

Can we improve cardiovascular prognosis by further intervention of serum LDL cholesterol level?

Môžeme zlepšiť kardiovaskulárnu prognózu pacientov ďalšou úpravou sérovej hladiny LDL cholesterolu?

Murín J

I. interná klinika LF UK a UNB Staré Mesto, Bratislava, Slovenská republika

Murín J. **Can we improve cardiovascular prognosis by further intervention of serum LDL cholesterol level?** Cardiology Lett. 2014;23(1):26–29

Abstrakt. Cardiovascular diseases, mainly ischaemic heart disease (IHD), influence the quantity and the quality of life of our patients. One of the most important risk factors here is hypercholesterolemia, namely increased LDL cholesterol (LDL-Ch) level. This factor, together with other factors, is active from childhood and contributes to atherogenesis.

Recently it was discovered that serum cholesterol level in a person is dependent also on genetic background, and mostly characteristics of the PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) gene are important here. Some of its (nonsense) mutations (blocking the PCSK9 activity) are able to increase the number of LDL-Ch receptors on hepatocytes and therefore they are able to reduce serum cholesterol level by 28%. There is a longitudinally concomitant reduction of cardiovascular events in these persons by 80%. For the prevention of IHD we need not only low serum LDL-Ch level but we need to have these low serum levels as early as possible during a person's life.

We have therefore another potent drug (antibody against PCSK9, given subcutaneously) as an add-on treatment to potent high-dose statins. Data of the few early-published results are here astonishingly good. Fig. 2, Ref. 17, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

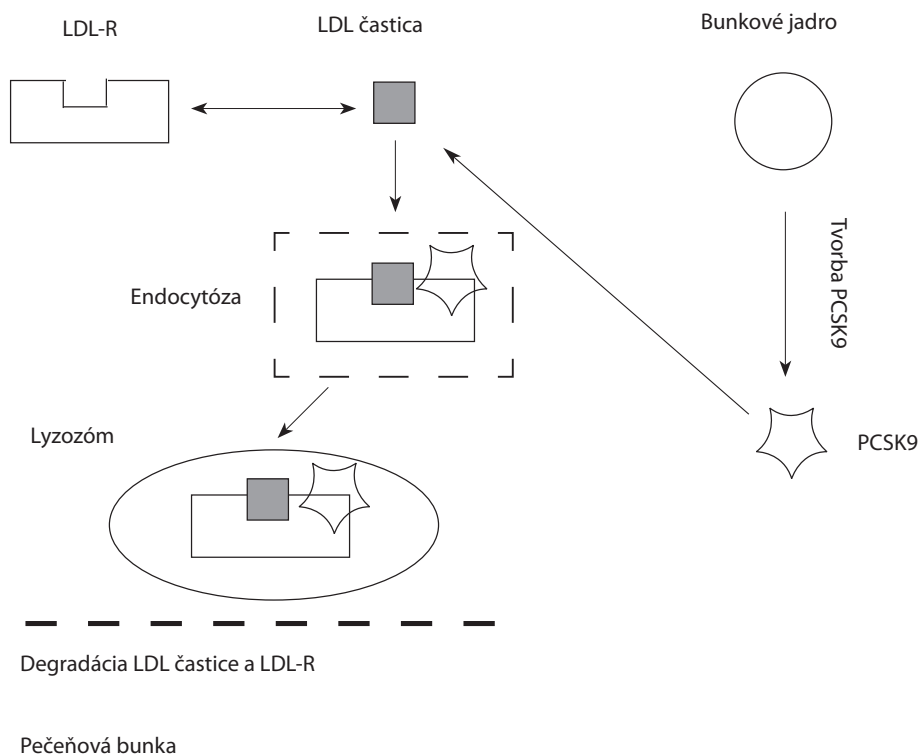
Key words: cardiovascular diseases – ischaemic heart disease – PCSK9 – statin – LDL-cholesterol

Murín J. **Môžeme zlepšiť kardiovaskulárnu prognózu pacientov ďalšou úpravou sérovej hladiny LDL cholesterolu?** Cardiology Lett. 2014;23(1):26–29

Abstrakt. Kardiovaskulárne ochorenia, najmä ischemická choroba srdca (ICHS), významne ovplyvňujú dĺžku i kvalitu života. Významným rizikovým faktorom týchto ochorení je tu aj hypercholesterolémia, predovšetkým úroveň sérovej hladiny LDL cholesterolu (LDL-Ch). Tento a ďalšie rizikové faktory však pôsobia od narodenia, a teda dlhodobou podporujú vývoj aterosklerózy.

