

Kombinačná hypolipidemická liečba v súčasnej klinickej praxi

MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.

Metabol KLINIK s.r.o., Bratislava

Epidemiologické, humánne genetické, experimentálne a intervenčné klinické štúdie ukázali, že zvýšená hladina LDL-cholesterolu (LDL-C) je spojená s aterosklerózou a zvýšeným rizikom kardio-cerebrovaskulárnych príhod. Súčasné štandardy prevencie kardio-cerebrovaskulárnych ochorení zdôrazňujú dôležitosť dosahovania cieľových hodnôt pre LDL-C a statíny sú prvotnou liečbou ako v sekundárnej, tak aj v primárnej prevencii. Napriek všetkému však aj statíny nedokážu splniť niektoré ciele. Iba nízke percento najrizikovejších pacientov, na maximálnych dávkach statínov alebo na ich maximálne tolerovaných dávkach, dosahuje cieľové hodnoty pre LDL-C. S narastajúcim počtom pacientov liečených statínmi sa čoraz viac stretávame s nárastom intolerancie statínov. Ďalším problémom je non-adherencia k statínovej liečbe, ako aj vysoké reziduálne kardiovaskulárne riziko. V jeho ovplyvnení nám môže napomôcť kombinačná hypolipidemická liečba. V súčasnosti máme možnosť do kombinácie so statínmi pridávať ezetimib (ďalšia redukcia LDL-C) alebo fenofibrát (ovplyvnenie aterogénnej dyslipidémie). Donedávna sme mali možnosť využívať aj kombináciu statínu s niacínom. Kombinácia statínov s CETP inhibítormi – torcetrapibom a dalcetrapibom zlyhala. Významnú cestu druholínovej liečby nastupujú v súčasnosti ľudské monoklonálne protilátky proti PCSK9. Využívanie kombinačnej liečby v našej klinickej praxi je však stále veľmi nízke.

Kľúčové slová: kombinačná hypolipidemická liečba, ezetimib, fenofibrát, niacín, CETP inhibítory, monoklonálne protilátky proti PCSK9.

Combined hypolipidemic therapy in current clinical practice

The epidemiological, human genetic, experimental and clinical intervention studies have shown that increased levels of LDL-cholesterol (LDL-C) are associated with atherosclerosis and increased risk of cardio-cerebrovascular events. The current standards for the prevention of cardio-cerebrovascular diseases emphasize the importance of achieving target levels for LDL-C. Statins have the largest medical evidence and they are the first line treatment in secondary prevention, as well as primary prevention. However, remain in clinical practice for statins some goals unfulfilled. Only a small percentage of high risk patients on the maximum doses of statins or on the maximum tolerated doses of statins, achieved target values for LDL-C. With an increasing number of patients treated with statins we faced with more statins intolerant patients. Another problem is the non adherence to statin treatment and the high residual cardiovascular risk. Using of the combined hypolipidemic therapy can us to help. Today we have the opportunity to add ezetimibe to statins (for further reduction of LDL-C) or fenofibrate (effect on atherogenic dyslipidaemia). Until recently, we had the opportunity to use also a combination of a statin with niacin. The combination of statins with inhibitors of CETP – torcetrapib and dalcetrapib failed. The near future will bring new opportunities – treatment with fully human monoclonal antibodies against PCSK9. The use of combination therapy in our clinical experience is still very low.

Key words: combined hypolipidemic therapy, ezetimibe, fenofibrate, niacin, CETP inhibitors, human monoclonal antibodies against PCSK9.

Via pract., 2014, 11(6): 199–204

Úvod

Epidemiologické, humánne genetické, experimentálne a intervenčné klinické štúdie ukázali, že zvýšená hladina LDL-cholesterolu (LDL-C) je spojená s aterosklerózou a zvýšeným rizikom kardio-cerebrovaskulárnych príhod. Toto riziko stúpa lineárne so stúpajúcou hodnotou LDL-C. Súčasné štandardy prevencie kardio-cerebrovaskulárnych ochorení zdôrazňujú dôležitosť dosahovania cieľových hodnôt pre LDL-C. Najväčšiu medicínu dôkazov z hypolipidemickej liečby majú statíny, ktoré sú liečbou prvej línie v sekundárnej prevencii, ale aj primárnej prevencii. Liečba statínmi vedie ku vysokoefektívnej redukcii vaskulárnych príhod. Z metaanalýzy 27 randomizovaných klinických štúdií (RCT) v CTT (Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration) statíny viedli k redukcii rizika veľkých koronárnych príhod o 24 % na každé

zníženie LDL-C o 1 mmol/l (95% CI 0,73–0,79), cievej príhody o 15 % (0,80 – 0,89) a koronárnych revaskularizácií o 24 % (0,73 – 0,79). Rozsah týchto benefitov je rovnaký u mužov a žien, fajčiarov a nefajčiarov, u starých alebo mladých osôb, u osôb s rôznymi stupňami obezity, s rôznym krvným tlakom a glykémiou (1, 2). Statínová liečba nezvyšuje riziko incidencie nádorových ochorení (hazard ratio 1,00, 95 % CI 0,96 – 1,04) alebo mortality na nádorové ochorenia (0,99; 0,93 – 1,06). Niektoré metaanalýzy ukázali malé zvýšenie rizika rozvoja diabetes mellitus (DM) pri statínovej liečbe, avšak benefit v zmysle zníženia počtu vaskulárnych príhod vysoko prevažuje toto riziko (3). Dnes vieme, že intenzifikovaná terapia statínmi vedie k ďalšej redukcii kardio-cerebrovaskulárnych príhod v porovnaní s terapiou štandardnými dávkami statínov (4, 5).

Napriek všetkému statíny v klinickej praxi nedokážu splniť všetky ciele.

Iba nízke percento najrizikovejších pacientov, na maximálnych dávkach statínov alebo na maximálne tolerovaných dávkach statínov, dosahuje cieľové hodnoty pre LDL-C. Podľa EUROASPIRE IV iba 58 % pacientov v sekundárnej prevencii dosahuje LDL-C < 2,5 mmol/l a 21 % pacientov LDL-C < 1,8 mmol/l (6).

