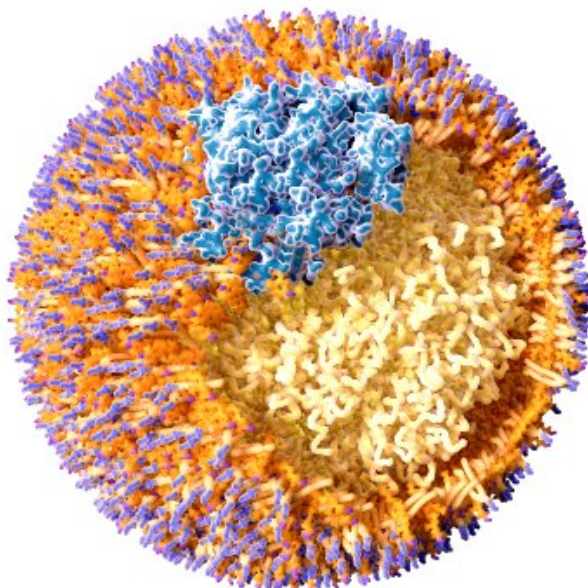


Komplexný pohľad na lipidové spektrum – čo všetko v sebe ukrýva non HDL-cholesterol?

Odborná redakcia KARDIO News

Relatívne veľká skupina pacientov zostáva v pásme zvýšeného rizika vzniku aterosklerotických kardiovaskulárnych ochorení aj napriek tomu, že dosiahli významné zníženie hodnôt LDL-cholesterolu (Gaita et al., 2020).



Najnovšie odporúčania pre manažment dyslipidémií *European Society of Cardiology (ESC)* a *European Atherosclerosis Society (EAS)* z roku 2019 zdôrazňujú význam stanovenia non HDL-cholesterolu v rámci hodnotenia kardiovaskulárneho rizika, zvlášť u pacientov s vysokými hodnotami triacylglycerolov, s diabetom, obezitou alebo veľmi nízkymi hodnotami LDL-cholesterolu (Mach et al., 2020). Hodnota non HDL-cholesterolu popisuje koncentráciu cholesterolu v pro-aterogénnych apolipoproteín B obsahujúcich časticiach vrátane VLDL, LDL, IDL častíc a ich zvyškov, chylomikrónov a lipoproteínu (a). Podľa niektorých autorov je non HDL-cholesterol významnejšie spojený s kardiovaskulárnym rizikom ako samotný LDL-cholesterol. Uvedený názor vychádza z poznania, že hodnota non HDL-cholesterolu odráža okrem koncentrácie LDL-cholesterolu aj koncentráciu ďalších častíc (napr. VLDL, IDL a ich zvyškov) bohatých na triacylglyceroly, ktoré majú významný aterogénny potenciál. Navyše sa ukazuje, že nárast hodnôt non HDL-cholesterolu v mladšom veku má tendenciu pretrvávať aj po zvyšok života, čo negatívne vplýva na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu (Brunner et al. 2019; Vallejo-Vaz et al., 2020).

Podľa už spomenutých odporúčaní predstavuje non HDL-cholesterol jeden zo sekundárnych cieľov liečby dyslipidémií. **Cieľové hodnoty non HDL-cholesterolu by mali byť o 0,8 mmol/l vyššie ako cieľové hodnoty pre LDL-cholesterol. V klinickej praxi to znamená, že cieľová hodnota non HDL-cholesterolu u pacientov s veľmi vysokým rizikom aterosklerotických kardiovaskulárnych ochorení (AKVO) je < 2,2 mmol/l, s vysokým rizikom < 2,6 mmol/l a stredným rizikom < 3,4 mmol/l.** Po dosiahnutí požadovanej cieľovej hodnoty LDL-cholesterolu treba zvážiť nastavenie hypolipidemickej liečby u pacientov s veľmi vysokým rizikom ASKVO so zreteľom na dosiahnutie požadovaných hodnôt non HDL-cholesterolu (Mach et al., 2020).

Podľa epidemiologických štúdií s rastúcimi hodnotami triacylglycerolov kontinuálne rastú aj hodnoty non HDL-cholesterolu u diabetikov. Z pohľadu klinickej praxe je dôležitá aj skutočnosť, že s rastúcimi hodnotami triacylglycerolov klesá pravdepodobnosť dosiahnutia

cieľových hodnôt non HDL-cholesterolu a LDL-cholesterolu (Mark et al., 2015).