Nedávno sa preukázalo, že úroveň cholesterolémie ovplyvňuje aj genetická výbava chorého, najmä charakteristika PCSK9 génu (tzv. proprotein convertase subtilisin/kexin type 9). Isté jeho (nonsense) mutácie (blokujúce pôsobenie PCSK9) zvyšujú výskyt LDL-Ch receptorov na hepatocytoch, a tým zabezpečujú redukciu cholesterolémie o 28 percent, ale súčasne v dlhodobom sledovaní pokles kardiovaskulárnych príhod u týchto osôb až o 80 percent. Teda tieto sledovania preukazujú, že pre prevenciu ICHS je dôležitá nielen nízka sérová hladina LDL-Ch, ale je potrebné, aby k tomu došlo čím skôr a aby sme tak ovplyvnili priaznivo výskyt kardiovaskulárnych príhod. K statínom (najmä silným a používaným vo vysokej dávke) sa teda dnes dostáva ďalšie liečivo, ktorým je protilátka (s.c. podávaná) proti PCSK9. Isté publikované poznatky preukázali výnimočnú účinnosť tejto liečby v spolupráci so statínmi pri redukcii LDL cholesterolémie. O tomto novom liečebnom prístupe je tento článok. Obr. 2, Lit. 17, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: kardiovaskulárne ochorenia – ICHS – PCSK9 gén – protilátka proti PCSK9 – statíny – LDL cholesterolémia

**Obrázok 1 Ako PCSK9 degraduje LDL receptor***Figure 1 PCSK9-mediated degradation of LDL receptor*

LDL-R – LDL receptor

Ak LDL častica sa viaže na LDL receptor spolu s PCSK9, tak v lyzozóme sa rozpadne LDL častica aj LDL receptor (zábrana recyklácie LDL receptora a tým zábrana odoberania LDL častice z krvi)

Kardiovaskulárne (KV) ochorenia, najmä ischemická choroba srdca (ICHS), významne ovplyvňujú dĺžku i kvalitu nášho života a dominujú pri globálnej populačnej mortalite i morbidite (1, 2). Vývoj ICHS je podporovaný a urýchľovaný vplyvom známych KV rizikových faktorov. Chcem sa tu zamerať len na cholesterolémiu, konkrétne sérovú hladinu LDL-Ch. Vieme ju dnes významne ovplyvniť statínmi a podľa rizika vzniku či progresie KV ochorenia siahame po slabšom (simvastatín) alebo silnejšom (atorvastatín, rosuvastatín) statíne a ešte súčasne po vyššej alebo nižšej použitej dávke. Niekedy pridáme i ďalšiu hypolipidemickú liečbu, ako ezetimib alebo niekedy fenofibrát. A obvykle dosahujeme významný klinický benefit. Liečba je už dnes lacná, dobre etablovaná i používaná.

