

КАКВО ОЩЕ СЛЕД СТАТИНИТЕ – ИНХИБИТОРИ НА PCSK9 И CETP?

Д-р Л. ВЛАДИМИРОВА-КИТОВА, д м
Кардиологична Клиника,
МУ - Пловдив



LDL-C и HDL-C - сепарирани проблеми?

LDL-C / HDL-C - терапевтична цел?

Кой е по-важният таргет за интервенция ?



LDL-C или HDL-C ?



2007г. : LDL > HDL

2011 г.- LDL ≥ HDL

2012 г. - LDL > HDL ?

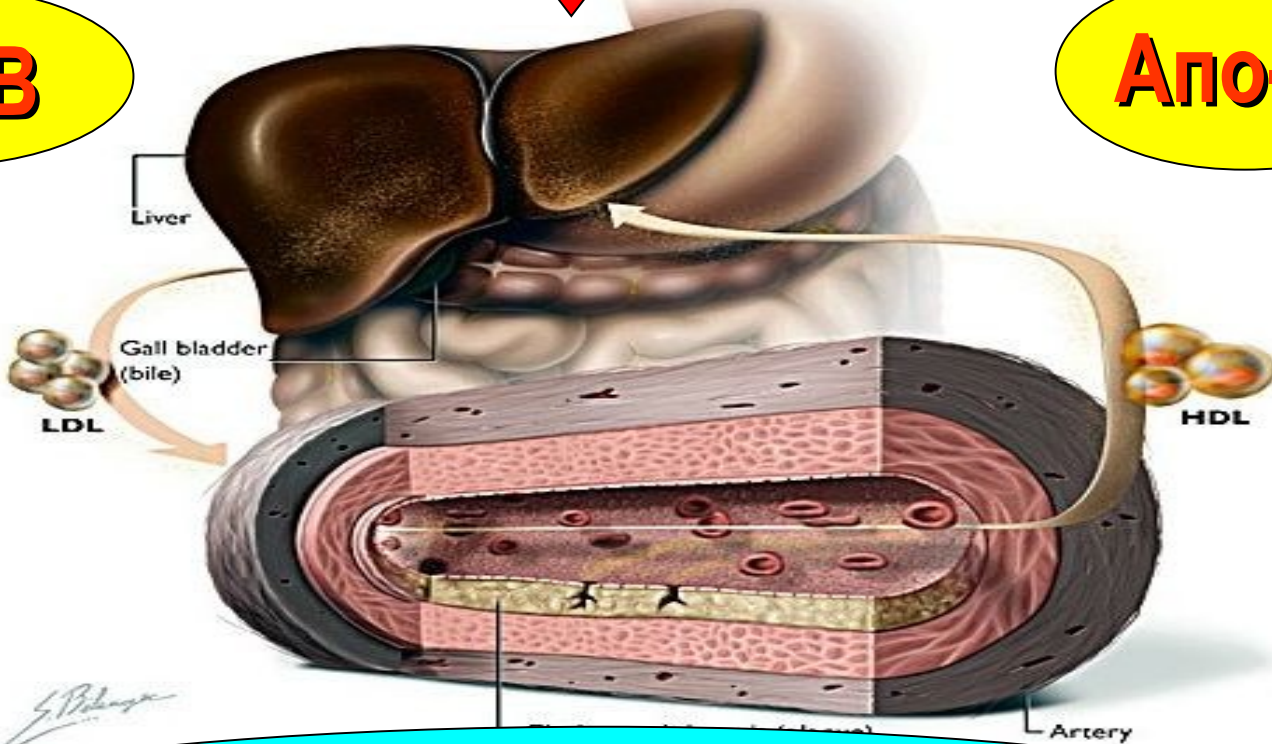
LDL/HDL=1.5

LDL

HDL

Апо-В

Апо-А₁



**ОХ/HDL, LDL/HDL, ТГ/HDL,
(фибриноген+LDL) / HDL, Не-HDL
Апо - В / Апо - А₁**

Д-р Малкълм Кендрик

ГОЛЯМАТА ИЗМАМА С ХОЛЕСТЕРОЛА

Истината за това, което предизвиква
сърдечно-съдовите заболявания –
и как да ги избегнем



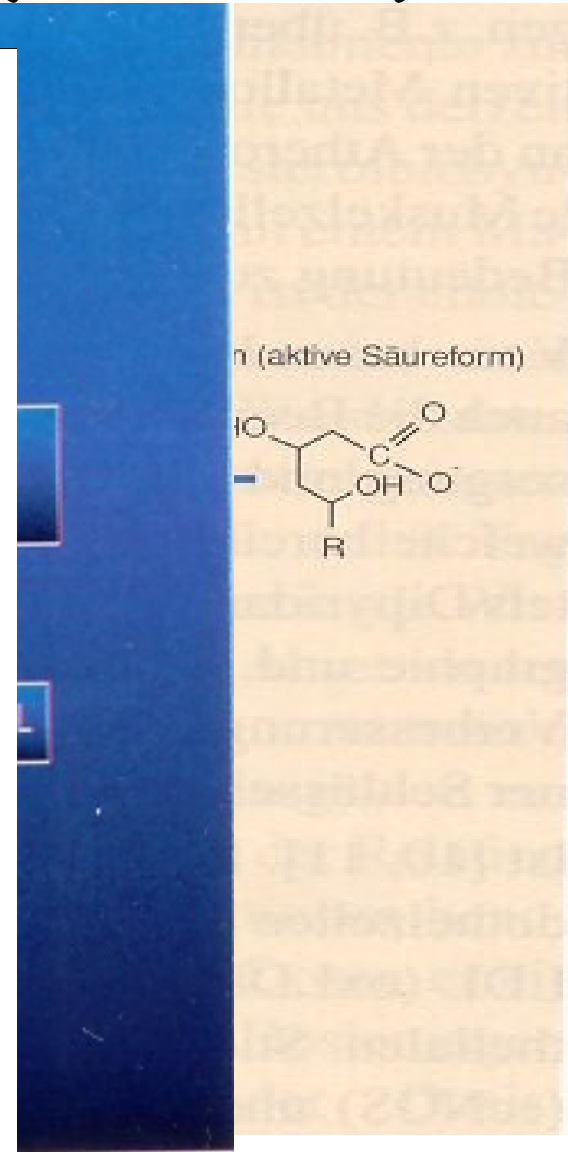
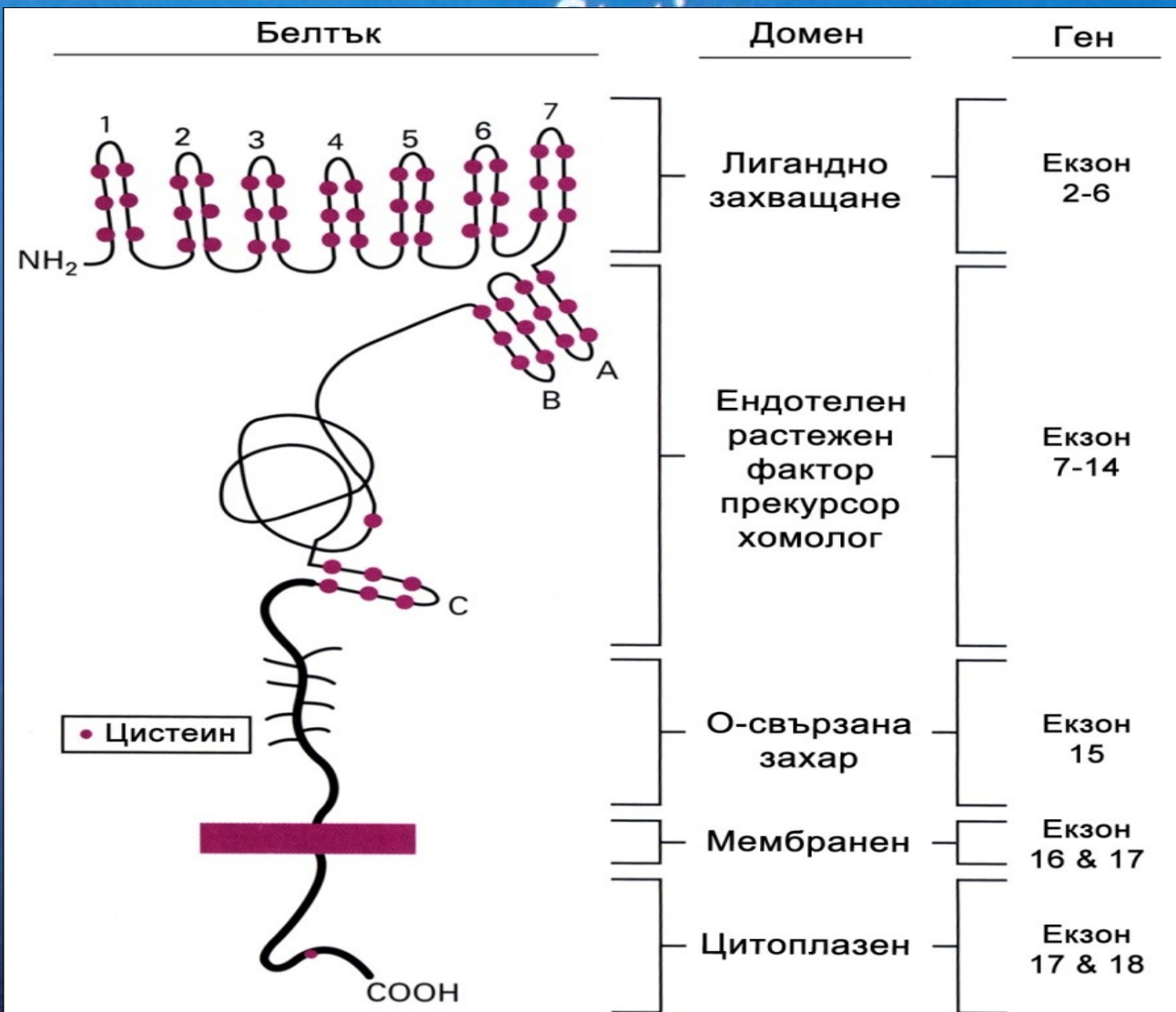
 **БИБЛИОТЕКА**
здраве

.....В ТЪРСЕНЕ НА НОВИ СРЕДСТВА ЗА ПО-ЕФЕКТИВНО И ПО- БЕЗОПАСНО ПОНИЖАВАНЕ НА LDL

Изходни стойности на LDL-C mmol/L	% редукция за постигане прицелни стойности на LDL-C	
	<1.8 mmol/L	<2.5 mmol/l
>6.2	>70%	>60%
5.2-6.2	65-70%	50-60%
4.4-5.2	60-65%	40-50%
3.9-4.4	55-60%	35-40%
3.4-3.9	45-55%	25-35%
2.9-3.4	35-45%	10-25%
2.3-2.9	22-35%	<10%
1.8-2.3	<22%	-



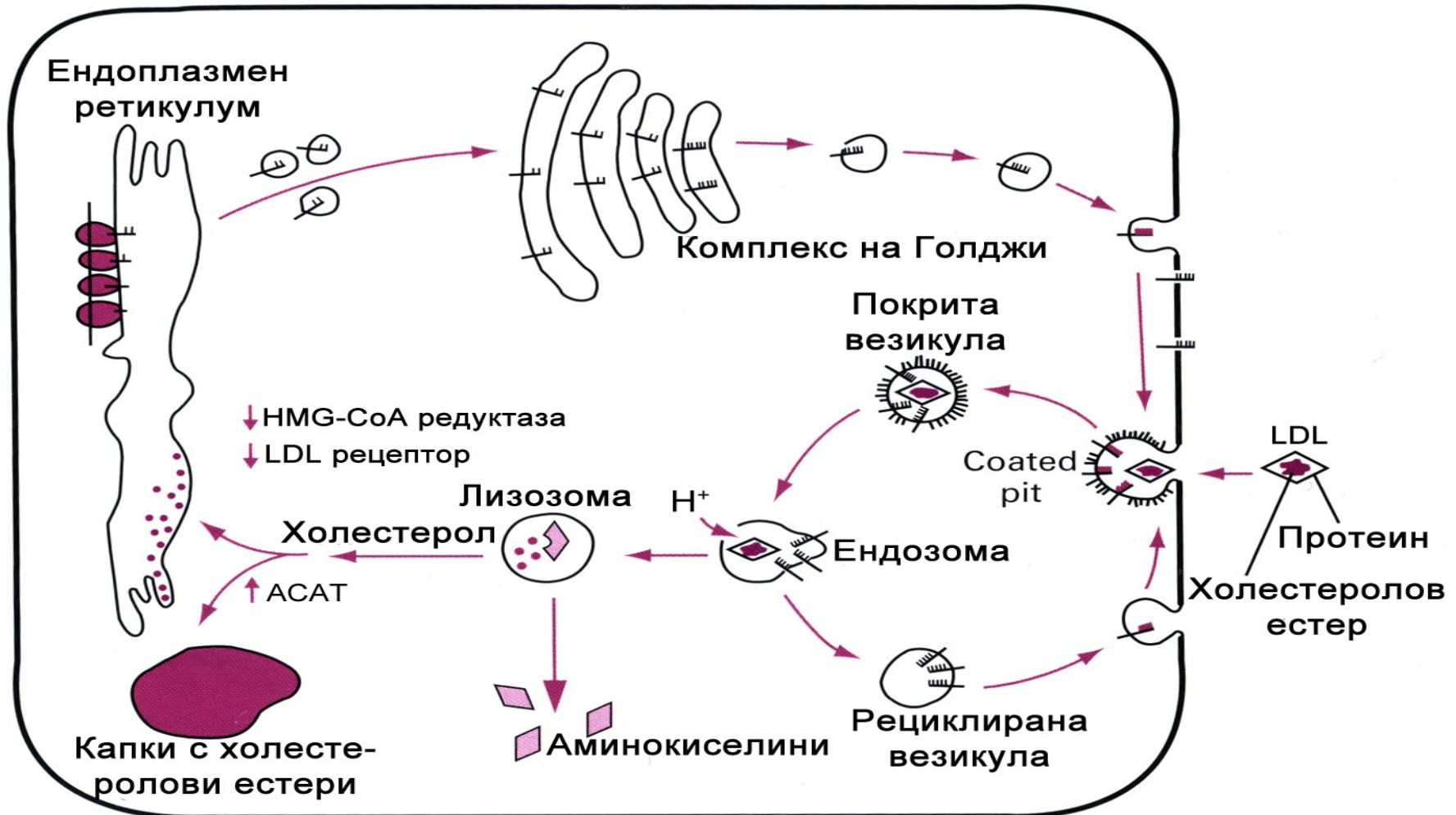
ХИДРОКСИМЕТИЛГЛУТАРИЛ КОЕНЗИМ-А РЕДУКТАЗНИ ИНХИБИТОРИ (СТАТИНИ)



LDL-рецепторни пътища

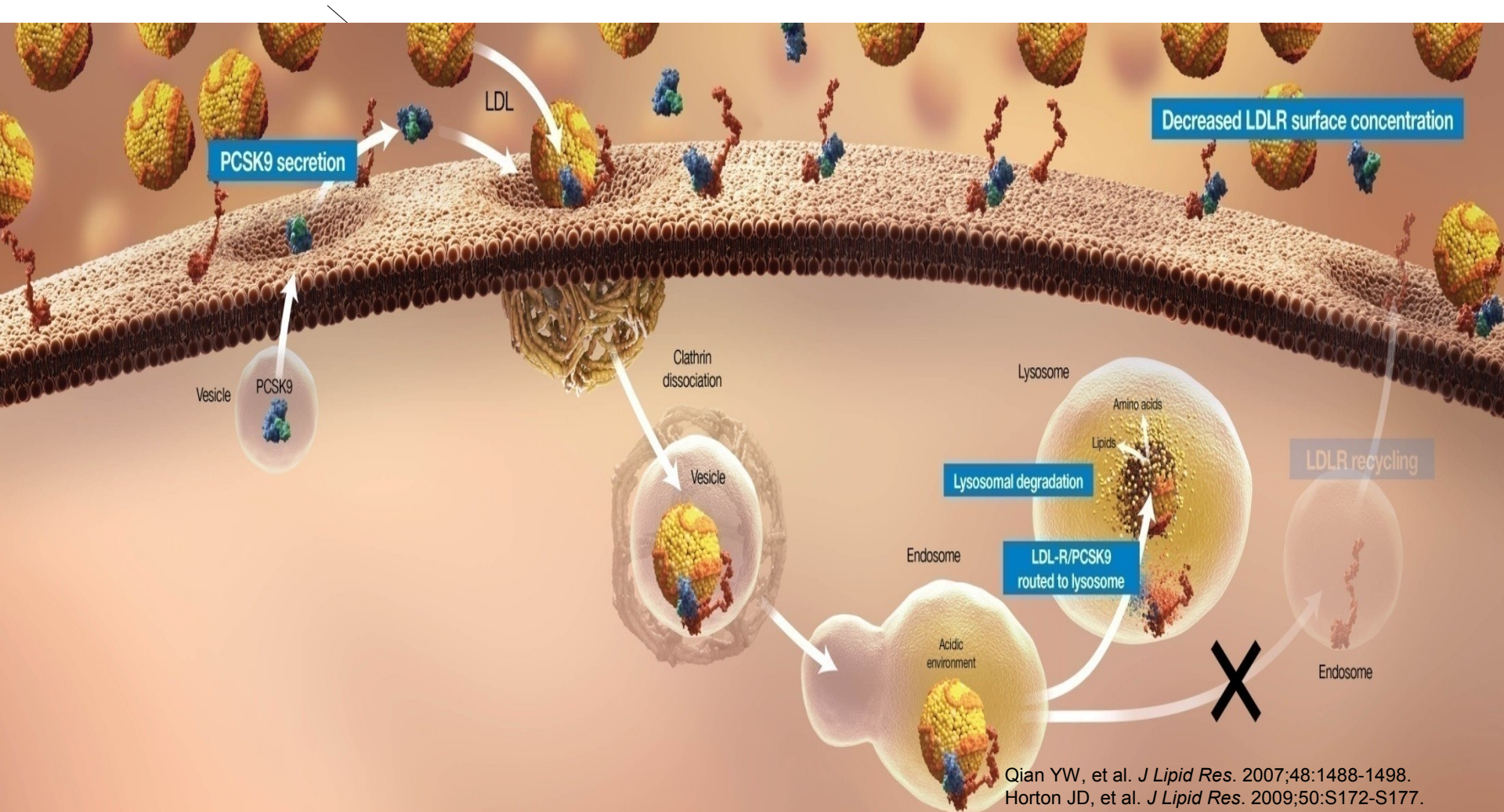
Способността на черния дроб да рециклира LDLRs , е ключов фактор за понижаване на LDL

