

# Studie REVEAL

(HPS 3 / TIMI 55 – REVEAL)

*Hot lines - PS KV farmakoterapie*

**Jan Bultas**

Farmakologický ústav

3. LF UK Praha

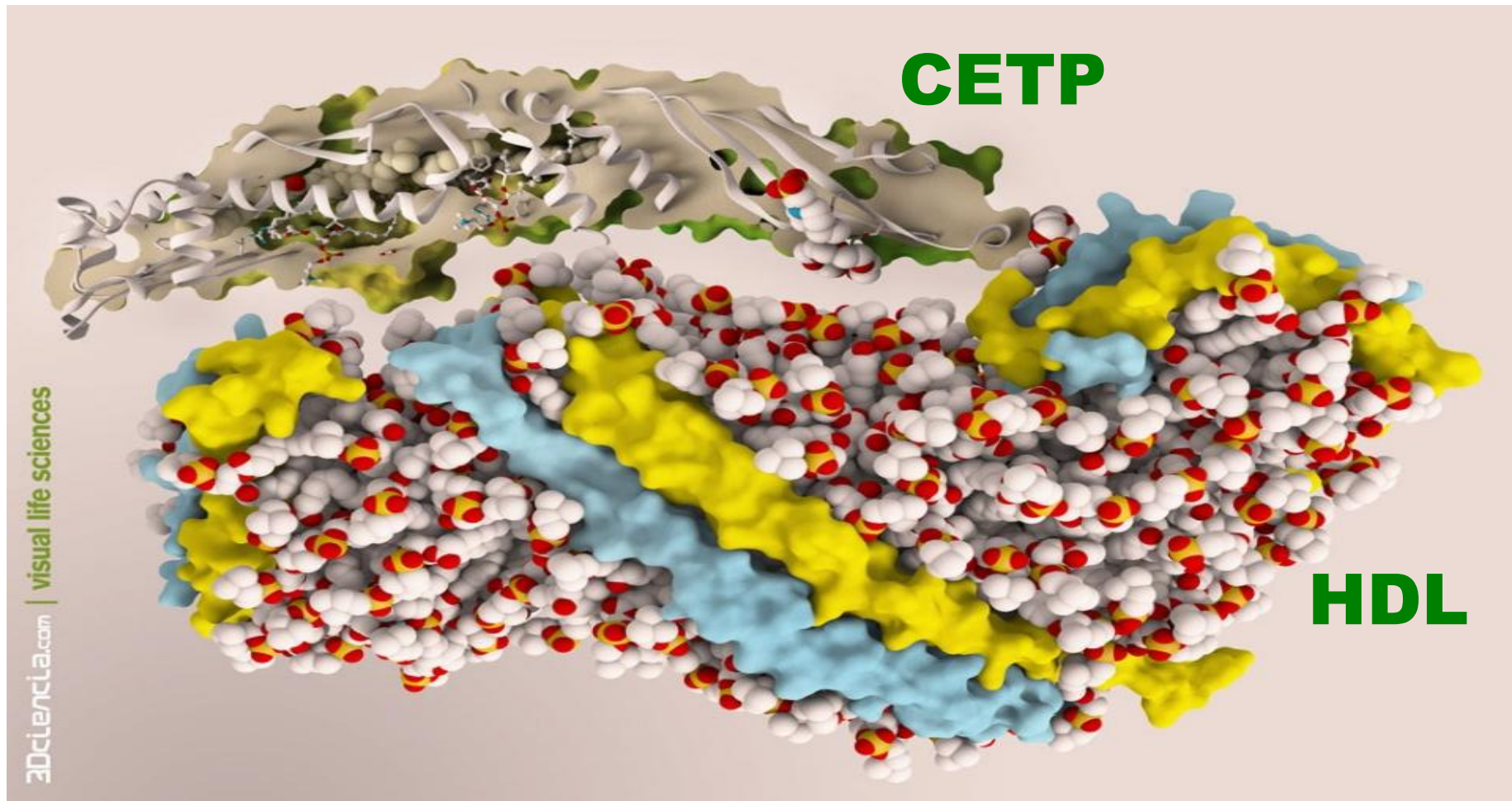
*XXVI výroční sjezd ČKS, Brno 2018*

# Studie REVEAL

(Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib through Lipid-modification)