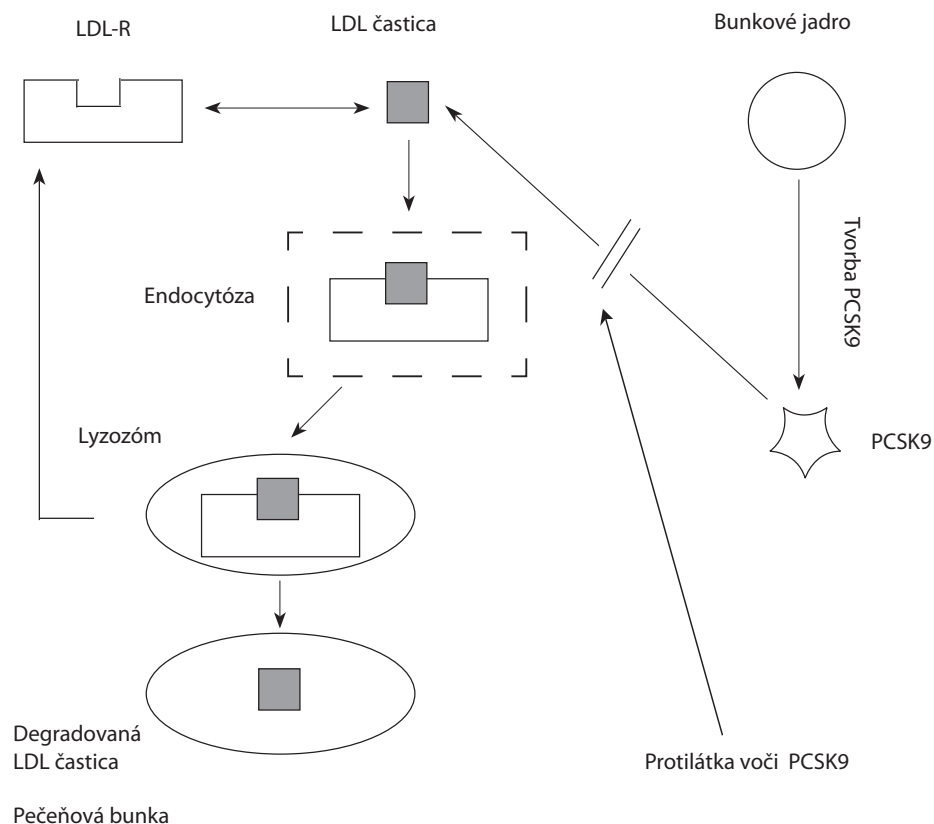
V súčasnosti sa ale uvažuje o potrebnosti personalizovanej preventívnej medicíny, a to vlastne znamená „ušiť“ každému chorému liečbu na „jeho miery“ (jeho potrebu). Rizikovejšiemu intenzívnejšiu a trvalú, menej rizikovému, prípadne menej intenzívnu či kratšiu (?) Problémom praxe je zistiť v populácii pacientov tých „rizikovejších“, alebo vedieť „podobných“ pacientov stratifikovať/kategorizovať so zreteľom na ich (kvantitatívne) riziko. A tu je dnes miesto pre biomarkery, pre ich vstup do oblasti rizikovej stratifikácie. Zdá sa, že

môžu zjemniť a zlepšiť stratifikáciu podľa Framinghamského skóre či podľa (európskeho) SCORE.

Ideálny biomarker vie určiť, ktorá osoba spomedzi 20 – 25 pacientov (osôb), u ktorých sa vyvinie v priebehu ďalšej dekády ICHS, bude mať KV príhodu – teda zomrie, utrpí infarkt myokardu, vyvinú sa arytmie a pod. Ak by sa to dарило v klinickej praxi realizovať, tak takáto osoba by bola „lepšie“ o svojom KV ochorení a jeho riziku edukovaná a dostala by aj intenzívnejšiu liečbu. A naopak, ak by vyšetřovaná osoba patrila k tým „menej rizikovým“ pre vznik príhody, tak by jej liečba mohla byť menej intenzívna (a bezpečnejšia?).

Niekoľko poznámok k aterogenéze

Aterogenéza začína už v detstve a v koronárnych (iných) artériách nájdeme tukové prúžky. Tieto lézie sú „benígne“, lebo sú asymptomatické, nespôsobujú obštrukciu prietoku krvi a nevedú k následnej trombóze. Treba však pripomenúť, že tukové prúžky sú prekursori „pokročilých aterosklerotických plakov“, a tieto sa v čase vyvíjajú a obvykle o niekoľko dekád neskôr pri ich destabilizácii (ruptúre) vedú k závažnej



Obrázok 2 Čo spôsobí PCSK9 inhibícia protilátkou

Figure 2 PCSK9 inhibition by antibody

LDL-R – LDL receptor

Ak sa LDL častica viaže na LDL receptor bez PCSK9 (blokovaný protilátkou), tak v lyzozóme sa rozpadne len LDL častica, pretože sa predtým LDL receptor oddelí od LDL častice vnútri hepatocytu.