Analýza 10 randomizovaných dvojito zaslepených klinických štúdií s alirokumabom v rámci fázy 3 programu ODYSSEY – ALTERNATIVE (NCT01709513), COMBO I (NCT01644175), COMBO II (NCT01644188), FH I (NCT01623115), FH II (NCT01709500), HIGH FH (NCT01617655), LONG TERM (NCT01507831), MONO (NCT01644474), OPTIONS I (NCT01730040) a OPTIONS II (NCT01730053) nám dala odpoveď na otázku, do akej miery ovplyvňuje liečba alirokumabom hodnoty triacylglycerolov. Celkove v uvedených štúdiách bolo randomizovaných 4 983 pacientov (priemerný vek približne 60 rokov, BMI $\approx$ 30 kg/m²). **Hodnotili sa zmeny v lipidovom spektre v 24. týždni liečby alirokumabom.** Detaily štúdií sú dostupné v literatúre (Leiter et al., 2018; McCullough et al., 2018; Vallejo-Vaz et al., 2020).

Štúdie *FH I*, *FH II* a *HIGH FH* sledovali výlučne pacientov s heterozygotnou formou familiárnej hypercholesterolémie a štúdia *ALTERNATIVE* pacientov s preukázanou statínovou intoleranciou. Pacienti v štúdiu *MONO* mali stredne vysoké riziko kardiovaskulárnych ochorení a neboli doteraz liečení statínmi. Ostatné štúdie boli zamerané na pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom vrátane už prekonaného kardiovaskulárneho ochorenia. Účastníci štúdií mali východiskové hodnoty LDL-cholesterolu $\geq$ 1,81 alebo $\geq$ 2,59 mmol/l v závislosti od kardiovaskulárneho rizika. Výnimku tvorili štúdie *LONG TERM* s východiskovou hodnotou LDL-cholesterolu $\geq$ 1,81 mmol/l, *MONO* $\geq$ 2,59 mmol/l a zároveň $\leq$ 4,91 mmol/l a štúdia *HIGH FH* $\geq$ 4,14 mmol/l (Vallejo-Vaz et al., 2020).

Dizajn štúdií stanovil cieľové hodnoty LDL-cholesterolu pre pacientov s veľmi vysokým rizikom AKVO na $<$ 1,81 mmol/l a vysokým/stredným rizikom AKVO na $<$ 2,59 mmol/l, cieľové hodnoty non HDL-cholesterolu pre uvedené vybrané dve skupiny $<$ 2,59 mmol/l a $<$ 3,36 mmol/l (Vallejo-Vaz et al., 2020).

V štúdiách *LONG TERM* a *HIGH FH* bola použitá fixná dávka alirokumabu 150 mg každé dva týždne. Dizajn ostatných štúdií umožňoval upraviť dávku alirokumabu zo 75 mg každé dva týždne na 150 mg každé dva týždne podľa priebežných výsledkov liečby. Vo väčšine štúdií bola pridaná liečba alirokumabom alebo placebo už k existujúcej liečbe statínmi $\pm$ iná hypolipidemická liečba. Výnimku tvorili štúdie *ALTERNATIVE* a *MONO*, ktoré sa uskutočnili bez liečby statínmi a namiesto placeba bol použitý ezetimib (iná hypolipidemická liečba bola povolená v oboch ramenách). V štúdiu *COMBO II* sa namiesto placeba rovnako použil ezetimib, pričom v oboch ramenách mali pacienti liečbu statínmi (nebola povolená ďalšia hypolipidemická liečba) (Vallejo-Vaz et al., 2020).

Vplyv liečby s alirokumabom na vybrané parametre lipidového spektra - pokles vyjadrený v % oproti východiskovej hodnote ukazujú nasledovné tabuľky (Vallejo-Vaz et al., 2020).

Tab. č. 1: Klinické štúdie s komparátorom placebo + statín

Zložky lipidového spektra	Klinické štúdie			
	LONG TERM + HIGH FH		COMBO I + FH I + FH II	
	Alirokumab 150 mg + statín	Placebo + statín	Alirokumab 75/150 mg + statín	Placebo + statín
LDL-C	-60,4 (0,7)*	+0,5 (1,0)	-48,6 (1,0)*	+4,2 (1,5)
Non HDL-C	-51,1 (0,6)*	+0,4 (0,9)	-41,7 (1,0)*	+4,7 (1,3)
ApoB	-52,2 (0,7)*	+0,7 (0,9)	-40,2 (0,8)*	+1,0 (1,1)
HDL-C	+4,1 (0,4)*	-0,4 (0,5)	+6,6 (0,6)*	-1,0 (0,8)
TG	-15,3 (0,8)*	+1,7 (1,1)	-8,9 (1,1)*	+1,4 (1,5)
TRL	-15,5 (0,8)*	+2,3 (1,1)	-8,6 (1,1)*	+1,6 (1,6)