Z výsledkov prierezovej štúdie DYSIS, ktorá hodnotila prevalenciu lipidových porúch u 2 847 vysokorizikových pacientov (Švédsko, Dánsko, Nórsko) vo veku > 45 rokov s koronárnou chorobou srdca a DM liečených statínmi vyplynulo, že cieľové hodnoty pre LDL-C (resp. celkový cholesterol) nedosahovalo až 35 – 52 % (resp. 33 – 64 %) pacientov (7). Prierezová štúdia DYSIS I Slovakia ukázala, že situácia v dosahovaní plat-

ných cieľových hodnôt pre LDL-C je ešte horšia. Spomedzi pacientov vo veľmi vysokom riziku dosahovalo cieľovú hodnotu pre LDL-C $\leq 1,80$ mmol/l len 16,7 % pacientov. LDL-C v rozmedzí 1,81 – 2,90 mmol/l malo len 44,7 % subjektov s dokumentovaným kardiovaskulárnym (KV) ochorením (8).

S narastajúcim počtom pacientov liečených statínmi sa čoraz viac stretávame s pacientmi s intoleranciou statínov (9, 10). Aj zvyšovanie dávky statínov môže viesť k zvýšeniu nežiaducich udalostí.

Intolerancia statínov býva najčastejšie spojená so svalovou symptomatológiou (myopatiou). Incidencia statínmi indukovanej myopatie je v klinických štúdiách nízka (1,5 – 5,0 %). Príčin podhodnotenia je viacero (vylúčenie pacientov s anamnézou intolerancie statínov alebo so svalovou symptomatológiou alebo zvýšením CK v run-in fáze klinického skúšania, vylúčenie pacientov s vysokým rizikom svalovej symptomatológie (ženy, starší pacienti, pacienti s komorbiditami), definovanie svalových ťažkostí len na základe vzostupu CK, neprihliadajúc na prítomnosť alebo neprítomnosť myalgie, motivácia pacientov v klinickom skúšaní minimalizovať hlásenie myopatií). V reálnej klinickej praxi sa výskyt statínmi indikovanej myopatie hýbe od 15 – 20 %. Avšak narážame na problém v definovaní vzťahu myalgie k liečbe statínmi v populácii s vysokou prevalenciou ťažkostí reumatického a vertebrogénneho pôvodu a tak sa stáva, že mnohí pacienti so statínmi asociovanou myopatiou ju nakoniec ani nemusia mať.

Ďalším problémom je non-adherencia k statínovej liečbe. Kompliancia s hypolipidemickou liečbou je všeobecne zlá, nielen v primárnej, ale aj sekundárnej prevencii. Podľa literárnych údajov, 6 z 10 pacientov ukončuje liečbu statínmi počas prvých šiestich mesiacov od iniciácie liečby. Príčiny môžu byť rôzne, zahŕňajú faktory zo strany pacienta (komorbidity, obmedzené finančné možnosti, psychologické faktory), praktické faktory (neznalosť nutnosti dlhodobej liečby, časové faktory, nedostatočná komunikácia v tandeme lekár – pacient), ako aj systémové faktory (náklady na lieky, nedostatočné klinické monitorovanie, vedľajšie nežiaduce účinky). Nonadherencia k liečbe statínmi je veľmi dôležitá na prevenciu a liečbu KV ochorení, ako aj na zníženie KV morbidity a mortality (11, 12).

Redukcia relatívneho rizika KV príhod sa po statínovej liečbe pohybuje v rozsahu 25 – 35 %, v závislosti od vstupnej úrovne rizika, pacientovej odpovede na hypolipidemickú liečbu, dávky a typu statínu. Napriek monoterapii statínom

(v štandardných aj intenzifikovaných dávkach) až tri štvrtiny rizikových pacientov dostane a zomrie na závažnú KV príhodu aj vtedy, keď sa dosiahnu požadované cieľové hodnoty pre LDL-C (13, 14). Ďalšou príčinou vysokej KV mortality je aj to, že existujú ďalšie skupiny pacientov (s abdominálnou obezitou, metabolickým syndrómom, DM 2. typu) s komplexnejšími lipidovými poruchami (aterogénna dyslipidémia, non-LDL-dyslipidémia). Tento fakt bol pomenovaný ako reziduálne kardiovaskulárne riziko a predstavuje závažný problém v súčasnosti, nakoľko aj napriek modernej farmakoterapii je stále neúmerne vysoké. U diabetikov 2. typu hovoríme o reziduálnom makrovaskulárnom, ale aj reziduálnom mikrovaskulárnom riziku (15).

Ďalším krokom v ovplyvnení reziduálneho KV rizika je možnosť využiť kombinačnú liečbu v závislosti od pretrvávajúcej poruchy metabolismu lipidov (hypercholesterolémia alebo aterogénna dyslipidémia) (16, 17).

Dnes stále hľadáme odpoveď, veľa sa diskutuje o bezpečnosti nízkych hladín LDL-C. Je veľmi nepravdepodobné, že by sa tieto hladiny blížili k nule, ale s najväčšou pravdepodobnosťou sa budú blížili k fyziologickým hodnotám LDL-C (0,65 mmol/l). Do pozornosti sa dávajú aj genetické ochorenia súvisiace s nízkymi hladinami LDL-C s nízkou prevalenciou KV morbidity a mortality (18, 19).