PCSK9



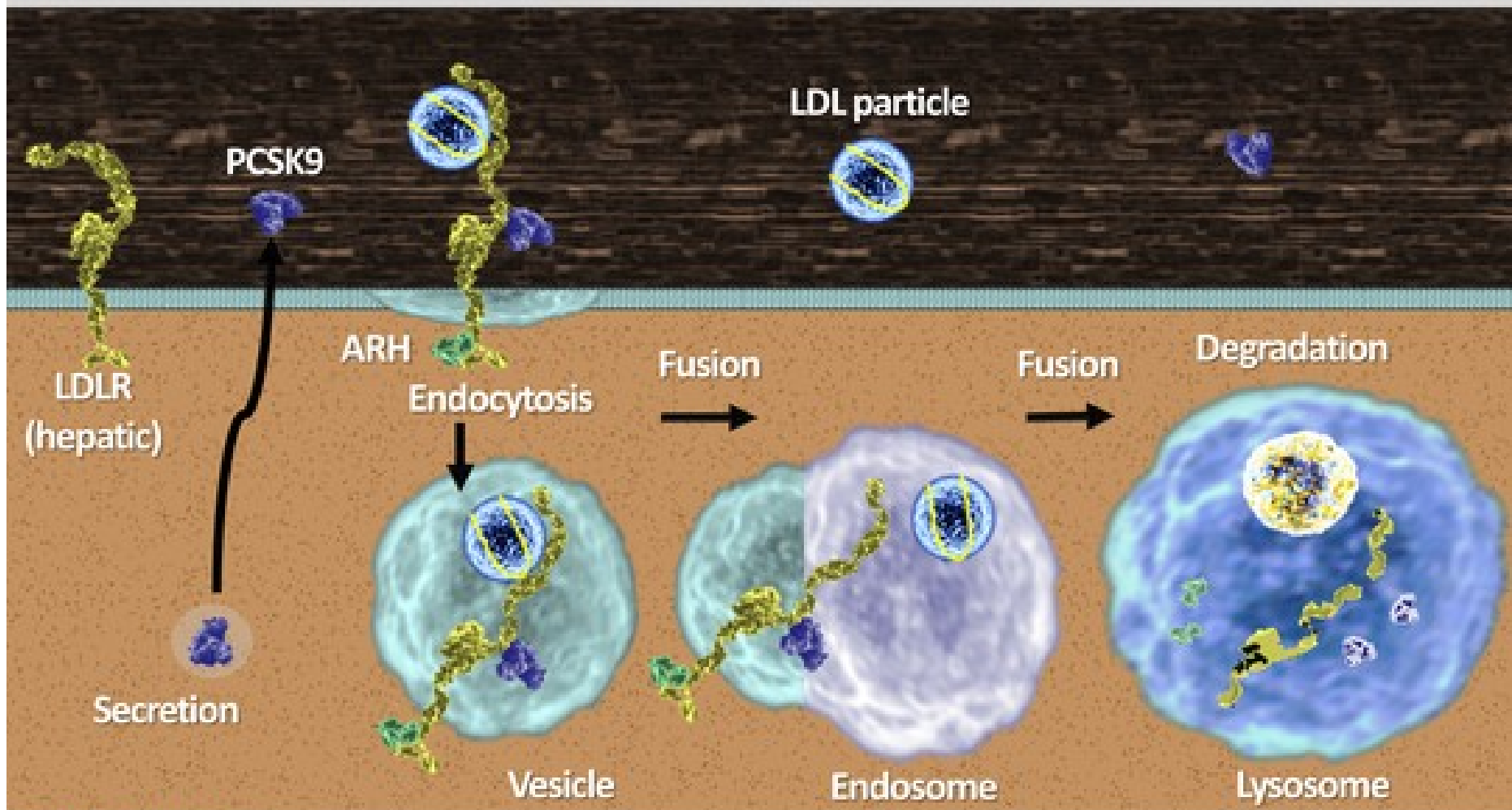
PCSK9

регулира повърхностната експресия на LDLRs
чрез таргетиране на LDLRs за лизозомна деградация

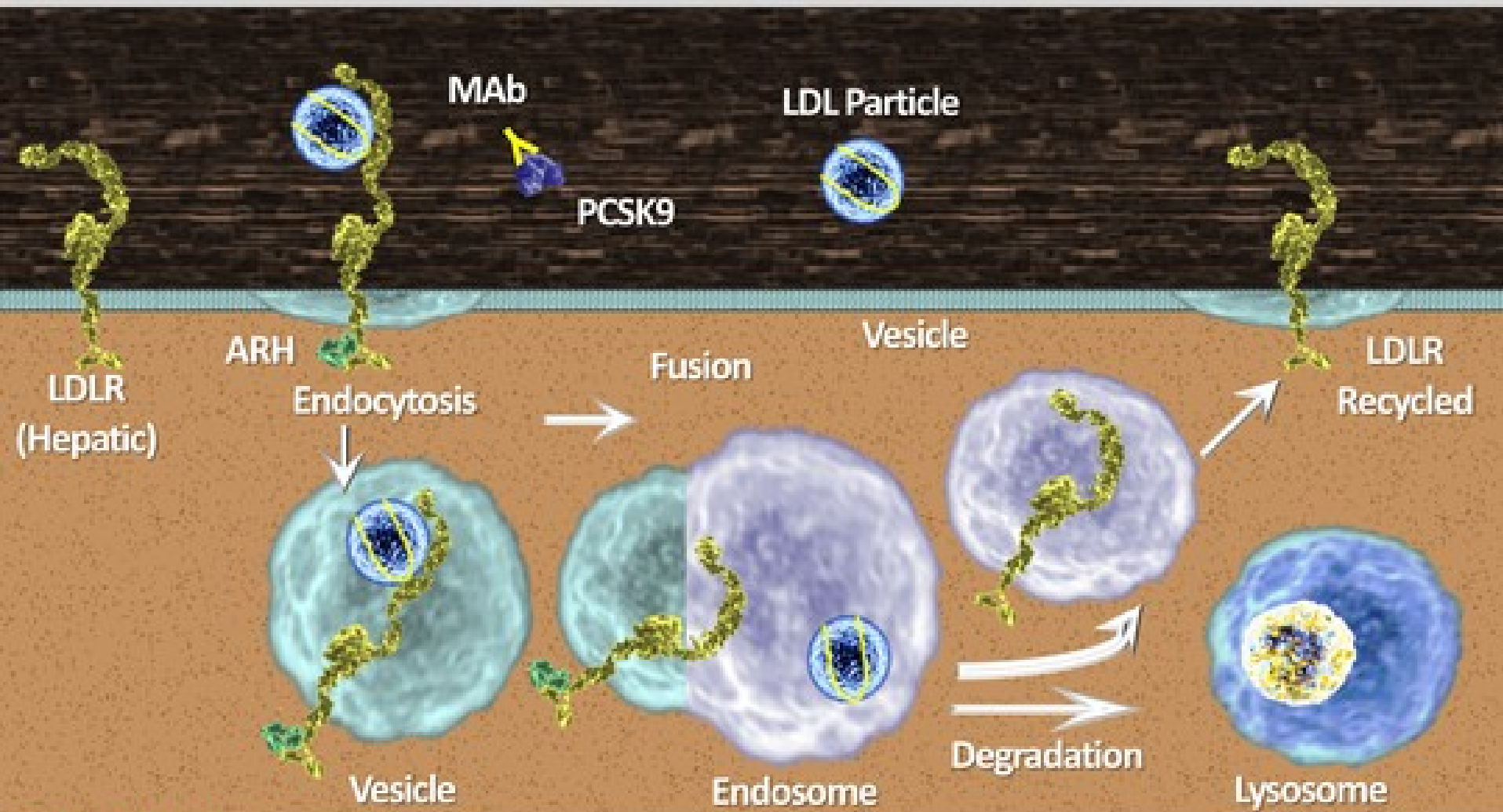


Qian YW, et al. *J Lipid Res.* 2007;48:1488-1498.
Horton JD, et al. *J Lipid Res.* 2009;50:S172-S177.
Zhang DW, et al. *J Biol Chem.* 2007;282:18602-18612.

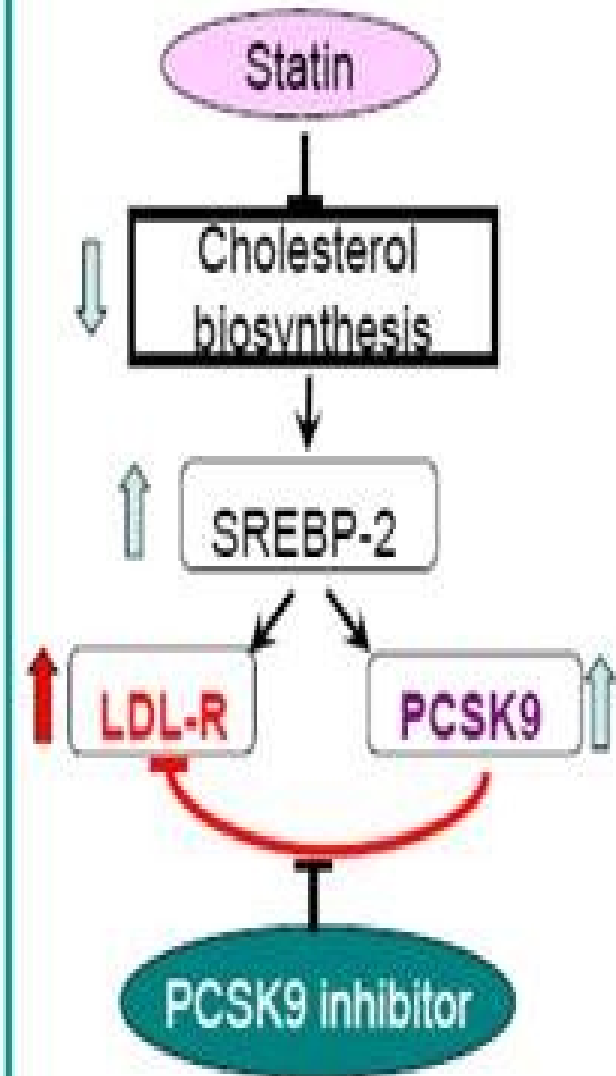
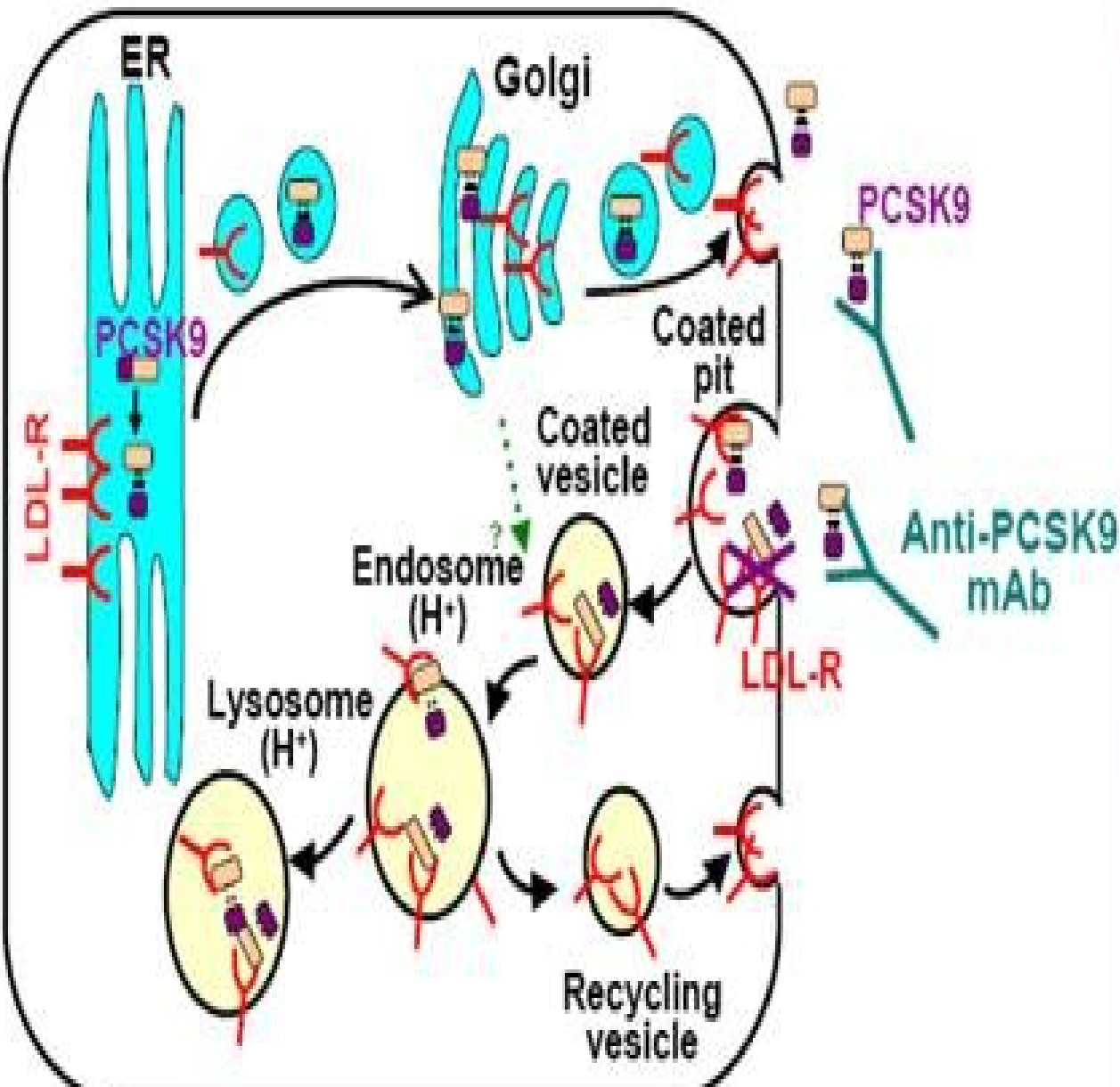
PCSK9 Regulates LDLR Turnover Through Increased Intracellular Degradation



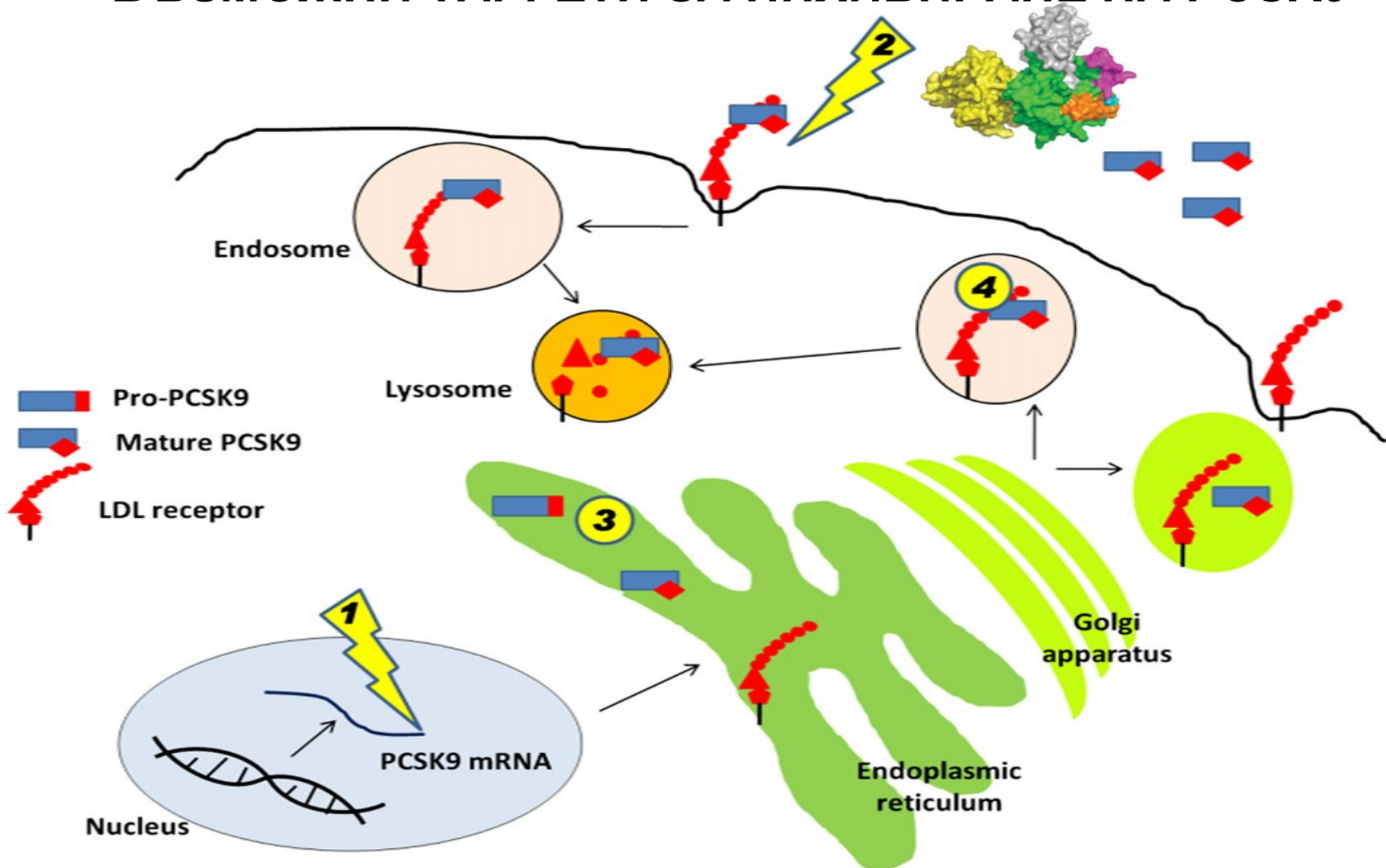
Blocking PCSK9 Activity Inhibits Intracellular Degradation of LDLR



