

## Νεότερα στη θεραπεία των Δυσλιπιδαιμιών

Ελένη Μπιλιανού

Καρδιολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ,

Λιπιδαιμικό Ιατρείο, Καρδιολογική Κλινική, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι θεραπευτικοί στόχοι για τη χοληστερόλη της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL-C) είναι αρκετά χαμηλοί, σύμφωνα με τις πρόσφατες οδηγίες των επιστημονικών εταιριών, ώστε αρκετοί ασθενείς αδυνατούν να τους επιτύχουν. Πρόσφατα, εγκρίθηκαν από τους (Αμερικανικό και Ευρωπαϊκό) οργανισμούς τροφίμων-φαρμάκων νέα φαρμακευτικά προϊόντα για τη ρύθμιση των δυσλιπιδαιμιών. Τα εν λόγω σκευάσματα είναι ενέσιμα και οδηγούν σε περαιτέρω μείωση της LDL-C κατά 50%-60%. Πρόκειται για μονοκλωνικά αντισώματα τα οποία χορηγούνται υποδορίως ανά 15 ημέρες ή μηνιαίως και ονομάζονται αναστολείς της proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). Η δράση της πρωτεΐνης PCSK9 σχετίζεται με τη δέσμευσή της με τον LDL υποδοχέα και την ταχεία αποδόμησή του στα λισσοσώματα. Με τη διαδικασία αυτή παύει η διαρκής επανακύκλωση του υποδοχέα στην επιφάνεια του ηπατικού κυττάρου ώστε να προσλάβει νέα μόρια LDL από το πλάσμα, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της LDL-C. Οι αναστολείς της PCSK9 έχουν εγκριθεί για ασθενείς με πρωτοπαθείς δυσλιπιδαιμίες οι οποίοι είναι πολύ υψηλού ή υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα και δεν έχουν επιτύχει τους θεραπευτικούς στόχους για την LDL-C με τη μέγιστα ανεκτή δόση στατινής σε συνδυασμό και με άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες. Έχουν επίσης εγκριθεί σε ασθενείς με δυσανεξία στις στατινές. Οι αναφερθείσες ομάδες ασθενών αναμένεται να ωφεληθούν από τη χρήση των νέων φαρμάκων. Η τελική ανάλυση και δημοσίευση των αποτελεσμάτων μεγάλων κλινικών δοκιμών αναμένεται κατά το τέλος του έτους.



**Λέξεις ευρετηρίου:** PCSK9 inhibitors, LDL-C, δυσλιπιδαιμίες



Παραπομπή

**Ε. Μπιλιανού. Νεότερα στη θεραπεία των Δυσλιπιδαιμιών. Επιστημονικά Χρονικά 2017;22(S1): 101-105**

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

**Η** χρήση των στατινών κατά τις τελευταίες δεκαετίες οδήγησε σε μείωση του καρδιαγγειακού (ΚΑ) κινδύνου κατά 30% περίπου, όπως έχουν δείξει μεγάλες κλινικές μελέτες και μετα-αναλύσεις[1]. Είναι προφανές ότι υπάρχει υπολειπόμενος ΚΑ κίνδυνος που οφείλεται αφενός σε άλλους μη

ρυθμισμένους παράγοντες κινδύνου (αρτηριακή υπέρταση, υπερτριγλυκεριδαίμια κ.ά.) και αφετέρου σε μη επίτευξη του θεραπευτικού στόχου για τη χοληστερόλη της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL-C).

## ΝΕΟΤΕΡΑ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ

Ο θεραπευτικός στόχος για την LDL-C, σύμφωνα με τις δημοσιευμένες οδηγίες, είναι για τα άτομα πολύ υψηλού κινδύνου  $\leq 70\text{mg/dl}$ , για τα άτομα υψηλού κινδύνου  $\leq 100\text{mg/dl}$  και για τα άτομα μετρίου-χαμηλού κινδύνου  $\leq 115\text{mg/dl}$ [2,3]. Για τις δύο πρώτες ομάδες οι στόχοι είναι αρκετά χαμηλοί και ορισμένοι ασθενείς αδυνατούν να τους επιτύχουν με τις μέγιστες δόσεις των ισχυρών στατινών σε συνδυασμό και με άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες. Στους εν λόγω ασθενείς έχουν θέσει τα νέα υπολιπιδαιμικά φάρμακα, οι αναστολείς της proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 ( PCSK9) για την περαιτέρω μείωση της LDL-C[4]. Οι αναστολείς της PCSK9 συμμετέχουν στο μεταβολισμό του υποδοχέα της LDL εμποδίζοντας τον καταβολισμό του. Η χορήγησή τους γίνεται επιπρόσθετα στις στατίνες.