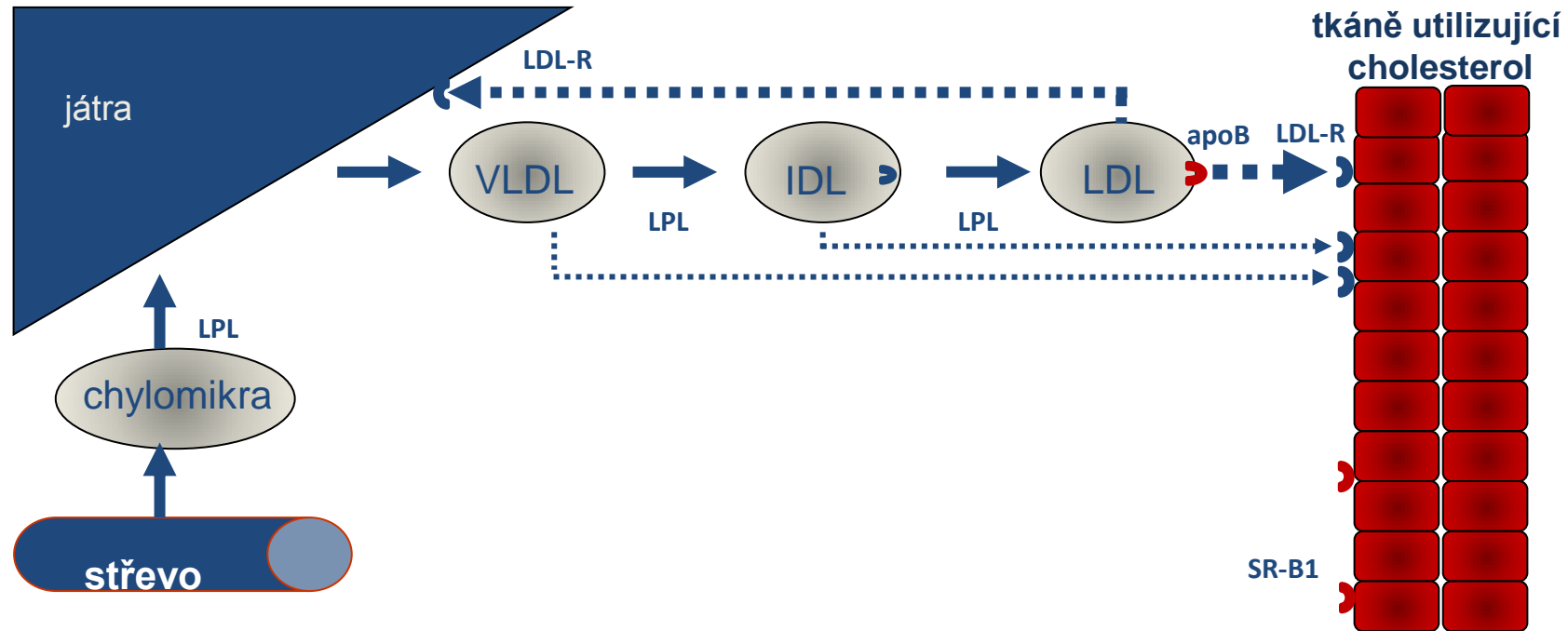
- **Otázka:** vede zvýšení plazmatické koncentrace cholesterolu v HDL (HDL-C) při inhibici transportního proteinu CETP anacetrapibem ke snížení výskytu cévních příhod?
- **Metodika:** 4 leté sledování, 30 000 nem. s vaskulárním postižením v různé lokalizaci (koronární, cerebrální či periferní), dvojitě zaslepená studie kontrolovaná placebem
- k potlačení vlivu intervence LDL-C byli zařazeni nemocní s prům. koncentrací *LDL-C 1,6 mmol/l* při léčbě atorvastatinem, plazmatické koncentrace HDL-C byly v průměru 1,0 mmol/l