klinickej príhode v dôsledku trombózy (náhle úmrtie, infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda) (3, 4). Kardiovaskulárne rizikové faktory, súvisiace s rozsahom „včasných aterosklerotických lézií“, sú tie isté, čo korelujú (asociujú) so vznikom akútneho infarktu (náhlej smrti) neskôr v živote chorého (5, 6). A tak z týchto údajov je zrejmé, že prevencia KV ochorenia (nefarmakologická, ale i farmakologická) musí začať oveľa skôr. A u rizikovejších pacientov by mala byť intenzívnejšia. V oblasti „poznania“ cholesterolu ako KV rizikového faktora však dnes máme dostatok informácií a je užitočné, že jeho sérovú hladinu dnes vieme „relatívne ľahko a účinne“ aj ovplyvniť.

Čo nové sa objavilo v oblasti cholesterolémie v ostatnom čase?

Cohen et al. (7) významne prispeli k poznaniu, ale i ovplyvneniu „cholesterolémie“ ako KV rizikového faktora v nedávnom čase. Preukázali genetické pozadie, najmä tzv.

PCSK9 génu (tzv. proprotein convertase subtilisin/kexin type 9), ovplyvňujúceho cholesterolémie (LDL-Ch). Tento gén reguluje „expresiu/supresiu“ LDL-Ch receptora. Mutácie génu PCSK9 s jeho nadmernou expresiou potláčajú (kvantitatívny) výskyt LDL-Ch receptorov v hepatocytoch, a preto v sére stúpa hladina LDL cholesterolémie, často až na hodnoty, ktoré poznáme pri familiárnej hypercholesterolémii (8). A naopak, tzv. non-sense mutácie PCSK9 génu (teda neuplatňovanie sa jeho expzie) vedú k zvýšenému výskytu LDL-Ch receptorov v hepatocytoch, a preto k nízkej sérovej hladine LDL cholesterolémie. A určité „non-sense“ mutácie PCSK9 génu majú sérovú hladinu LDL-Ch až o 28 % nižšiu ako u ostatných pacientov (bez tejto mutácie). Ale veľkým zistením bolo, že riziko vzniku ICHS u týchto osôb sa znížilo, a to až o neuveriteľných 80 % (7). Ale podobný 28 % pokles LDL-Ch v sére v klinických štúdiách so statínmi redukoval riziko vzniku ICHS len o 25 – 35 %.

Cohen et al. (7) sa domnievajú, že tento rozdiel v poklese rizika vývoja ICHS je preto, že (a) mutácia PCSK9 génu je od narodenia, a teda od narodenia je tu prítomná nižšia

hladina sérového LDL-Ch, a (b) pokles LDL-Ch v sére pomocou statínov (síce rovnaký v kvantite poklesu – o 28 %) je „relatívne krátkodobý“, t. j. trvajúci asi 5 – 6 rokov (podľa dĺžky trvania štúdie). Toto vysvetlenie podporujú klinické skúsenosti a názory aj iných autorov (9, 10).

Ference et al. (11) nedávno analyzovali vzťah medzi dlhodobým vplyvom nízkej sérovej hladiny LDL-Ch a rizikom vzniku ICHS. Vykonali metaanalýzu štúdií, ktoré zahŕňujú pacientov s polymorfizmami (v počte až deväť polymorfizmov) na šiestich génoch, vrátane PCSK9 génu, ale i iných génov ovplyvňujúcich hladinu sérového LDL-Ch. Preukázali, že celoživotná nižšia hladina sérového LDL-Ch (asi o 40 mg/dl) u týchto pacientov (oproti osobám bez horeuvedených polymorfizmov) vie redukovať vznik ICHS asi o 55 %. Analýza poukázala na to, že čím nižšia je celoživotná hladina LDL-Ch v sére, tým nižší je výskyt ICHS. Ide o potvrdenie známej pravdy: „čím nižší LDL-Ch v sére, tým lepšie pre prevenciu ICHS“. Analýza Ference et al. a nové genetické skutočnosti (7) pridali k dôkazom i ďalší rozmer prevencie ICHS: „čím skôr je nižší LDL-Ch v sére počas života, tým je účinnejšia prevencia vzniku ICHS“. A potom dosiahneme väčší pokles výskytu ICHS, nielen o 30 % (statínové dlhodobé štúdie), ale až o 60 %, teda dvakrát viac. A tu je priestor pre ďalšiu aktivitu klinikov v reálnej praxi.