Όταν στο εσωτερικό του κυττάρου μειώνονται τα επίπεδα της χοληστερόλης, ενεργοποιούνται κατάλληλοι μηχανισμοί για την παραγωγή των LDL υποδοχέων (LDLr) οι οποίοι μεταφέρονται στην επιφάνεια του κυττάρου ώστε να προσλάβουν LDL σωματίδια από το πλάσμα. Το σύμπλεγμα LDLr/LDL ενδοκυτταρώνεται και η μεν LDL οδηγείται στα λυσοσώματα για να καταβολισθεί (και να χρησιμοποιηθεί η χοληστερόλη που περιέχει για τις ανάγκες του κυττάρου) ενώ ο υποδοχέας επιστρέφει στην επιφάνεια του κυττάρου για να προσλάβει νέα σωματίδια LDL, γεγονός που συνεπάγεται τη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης στο πλάσμα. Αυτό εξάλλου συμβαίνει και με τη χορήγηση των στατινών. Όμως, συγχρόνως με την παραγωγή του LDLr παρασκευάζεται και η πρωτεΐνη

PCSK9 η οποία μεταφέρεται στο πλάσμα και συνδέεται με το σύμπλεγμα LDLr/LDL. Στη συνέχεια το τριπλό σύμπλεγμα υφίσταται ενδοκυττάρωση. Η PCSK9 προωθεί τον καταβολισμό του υποδοχέα σε ποσοστά που ποικίλουν από άτομο σε άτομο και με αυτή της τη δράση μειώνει την επαναφορά του υποδοχέα στην κυτταρική μεμβράνη.

Υπάρχουν γονιδιακές μεταλλάξεις που εκφράζουν αυξημένη λειτουργικότητα της πρωτεΐνης PCSK9 (gain of function). Τα άτομα με τις εν λόγω μεταλλάξεις χαρακτηρίζονται από αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης στο πλάσμα και πρόωμη στεφανιαία νόσο. Αντιθέτως, άτομα με μεταλλάξεις που εκφράζουν μειωμένη λειτουργικότητα της PCSK9 (loss of function) έχουν πολύ χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης στο πλάσμα και μακροβιότητα.

Τα νέα φάρμακα είναι μονοκλωνικά αντισώματα έναντι της πρωτεΐνης PCSK9. Συνδέονται μαζί της και εμποδίζουν τη δέσμευσή της με το σύμπλεγμα LDL/LDLr. Προκαλούν μία περαιτέρω μείωση της LDL-C της τάξης του 50% - 60%[5] και η χρήση τους έχει εγκριθεί από τον Ιούλιο 2015 από τον Αμερικανικό (FDA) και Ευρωπαϊκό (EMA) οργανισμό φαρμάκων. Συγκεκριμένα έχουν εγκριθεί δύο σκευάσματα με τη φαρμακευτική ονομασία alirocumab και evolocumab.

Οι αναφορές των πολυκεντρικών μελετών σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες των αναστολέων της PCSK9 δεν διαφέρουν ιδιαίτερος από τις αντίστοιχες του εικονικού φαρμάκου [5,6]. Ερευνώνται ανεπιθύμητες δράσεις που οφείλονται στο σκεύασμα και άλλες που ενδεχομένως μπορεί να προκληθούν από τα ιδιαίτερα χαμηλά επίπεδα της χοληστερόλης στο πλάσμα. Με την οριστική δημοσίευση των μελετών θα

υπάρξει πληρέστερη εικόνα των αποτελεσμάτων.

Το σημείο που θα πρέπει να τονισθεί είναι ότι η χρήση των αναστολέων της PCSK9 θα πρέπει να περιορίζεται αυστηρά σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών[7,8]:

1. Ασθενείς πολύ υψηλού ή υψηλού κινδύνου με πρωτογενείς δυσλιπιδαιμίες οι οποίοι δεν έχουν επιτύχει το θεραπευτικό στόχο για την LDL-C με τις μέγιστες δόσεις των ισχυρών στατινών σε συνδυασμό και με άλλα υπολιπιδαιμικά φάρμακα.

2. Ασθενείς με δυσανεξία στις στατινές.

Ως άτομα πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου [2] αναφέρονται εκείνα με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και βλάβη σε όργανο στόχο ή άλλο ένα παράγοντα κινδύνου και τα άτομα με χρόνια νεφρική νόσο. Οι ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου έχουν θεραπευτικό στόχο για την LDL-C τα 70mg/dl ή μείωση της LDL-C κατά 50%. Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο έχουν αποκλεισθεί από τις μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν οι αναστολείς της PCSK9 και για το λόγο αυτό δεν υπάρχει σύσταση για τη συγκεκριμένη ομάδα.