PCSK9 has functional effects on LDL-receptor protein



ВЪЗМОЖНИ ТАРГЕТИ ЗА ИНХИБИРАНЕ НА PCSK9

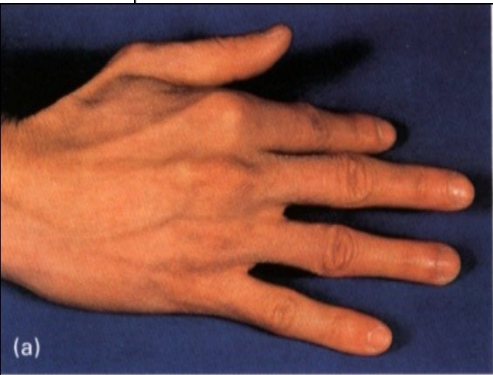
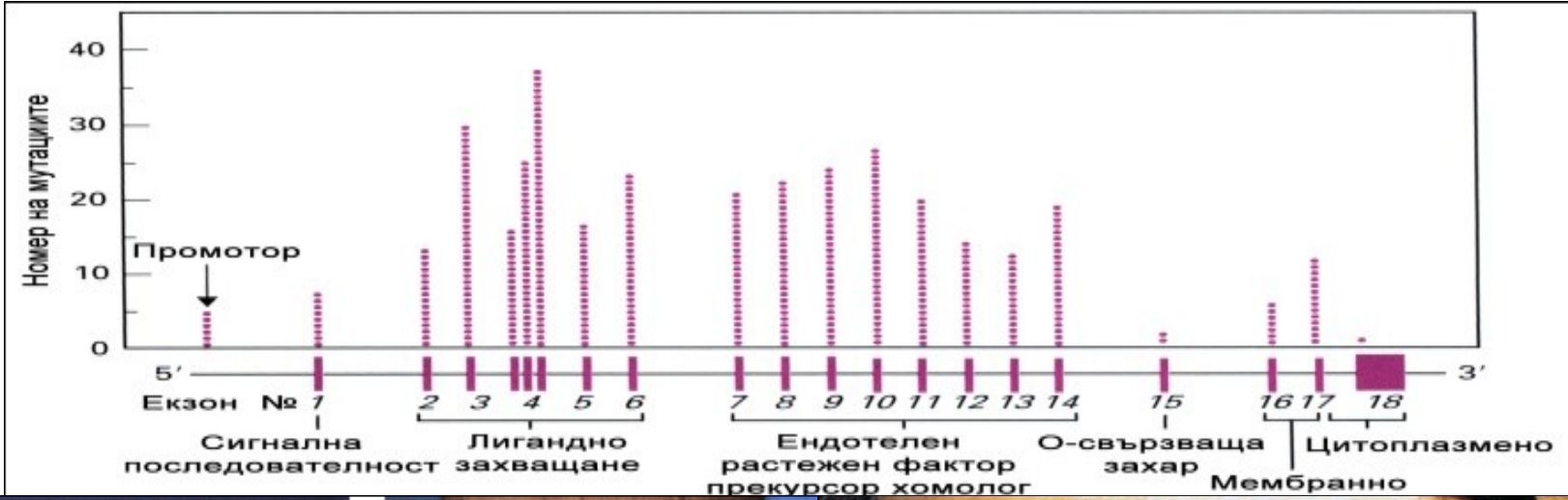


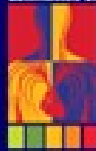
1. Намаляване на PCSK9 mRNA (чрез siRNA or antisense oligonucleotides генно подтискане)
2. инхибиране на свързването LDLR/PCSK9 в плазмената мембрана (achieved by mAb to PCSK9)
3. инхибиране на обработката PCSK9
4. Инхибиране на чернодробното вътреклетъчно LDLR/PCSK9 обвързване.

КАНДИДАТ ПОПУЛАЦИЯ ЗА ЛЕЧЕНИЕ С ИНХИБИТОРИ НА PCSK9

- **ПАЦИЕНТИ С ФАМИЛНА ХИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯ**
- **ХЕТЕРОЗИГОТНИ НОСИТЕЛИ НА МУТАЦИИ НА LDLR, ApoB И PCSK9 genes**
- **ВИСОКО-РИСКОВИ ПАЦИЕНТИ, КОИТО НЕ СА ДОСТИГНАЛИ ЦЕЛТА СИ С
НАСТОЯЩАТА ЛИПИДО-РЕГУЛИРАЩА ТЕРАПИЯ**
- **ЛОШ ОТГОВОР КЪМ СТАТИНОВАТА ТЕРАПИЯ**
- **ПАЦИЕНТИ С ЛОШ ТОЛЕРАНС КЪМ ВИСОКИ ДОЗИ СТАТИНИ**
- **ВИСОКО-РИСКОВИ ПАЦИЕНТИ СЪС СТАТИНОВО НЕТОЛЕРИРАНЕ**
- **ДИАБЕТИЦИ?**
- **ПАЦИЕНТИ С ОСТЪР КОРОНАРЕН СИНДРОМ?**

ФХ





- Phase II trial
- Assessed efficacy and safety of the investigational PCSK9 inhibitor, AMG 145, among patients with a history of muscle-related adverse effects with statins
- N=160 patients randomized equally to 1 of 5 groups:
 - AMG 145 280 mg
 - AMG 145 350 mg
 - AMG 145 420 mg
 - AMG 145 plus ezetimibe 10 mg
 - Placebo 420 mg plus ezetimibe 10 mg
- Primary endpoint: Percent LDL-C change from baseline to Wk 12
 - Other endpoints: safety, tolerability of AMG 145 doses and AMG 145 plus ezetimibe

AMG 145 and placebo administered subcutaneously every 4 wks

GAUSS=Goal Achievement after Utilizing an anti-PCSK9 antibody in Statin Intolerant Subjects;
PCSK9=proprotein convertase subtilisin/kexin type 9

AMG 145 is an investigational compound not approved for use by the US Food and Drug Administration

Reductions in Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol at Week 12



cardiovasculaire
geneeskunde.nl

Sullivan D et al. JAMA, December 19, 2012—Vol 308, No. 23

Reductions in levels of LDL-C at week 12

Mean percentage change in low-density lipoprotein cholesterol from baseline to week 12 (calculated). Patients received AMG145 or placebo subcutaneously every 4 weeks. Oral ezetimibe, 10 mg, was given daily. Error bars indicate 95% CIs.

GAUSS

Outcome	AMG-145 280mg	AMG-145 350mg	AMG-145 420mg	AMG-145 420 mg + ezetimibe	Ezetimibe alone
Change in LDL from baseline (%)	-41	-43	-51	-63	-15
Patients reaching LDL goal of <100 mg/dL (%)	47	53	61	90	7
Patients reaching LDL goal of <70 mg/dL (%)	9	17	29	62	0

GAUSS: Conclusions

- Improvements were observed in other lipid and lipoprotein parameters, including Lp(a).
- AMG 145, with or without ezetimibe, was well tolerated in this study. Myalgia was the most common treatment-emergent AE, occurring in 7 patients on AMG 145. Complaints of fatigue, muscle fatigue, or muscle spasm were reported in < 5% of patients on AMG 145 with or without ezetimibe, and no liver function abnormalities were observed

Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD): Interim Results from a Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

- Background:** Heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) is a common genetic disorder that causes many patients not to reach LDL-C treatment goals, even with statin therapy. Plasma proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) binds LDL receptors, therefore increasing levels of LDL-C in the blood. Phase 1 studies of a human monoclonal antibody to PCSK9, AMG145, have shown tolerance and effectiveness in lowering LDL-C.
- Purpose:** To assess the effectiveness and safety of AMG145 in patients with HeFH.
- Methods:** In this 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study, 167 patients were randomized to one of 3 treatments: 350 mg of AMG145, 420 mg of AMG145 or placebo administered subcutaneously every 4 weeks. Primary endpoint was percent change in LDL-C levels from baseline to 12 weeks.
- Results:** At week 12, percent change in LDL-C levels were -43% in the 350 mg AMG145 group, -55% in the 420 mg AMG145 group and an increase of 1% in the placebo group. No serious treatment-related adverse events occurred.
- Conclusion:** AMG145 may provide effective additional LDL-C lowering treatment in HeFH patients on intensive statin therapy.

Percent of Patients Treated to LDL-C Goal at Week 12

Treatment	LDL-C < 100 mg/dL	LDL-C < 70 mg/dL
350 mg AMG145	70%	44%
420 mg AMG145	89%	65%
Placebo	2%	0%

THE LANCET

Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2 study

*Robert P Giugliano, Nihar R Desai, Payal Kohli, William J Rogers, Ransi Somaratne, Fannie Huang, Thomas Liu, Satishkumar Mohanavelu, Elaine B Hoffman, Shannon T McDonald, Timothy E Abrahamsen, Scott M Wasserman, Robert Scott, Marc S Sabatine, for the LAPLACE-TIMI 57 Investigators**

***Lancet* 2012:380 (online first).
Available on line at www.thelancet.com**

Thank you to our investigators and coordinators, data safety committee members, clinical endpoint committee members, core laboratories, operational teams, monitors, and sponsor

Objectives

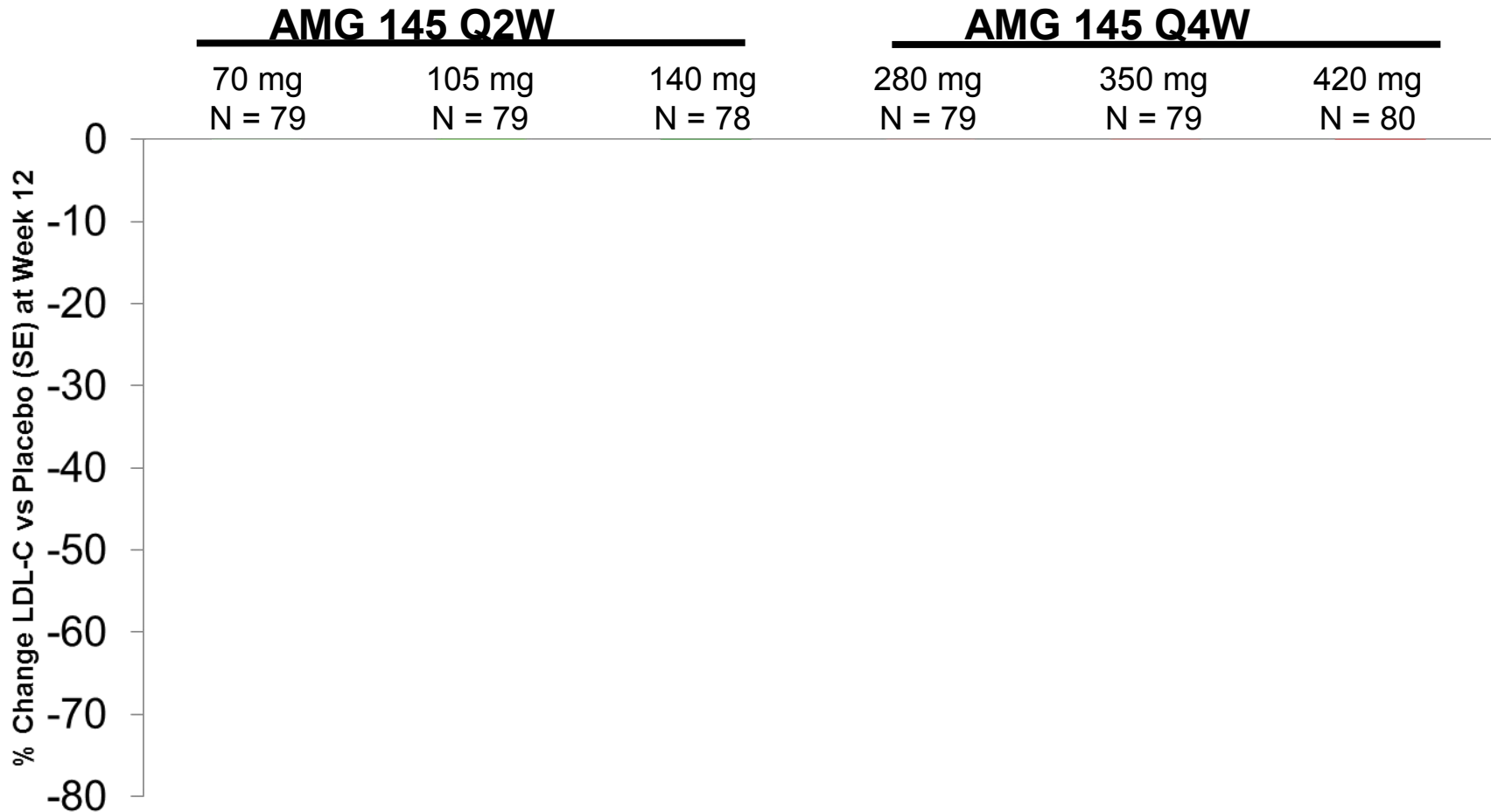
Objectives: To compare 12 weeks of AMG 145 (given SC Q2 or Q4 weeks) vs placebo in stable patients with hypercholesterolemia on a statin ± ezetimibe:

- Primary: % change in LDL-C*
- Secondary: changes in other lipoproteins
pharmacokinetics/pharmacodynamics
tolerability and safety

* measured using ultracentrifugation in a central core laboratory

Primary Endpoint:

AMG 145 Reduced LDL-C at 12 wks



LDL-C at 12 wks

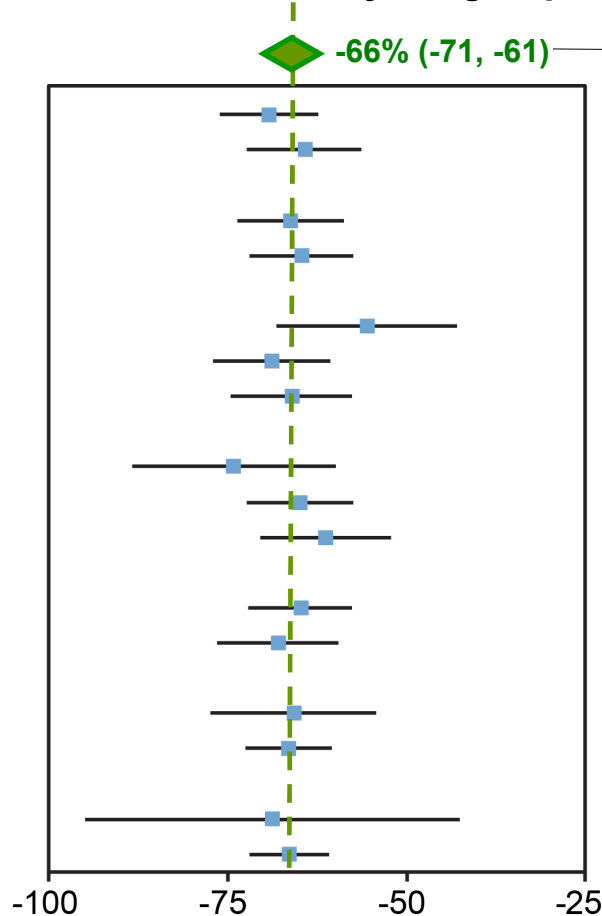
Mean (mg/dL)	73	53	44	69	60	58
(SD)	(25)	(21)	(25)	(28)	(23)	(26)

NOTE: LDL-C measured using ultracentrifugation in a central core laboratory

% Reduction in LDL with Top 2 AMG 145 Doses: Major Subgroups



140 mg Q2W dose of AMG 145 reduced LDL at 12 weeks ranging from 56-74% in key subgroups



Baseline Characteristics

All patients

Men
Women

Age < 65 Years
Age ≥ 65 Years

BMI < 25 Kg/M2
BMI 25-30 Kg/M2
BMI ≥ 30 Kg/M2

Baseline UC LDL-C < 100 mg/dL
Baseline UC LDL-C 100-130 mg/dL
Baseline UC LDL-C ≥ 130 mg/dL