Kombinačná hypolipidemická liečba

Problémom monoterapie statínmi je, že nedokáže udržať trvalo cieľové hodnoty lipidového spektra. Preto sa kombinačná hypolipidemická liečba statínov s nestatínovými hypolipidemikami javí ako veľmi významné riešenie. V súčasnosti máme možnosť do kombinácie so statínmi pridávať ezetimib (ďalšia redukcia LDL-C) alebo fenofibrát (ovplyvnenie aterogénnej dyslipidémie). Do januára 2013 sme mali v EÚ k dispozícii niacin, ako aj kombináciu niacínu ER (s predĺženým uvoľňovaním) s laropirantom (inhibítorom prostaglandínového receptora D₂). Vďaka tomu, že dve veľké klinické štúdie AIM-HIGH (Atherotrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes) a HPS-2-TRIVE (Heart Protection Study-2-Treatment of HDL to reduce the Incidence of Vascular Events) nepotvrdili KV benefit pridania niacínu ku statínovej liečbe, bol niacin stiahnutý z trhu. Kombinácia statínov s inhibítormi CETP (cholesterol ester transfer proteín) – torcetrapibom a dalcetrapibom zlyhala, avšak v klinickom skúšaní sú anacetrapib a evacetrapib. Druholíniovou

liečbou blízkej budúcnosti sa javia plne ľudské monoklonové protilátky proti PCSK9 (proprotein konvertáza subtilisin/kexin typ 9). Treba poznamenať, že využívanie hypolipidemickéj kombinačnej liečby v našej klinickej praxi je stále veľmi nízke, napriek tomu, že máme rozsiahle a dobré skúsenosti s jej využívaním ako v liečbe artériovej hypertenzie, tak aj diabetu.

Kombinačná liečba statín s ezetimibom

Mechanizmus účinku ezetimibu spočíva v selektívnej inhibícii resorpcie cholesterolu a iných sterolov v tenkom čreve. Blokuje špecifický proteín tzv. Niemann-Pick C1 Like-1 transportér (NPC1L1) nachádzajúci sa v membránach enterocytov kartáčikového lemu jejúna. Účinkom tejto blokády dochádza k poklesu cholesterolu v chylomikrónoch a tým k zníženiu jeho prísunu do pečene s následným zvýšením expresie LDL receptorov (LDLR) na povrchu pečenej bunky a zvýšeným vychytávaním LDL-C z plazmy. Znížený prísun cholesterolu z tenkého čreva vedie k zníženej inkorporácii cholesterolu do VLDL častíc, čo pečeň kompenzuje zvýšenou endogénnou tvorbou cholesterolu v pečeni. Naopak, pri podaní statínu v monoterapii síce dochádza k zníženiu endogénnej syntézy cholesterolu v pečeni, ale súčasne dochádza k významnému zvýšeniu resorpcie cholesterolu v čreve. Na týchto údajoch stoja snahy o tzv. duálnu inhibíciu, ktorej cieľom je ovplyvniť ako syntézu, tak aj spätnú resorpciu cholesterolu z čreva.

Kombinácia statínu s ezetimibom ovplyvňuje nielen prísun cholesterolu z čreva, ale aj endogénnu tvorbu cholesterolu pečene (potencovanie duálneho efektu) sa javí veľmi dôležitá. Pridanie 10 mg ezetimibu k statínu vedie podľa mnohých klinických štúdií k ďalšej redukcii LDL-C o 18 – 20 % (pri zdvojnásobení dávky statínu je prídavná redukcia LDL-C iba 6 %). Ezetimib v monoterapii vedie okrem zníženia LDL-C aj k miernemu zníženiu TAG (5 – 7 %) a miernemu zvýšeniu HDL-C (4 – 5 %).

Vo viacerých klinických štúdiách (resp. ich metaanalýzach) bolo dokázané, že duálnou inhibíciou ľahšie dosiahneme cieľové hodnoty pre LDL-C u väčšieho počtu pacientov. Pri intenzifikácii monoterapie statínom dochádza k zhoršeniu adherencie na liečbu a nezriedka aj k jej ukončeniu. Pri duálnej liečbe sa používajú nižšie dávky statínov s nižším profilom vedľajších nežiaducich účinkov a zlepšuje sa aj kompliancia pacientov k liečbe. V klinickej praxi úspešne používame už aj fixnú kombináciu simvastatínu s ezetimibom (20, 21).

Retrospektívna observačná štúdia potvrdila, že redukcia LDL-C bola signifikantne vyššia u pacientov užívajúcich kombináciu liečbu statín (simvastatín, atorvastatín alebo rosuvastatín) s ezetimibom (n = 2 312) oproti tým (n = 13 053), u ktorých bola dávka statínu titrovaná smerom nahor. Pokles LDL-C bol o 13,1 – 14,8 % vyšší u pacientov užívajúcich kombináciu ezetimibu so statínom. Navyše dosahovanie cieľových hodnôt pre LDL-C < 1,8 mmol/l, resp. < 2,6 mmol/l (podľa stupňa KV rizika) bolo 2,6 – 3,2 resp. 2,5 – 3,1-násobne vyššie u pacientov na kombináčnej liečbe statín-ezetimib oproti pacientom, u ktorých bola použitá titrácia statínovej liečby (22).

ENHANCE (Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression) bola randomizovaná štúdia zameraná na efekt kombináčnej liečby ezetimibu so simvastatínom oproti simvastatínu na intimomediálne zhrubnutie (IMT) karotíd u 720 pacientov s heterozygotnou formou familiárnej hypercholesterolemie (heFH). Napriek dosiahnutiu signifikantného rozdielu v LDL-C nebol zaznamenaný žiaden rozdiel v IMT na karotídach po 2 rokoch sledovania. Vysvetlením negatívnych výsledkov by mohlo byť relatívne normálne intimomediálne zhrubnutie karotíd u pacientov pri začatí klinického skúšania (23). Avšak veľmi podobne dopadla aj klinická štúdia CASHMERE (Carotid Atorvastatin Study in Hyperlipidemic Post-menopausal Women. A Randomized Evaluation), v ktorej tiež nedošlo k významnejšiemu rozdielu IMT pri intenzifikovanej liečbe statínom (atorvastatín 80 mg) napriek výraznému poklesu LDL-C (24).

V štúdií SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) boli americkí indiáni na statínovej liečbe randomizovaní do dvoch ramien. V jednom ramene bol cieľ dosiahnuť LDL-C < 2,6 mmol/l, v druhom ramene LDL-C < 1,8 mmol/l. Počas troch rokov sledovali zmenu IMT karotíd, zmenu hodnoty hsCRP a výskyt KV príhod. Až jedna tretina pacientov v agresívne liečenom ramene potrebovala na dosiahnutie cieľových hodnôt LDL-C < 1,8 mmol/l prídanie ezetimibu. V ramene s LDL-C < 1,8 mmol/l až 62 % pacientov na kombináčnej liečbe statín s ezetimibom a 61 % pacientov na monoterapii vysokými dávkami statínov vykazovalo buď zastavenie progresie, alebo regresiu aterosklerotického postihnutia karotického riečiska v porovnaní s 39 % pacientov v ramene liečby s tzv. štandardným cieľom redukcie LDL-C < 2,6 mmol/l, p < 0,001 (25).

