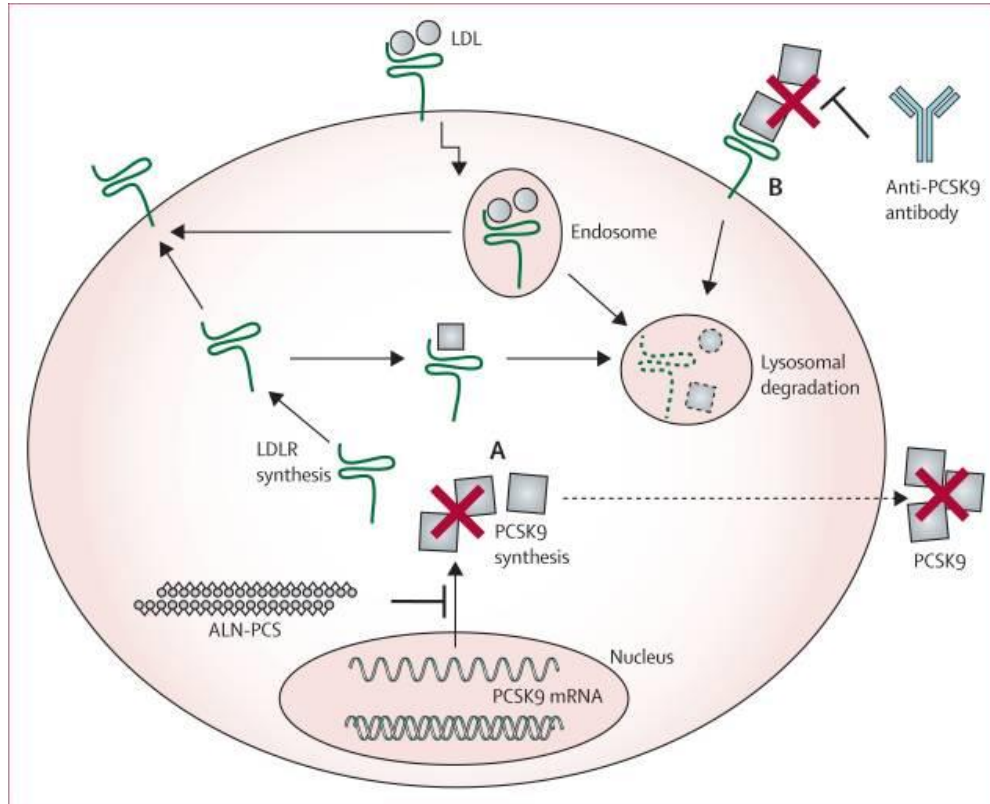


Example: IONIS-DMPK_{Rx} (Myotonic Dystrophy I)



Example: IONIS-SMN_{Rx} (Spinal Muscular Atrophy)