Baseline PCSK9 < median
Baseline PCSK9 ≥ median

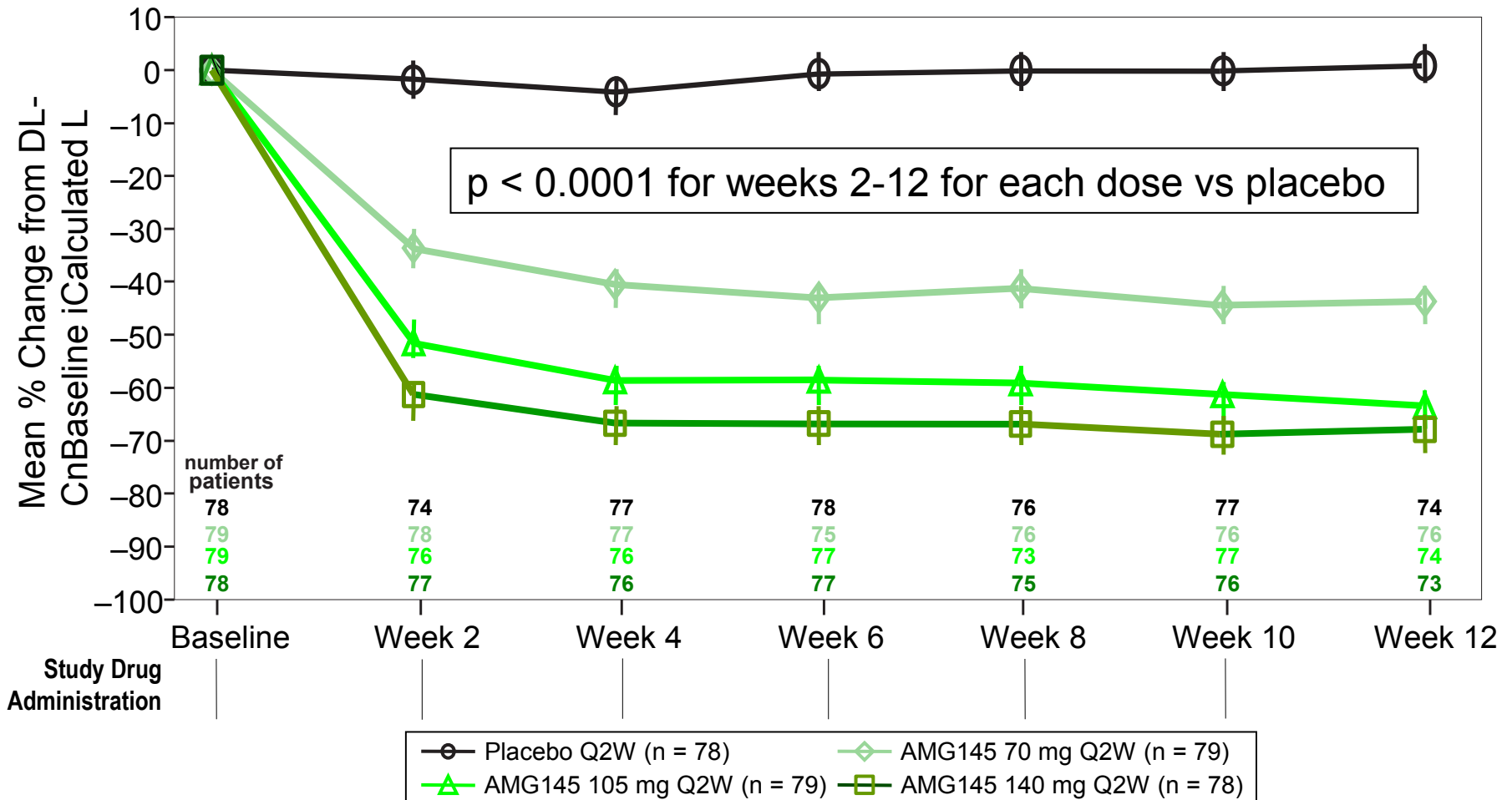
Intensive statin regimen
Non-intensive statin regimen

Concomitant ezetimibe
No concomitant ezetimibe

UC = Ultra centrifugation

AMG 145 Q2W Dose Respon laplace-TIMI 57

% Change in LDL-C Through 12 Weeks

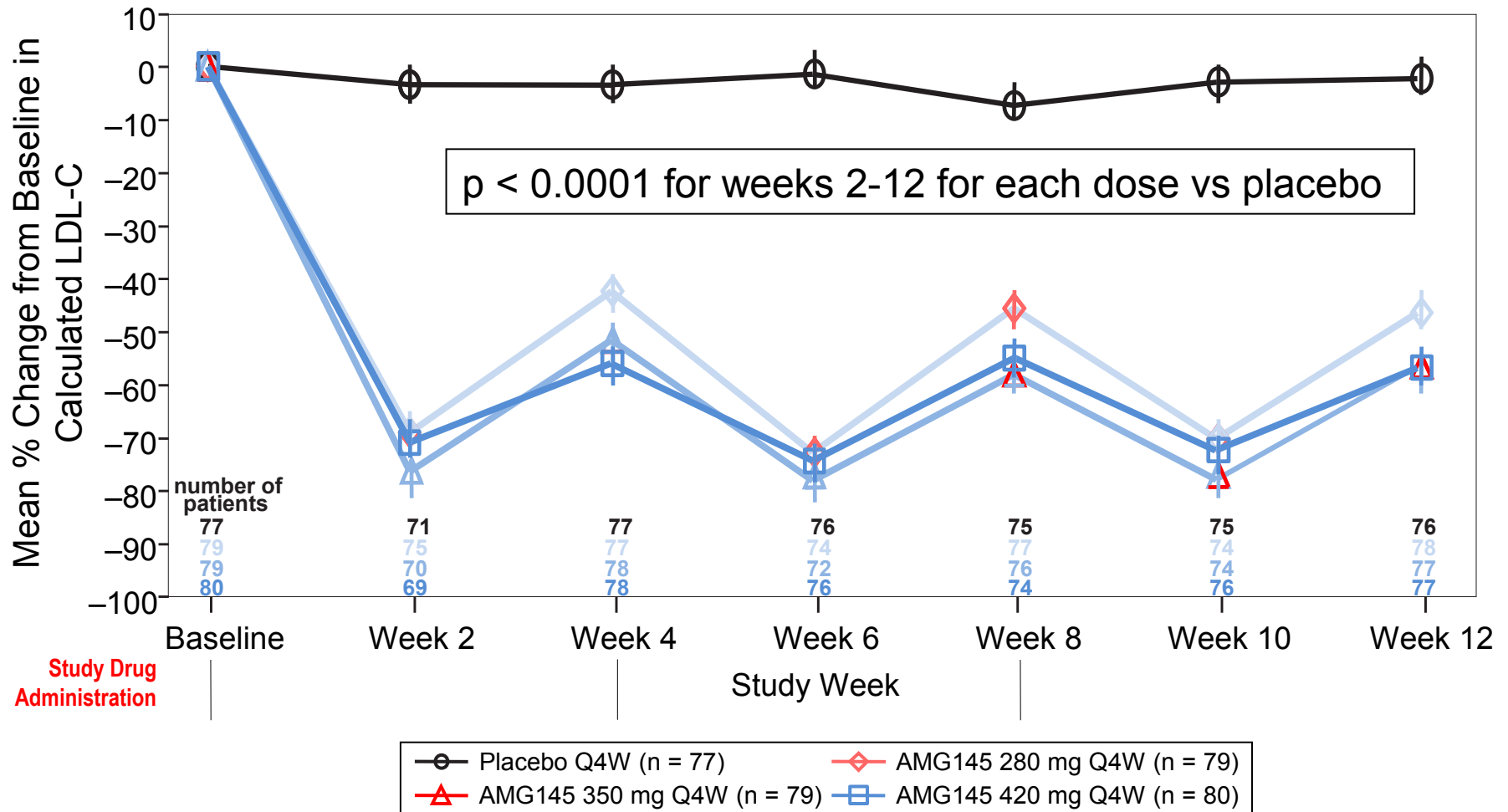


LDL-C calculated using the Friedewald equation

AMG 145 Q4W Dose Respon

laplace-TIMI 57

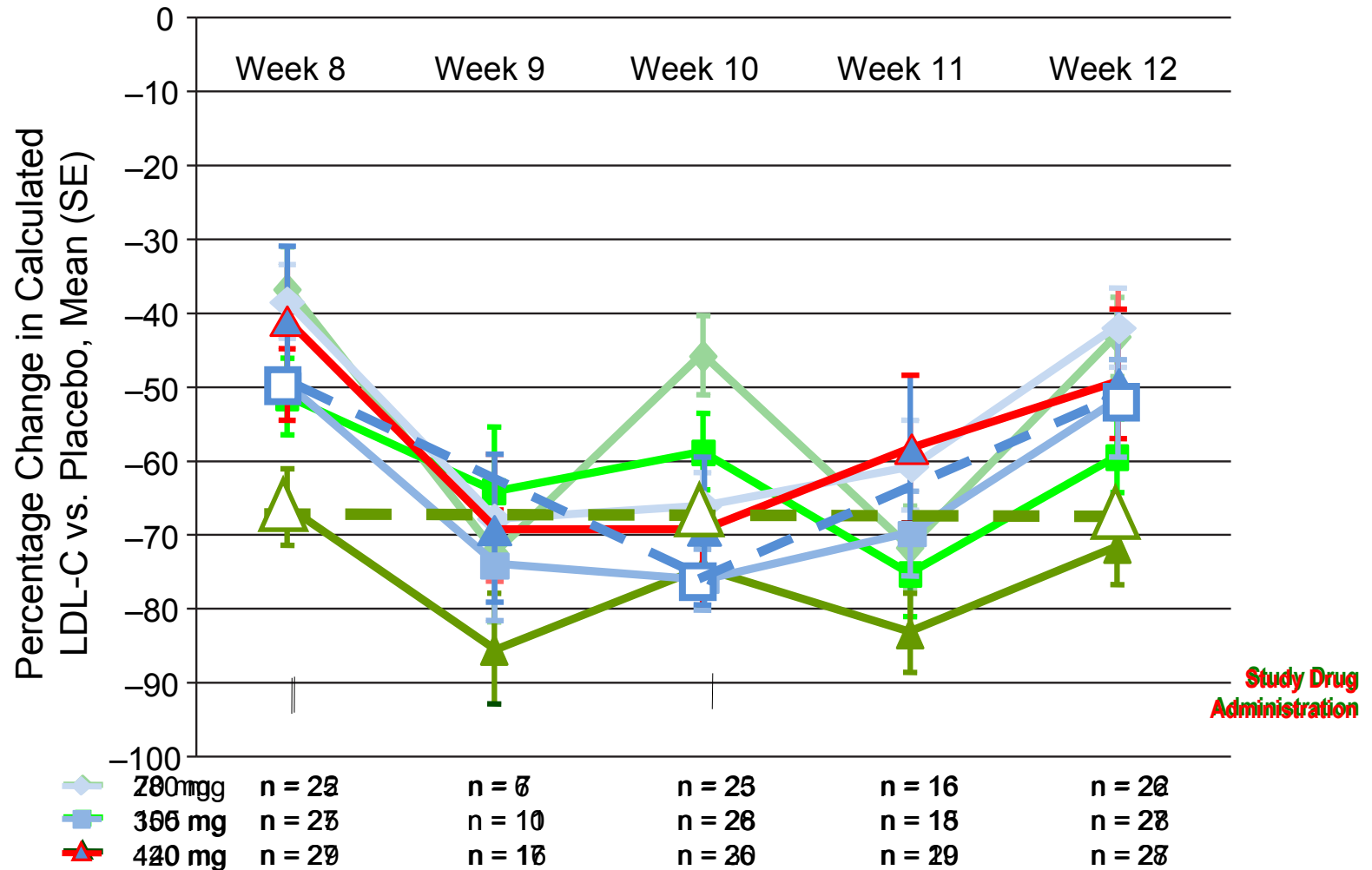
% Change in LDL-C Through 12 Weeks



LDL-C calculated using the Friedewald equation

AMG 145 Dose Response

% Change in LDL-C Wks 8-12 (placebo adjusted)

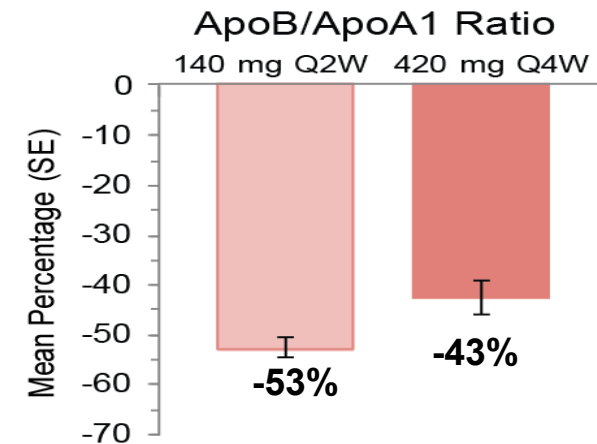
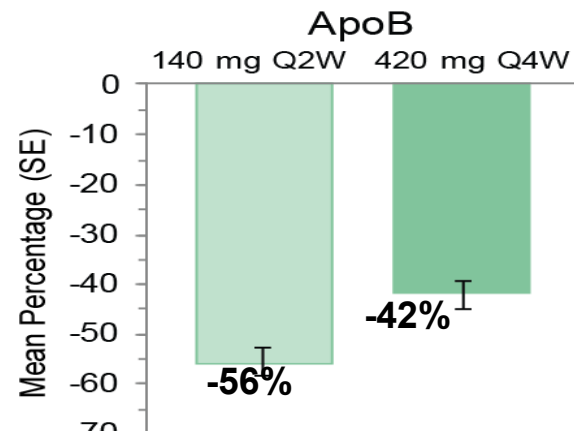
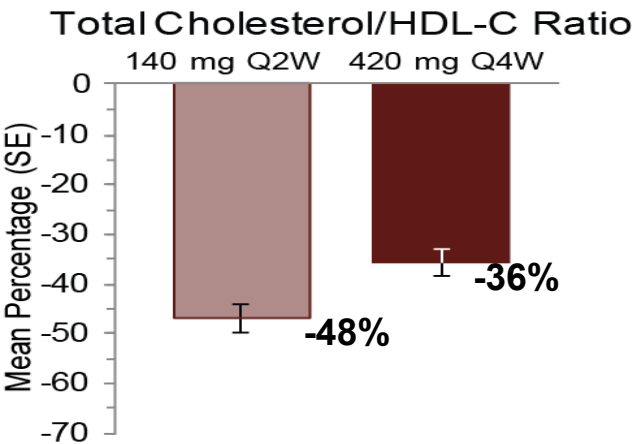
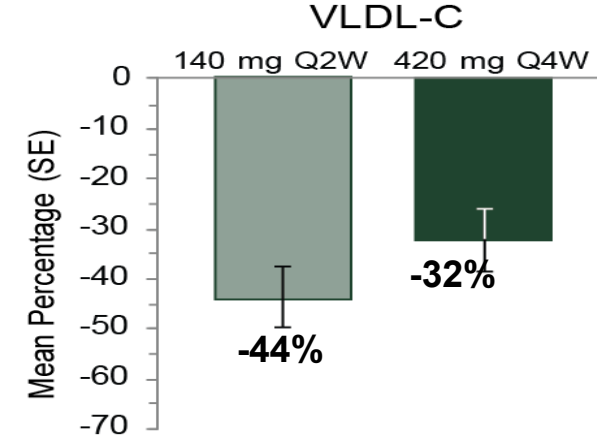
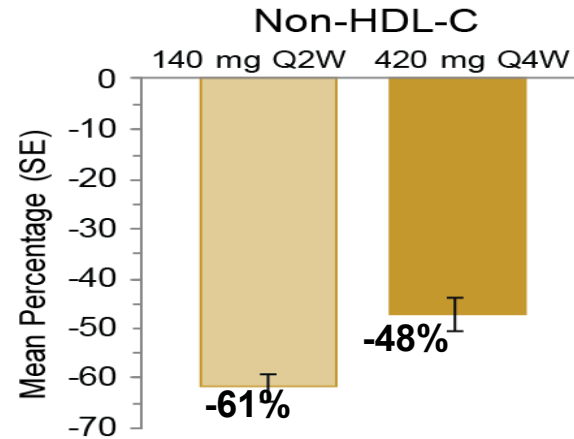
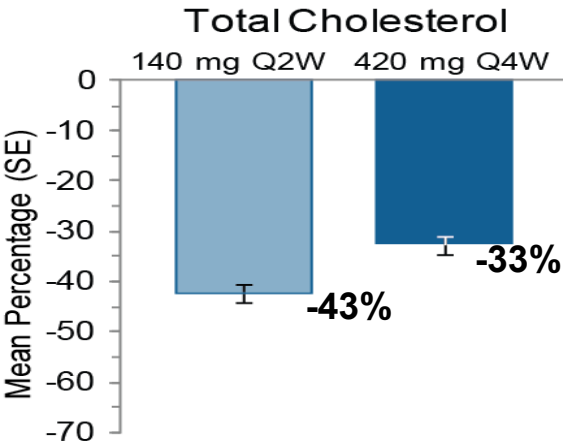


LDL-C calculated using the Friedewald equation

Secondary Results at 12 Wks with Top 2 AMG 145 Doses



Treatment Effect vs. Placebo



$P < 0.0001$ versus placebo for all parameters

$P < 0.00$ Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks; SE, standard error

Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks; SE, standard error

Safety



Adverse Events, Patient Incidence, n	Q2W Dose Groups				Q4W Dose Groups				Total N=629
	Placebo N=78	AMG 145			Placebo N=77	AMG 145			
		70 mg N=79	105 mg N=79	140 mg N=78		280 mg N=79	350 mg N=79	420 mg N=80	
Adverse events	33	41	52	43	38	45	48	48	348
Serious AE	4	0	1	4	0	2	2	2	15
Lead to drug DC	0	0	0	2*	0	0	0	0	2
Drug related AEs	7	4	9	4	4	6	7	9	50[†]
Lead to drug DC	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Injection site rxn	2	1	1	0	1	2	3	1	11
AST or ALT >3x ULN	1	0	0	0	0	0	0	0	1
CPK >5X ULN	0	1	1	1	0	0	0	1	4**
CV events‡	1	1	0	4	0	1	1	0	8
Death	0	0	0	1	0	0	0	0	1

*Both events were reported as non-serious by the investigators.