Štúdia VYCTOR (the Vytorin on Carotid Intima-Media Thickness and Overall Arterial Rigidity Study) sledovala tiež diabetikov s ische-

mickou chorobou srdca v troch ramenách liečby (pravastatín 40 mg/denne, simvastatín 40 mg/denne a simvastatín 20 mg/denne plus ezetimib 10 mg/denne) a s titráciou na dosiahnutie LDL-C < 2,5 mmol/l vs. LDL-C < 1,8 mmol/l. Bola zameraná na zmenu IMT karotíd, hsCRP a tuhosti ciev po jednom roku liečby. Priaznivé ovplyvnenie týchto parametrov bolo dosiahnuté iba v intenzívne liečenom ramene s cieľovou hodnotou LDL-C < 1,8 mmol/l. Prídanie ezetimibu významne prispelo k vyššej redukcii LDL-C a ukázalo, že už štartovacie nízke dávky statínu v kombinácii s ezetimibom majú vyšší potenciál redukcie LDL-C ako liečba maximálnymi dávkami statínov (26).

Ďalšou klinickou štúdiou, ktorá mala analyzovať efekt kombináčnej liečby ezetimibom a simvastatínom na morbiditu a mortalitu u pacientov s chronickou renálnou insuficienciou bola štúdia SHARP (Study of Heart and Renal Protection). 4 650 pacientov dostávalo kombináciu simvastatínu s ezetimibom a 4 620 pacientov bolo na placebe. Kombináčná liečba počas 4,9 roka viedla k priemernej zmene LDL-C o 0,85 mmol/l (pri dvojtretinovej kompliance) a k 17 % redukcii veľkých aterosklerotických príhod. Nesignifikantne menej pacientov na kombináčnej liečbe zomrelo na ischemickú chorobu srdca alebo prekonalo nefatálny infarkt myokardu. Medzi skupinami pacientov bol signifikantný rozdiel v redukcii nehemoragickej cievnej mozgovej príhody a revaskularizačných procedúr. Redukcia LDL-C kombináciou 20 mg simvastatínu s 10 mg ezetimibu denne viedla k redukcii incidencie veľkých aterosklerotických príhod u pacientov s pokročilým obličkovým ochorením. Kombináčná liečba bola veľmi dobre tolerovaná, nežiaduce účinky boli veľmi zriedkavé (27).

V roku 2012 boli publikované výsledky 12-týždňovej štúdie, ktorá sledovala efekt ezetimibu (10 mg) na aterogénne lipoproteíny a metabolizmus glukózy u 76 pacientov (diabetici 2. typu, pacienti s intoleranciou glukózy). Ezetimib viedol k redukcii LDL-C o 20 % (p < 0,001), cholesterolu v remnantných lipoproteínových časticiach o 22 % (p < 0,001), k štatisticky významnej redukcii malých denzných LDL častíc o 19 %, apolipoproteínu B-48 o 2 %, oxidovaných LDL-častíc o 15 % a poklesu imunoreaktívneho inzulínu v plazme (IRI) o 4 %. V skupine pacientov s inzulínovou rezistenciou liečenou ezetimibom došlo k redukcii obvodu pásu o 1 % (p < 0,05) a k poklesu priemernej hladiny glykémie nalačno o 7 % (p < 0,05), IRI o 36 % (p < 0,01), s 2 % poklesom glykovaného hemoglobínu. Ezetimib viedol ako k redukcii aterogénnych lipoproteínov

u diabetikov 2. typu a pacientov s intoleranciou glukózy, tak aj k zlepšeniu metabolizmu glukózy u pacientov s inzulínovou rezistenciou (28).

17. novembra 2014 boli na kongrese American Heart Association (AHA) v Chicagu publikované dlhoočakávané výsledky štúdie IMPROVE-IT (The IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). Štúdia porovnávala, či prídanie ezetimibu k simvastatínu bude viesť k redukcii kardiovaskulárnych príhod u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom. Do štúdie bolo zaradených 18 144 pacientov, ktorí boli randomizovaní na podávanie 40 mg simvastatínu alebo 40 mg simvastatínu v kombinácii s 10 mg ezetimibu. Pacienti nedosahujúci LDL-C < 1,8 mmol/l mali zvýšenú dávku simvastatínu na 80 mg denne. Titrácia simvastatínu bola uskutočnená u 27 % pacientov na simvastatíne a 6 % pacientov v skupine na kombinácii simvastatín s ezetimibom. Pacienti boli sledovaní do obdobia dosiahnutia 5 250 KV príhod. Primárnym endpointom bol kombinovaný endpoint (KV úmrtie, nefatálny infarkt myokardu, rehospitalizácia pre nestabilnú angínu pectoris, koronárna revaskularizácia alebo cievna mozgová príhoda). Priemerné hodnoty LDL-C boli 1,8 mmol/l v simvastatínovej skupine a 1,4 mmol/l v skupine na kombináčnej hypolipidemickej liečbe. Tento pokles LDL-C viedol k štatisticky signifikantnej 6,4 % redukcii v počte KV príhod, p = 0,016. Po siedmych rokoch liečby bolo v skupine na kombináčnej hypolipidemickej liečbe o 170 endpointov menej (32,7 % vs. 34,7 %). Počet osôb liečených na zabránenie vzniku jednej príhody (NNT) bolo 50. Priemerná doba sledovania bola 6 rokov a v priemere 42 % osôb v oboch skupinách ukončilo liečbu pred ukončením klinického skúšania. Výsledok je blízko k tomu, čo sa očakávalo v návrhu štúdie a zníženie rizika je také, ako môžeme očakávať od zníženia LDL-C, na základe výsledkov predchádzajúcich štúdií. Výsledky štúdie poukazujú na benefit prídania nestatínovej liečby – ezetimibu k statínovej terapii u pacientov po akútnom koronárnom syndróme aj pri LDL-C nižšom ako je stanovený v súčasných odporúčaniach. LDL-C je kľúčovým prvkom v kardiovaskulárnej prevencii a poukazuje na nutnosť mať cieľové hodnoty pre LDL-C cholesterol v odporúčaniach. Štúdia znovu potvrdila dobrý bezpečnostný profil ezetimibu (29, 30, 31).