# **Funkce CETP** – přenos esterů cholesterolu z HDL do aterogenních lipidů (LDL,...) či jater

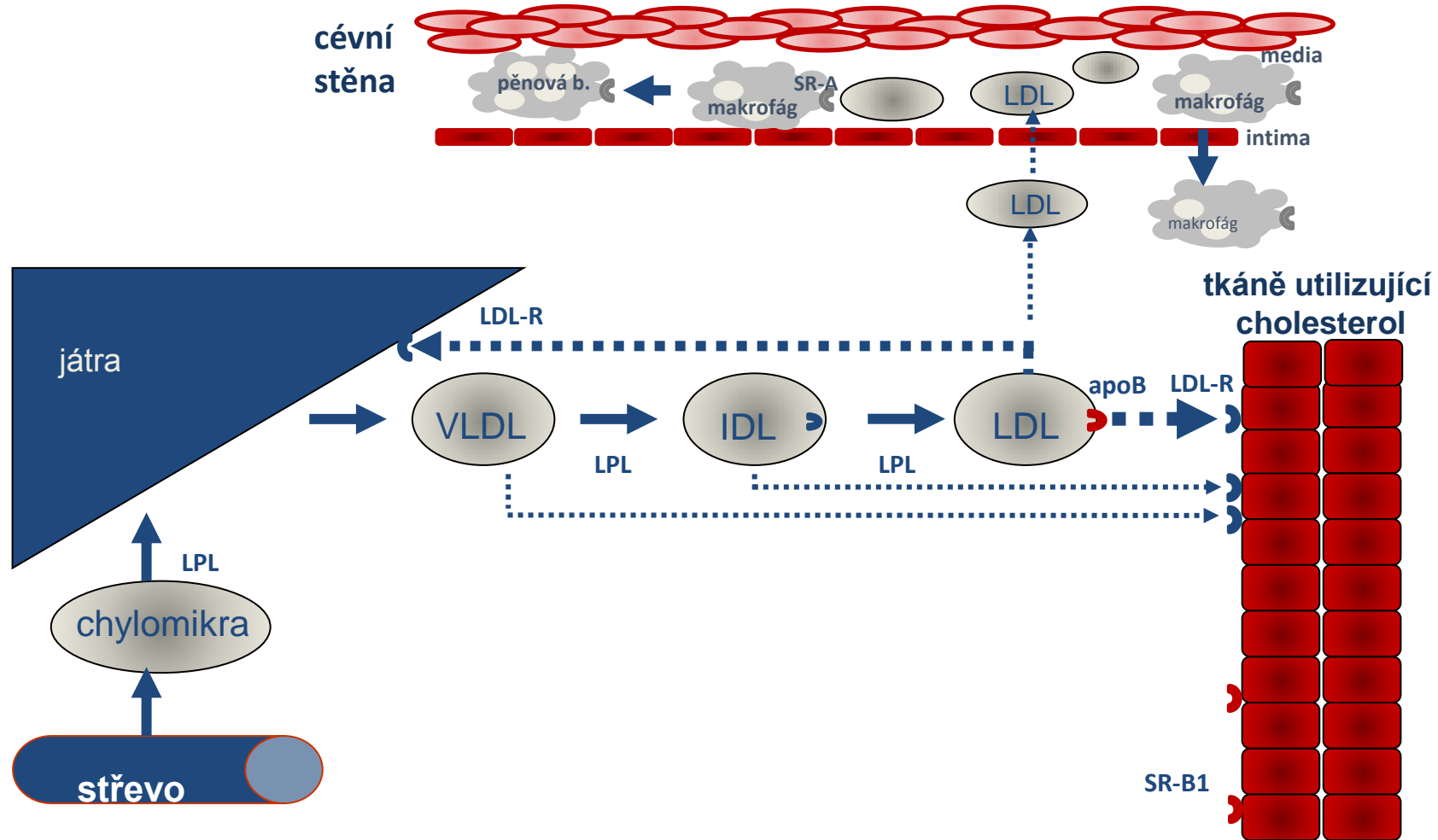