†All 50 were reported as non-serious by the investigator and none led to discontinuation of drug

** All were asymptomatic

‡Acute coronary syndrome, coronary revascularization, TIA, congestive heart failure requiring hospitalization, or death

ЗАКЛЮЧЕНИЕ



In patients with hypercholesterolemia on a stable regimen of statin ± ezetimibe, SC AMG 145 for 12 weeks:

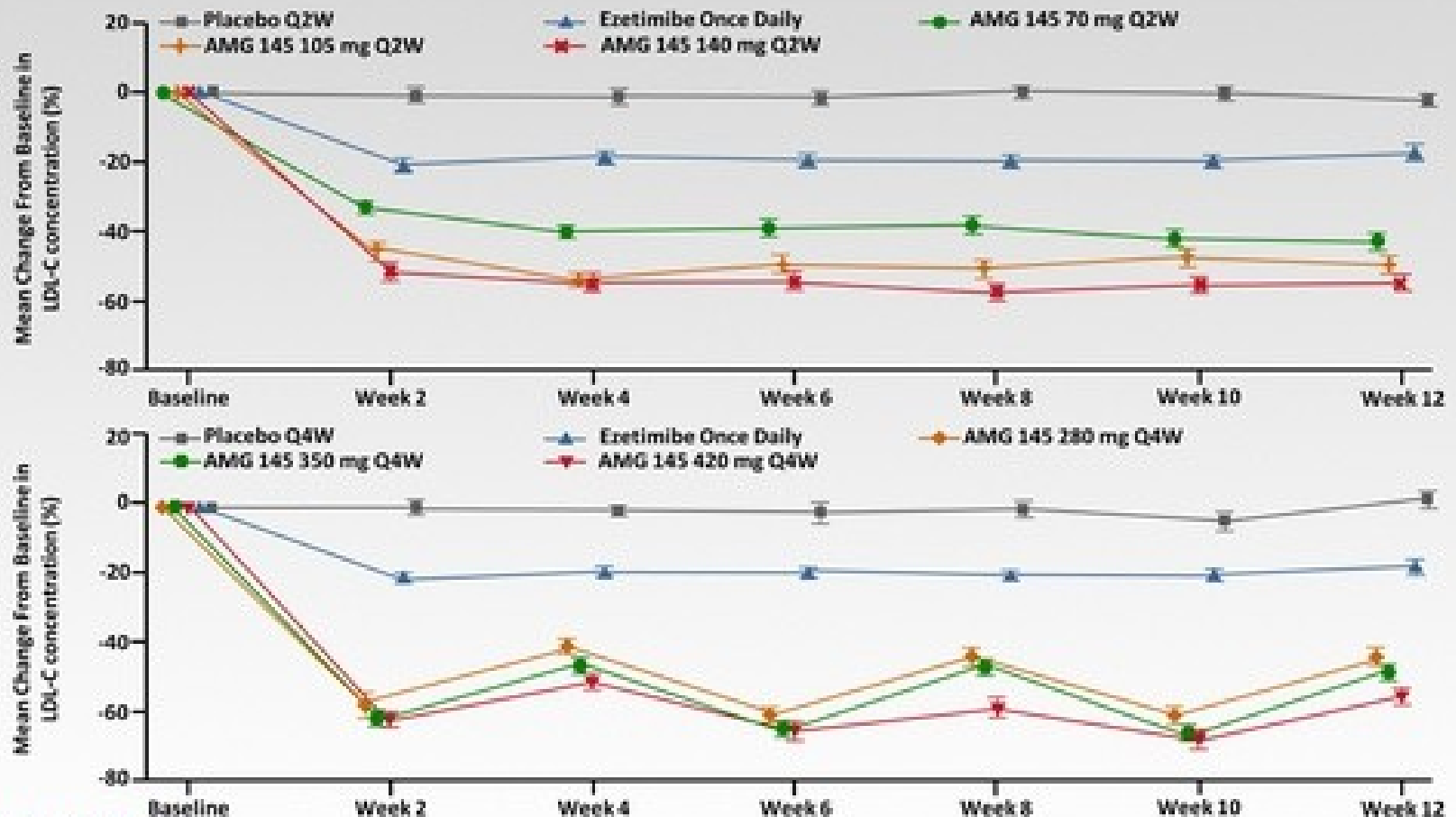
- Наблюдава се намаляване на LDL-C (ultracentrifugation) повече от 66% в края на проучването на 3 месец в сравнение с плацебо
 - Редуциране на LDL-C повече от 85% през първите 2 седмици
 - Редукция на всички биомаркери – общ холестерол, non-HDL cholesterol, apo B, TC/HDL, Apo B/A1
 - Добре се толерира, без изява на дозо-зависими странични ефекти
- Инхибиторите на PCSK9 с AMG 145 са нова парадигма за LDL-C редукция, която трябва да се тества във фаза III**

MENDEL: AMG 145 Phase 2 Monotherapy in Patients With Hypercholesterolemia

- AMG 145 70 mg, 105 mg, 140 mg, or placebo every 2 weeks
- Or subcutaneous AMG 145 280 mg, 350 mg, 420 mg, or placebo every 4 weeks
- Or oral ezetimibe 10 mg/day
- The primary end point was percentage change from baseline in LDL-C concentration at week 12

MENDEL: Effect of AMG 145 on Percentage Change in LDL-C From Baseline

Monotherapy for Hypercholesterolemia



ODYSSEY

Последователни данни от предклинични проучвания сочат PCSK9 като ключов играч в метаболизма на LDL-C и показват, че модулацията на функцията на PCSK9 може да има потенциални положителни клинични ефекти върху сърдечно-съдовите събития

Сквален синтетазни инхибитори

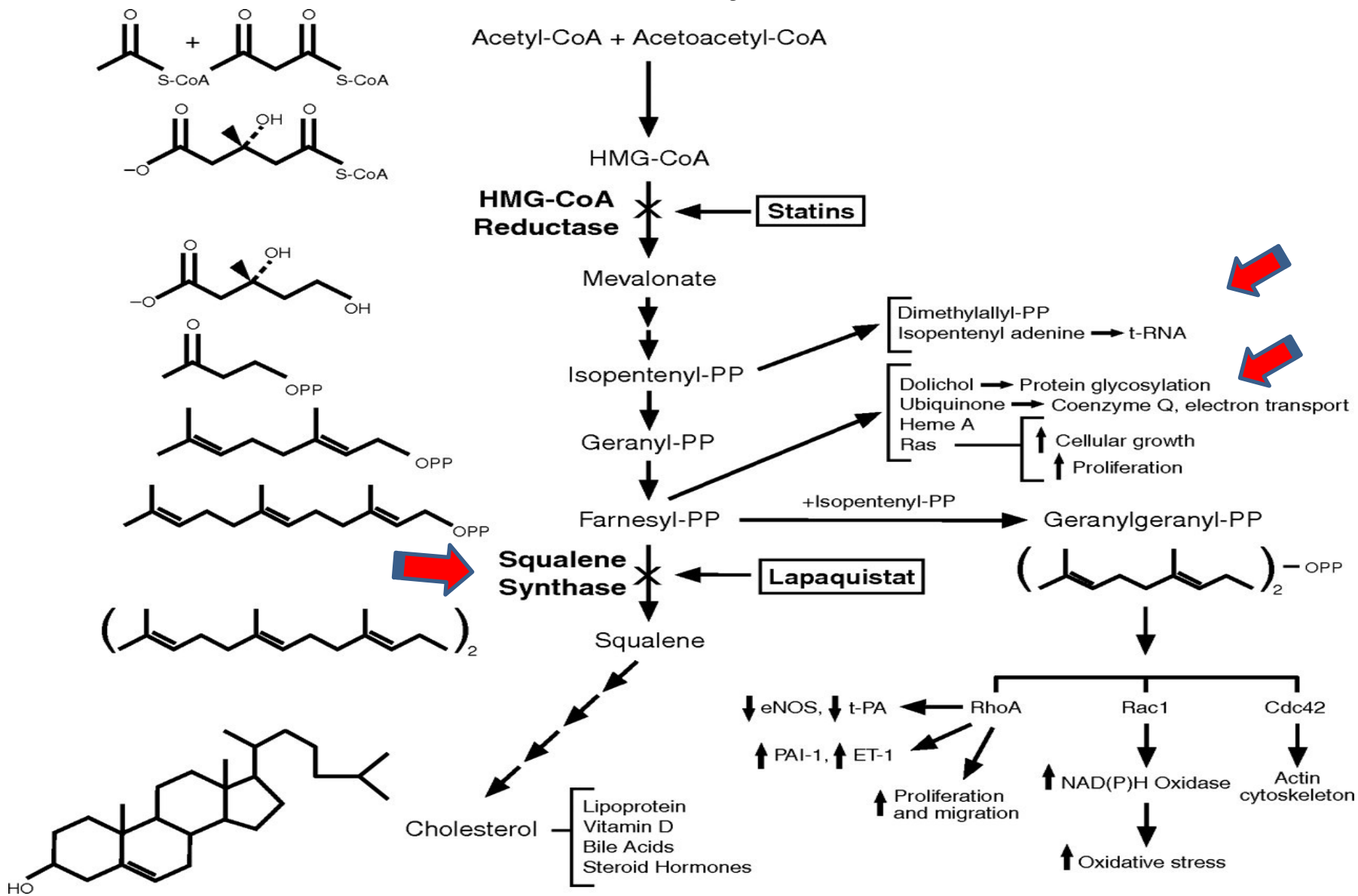
Lapaquistat (ТАК-475 на Takeda) е инхибитор на скваленовата синтетаза, за който се смята, че е с предимства пред инхибиторите на 3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А (HMG-CoA) редуктазата.

HMG-CoA катализира конверсията на HMG-CoA до мевалонат, което лимитира чернодробната синтеза на холестерол.

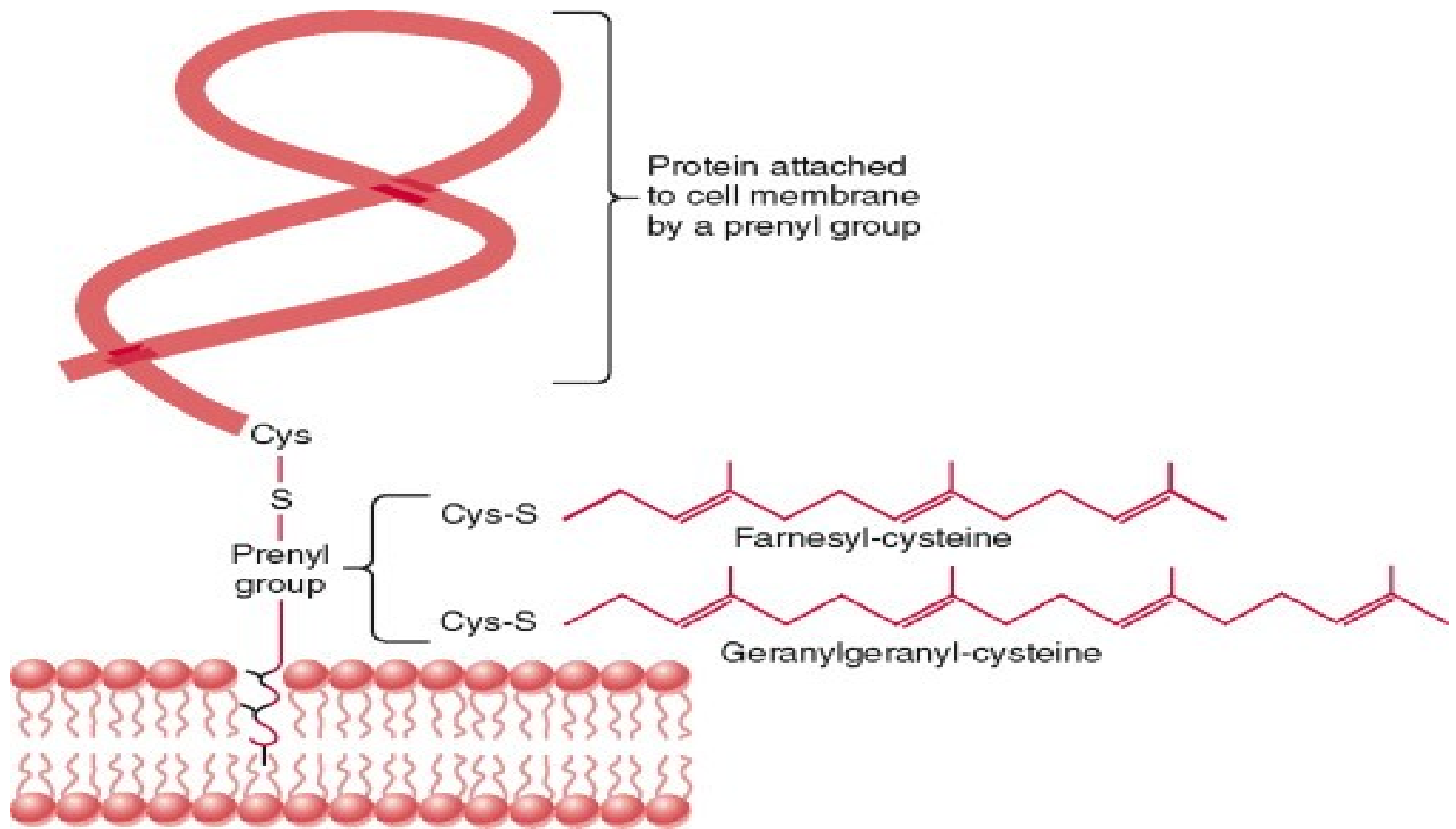
Скваленовата синтетаза катализира димеризацията на фарнезил-пирофосфат до сквален и действа по веригата след HMG-CoA. Това е първият етап от системата на холестероловия биосинтез, която изцяло е свързана с продукцията на холестерол. Изследователите смятат, че блокирането на ензима ще избегне ефектите от намаленото образуване на междинни продукти в процесите след HMG-CoA редуктазата.

Инхибиторите на скваленовата синтетаза се проучват през последните няколко години, но досега само lapaquistat

Cholesterol biosynthesis.



Liao J K Circulation 2011;123:1925-1928



Protein anchoring to a cellular membrane by the process of lipidation/prenylation. Prenylation (or isoprenylation) is the addition of hydrophobic, lipophilic carbon chains to proteins, which promotes protein attachment to cellular membranes. In this illustration, the amino acid cysteine portion of the protein is attached to the (iso)prenoids farnesyl and/or geranylgeranyl anchor via a thioether linkage (R-S-R).

ПРЕДИМСТВА НА SSI

- А теоретично предимство на SSIS е, че те се избегне блокадата на протеин prenylation от статините.
- Така че, ако тези процеси играят роля в статини нетолерантност, SSIS може да бъде използване полезно терапевтична алтернатива при пациенти с непоносимост към статини.
- Освен това, когато SSIS се прилагат в комбинация със статини, тогава това може да помогне "попълване" prenylation протеин (като блокиране на ензимната стъпка, която преобразува фарнезил-PP сквален), и по този начин представлява друг теоретичен, употреба при пациенти, които имат непоносимост към по-високи дози статини .
- С други думи, пациенти с мускулна непоносимост към високи дози статини може теоретично да се възползват от добавяне на агент SSI (като Iraparostat) на по-ниска, по-поносима доза статин.
- Този подход ще имат допълнително предимство за постигане на сходни, ако не по-голяма ниска плътност липопротеин (LDL) холестерол понижаване в сравнение с използването на по-високи статини дози.
-

For example, the increased generation of isoprenyl products by SSIs may not always be favorable

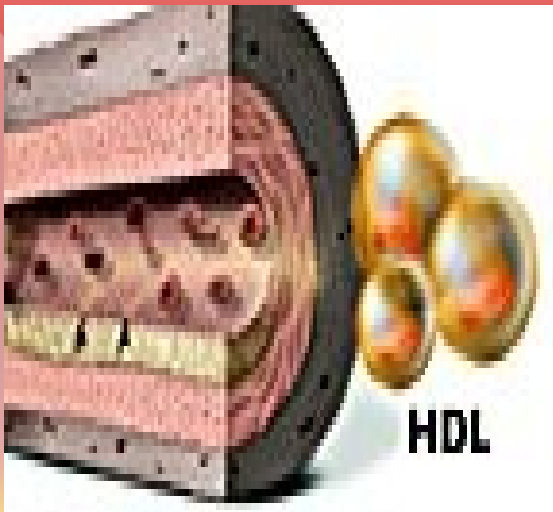
- Дикарбоксилна farnesolderived киселини (FDDCAs) може да се увеличи с SSIS. Проучванията при животни са показали, че някои SSIS увеличаване на **ПИКОЧНИТЕ НИВА** на тези FDDCAs и увеличаване на риска от **ТОКСИЧНИ АЦИДОЗА**, [10], който е допринесъл за изоставянето на други програми за развитие на SSI. [11] Проучванията при животни, специфични за lapaquistat показват известно увеличение в урината нива на FDDCAs, но това очевидно не доведе до токсични ацидоза. [11] Човешки данни не подкрепят урината и кръвта доказателства за ацидоза с lapaquistat. [12]