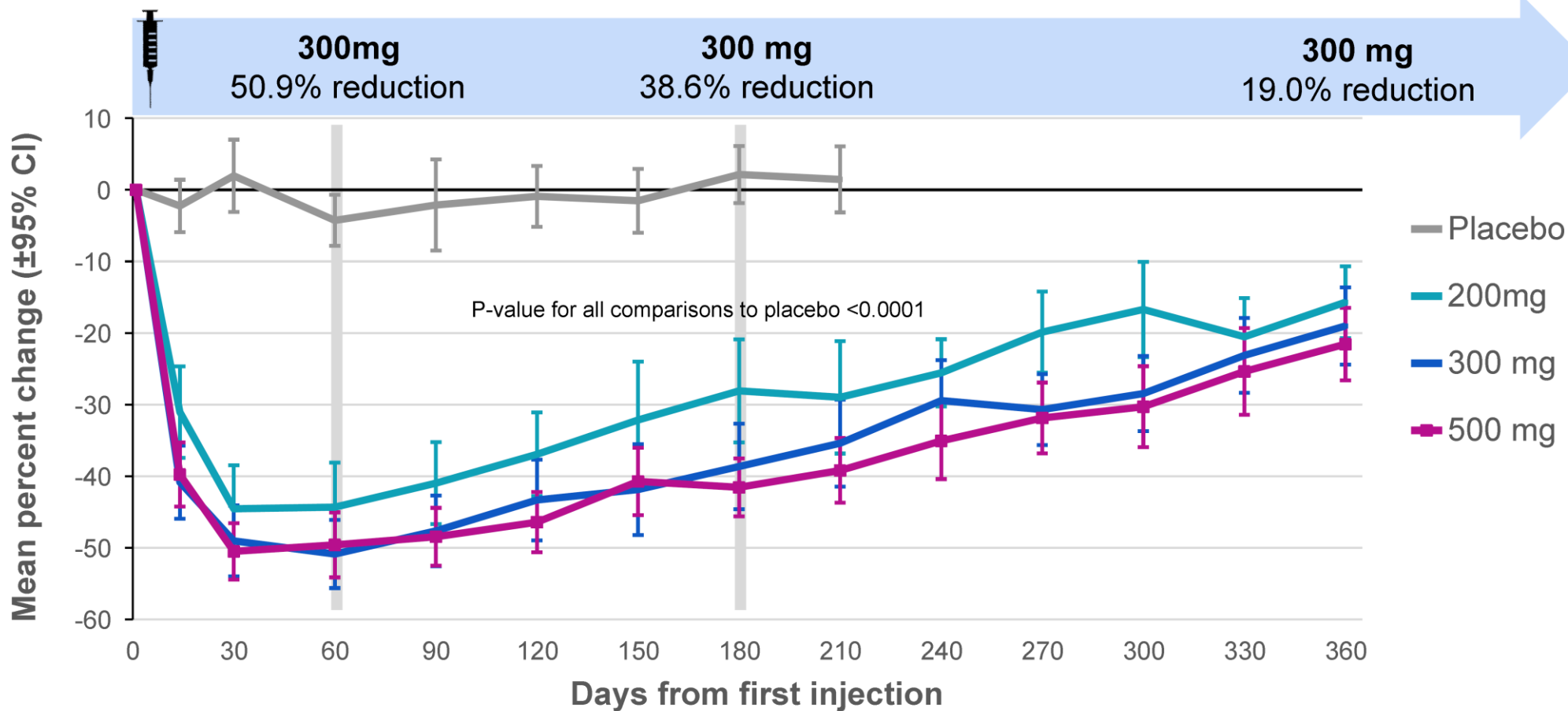
siRNA: intracelulární interference s genovou transkripcí



Fitzgerald K, Frank-Kamenetsky M, Shulga-Morskaya S et al. Effect of an RNA interference drug on the synthesis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and the concentration of serum LDL cholesterol in healthy volunteers: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet* 2014;383:60-8. PUBMED <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24094767>