Kombináčná liečba statín s fenofibrátom

Fibráty sú syntetické ligandy PPAR α (peroxisome proliferator-activated α -receptors) receptorov. Prostredníctvom väzby na tieto jadrové

receptory ovplyvňujú metabolizmus lipidov. Primárne ovplyvňujú základné črty aterogénnej dyslipidémie, ktorá je charakterizovaná kvantitatívnymi zmenami (zvýšená koncentrácia triacylglycerolov (TAG), zníženie koncentrácie cholesterolu prenášaného HDL časticami, mierny vzostup LDL-C) a kvalitatívnymi zmenami (dysfunkcia HDL častíc, kumulácia malých denzných LDL častíc). Sumárne ide o zmeny metabolizmu lipoproteínov, ktoré zvyšujú aterogenicitu plazmy. Fibráty znižujú TAG o 20 – 30 % (podstatnejšia redukcia je u pacientov s vyššou koncentráciou TAG pred liečbou), znižujú postprandiálne TAG a remnantné lipoproteínové častice, zvyšujú koncentráciu HDL-C o 5 – 10 %, fenofibrát znižuje koncentráciu LDL-C, vedie k redukcii počtu malých denzných LDL častíc o 50 %. Fibráty majú aj početné pleiotropné účinky sprostredkované reguláciou génov ovplyvňujúcich zápal a trombogénu.

V štúdií DAIS (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study) zlepšenie lipidového profilu liečbou fenofibrátom viedlo k redukcii angiografickej progresie koronárnej choroby srdca (32). Podávanie fenofibrátu viedlo k významnému zlepšeniu LDL-C, HDL-C, TAG a celkového cholesterolu v porovnaní s placebom v štúdií FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes). Avšak nevedlo k významnej redukcii rizika KV úmrtia, nefatálneho infarktu myokardu u diabetikov 2. typu, hoci došlo ku štatisticky významnej redukcii celkového počtu KV príhod (KV úmrtí, infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody, koronárnych revaskularizácií a revaskularizácií na karotídach (HR 0,89; 95% CI: 0,80 – 0,99; $p = 0,035$) (33). V štúdií FIELD liečba fenofibrátom viedla k významnej 37 % redukcii potreby laserovej liečby u pacientov s retinopatiou (5,2 % vs. 3,6 %; $p = 0,0003$) a významnej nižšej progresii albuminúrie ($p = 0,002$) u diabetikov 2. typu (32). Riziko prvej amputácie a malej amputácie u diabetikov 2. typu bez postihnutia veľkých ciev bolo nižšie pre pacientov užívajúcich fenofibrát oproti placebo, medzi skupinami však nebol rozdiel v riziku veľkých amputácií (34).

Lipidové rameno štúdie ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) testovalo účinnosť fenofibrátu oproti placebo u 5 518 diabetikov 2. typu vo vysokom KV riziku užívajúcich simvastatín. Hoci fenofibrát viedol k významnému zlepšeniu celkového cholesterolu TAG a HDL-C v porovnaní s placebom, nedošlo k významnému poklesu počtu fatálnych KV príhod, nefatálneho IM alebo nefatálnej cievnej mozgovej príhody. Vo vopred špecifikovanej analýze podskupín bol trend

ku benefitu pri liečbe fenofibrátom u pacientov s typickou aterogénnou dyslipidémiou, kde boli hladiny TAG $\geq 2,3$ mmol/l a hladiny HDL-C $\leq 0,88$ mmol/l. V tejto skupine pacientov prinieslo prídanie fenofibrátu ku statínu 31 % pokles kardiovaskulárneho rizika (relatívna redukcia rizika), s redukcii absolútneho rizika o 4,9 % s veľmi nízkym NNT (number-needed-to-treat) = 20 počas 5 rokov liečby (35). Potvrdili sa tým výsledky, ktoré boli známe z predchádzajúcich fibrátových štúdií. Metaanalýza fibrátových štúdií v skupine pacientov s aterogénnou dyslipidémiou poukázala na 35 % pokles KV príhod (36).

V podštúdií ACCORD-EYE fenofibrát viedol k významnej redukcii progresie diabetickej retinopatie o 40 % (OR 0,60, 95 % CI 0,42 – 0,87, $p = 0,006$) (37).

Liečba fenofibrátom dokáže viesť k redukcii reziduálneho mikrovaskulárneho rizika u diabetikov 2. typu. Na základe výsledkov týchto štúdií bol v Austrálii fenofibrát schválený ako prídavná terapia na prevenciu progresie včasných štádií diabetickej retinopatie. Vo Veľkej Británii sa táto liečba už dostala do algoritmov manažmentu diabetikov (38).

Nedávno boli publikované nové poznatky zo štúdie REALIST Microvascular Study zameranej na vplyv aterogénnej dyslipidémie na riziko diabetickej nefropatie (39).

Niektoré práce poukazujú na fakt, že fibráty dokážu viesť aj k miernej redukcii glykémie, čo so súčasným znížením TAG môže vysvetliť redukcii metabolického syndrómu u pacientov liečených fibrátmi. V kombinácii so statínmi, fibráty môžu eliminovať riziko zvýšenia glykémie asociovaného s liečbou statínmi (40, 41).

Bezpečnosť kombináčnej hypolipidemieckej liečby (simvastatín – fenofibrát) potvrdili okrem štúdie ACCORD aj štúdie FIELD a SAFARI (33, 36, 42).