Проучвания с lapaquistat

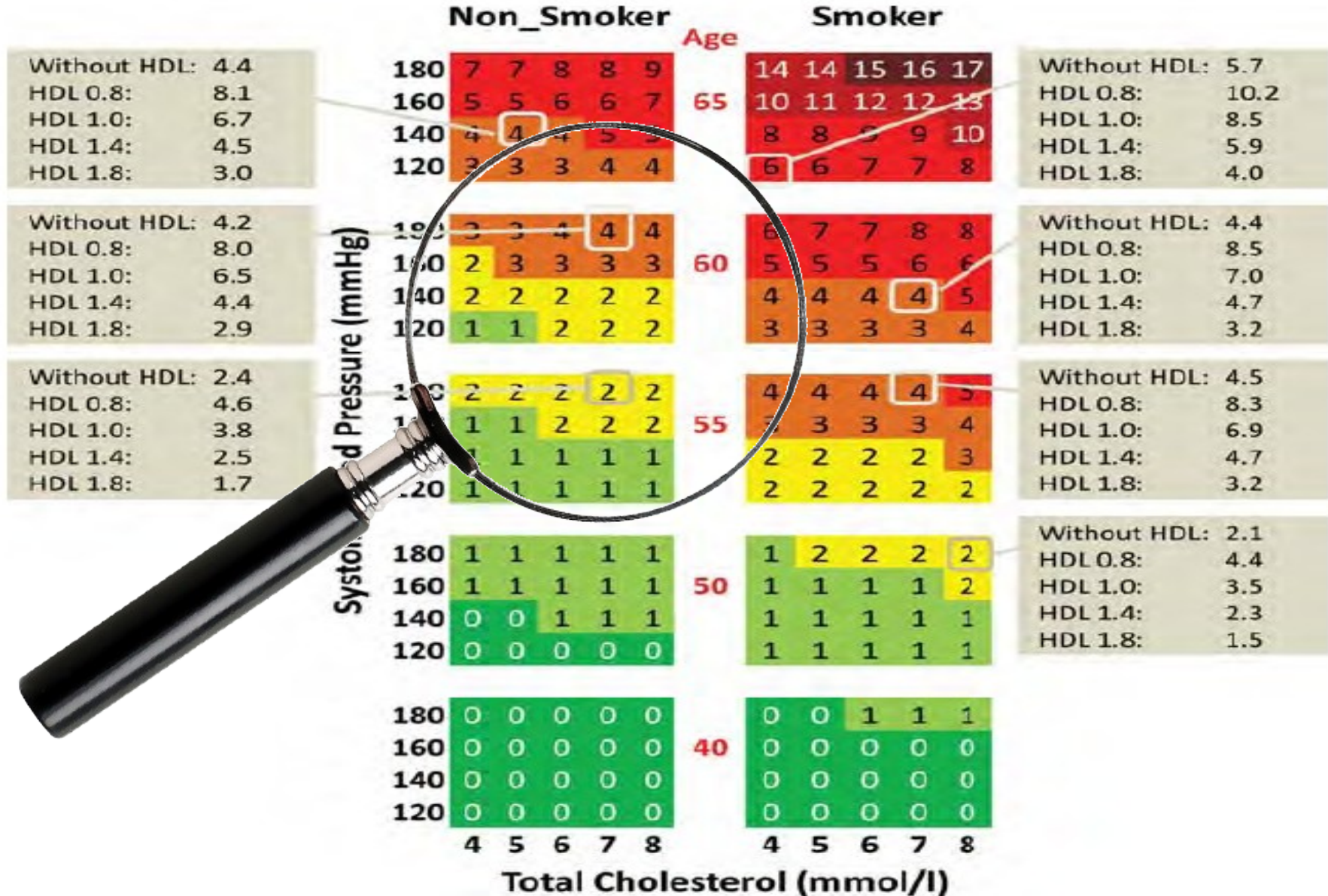
- Друго проучване върху 172 пациенти изследва комбинацията от lapaquistat 100 mg и atorvastatin (10 и 20 mg) за период от четири седмици, последван от lapaquistat 100 mg или плацебо за още шест седмици.
- Резултатите показаха, че комбинираната терапия с lapaquistat и atorvastatin е довела до сигнификантно намаление на: LDL-C (-19.1%); общия холестерол (-13.2%); триглицеридите (-5.8%) и apoB (-15.9%), в сравнение с монотерапията с atorvastatin. Продължаването на терапията с lapaquistat е довело да редукция на LDL-C, в сравнение с плацебо. Най-честите

- **В момента се провежда клинична програма с фаза 3 международни проучвания при повече от 7000 пациенти с дислипидемия. Изследванията включват сравнение на Iraparostat и плацебо при пациенти с първична хиперхолестеролемия; със simvastatin (самостоятелно или в комбинация); с ezetimibe като допълваща терапия при болни с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия и при пациенти с диабет тип 2.**

МИСТЕРИЯТА HDL



HDL-C модифицира риска



**Остава отворен
въпроса за клиничната
полза?**

- **Въпреки че епидемиологичната връзка между HDL и сърдечно-съдови заболявания е безспорна!**
- **Дали манипулиране на HDL носи клинични ползи, все още остава хипотетичен?**
- **По-нататъшни изследвания на клиничните последици от манипулирането на HDL и**

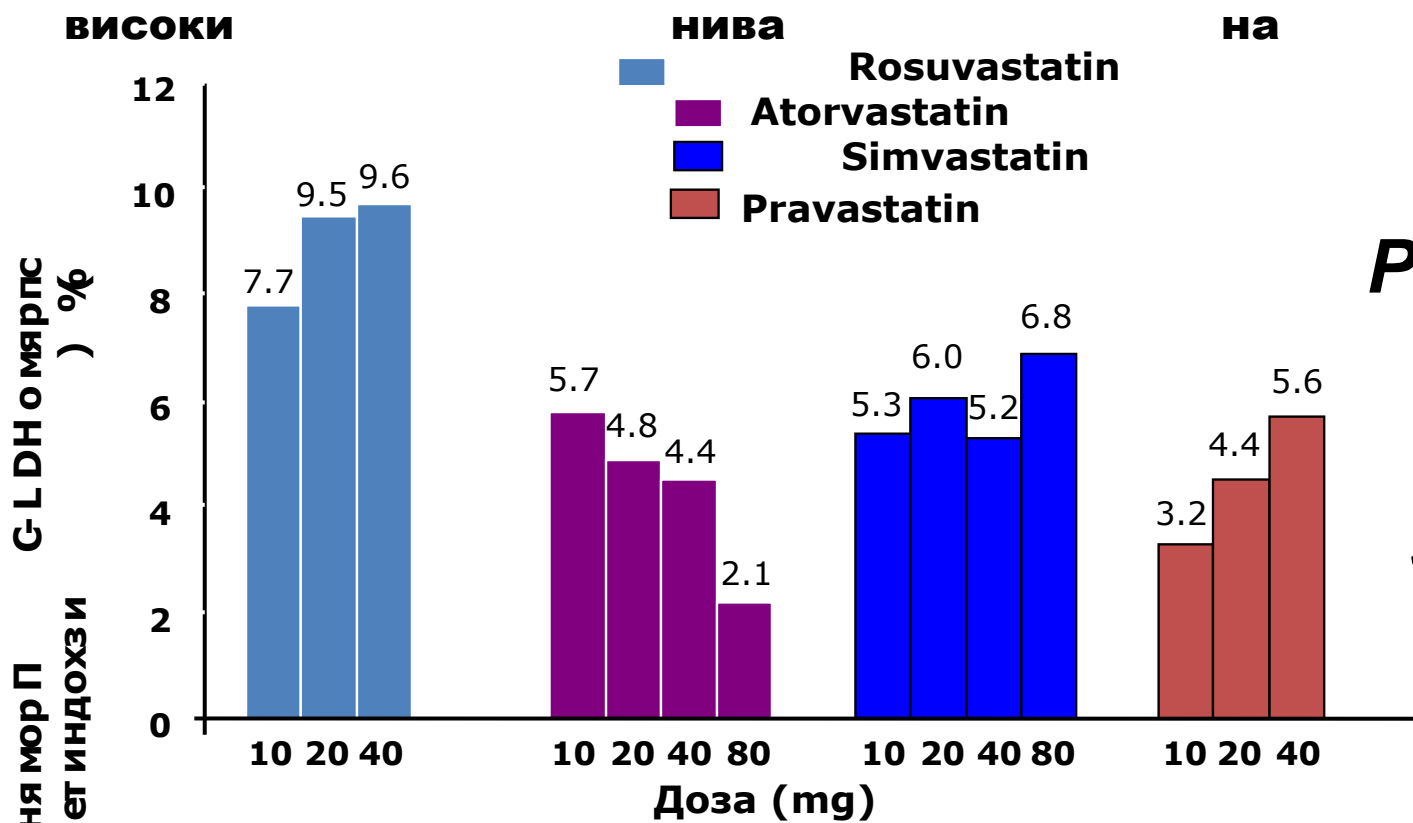
Ниският HDL-холестерол – нерешен терапевтичен таргет

- Диета
- Никотинова киселина
 - Фибрати
 - Статини
- Комбинирана терапия

➤ ЕКСПЛОЗИЯ от теоретични база данни за физиологията и патофизиологията на HDL-холестерола, която провокира създаването на нови терапевтични подходи

Статини: клиничен ефект въпреки скромното повишаване на HDL-C

- HMG-CoA редуктазни инхибитори (статици) повишаване на HDL-C нива от средно около 5% до 10%, но клинични проучвания са показали, че те имат по-голямо въздействие върху на ИБС риска
- Във всяка от тези рандомизирани клинични крайна точка проучвания, пациенти с ниско ниво на HDL-C, които са получили статини са имали сърдечно-съдови проценти събития, сравними с тези на плацебо с по-високи



PITAVASTATIN

1,2,4 mg

5,7-28.9 %

12-13 %

HDL Ефект на статините

- Статините увеличават HDL, чрез намаление на богатите на триглицериди атерогенни липопротеини
- Активността на CETP се модулира в следствие
- При високи дози се наблюдава неблагоприятен ефект върху HDL, в частност при atorvastatin



Основните цели са:
МАКСИМАЛНО ПОНИЖЕНИЕ НА LDL-C
ОПТИМАЛНО ПОВИШЕНИЕ НА HDL-C
НИСКА ДОЗА МОЩЕН СТАТИН

Протективният ефект върху HDL в клиничната практика сега се съсредоточава върху статините

НОВОЪЗНИКВАЩА СТРАТЕГИЯ ЗА ПОВИШАВАНЕ НА HDL

HDL functionality



Probucol-like agents (antioxidants):
Succinobucol (A61-1067)

HDL composition



Re-infusion of Ex vivo delipidated HDL

HDL metabolism



SR-B1 overexpression
ABC1 gene overexpression
CETP inhibitors
•Dalcetrapib
•Anacetrapib
Non-flushing niacin
Endothelial-lipase inhibitors
LCAT activators

Increase ApoA1



IV infusion of:

- mutant ApoA1
- plasma-derived wild-type ApoA1 (CSL111)

Reconstituted HDL:

- Purified native ApoA1/phospholipids (CSL111/112)
- Recombinant ApoA1 milano/phospholipids (ETC-216)

Oral administration of ApoA1 mimetic peptides

- D4F, ATI 5261

LXR/RXR agonists

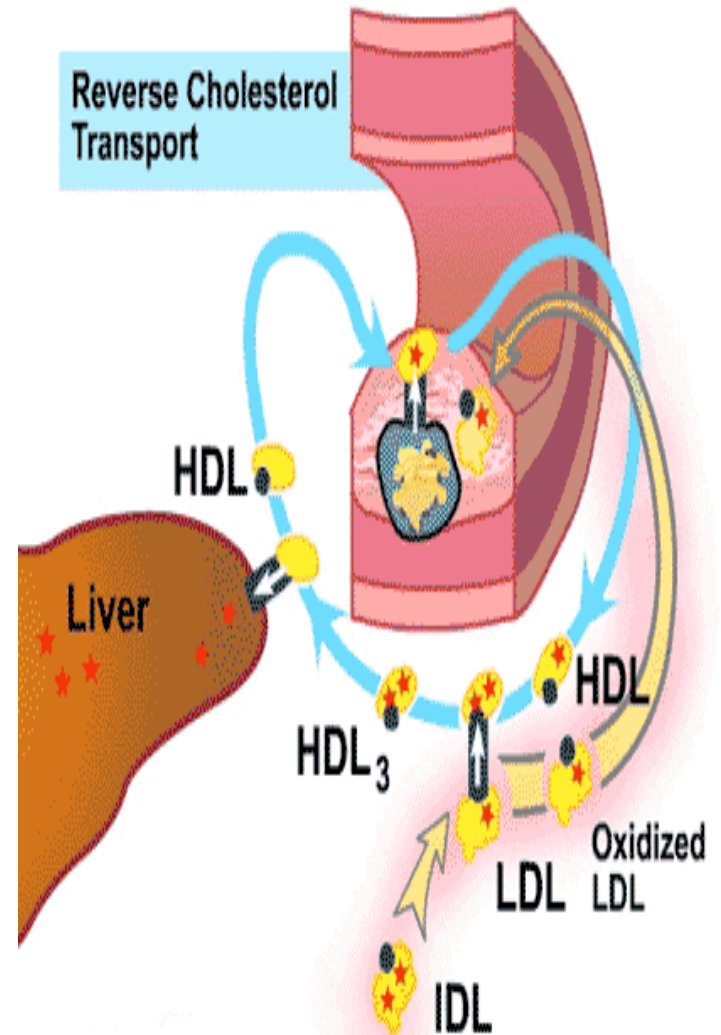
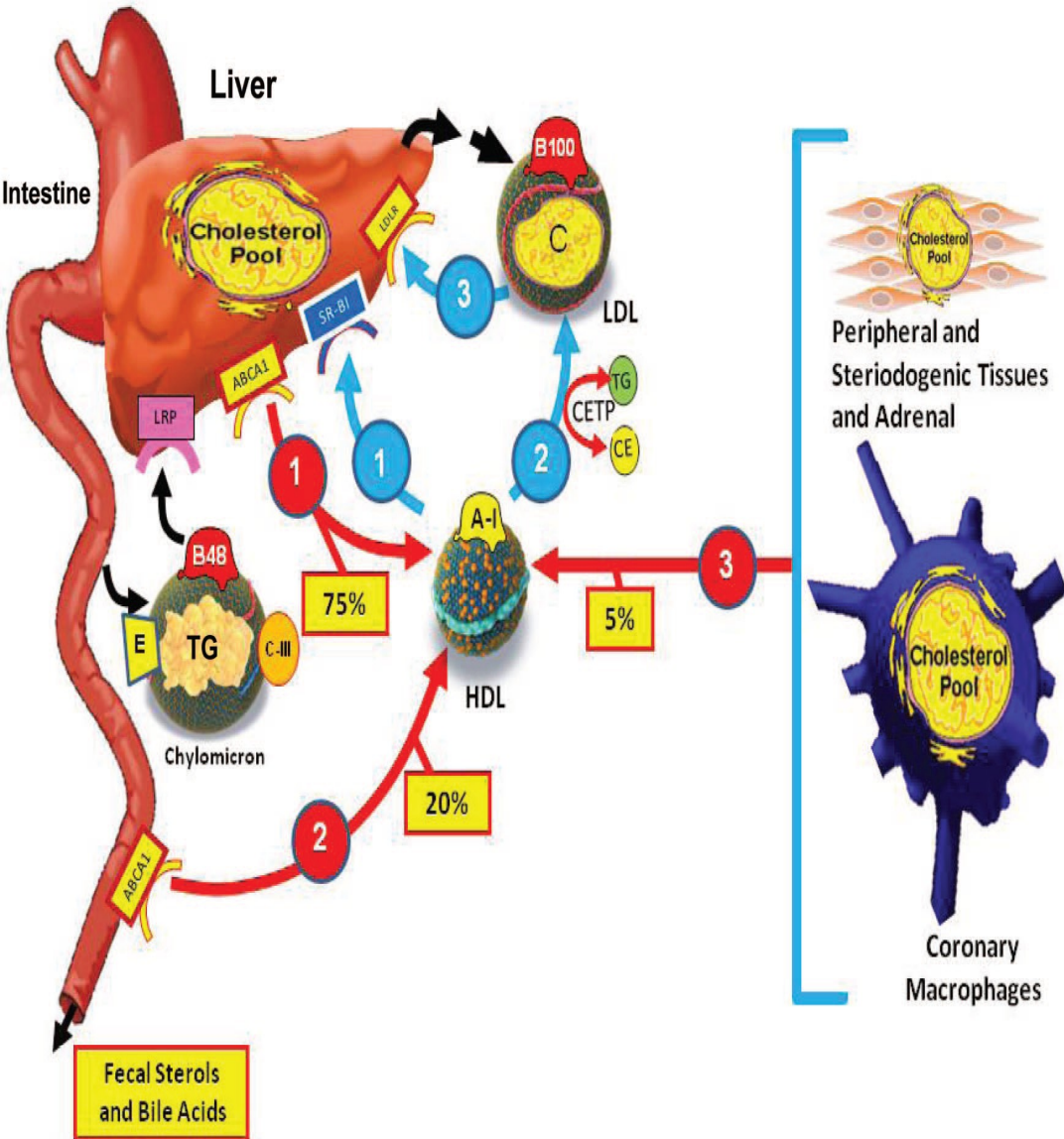
Oral ApoA1 transcription agonists:

- flavonoids derivatives (RVX-208)

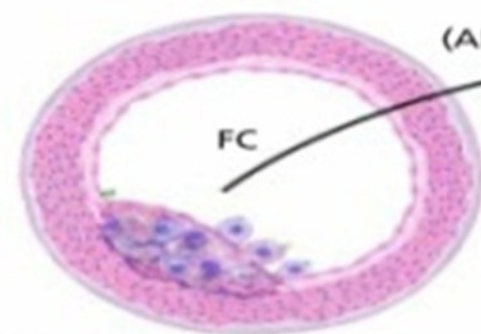
ПОВЕЧЕТО ОТ ПРОУЧВАНИЯТА СА В
ПРЕДКЛИНИЧЕН ИЛИ
РАНЕН КЛИНИЧЕН СТАДИЙ

ОБРАТЕН ХОЛЕСТЕРОЛОВ ТРАНСПОРТ И HDL-ФУНКЦИЯ

Medscape® www.medscape.com



Free cholesterol (FC) is liberated from vascular wall macrophages by ATP-binding cassette protein (ABCA1)



(ABCA1)

FC

Vascular wall macrophages

HDL forms a complex with free cholesterol

(LCAT)

HDL CE

Free cholesterol is changed to cholesteryl ester (CE) by lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT) and by apolipoprotein A-I (Apo A-I) from the liver and intestines

CE

TG

VLDL CE

Cholesteryl ester carried by HDL may be exchanged for triglycerides (TG) from very-low-density lipoprotein (VLDL) and low-density lipoprotein (LDL) and then returned to the liver