Στα άτομα υψηλού κινδύνου [2] συμπεριλαμβάνονται εκείνα με έναν ισχυρό πρωτεύοντα παράγοντα κινδύνου (υπερχοληστερολαιμία, υπέρταση, κάπνισμα) ο οποίος είναι ιδιαίτερα υψηλός.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Πριν από τη συνταγογράφηση των νέων ενέσιμων υπολιπιδαιμικών φαρμάκων θα πρέπει ο θεράπων να είναι πεπεισμένος για την πλήρη συμμόρφωση του ασθενούς στο προηγούμενο θεραπευτικό σχήμα με στατινή και εξετιμίμπη [9]. Η μελέτη EUROASPIRE 4 [10] (Πανευρωπαϊκή καταγραφή για τα εμφράγματα) έδειξε ότι μόνο το 25% των εμφραγματιών μετά από ένα έτος είχε συνέπεια, σταθερότητα και συμμόρφωση στη λήψη της φαρμακευτικής αγωγής.

Η έρευνα προχωρά με γρήγορους ρυθμούς και δίνει πάντα ελπίδες για την ανακάλυψη και άλλων φαρμάκων για την αντιμετώπιση και άλλων παθολογικών καταστάσεων με σκοπό τη βελτίωση του προσδόκιμου επιβίωσης και της ποιότητας ζωής.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. *Lancet* 2010;376:16701681
2. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016 Oct;253:281-344.

3. Elisaf M, Pitsavos C, Liberopoulos E et al. Updated guidelines of the Hellenic Society of Atherosclerosis for the diagnosis and treatment of dyslipidemia-2014. *Hellenic J Atheroscler* 2014, 5:151-163
4. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, et al. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;163:40-51.
5. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489-1499.
6. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1500-1509.
7. Ulf Landmesser<sup>1\*</sup>†, M. John Chapman<sup>2†</sup>, Michel Farnier<sup>3</sup>, Baris Gencer<sup>4</sup>, Stephan Gielen<sup>5</sup>, G. Kees Hovingh<sup>6</sup>, et al. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk *European Heart Journal* (2016) 0, 1-11 CURRENT OPINION doi:10.1093/eurheartj/ehw480
8. Β. Άθυρος,<sup>1</sup> Θ. Αλεξανδριδης,<sup>2</sup> Δ. Αλεξόπουλος,<sup>3</sup> Α. Αχείμαστος,<sup>4</sup> Π. Βάρδας,<sup>5</sup> Δ. Βλαχάκος,<sup>6</sup> et al. Συμφωνία (Consensus) ειδικών για την ορθολογική χορήγηση των αναστολέων της PCSK9 Ελληνική Επιθεώρηση Αθηροσκλήρωσης 6(Συμπλήρωμα):3-8
9. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-2397.
10. Reiner Z, De Backer G, Fras Z, Kotseva K, Tokgozoglul L, Wood D, et al. EUROASPIRE Investigators. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries – Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis* 2016;246:243-250.

## Advances on the treatment of Dyslipidaemias

**Eleni Bilianou**

Cardiologist, Lipid Clinic, Cardiology Department, General Hospital "Tzaneio", Piraeus, Greece

### ABSTRACT

Treatment targets for Low Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C), according to the recently published guidelines, are low enough and a substantial proportion of patients are unable to reach them. A new class of hypolipidaemic medications, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors (PCSK9 inhibitors) has been approved by the American Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) on July 2015. PCSK9 inhibitors induce an additional decrease of LDL-C by up to 50%-60%. Those inhibitors are monoclonal antibodies and are administered subcutaneously every two weeks or once monthly. Their mode of action relates to their ability to bind to the LDL receptor and lead to its fast catabolism into the lysosomes. Therefore, PCSK9 inhibitors prevent the LDL receptor from its continuous recycling to the hepatic membrane. The result is an increase of the plasma levels of LDL-C. Patients eligible to be treated with the new therapeutic approach are those at very high and high risk for cardiovascular disease with primary dyslipidaemias who are not on treatment targets for LDL-C being on maximal dose of statins and other hypolipidaemic medications and those statin-intolerant. Data from large randomized clinical trials on cardiovascular outcomes are expected to be published at the end of the year.



**Keywords:** PCSK9 inhibitors, LDL-C, Dyslipidaemias



Citation

**E. Bilianou. Advances on the treatment of Dyslipidaemias. Scientific Chronicles 2017; 22(S1): 101-105**

Συγγραφέας επικοινωνίας

Ελένη Μπιλιανού, E-mail: [elenib1@otenet.gr](mailto:elenib1@otenet.gr)