Kombinačná liečba statín s CETP inhibítormi

Ostatné roky bola v popredí záujmu aj inhibícia CETP (cholesteryl ester transfer proteín). Po predčasne ukončenej štúdií ILLUMINATE s torcetrapibom (43), bola v máji 2012 predčasne ukončená štúdia dal-OUTCOMES s dalcetrapibom pre nesignifikantný pokles KV príhod (44). Tieto dve štúdie nám dali jasne najavo, že efekt na KV riziko sa neodvíja iba od plazmatických hladín HDL-C. Populácia HDL častíc je veľmi heterogénna v závislosti od pôvodu, veľkosti, zloženia, štruktúry a biologickej funkcie a naše pochopenie týkajúce sa všetkých súvislostí má ďaleko od komplexnosti. Súčasný výskum je zameraný na koncept

kvality alebo funkčnosti HDL častíc vo vzťahu k potenciálnej ateroprotektivitě. Musíme si však počkať na časy, kým sa tieto poznatky dostanú do klinickej praxe. Z triedy CETP inhibítorov sú v 3. fáze klinického skúšania anacetrapib a evacetrapib. Obidva znižujú LDL-C a zvyšujú HDL-C. Na výsledky klinických štúdií s vplyvom na KV riziko si budeme musieť počkať (45).

Kombinačná liečba statín s PCSK9 inhibítormi

V blízkej budúcnosti môžeme očakávať rozšírenie kombináčnej liečby statín – plne ľudské monoklonálne protilátky (mAbs) proti PCSK9. Abidafel a kol., v roku 2003 objavili, že mutácie PCSK9 sú ďalšou formou autozomálne dominantnej familiárnej hypercholesterolémie (46). V prípade zvýšenej aktivity PCSK9 dochádza k poklesu počtu LDLR na povrchu pečenej bunky a k nárastu LDL-C a naopak, pri zníženej koncentrácii PCSK9 je na povrchu pečenej bunky vyšší počet LDLR, čo vedie k poklesu plazmatických hladín LDL-C.

V súčasnosti prebieha veľmi intenzívny výskum zameraný na možnosti inhibície funkcie PCSK9 s cieľom znížiť hladiny LDL-C. Najďalej v klinickej vývoji sú evolocumab – plne ľudská monoklonálna IgG2 protilátka a alirocumab – plne ľudská monoklonálna IgG1 protilátka. Dňa 28. 8. 2014 predložil výrobca na FDA (Food and Drug Administration) žiadosť o schválenie evolocumabu pre používanie v klinickej praxi, následne 2. 9. 2014 takúto žiadosť obdržala aj EMA (European Medicine Agency). Regulačné podania pre alirocumab na FDA a EMA sú naplánované na koniec roka 2014. V 2. – 3. fáze klinického skúšania sa nachádza bococizumab (klinický program SPIRE).

PROFICIO (Program to Reduce LDL-C and Cardiovascular Outcomes Following Inhibition of PCSK9 In Different Populations) je veľký a komplexný program hodnotiaci evolocumab v 22 klinických štúdiách, do ktorých je plánované zaradenie približne 30 000 pacientov. Tretia fáza klinického skúšania zahŕňa 16 štúdií s evolocumabom podávaným raz za dva týždne alebo raz za mesiac v rôznych populáciách pacientov (v monoterapii, v kombinácii so statínom, u pacientov so statínovou intoleranciou, u pacientov s homozygotnou a heterozygotnou FH). Súčasne prebiehajú klinické skúšania s evolocumabom zamerané na dlhodobú bezpečnosť a účinnosť. Štúdia FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) posúdi, či liečba evolocumabom v kombinácii so statínmi v porovnaní s placebom

v kombinácii so statínmi bude viesť k redukcii KV príhod u približne 22 500 pacientov s KV ochorením. Výsledky očakávame v roku 2018. Štúdia EBBINGHAUS (Evaluating PCSK9 Binding Antibody Influence on Cognitive Health in High Cardiovascular Risk Subjects) bude hodnotiť efekt evolocumabu na kognitívne funkcie u subjektov zaradených do štúdie FOURIER. OSLER-2 (Open Label Study of Long Term Evaluation Against LDL-C Trial-2) skúma efekt evolocumabu u pacientov s vysokým cholesterolom, ktorí ukončili ktorúkoľvek zo štúdií 3. fázy klinického skúšania. GLAGOV (Global Assessment of Plaque Regression with a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound) určí efekt evolocumabu na koronárnu aterosklerózu (zmena % objemu aterómu) približne u 950 pacientov pomocou intravaskulárnej sonografie (IVUS). Doposiaľ boli publikované výsledky štúdie GAUSS-2 (Goal Achievement after Utilising an anti-PCSK9 antibody in Statin Intolerant Subjects), MENDEL-2 (monoterapia evolocumabom), LAPLACE-2 a štúdie DESCARTES (52-týždňová štúdia) (47, 48, 49, 50). Výsledky štúdie RUTHERFORD-2 (Reduction of LDL-C with PCSK9 in Heterozygous Familial Hypercholesterolaemia Disorder) boli prezentované v sekcii Hot Line na ACC 2014 vo Washingtone. Evolocumab viedol vo všetkých štúdiách k potentnej pretrvávajúcej redukcii LDL-C (aj k pozitívnemu vplyvu na ostatné parametre lipidového spektra), s vysokým podielom aj vysokorizikových pacientov dosahujúcich cieľové hodnoty, s vynikajúcim bezpečnostným profilom, bez závažnejších nežiaducich udalostí a laboratórnych abnormalít.

Druhá plne ľudská monoklonálna protilátka – alirocumab je skúmaná v programe ODYSSEY (3. fáza klinického skúšania). Počas kongresu ESC 2014 v Barcelone boli v sekcii Hot Line odprezentované výsledky 4 klinických štúdií (ODYSSEY LONG TERM, ODYSSEY COMBO II, ODYSSEY FHI a FHII). Vo všetkých 4 štúdiách alirocumab viedol k signifikantnej a pretrvávajúcej redukcii LDL-C v priebehu jedného roka u rôzneho typu pacientov liečených statínmi. Väčšina pacientov na dávke 75 mg alirocumabu bola schopná dosiahnuť ciele pre LDL-C podľa KV rizika. V uvedených štyroch štúdiách nebol rozdiel vo výskyte nežiaducich udalostí medzi alirocumabom a placebo (51, 52, 53). Výsledky týchto štyroch štúdií spolu s ďalšími 6 štúdiami 3. fázy klinického skúšania zahŕňajú viac ako 5 000 pacientov v dvojito zaslepených klinických štúdiách v trvaní od 24 do 104 týždňov.