***CETP - cholesteryl ester transfer protein***

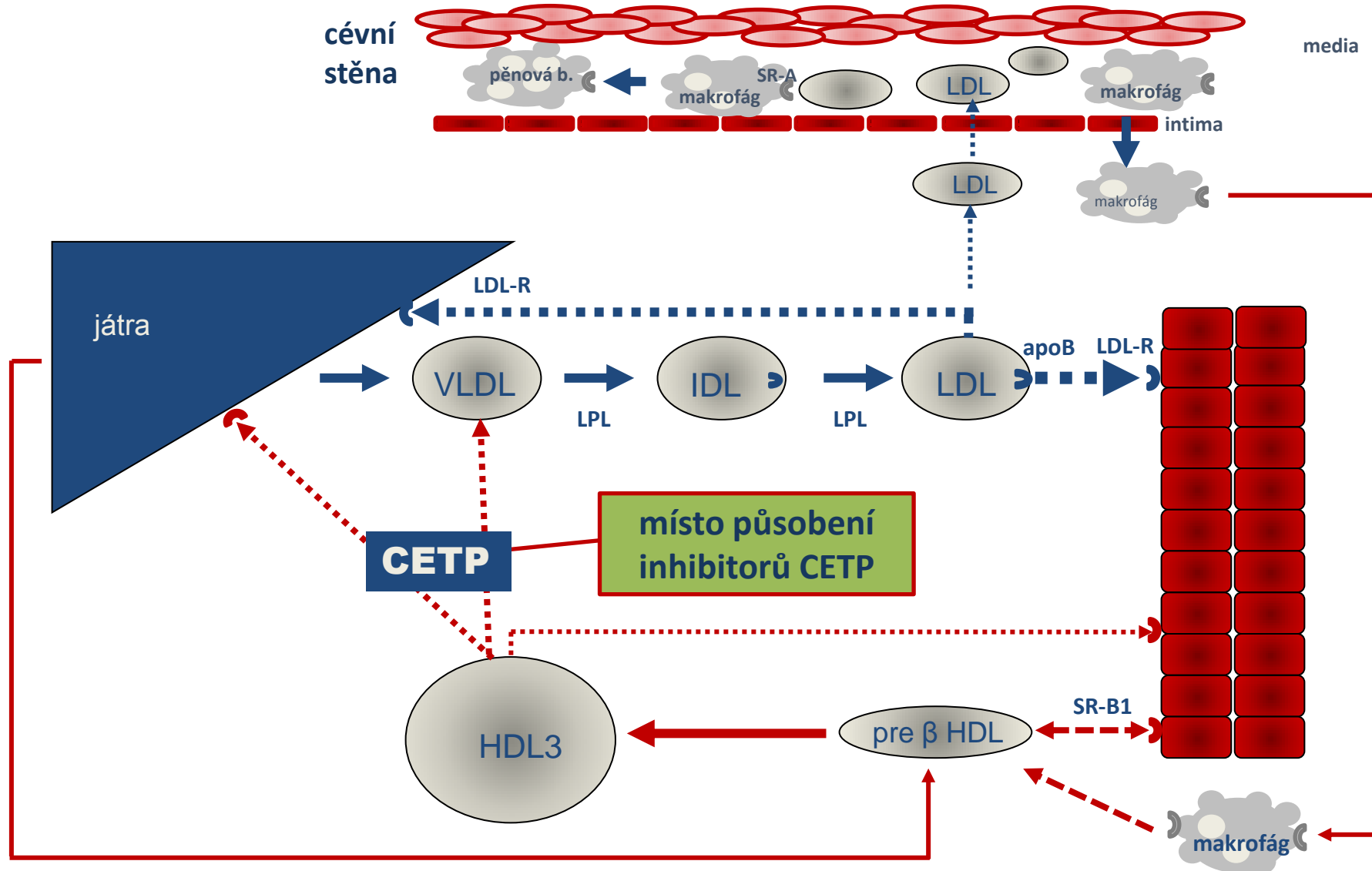
# Místo působení inhibitorů CETP (*cholesteryl ester transfer protein*)