*p < 0,0001 vs komparátor, v zátvorke je uvedená štandardná odchýlka LDL cholesterol (LDL-C), non HDL-C (Non HDL-C), apolipoprotein B (ApoB), HDL-cholesterol (HDL-C), triacylglyceroly (TG) a častice bohaté na triacylglyceroly (TRL)

Tab. č. 2: Klinické štúdie s komparátorom placebo + statín

Zložky lipidového spektra	Klinické štúdie			
	COMBO II + OPTIONS I + OPTIONS II		ALTERNATIVE + MONO	
	Alirokumab 75/150 mg + statín	Ezetimib 10 mg + statín	Alirokumab 75/150 mg bez statínu	Ezetimib 10 mg bez statínu
LDL-C	-48,9 (1,4)*	-19,3 (1,7)	-45,6 (1,8)*	-14,8 (1,8)
Non HDL-C	-41,1 (1,1)*	-17,8 (1,4)	-40,4 (1,5)*	-14,7 (1,5)
ApoB	-38,6 (1,0)*	-15,9 (1,2)	-36,5 (1,4)*	-11,2 (1,4)
HDL-C	+8,1 (0,7)*	+0,8 (0,8)	+7,2 (1,3)	+5,3 (1,3)
TG	-13,0 (1,2)	-11,2 (1,5)	-10,3 (2,2)	-6,0 (2,3)
TRL	-13,1 (1,2)	-11,4 (1,5)	-9,8 (2,2)	-6,5 (2,3)

*p < 0,0001 vs komparátor, v zátvorke je uvedená štandardná odchýlka LDL-cholesterol (LDL-C), non HDL-C (Non HDL-C), apolipoprotein B (ApoB), HDL-cholesterol (HDL-C), triacylglyceroly (TG) a častice bohaté na triacylglyceroly (TRL)

Výsledky analýzy autori zhrnuli do niekoľkých bodov (Vallejo-Vaz et al., 2020):

1. **Vyššie hodnoty triacylglycerolov boli spojené s vyšším kardiovaskulárnym rizikom.**
2. **Hodnoty LDL-cholesterolu a non HDL-cholesterolu rástli s hodnotami triacylglycerolov, avšak magnitúda nárastu hodnôt non HLD-cholesterolu bola 3 - 4-krát vyššia v porovnaní s LDL-cholesterolom.**
3. **U pacientov liečených alirokumabom došlo k rovnakému zníženiu (vyjadrené v %) non HDL-cholesterolu a LDL-cholesterolu bez ohľadu na východiskové hodnoty triacylglycerolov.**
4. **Liečba alirokumabom taktiež štatisticky významne znižuje hodnoty apolipoproteínu B bez ohľadu na východiskové hodnoty triacylglycerolov.**
5. **V štúdiách dosiahla oveľa väčšia časť pacientov liečených alirokumabom cieľové hodnoty LDL-cholesterolu a non HDL-cholesterolu v porovnaní s pacientmi v kontrolných ramenách.**

Vo všetkých 10 štúdiách bol výskyt nežiaducich účinkov, závažných nežiaducich účinkov a prerušenia liečby vo všeobecnosti porovnateľný u pacientov liečených alirokumabom a pacientov zaradených v kontrolnom ramene (Vallejo-Vaz et al., 2020). Uvedené zistenia sú v zhode s publikovanými metaanalýzami (Tokuzoglu et al., 2022).

Podľa autorov komentára k uvedenej analýze môžeme konštatovať na základe štúdií s alirokumabom, že PCSK9 inhibítory môžu hrať hlavnú úlohu v znižovaní hodnôt non HDL-cholesterolu. V záujme zvýšenia toho pozitívneho účinku PCSK9 inhibítorov na zníženie kardiovaskulárneho rizika je často nutné pridať ešte liečbu zameranú na zníženie hodnôt triacylglycerolov (Gaita et al., 2020).

Literatúra

1. Brunner, F.J. et al. (2019): *Lancet*, 394, 2173-2183
2. Gaita, D. et al. (2020): *Eur. J. Prevent. Cardiol.*, 27, 1661-1662
3. Leiter, L.A. et al. (2018): *Diabet. Med.*, 35, 121-130
4. Mach, F. et al. (2020): *Eur. Heart J.*, 41, 111-188
5. Mark, L. et al. (2015): *Atherosclerosis*, 241, 62-68
6. McCullough, P.A. et al. (2018): *Am. J. Cardiol.*, 121, 940-948
7. Tokgozoglu, L. et al. (2022): *Eur. Heart J.*, 43, 807-817
8. Vallejo-Vaz, A.J. et al. (2020): *Eur. J. Prevent. Cardiol.*, 27, 1663-1674