In the liver, cholesterol is changed to bile and excreted in feces

HDL FC

SRB1

LDL receptor

Bile acid

Apo A-I

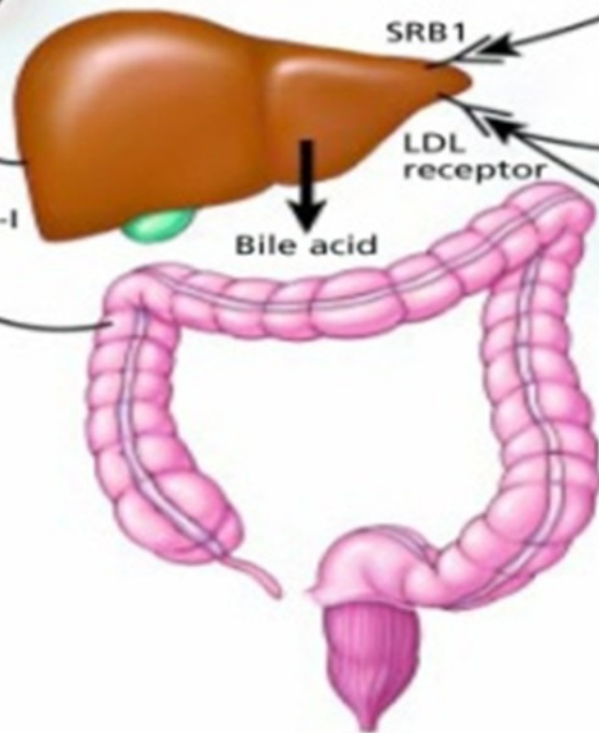
IDL CE

Intermediate-density lipoprotein cholesteryl ester (IDL CE)

LDL CE

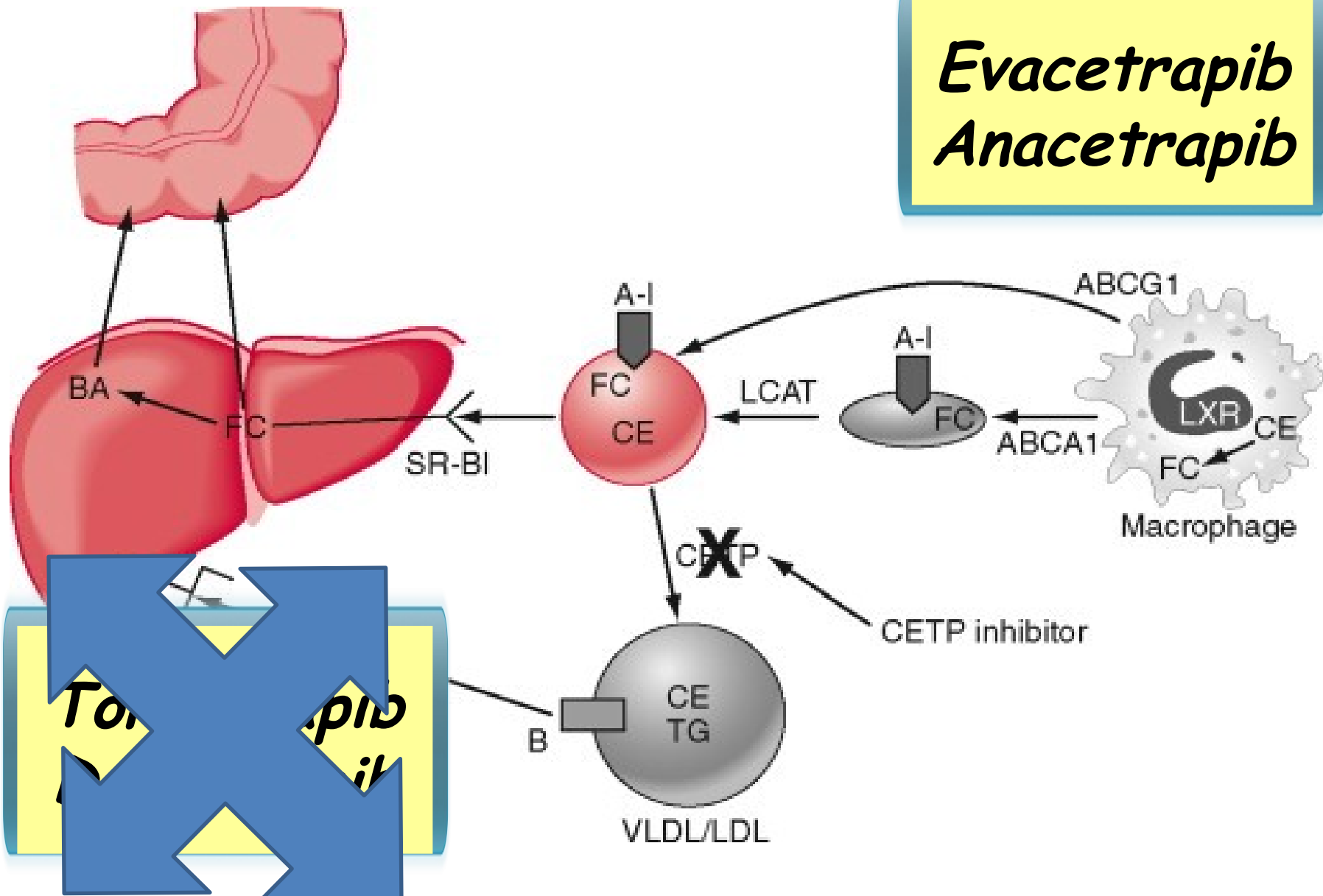
Low-density lipoprotein cholesteryl ester (LDL CE)

Cholesteryl ester may also be taken up directly by the liver via scavenger receptor B1 (SRB1)



УВЕЛИЧАВАНЕ НА HDL-ХОЛЕСТЕРОЛА ЧРЕЗ ИНХИБИРАНЕ НА CETP

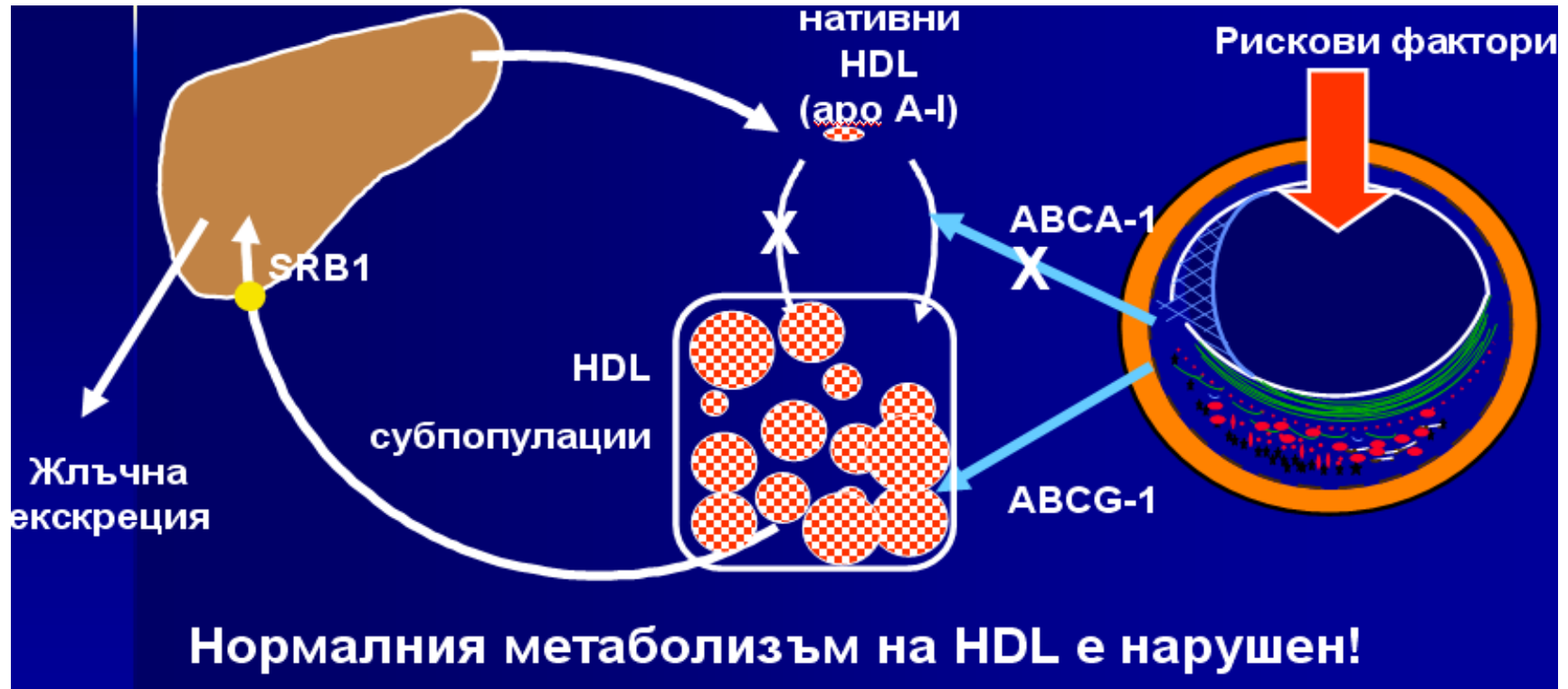
Evacetrapib
Anacetrapib



Провалът на torcetrapib

- **Torcetrapib + atorva: Δ 60% \uparrow на HDL-C и Δ 20% \downarrow на LDL-C спрямо монотерапия с atorva**
- **Δ 5 mm \uparrow на артериалното налягане**
- **Повече СС смъртни случаи в *ILLUMINATE***
- **Няма значима промяна в процентния обем на атерома в IVUS проучването *ILLUSTRATE***
- **Няма сигнификантна промяна в максималната IMT на каротидната артерия в *RADIANCE***

HDL-ефекти и CETP-инхибиция



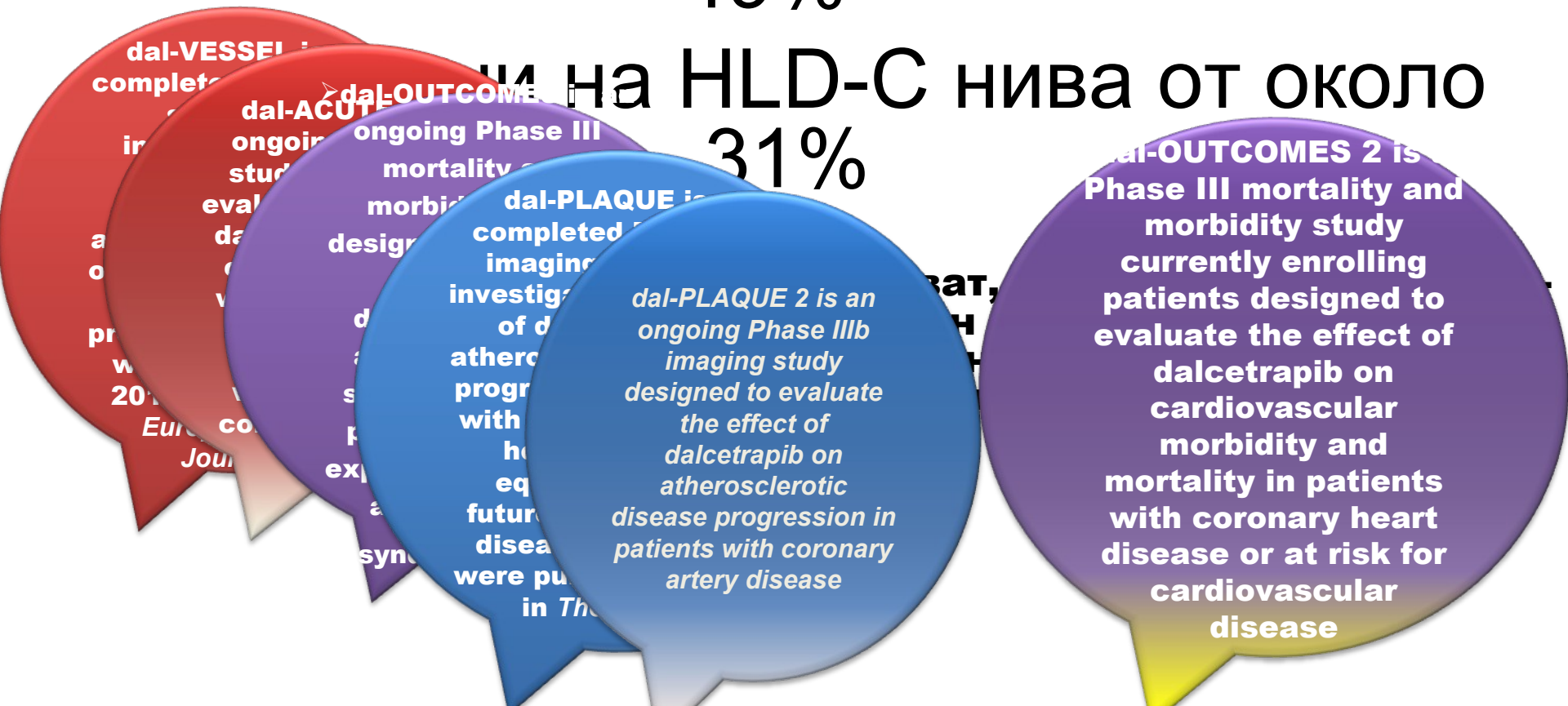
Инхибицията на CETP се различава с това, че нарушава нормалния метаболизъм на HDL. В резултат се получават абнормално високи нива на "увреден" HDL без допълнителен ефект върху обема на атерома.

Dalcetrapib – МОДУЛАТОР НА СЕТР

DAL-HEART PROGRAM

намалява на СЕТР дейност с около
49%

на нива на HLD-C нива от около
31%



dal-VESSEL :
comple

dal-ACUTE
ongoing
stud

dal-OUTCOMES 1
ongoing Phase III
mortality

dal-PLAQUE 1
completed
design

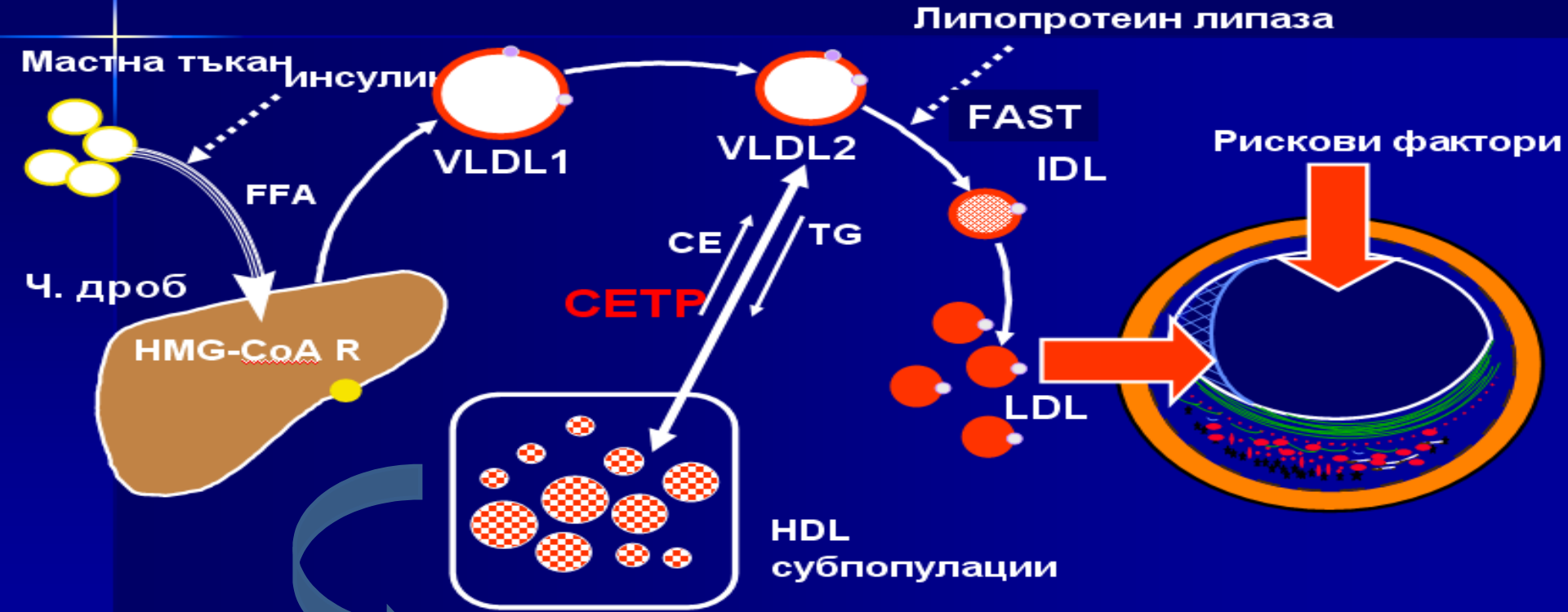
dal-PLAQUE 2 is an ongoing Phase IIIb imaging study designed to evaluate the effect of dalcetrapib on atherosclerotic disease progression in patients with coronary artery disease

dal-OUTCOMES 2 is a Phase III mortality and morbidity study currently enrolling patients designed to evaluate the effect of dalcetrapib on cardiovascular morbidity and mortality in patients with coronary heart disease or at risk for cardiovascular disease

Провалът на Dalsetrapib няма ефект върху ССС

- **Увеличаване на концентрацията на HDL не рефлектира върху подобряване на функцията**
- **Епифеномен - странично явление, което става заедно с друго явление и не му оказва никакво влияние. второстепенно явление.**
 - **Слаб модулатор на СЕТР**
- **Много скоро след ОКС може би няма ефект**

Метаболизма на HDL е свързан с LDL чрез CETP (холестерол естер трансферазен протеин)