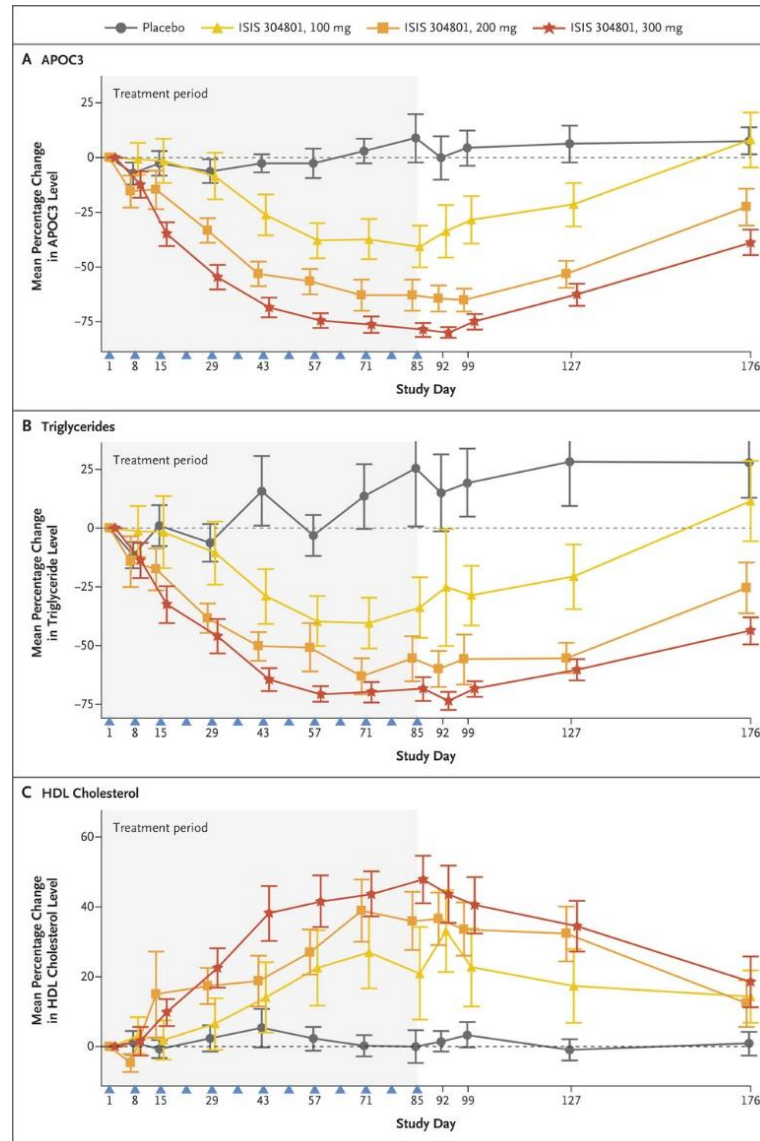
Inclisiran- siRNA proti PCSK9

ORION 1, 497 pacientů, 1 nebo 2 aplikace inclisiranu s.c., sledování 360 dnů



VOLANESORSEN: anti-sense apoC3

Změna koncentrace apolipoproteinů C-III (APOC3), triglyceridů a HDL-cholesterolu

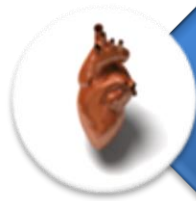


Gaudet D et al. N Engl J Med
2015;373:438-447.

Léčba DLP (a KV rizika) v roce 2019 i dále...



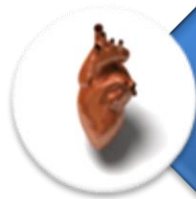
Časná diagnostika a intervence



LDL-C = primární léčebný cíl



Statiny základem léčby (dávka, časná iniciace)



Kombinace statin + ezetimib (účinnost +, bezpečnost +), + PPARagonisté, omega3MK...



Biotechnologie, nové molekuly...

Chcete se dozvědět více?

POZVÁNKA NA WEBINÁŘ

event agency
fileno



(NEJEN) O LÉČBĚ DYSLIPIDEMIÍ S A PRO ANGIOLOGY...

Videa webinář pod odbornou garancí České společnosti pro aterosklerózu

Termín
úterý **12. 3. 2019**

Vysíláme živě **16:30 – 18:00** na internetové adrese
www.lecbadlp.cz

Registrace na www.lecbadlp.cz

Témata:

- specifické otázky použití hypolipidemik u pacientů s periferní aterosklerózou.
- možnosti detekce aterosklerotického postižení z hlediska angiologa, další možnosti ovlivnění aterotrombotického cévního rizika.
- diagnostika dyslipidemií a její úskalí, racionální diferenciální diagnostika DLP, indikace a monitorace hypolipidemické farmakoterapie.
- nová hypolipidemika v praxi.

Přednášející:

Prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.
doc. MUDr. Jan Piňha, CSc.
MUDr. Samuel Heller, Ph.D.
MUDr. Jiří Matuška

Prosíme, registrujte se na webu www.lecbadlp.cz pro zaslání reminderů a potvrzení o účasti. Vzdělávací akce je pořádaná dle Stavovského předpisu ČLK č. 16 a bude ohodnocena 2 kredity. Odborná garance: Prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

Těšíme se na Vaši on-line účast

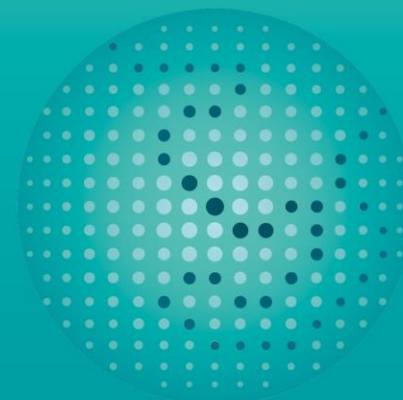
Allci organizuje agentura FILENO s.r.o. | fileno@fileno.cz



2018 | 3

3

Athero Review



ISSN (print) 2464-4555
ISSN (on-line) 2464-4563

WWW.ATHEROREVIEW.EU