# Místo působení inhibitorů CETP

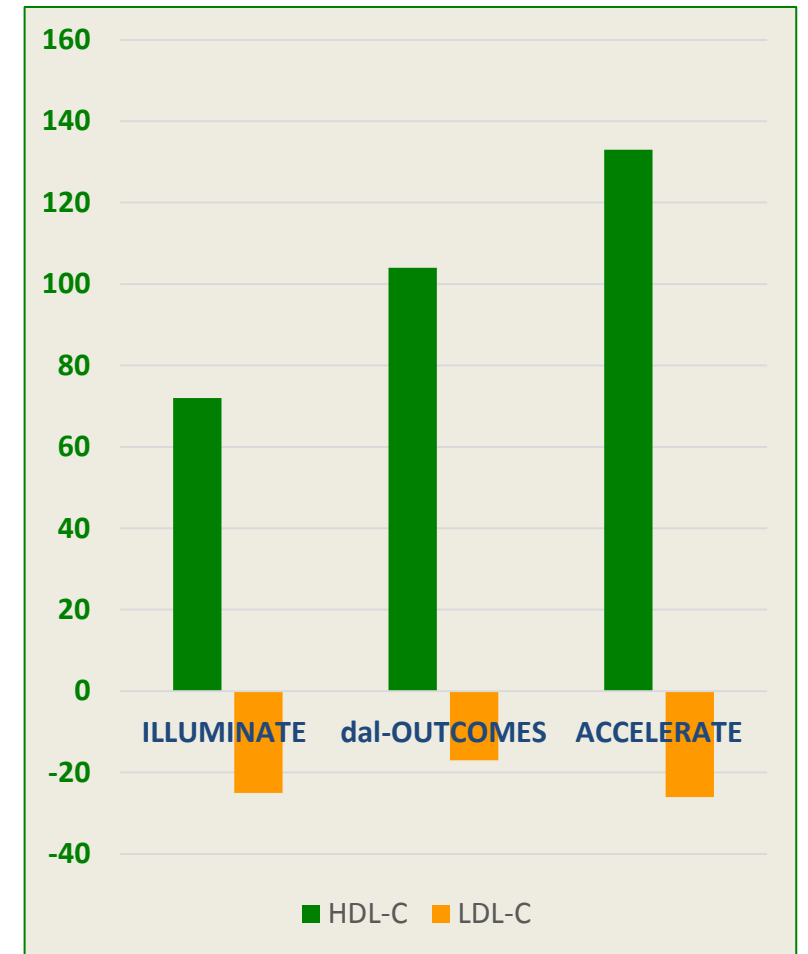


# Místo působení inhibitorů CETP



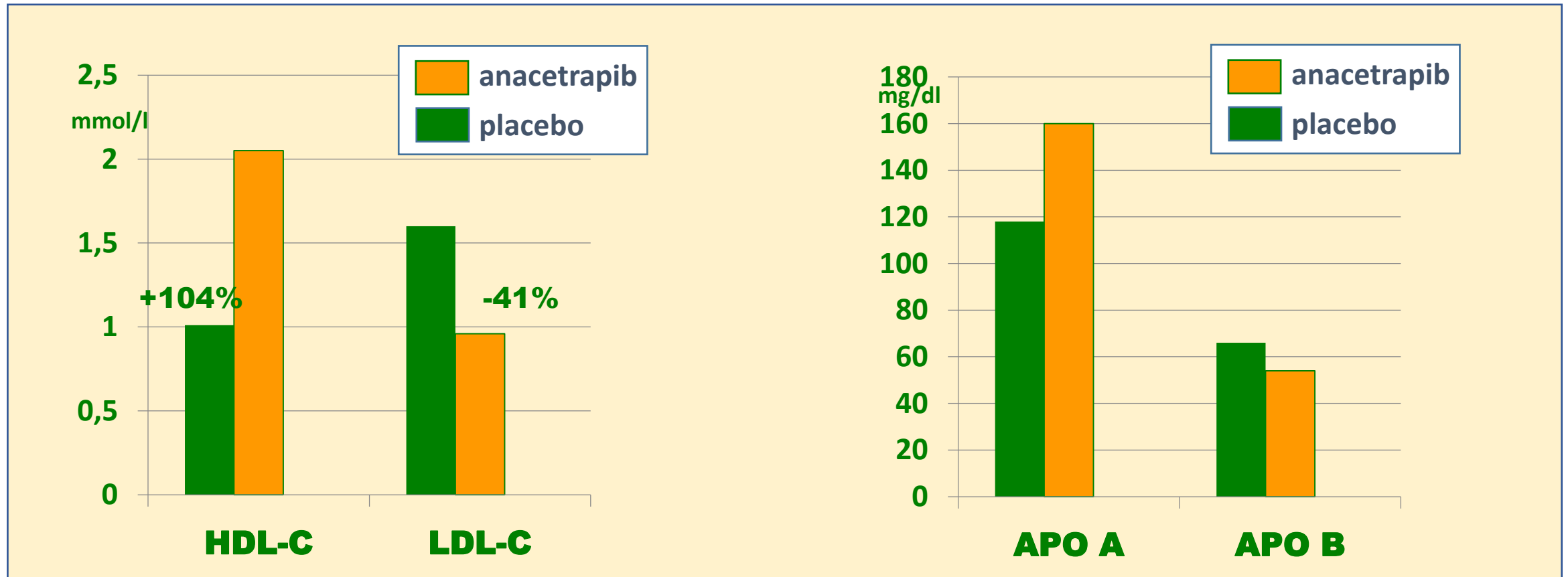
# Historie inhibitorů CETP

- předchozí studie s inhib. CETP zvyšovaly KV riziko (ILLUMINATE s torcetrapibem) či nevedly k poklesu KV příhod (dal-OUTCOMES s dalcetrapibem či ACCELERATE s evacetrapibem)
- všechny inhib. CETP významně zvyšovaly koncentraci HDL-C, ale pokles LDL-C byl malý