Výsledky klinických štúdií pre evolocumab a alirocumab sa prirovnávajú k výsledkom pre-

lomovej statínovej štúdie 4S, ktorá v roku 1994 preukázala benefit statínov.

Bococizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka proti PCSK9, s ktorou prebiehajú klinické štúdie v 3. fáze klinického skúšania. 24-týždňová štúdia skúmala efekt bococizumabu podávaného dvakrát do týždňa alebo raz do mesiaca na redukcii LDL-C u pacientov na statínovej liečbe starších ako 18 rokov s LDL-C $\geq 2,1$ mmol/l. Primárnym cieľom bol rozdiel v poklese LDL-C v 12. týždni liečby. Z celkového počtu 354 randomizovaných pacientov, 351 dostalo štúdióvu liečbu a 299 ukončilo klinické skúšanie. Pokles LDL-C bol pri podávaní raz za dva týždne 34,3 % (50 mg bococizumabu), 45,1 % (100 mg bococizumabu) a 53,4 % (150 mg bococizumabu). Pri podávaní raz za mesiac bol 27,6 % pokles pre dávku 200 mg a 44,9 % pre dávku 300 mg bococizumabu. 44 % pacientov malo zredukovanú dávku bococizumabu po dosiahnutí LDL-C $< 0,65$ mmol/l. Profil nežiaducich udalostí bol porovnateľný medzi placebovou skupinou a skupinami liečenými bococizumabom. Na základe týchto výsledkov bola pre štúdie v 3. fáze klinického skúšania vyselektovaná dávka 150 mg bococizumabu aplikovaného raz za dva týždne. Je predpoklad, že výsledky 3. fázy klinického skúšania s bococizumabom prinesú redukcii LDL-C konzistentnú s výsledkami pre ostatné PCSK9 monoklonálne protilátky (54).

Napriek všetkému entuziazmu si však budeme musieť počkať na výsledky dlhodobých štúdií zameraných na KV endpointy (FOURIER, ODYSSEY-OUTCOME, SPIRE).

Záver

V súčasnosti statíny jednoznačne ostávajú hypolipidemikami 1. voľby u veľmi širokej skupiny pacientov. V prípade nedosahovania cieľových hodnôt pre LDL-C do úvahy prichádza kombinácia s ezetimibom. V prípade pretrvávania aterogénnej dyslipidémie môžeme v klinickej praxi u diabetikov 2. typu využiť kombináciu s fenofibrátom, ktorý má svoju prídavnú hodnotu u diabetikov 2. typu s vysokým mikrovaskulárnym reziduálnym rizikom.

Uvidíme, čo nám budúcnosť prinesie s novšími molekulami v triede CETP inhibítorov. Prelomom v manažmente dyslipidemií, ako u pacientov s intoleranciou statínov, tak aj u pacientov vo vysokom a veľmi vysokom kardiovaskulárnom riziku, by sa po zverejnení pozitívnych výsledkov dlhodobých štúdií zameraných na účinnosť a bezpečnosť mohli stať monoklonové protilátky proti PCSK9.

Využívanie hypolipidemickej kombináčnej liečby v našej klinickej praxi je stále veľmi nízke,

napriek tomu, že máme rozsiahle a dobré skúsenosti s jej využívaním v liečbe iných bežných ochorení.

Literatúra

- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, 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. *Lancet*. 2010;376:1670–1681.
- Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581–90.
- Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:2556–2564.
- Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011; 217 (1):3–46.
- Expert Dyslipidemia Panel, Grundy SM. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia. *J Clin Lipidol*. 2013;7(6):561–565.
- ESC Press Office, 2013. EUROASPIRE IV reveals success and challenges in secondary prevention of CVD across Europe. <http://www.escardio.org/about/press/press-releases/esc13-amsterdam/Pages/euroaspire-iv-success-challenges-secondary-prevention-CVD-europe.aspx>
- Ferrieres J, Amber V, Crisan O, et al. Total lipid management and cardiovascular disease in the Dyslipidemia International Study. *Cardiology*. 2013;125:154–163.
- Pella D, Pecan L, Müllerová J, et al. Sme úspešní pri dosahovaní cieľových hodnôt pre LDL cholesterol u pacientov liečených statínmi? Výsledky prieskumu DYSIS I. – Slovenská republika. *Int Med*. 2015 (článok plánovaný na uverejnenie v roku 2015)
- Rosenbaum D, Dallongeville J, Sabouret P, et al. Discontinuation of statin therapy due to muscular side effects: A survey in real life. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis*. 2012; 10:1–5.
- Guyton JR, Bays HE, Grundy SM, et al. An assessment by the Statin Intolerance Panel: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014; 8:572–581.
- Liberopoulos EN, Florentin M, Mikhailidis DP, et al. Compliance with lipid-lowering therapy and its impact on cardiovascular morbidity and mortality. *Expert Opin Drug Saf*. 2008;7(6):717–725.
- Bates TR, Connaughton VM, Watts GF, et al. Non-adherence to statin therapy: a major challenge for preventive cardiology. *Expert Opin Pharmacother*. 2009; 10(18):2973–2985.
- Hermans MP, Fruchart JC. Reducing Vascular Events Risk in Patients with Dyslipidaemia: An Update for Clinicians. *Adv Chronic Dis*. 2011; 2(5):307–323.
- Fruchart JC, Davignon J, Hermans MP, et al. Residual macrovascular risk in 2013: what have we learned? *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:26.
- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87:4–14.
- Nordestgaard B, Varbo A. Lipids and cardiovascular disease 3: Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014; 384:626–635.
- Rader DJ, Hovingh GK. Lipids and cardiovascular disease 2: HDL and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014; 384:618–625.
- Larosa JC, Pedersen TR, Somaratne R et al. Safety and effect of very low levels of low-density lipoprotein cholesterol on cardiovascular events. *Am J Cardiol*. 2013;111(8):1221–1229.
- Ridker PM. Lipids and cardiovascular disease 1: LDL cholesterol: controversies and future therapeutic directions. *Lancet*. 2014; 384:607–617.