ЛИПИДНО БЕДЕН
ПРЕ-БЕТА HDL - ХОЛЕСТЕРОЛ

HDL 3c - HDL 3b - HDL 3a - HDL 2a - HDL 2b

ИДЕАЛЕН ЗА ПОЕМАНЕ
НА ХОЛЕСТЕРОЛА

CETP

Новото лице на HDL– хетерогенна група от ЛП

РАЗМЕР

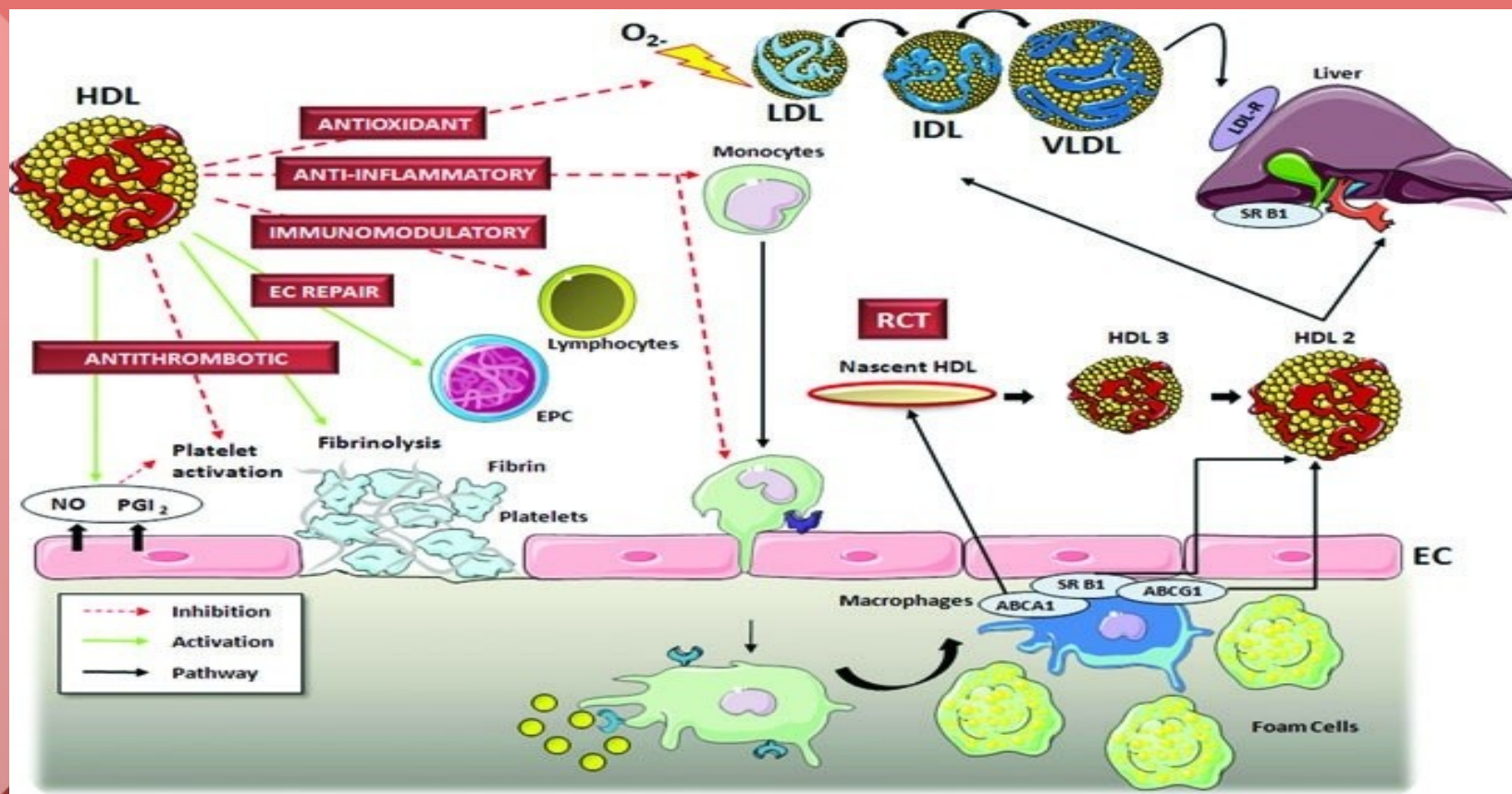
Различни като размер при ИБС- по-малки и по-плътни по-протективни от по-големи и по-малко плътни HDL

**Това
ремоделира
не ги
променя
функционал
НО**

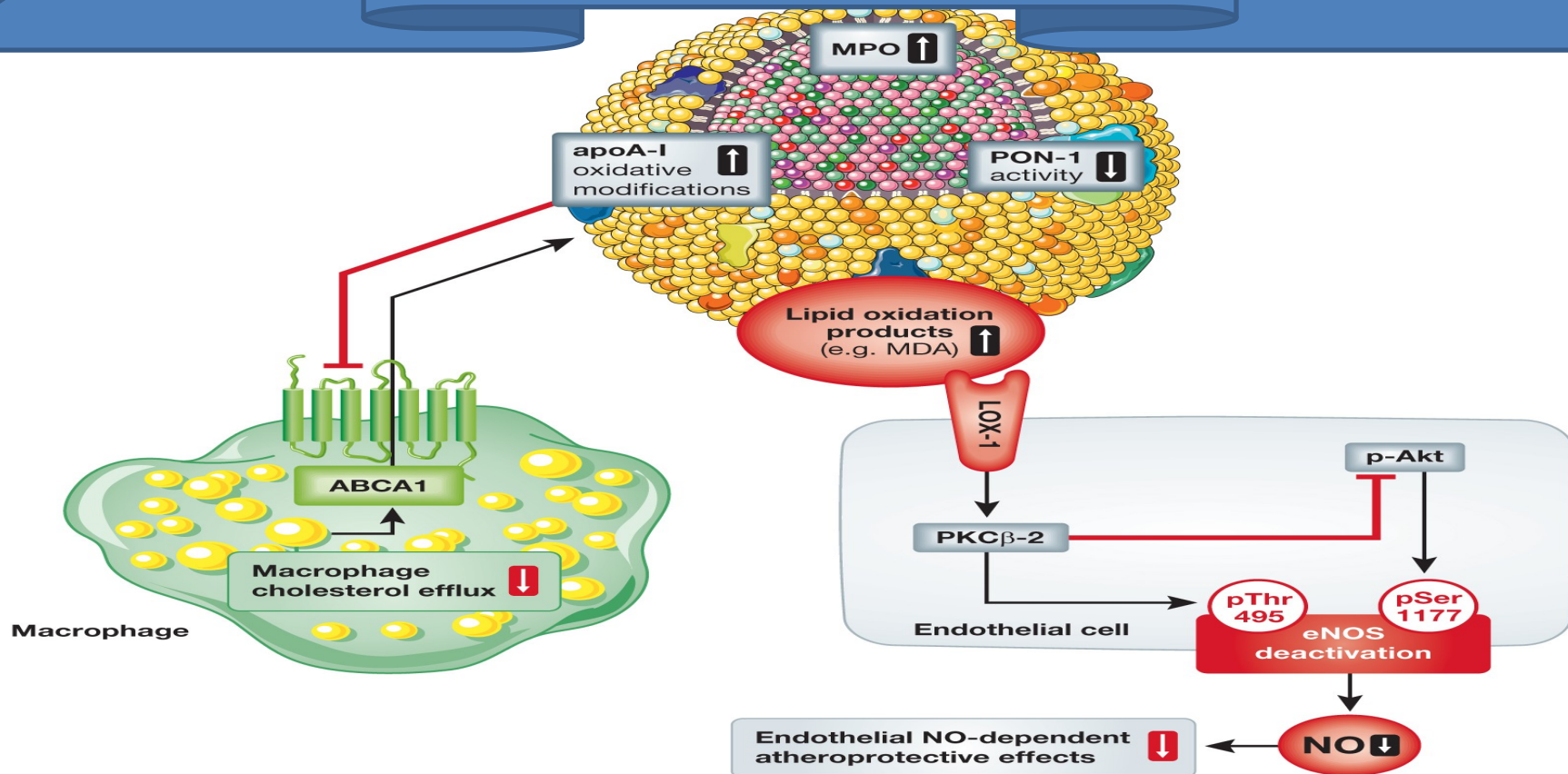
СТРУКТУРА

Различни като структура Промяна в белтъчната Модифициране на Апо-А1 от МПО/ и липидната /увеличаване на липидните оксидационни продукти/ част

СЪДОВИТЕ ЕФЕКТИ НА HDL СА ВИСОКО ХЕТЕРОГЕННИ И СЕ ПРОМЕНЯТ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ



ДИРЕКТЕН ЕФЕКТ НА HDL ВЪРХУ ПРОИЗВОДСТВОТО НА АЗОТЕН ОКИС



ПРИ ДИАБЕТ И ИБС ДИРЕКТНИЯТ ЕНДОТЕЛЕН ЕФЕКТ Е ЗНАЧИМО ПРОМЕНЕН – ИНХИБИРАНА АЗОТЕН ОКИС ПРОДУКЦИЯ, ЕНДОТЕЛНО ВЪЗСТАНОВЯВАНЕ И АКТИВИРАНО ВЪЗПАЛЕНИЕ

ИНХИБИРАНЕ НА ЛИПИДНАТА ОКСИДАЦИЯ ЧРЕЗ HDL

- ***HDL е важен превозвач на ранни и късни продукти на LDL-оксидацията***
- ***HDL няколко важни ензими, включени в превенция на LDL-оксидацията и деградация на липидните хиперпероксиди***
- ***При остри инфекции и ИБС се нарушава способността на HDL да инхибира LDL-оксидацията***

**Доказателства за
важността на HDL-C
като терапевтична
цел: А дали не е
преекспонирана?**

**СКОРОСТТА НА
ОБРАТНИЯ
ХОЛЕСТЕРОЛО
В ТРАНСПОРТ
НЕ КОРЕЛИРА С
HDL-
КОНЦЕНТРАЦИ
ЯТА**

➤ Механизмите на
обратния транспорт
на холестерол са
комплексни – няма
доказателства, че са
зависими единствено
от нивата на HDL-C

**“СЕТР –
АКТИВНОСТТА
КОРЕЛИРА С
HDL-
КОНЦЕНТРАЦИ
ЯТА**

**ПОТОКЪТ Е ПО-ВАЖЕН ОТ
СЪДЪРЖАНИЕТО**

**КОЛИЧЕСТВО
О
ЧАСТИЦИ
HDL - АРО-
А1**



**КАЧЕСТВО НА
ЧАСТИЦИТЕ
HDL - АРО-А1**

**КАПАЦИТЕТЪТ НА ОБРАТНИЯТ
ХОЛЕСТЕРОЛОВ ТРАНСПОРТ –
ОТ МАКРОФАГИТЕ СИЛНО
КОРЕЛИРА С ИМТ И ИБС,
НЕЗАВИСИМО ОТ HDL**

**УВЕЛИЧАВАНЕ НА ТОЗИ
КАПИЦИТЕТ ПРОМЕНЯ
СЪДОВАТА СТЕНА. ПО-
ГОЛЯМА ПРОМЯНА В НЕГО Е
НЕОБХОДИМА ЗА ПОСТИГАНЕ
ПРОМЯНА В СЪДОВАТА
СТЕНА И КЛИНИЧЕН ЕФЕКТ**

2011 - КАПАЦИТЕТ НА HDL ДА ПОЕМА ХОЛЕСТЕРОЛ ОТ МА

КНЕРА 2011 – ТОЙ ОБРАТНО КОРЕЛИРА С ИМТ ПРИ ЗДРАВИ
И КОРОНАРОГРАФСКИ ДОКАЗАНА ИБС В CASE-CONTROL
ПРОУЧВАНЕ

BELLANGER 2011 – FH – РЕДУЦИРАНО ХОЛЕСТЕРОЛОВО
РАЗТОВАРВАНЕ ЧРЕЗ SR- ABCG-1 ПЪТИЦА

**ВЪЗМОЖНОСТТА НА HDL ДА ПРЕНАСЯ ХОЛЕСТЕРОЛОВИ
ЕСТЕРИ Е НАРУШЕНА ПРИ ТЕЗИ ПАЦИЕНТИ**

ОТКРИТ КРИТИЧЕН ВЪПРОС:

**ДАЛИ КАПАЦИТЕТА НА HDL ДА ПОЕМА ХОЛЕСТЕРОЛА ОТ МА
ИЛИ НЯКОЯ ДРУГА АТЕРОПРОТЕКТИВНА ФУНКЦИЯ НА HDL Е
СВЪРЗАНА С КЛИНИЧНАТА ПРОГРЕСИЯ НА ССЗ И КРАЙНИ СЪБИТИЯ**

DEFINE ANACETRAPID

- 1623 пациента
 - ИБС или висок риск за ИБС
 - ЛДЛ-ниво 1.6 ммол/л
 - 100 мг за 18 мес.
 - ЛДЛ-ниво редуцира с **39 %**
 - ХДЛ-ниво с **138 %**
 - Не се отчитат странични ефекти
 - Силен клиничен ефект –
 - първични данни
- **REVEAL HPS-3 TIMI 55** -
30 000 пациента – ефект
върху смъртност и заболеваемост

Table 4. Cardiovascular Events during the Treatment Phase of the Study.*

Event	Anacetrapib (N=808)	Placebo (N=804)
	number (percent)	
Prespecified, adjudicated cardiovascular safety end point	16 (2.0)	21 (2.6)
Death from cardiovascular causes	4 (0.5)	1 (0.1)
Nonfatal myocardial infarction	6 (0.7)	9 (1.1)
Hospitalization for unstable angina	1 (0.1)	6 (0.7)
Nonfatal stroke	5 (0.6)	5 (0.6)
Death from any cause	11 (1.4)	8 (1.0)
Heart failure	3 (0.4)	4 (0.5)
Revascularization	8 (1.0)	28 (3.5)
PCI	6 (0.7)	25 (3.1)
CABG	2 (0.2)	3 (0.4)

* The duration of the treatment phase of the study was 76 weeks. CABG denotes coronary-artery bypass grafting, and PCI percutaneous coronary intervention.

Новата парадигма на HDL- композиция и функция

**КАКВА ПРОМЯНА В HDL МЕДИИРА
РАЗЛИКА В СЪДОВАТА ФУНКЦИЯ?**

**Промяна в композицията,
във функцията или и на
двете?**

Ефекти на HDL върху развитието и прогресията на АС

- Предклинични модели – обещаващи
- Клинични модели – рекомбинантна Апо-А1 Милано инфизия при ОКС

***НЕОБХОДИМО Е ДА СЕ ИЗЧАКАТ
РЕЗУЛТАТИТЕ ОТ НАСТОЯЩИ
ПРОУЧВАНИЯ ЗА ОБОБЩАВАНЕ НА
ВЪЗМОЖНОСТТА HDL ДА УПРАВЛЯВА
АС ПРОЦЕС***

ИЗВЕСТНО О

- Потенциален рисков маркер – чрез HDL ние инсуфициентно измерваме антиатерогенния капацитет на HDL
- Може да има потенциален успешен съдов ефект
- Има негативен ефект при специални популации - атеропротективната функция на HDL е хетерогенна

НЕИЗВЕСТНО

1. Какви са **важните компоненти** на HDL -функцията
 - 1.1. HDL медира макрофагиалния **ОХТ**
 - 1.2. има **директен ендотелен протективен ефект**

2. Механизми водещи до дисфункция

3. Измерване на HDL -функцията

- 1.1. функционални тестове
- 1.2. серумни маркери
- 1.3. стандартизиране и валидизиране на проспективни групи

4. Клинична важност

1. За предикция на риска
2. Лекарствени ефекти
3. Нови терапевтични таргети

Има ли основания да се
продължи?

- 1. има много силни аргументи за стратегията на СЕТР-инхибиране**
- 2. Anacetrapib и Evacetrapib са качествено различни**
- 3. Силен клиничен ефект от първичните данни с Anacetrapib в DEFINE проучването**
- 4. Anacetrapib не модифицира пре-бета-НДЛ функционално**
- 5. Anacetrapib намалява средни и малки ЛДЛ-частици и от там ЛДЛ-НИВОТО**

ПОСЛАНИЕ ЗА ДОМА.....

Torcetrarib и Dalcetrarib увеличават HDL без да намаляват LDL в предклинични модели със зайци

Anasetrarib увеличава се капацитета на холестеролово извличане от периферните Ма

Anasetrarib увеличава пре-бета HDL при хамстери

Anasetrarib увеличава скоростта на ОХТ и излъчването с жлъчката и фекалите

Anasetrarib намалява възпалението - КАМ

При Anasetrarib няма данни да се образува дисфункционален HDL

**КАПАЦИТЕТА НА HDL ДА ПОЕМА ХОЛЕСТЕРОЛА ОТ МА ИМА
НАЙ-УБЕДИТЕЛНИ ДОКАЗАТЕЛСТВА КАТО
АНТИАТЕРОГЕНЕН ПОТЕНЦИАЛ НА HDL В МОМЕНТА**

СЕТР инхибиране или модулиране

***"един от големите експерименти, които
понастоящем се провеждат в медицината"***

What about the polymear



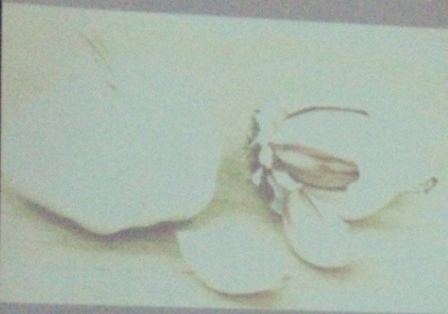
4 times a week



150ml/day



68g/day



2.7g/day



100g/day



400g/day

- 76% reduction in CHD

POLYMEAL

2-5.02.2012г. От науката до леглото на болния