Ako teda ďalej v prevencii ICHS pomocou ovplyvnenia sérového LDL cholesterolu?

Jedna cesta je začať s liečbou LDL-Ch oveľa skôr. To sa však týka aj liečby ostatných KV rizikových faktorov (12 – 14). Potom by bola liečba oveľa dlhšia, expozícia artérií by bola dlhšia k nižšej LDL cholesterolémii, pozdržal by sa vývoj aterosklerózy a tým by sa oddialil aj výskyt ICHS a jej KV príhod (15, 16).

A druhou cestou je liečiť LDL cholesterolémiu intenzívnejšie. Teda silnými statínmi (napríklad atorvastatínom, rosuvastatínom) a vo vysokých dávkach (80 mg atorvastatínu/d, 40 mg rosuvastatínu/d). A dnes sa testuje pridanie ďalšej liečby k uvedenému prístupu, a to blokovanie pôsobenia PCSK9 pomocou protilátky (subkutánne podávanej). Blokovanie pôsobenia PCSK9 bráni katabolizmu LDL-Ch receptorov, a preto na povrchu buniek (osobitne hepatocytov) stúpa denzita LDL-Ch receptorov. To zabezpečuje odstraňovanie LDL-Ch častíc z cirkulácie. Účinok PCSK9 pri riešení hypercholesterolémie je zrejmý z **obrázkov 1 a 2**. (17). Efekt je veľmi výrazný a v spolupráci so silnými a vysokodávkovanými statínmi znížime LDL cholesterolémiu až o 50 – 60 % (sérové hladiny LDL-Ch nezriedka poklesnú i pod priemernú hladinu 1,0 mmol/l).

V tomto období prebiehajú už i klinické štúdie s blokovaním funkcie PCSK9 a možno predpokladať, že preukážu ďalší pokles sérových hladín LDL-Ch, ale tým aj pokles KV príhod.

Literatúra

1. World Health Organisation and World Economic Forum. From Burden to “best buys”: Reducing the Economic Impact of NDCs in Low-and Middle-Income Countries. Geneva, Switzerland: WHO, 2011:12.
2. WHO. Global Atlas of CVD prevention/Control. Geneva, Switzerland. WHO, 2011.
3. McGill HC Jr, McMahan CA. Determinants of atherosclerosis in the young. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY Research Group). Am J Cardiol 1998;82:30T-36T.
4. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. N Engl J Med 1998;338:1650-1656.
5. Malcom GT, Oalmann MC, Strong JP. Risk factors of atherosclerosis in young subjects: the PDAY Study. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. Ann N Y Acad Sci 1997;817:179-188.
6. Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. JAMA 2003;290:2277-2283.
7. Cohen J, Pertsemlidis A, Kotwiskim IK, et al. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. Nat Genet 2005;37:161-165.
8. Abifadel M, Varret M, Reber JP et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nat Genet 2003;34:154-156.
9. McPherson R, Kavaslar N. Statins for primary prevention of coronary artery disease. Lancet 2007;369:1078.
10. Kathiresan S. A PCSK9 missense variant associated with a reduced risk of early-onset myocardial infarction. N Engl J Med 2008;358:2299-2300.
11. Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. J Am Coll Cardiol 2012;60:2631-2639.
12. Steinberg D, Glass CK, Witztum JL. Evidence mandating earlier and more aggressive treatment of hypercholesterolemia. Circulation 2008;118:672-677.
13. Domanski M, Lloyd-Jones D, Fuster V, et al. Can we dramatically reduce the incidence of coronary heart disease? Nat Rev Cardiol 2011;8:721-725.
14. Steinberg D. Earlier intervention in the management of hypercholesterolemia: what are we waiting for? J Am Coll Cardiol 2010;56:627-629.
15. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005;366:1267-1278.
16. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, 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;380:581-590.
17. Do RQ, Vogel RA, Schwartz GG. PCSK9 Inhibitors: potential in cardiovascular therapeutics. Curr Cardiol Rep 2013;15:345-356.