20. Bays HE. Lowering low-density lipoprotein cholesterol levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of General Medicine*. 2014;7:355–364.
21. Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: A pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis*. 2012; 223:251–261.
22. Foody JAM, Toth PP, Tomassini JE, et al. Changes in LDL-C levels and goal attainment associated with addition of ezetimibe to simvastatin, atorvastatin, or rosuvastatin compared with titrating statin monotherapy. *Vascular Health and Risk Management*. 2013; 9:719–727.
23. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al. ENHANCE Investigators: Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2008;358:1431–1443.
24. Simon T, Boutouyrie P, Gompel A, et al. Rationale, design and methods of the CASHMERE study. *Fundam Clin Pharmacol*. 2004;18(1):131–138.
25. Russell M, Silverman A, Fleg JL, et al. Achieving lipide targets in adults with type 2 diabetes – The SANDS study. *J Clin Lipidol*. 2010;4(5):435–443.
26. Meaney A, Caballos G, Asbun J, et al. The VYtorin on Carotid intima-media thickness and overall arterial rigidity (VYCTOR) study. *J Clin Pharmacol*. 2009;49(7):838–847.
27. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377: 2181–2192.
28. Tetsuji T, Tsuyoshi N, Masayo Y, et al. Effects of ezetimibe on atherogenic lipoproteins and glucose metabolism in patients with diabetes and glucose intolerance. *Diabetes research and clinical practice*. 2013;100: 46–52.
29. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2008;156:826–832.
30. Laufs U, Descamps OS, Catapano AL, et al. Understanding IMPROVE-IT and the Cardinal Role of LDL-C Lowering in CVD Prevention. *Eur Heart J*. 2014;35(30):1996–2000.
31. Cannon CP on behalf of the IMPROVE-IT Investigators. IMPROVE-IT Trial (The IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): A Comparison of Ezetimibe/Simvastatin versus Simvastatin Monotherapy on Cardiovascular Outcomes After Acute Coronary Syndromes. Presented on November 17, 2014 at the 2014 American Heart Association (AHA) Congress, Chicago, USA, November 16 – 19, 2014.
32. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet*. 2001;357(9260):905–910.
33. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9 795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome (FIELD study). *Diabetes Care*. 2009;3:493–498.
34. The FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:1687–1697.
35. The FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:1780–1788.
36. The ACCORD Study Group: Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563–1574.
37. Min J, Celine F, Jicheng LV, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:1875–1883.
38. The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group: Effects of Medical Therapies on Retinopathy in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363:233–244.
39. Simó R, Roy S, Béhar-Cohen F, et al. Fenofibrate: a new treatment for diabetic retinopathy. Molecular mechanisms and future perspectives. *Curr Med Chem*. 2013;20:3258–66.
40. Sacks FM, Hermans MP, Fioretto P, et al. Association between plasma triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol and microvascular kidney disease and retinopathy in type 2 diabetes mellitus: a global case-control study in 13 countries. *Circulation*. 2014;129(9):999–1008.
41. Bays HE. Lowering low-density lipoprotein cholesterol levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of General Medicine*. 2014;7:355–364.
42. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, et al. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol*. 2005;95:462–468.
43. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2109–2122.
44. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012; 367: 2089–2099.
45. Rader DJ, de Goma EM. Future of cholesteryl ester transfer protein inhibitors. *Ann Rev Med*. 2014; 65:385–403.
46. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003;34:154–156.
47. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, et al. Anti-PCSK9 Antibody Effectively Lowers Cholesterol in Patients with Statin Intolerance: The GAUSS-2 Randomized, Placebo-controlled Phase 3 Clinical Trial of Evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2541–2548.
48. Koren JM, Lundquist P, Bolognese M, et al. Anti-PCSK9 Monotherapy for Hypercholesterolemia – The MENDEL-2 Randomized, Controlled Phase 3 Clinical Trial of Evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2531–2540.
49. Robinson JG, Rogers W, Nedergaard BS, et al. Rationale and Design of LAPLACE-2: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Ezetimibe-Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Evolocumab in Subjects With Hypercholesterolemia on Background Statin Therapy. *Clinical Cardiology*. 2014;37:195–203.
50. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al. For the DESCARTES Investigators. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidaemia. *N Engl J Med*. 2014;370:1809–1819.
51. Kastelein JJP, Ginsberg H, Langslet G, et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia not adequately controlled with current lipid lowering therapy: results of ODYSSEY FH I and FH II studies. Presented on August 31, 2014 at the 2014 European Society of Cardiology (ESC) Congress, Barcelona, Spain, August 30 – September 3, 2014.
52. Cannon C, Cariou B, Blom D, et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated daily statins: results from the ODYSSEY COMBO II study. Presented on August 31, 2014 at the 2014 European Society of Cardiology (ESC) Congress, Barcelona, Spain, August 30 – September 3, 2014.
53. Robinson J, Farnier M, Krempf M, et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of alirocumab versus placebo in high cardiovascular risk patients. First results for ODYSSEY LONG TERM study in 2 341 patients. Presented on August 31, 2014 at the 2014 European Society of Cardiology (ESC) Congress, Barcelona, Spain, August 30 – September 3, 2014.
54. Ballantyne CM, Neutel J, Cropp A, et al. Efficacy and Safety of Bococizumab (RN316/PF-04950615), a Monoclonal Antibody against Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 in Statin-Treated Hypercholesterolemic Subjects: Results from a Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study (NCT: 01592240). Poster presentation at ACC 2014. Abstract 1183–129.

MUDr. Lubomíra Fábryová, PhD.

Metabol KLINIK s.r.o.
Ambulancia pre diabetológiu, poruchy
látkovej premeny a výživy
Špecializovaná lipidologická
ambulancia
MED PED centrum
Cukrová 3, 811 08 Bratislava
lfabryova@metabolklinik.sk