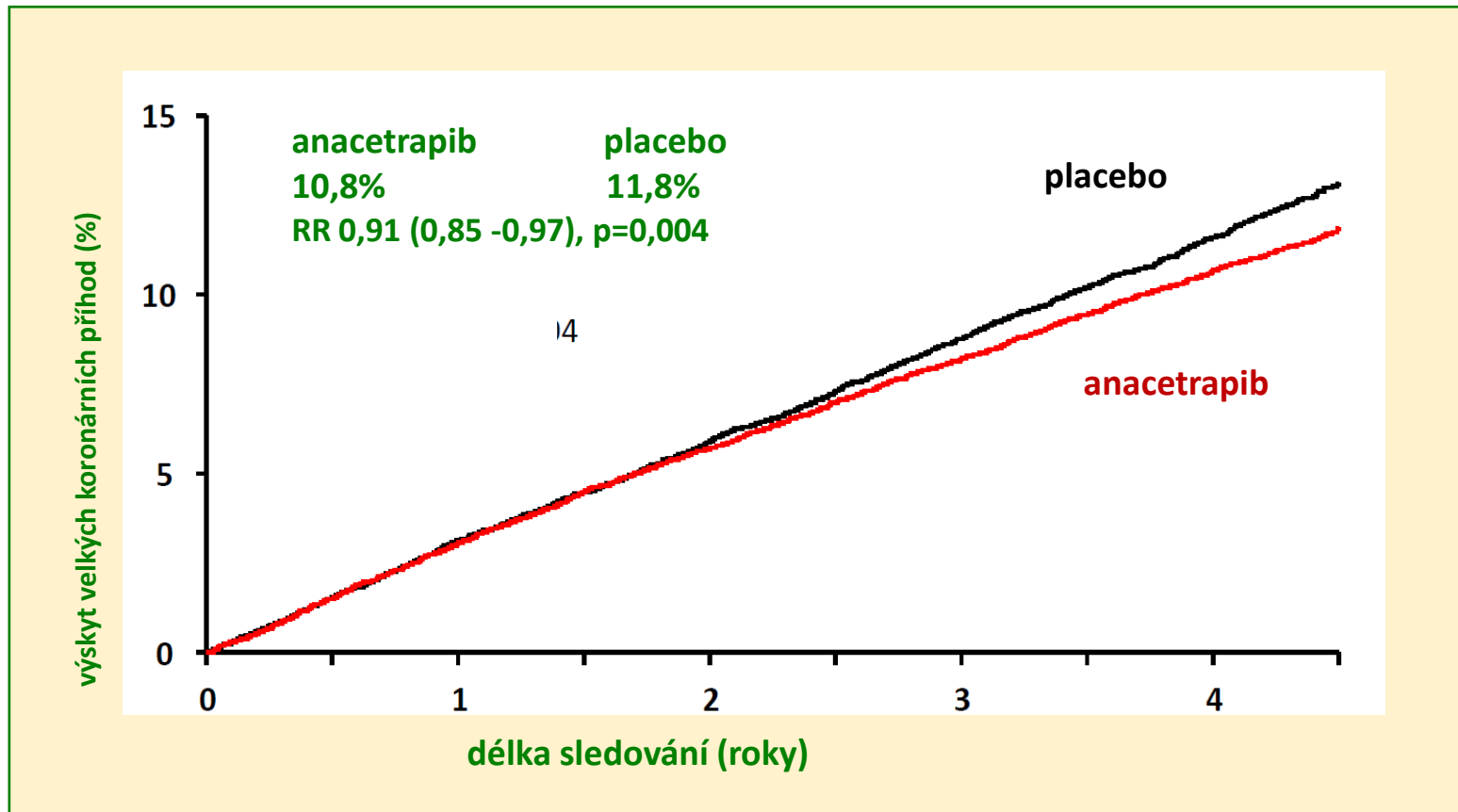
# Studie REVEAL – změny v lipidogramu:

- 1) **nejvýznamnější pokles LDL-C**
- 2) **posun k méně aterogenním částicím LDL**
- 3) **vzestup HDL-C srovnatelný s předchozími studii s CETP-i**

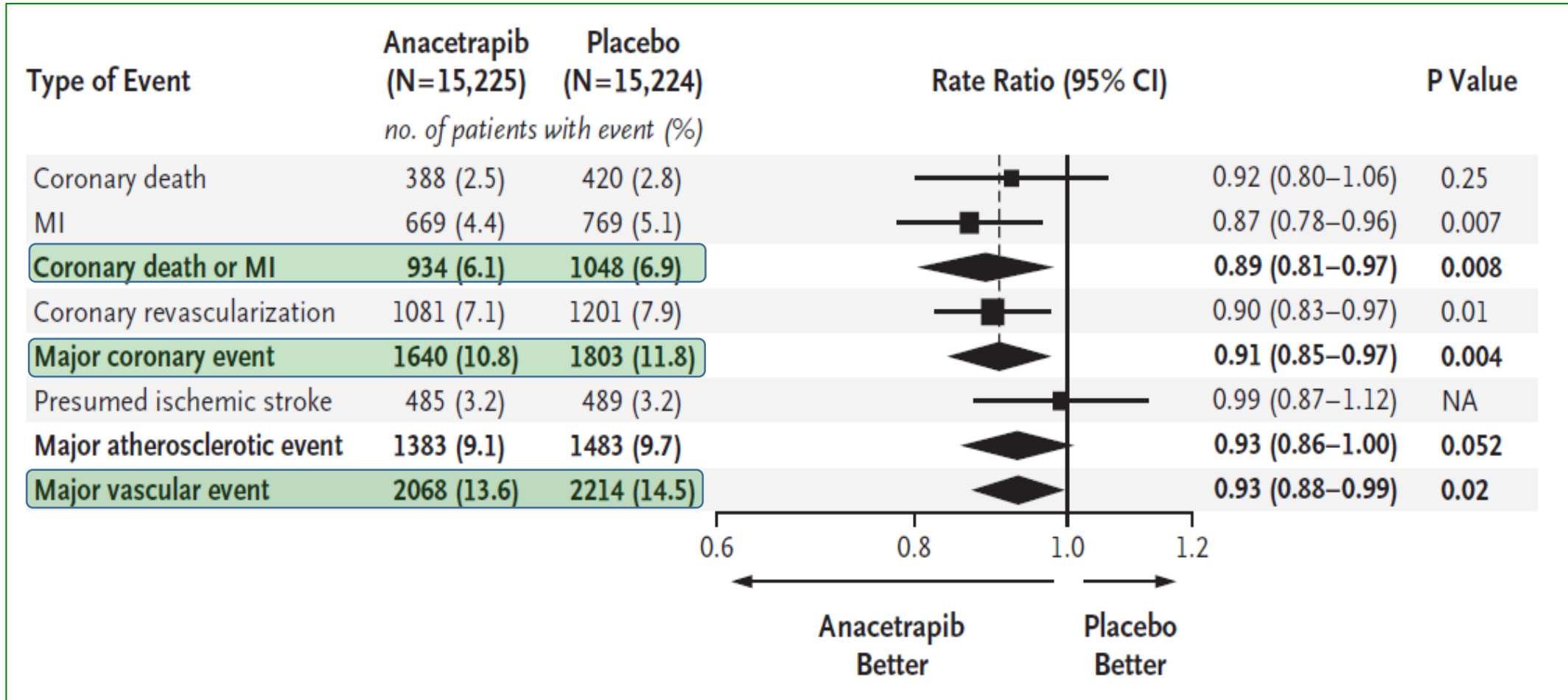




# Studie REVEAL – pokles velkých koronárních příhod (koron. mortalita, IM, revaskularizace)



# Studie REVEAL – pokles velkých aterotrombotických příhod o $\approx 10\%$



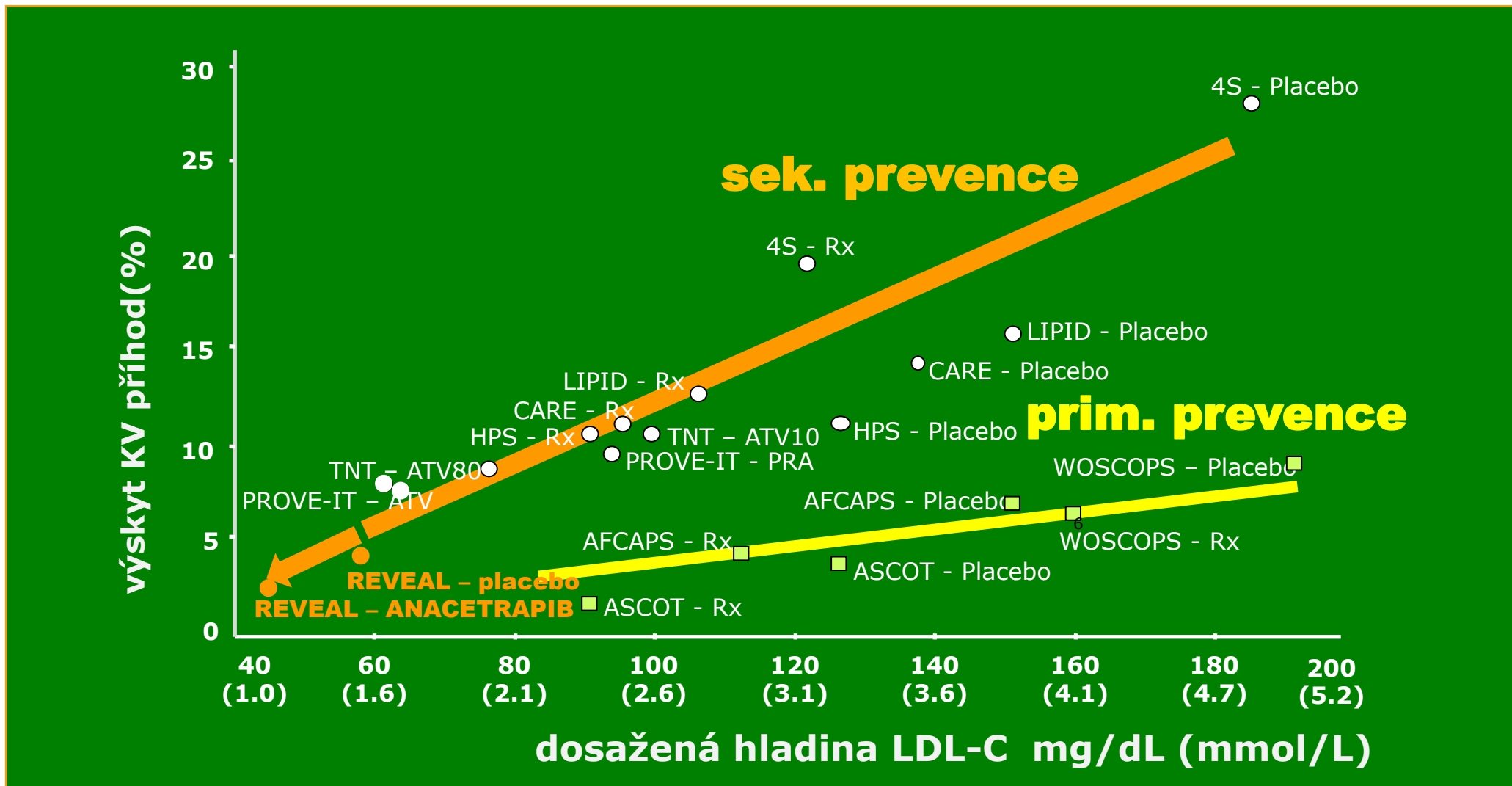
# **Studie REVEAL – účinnost a bezpečnost**

- **významný pokles velkých koronárních příhod o 9-11%,  
efekt až od 3. roku léčby**
- **dobrá tolerance i bezpečnost:**
  - **mírný, ale signifikantní pokles výskytu diabetu o 0,6%**
  - **hraniční, ale signifikantní vzestup STK o 0,7 mmHg**
  - **malé, ale signifikantní snížení renálních funkcí o 0,84%**

# Studie REVEAL – závěry

- mírný pokles výskytu koronárních a aterotrombotických příhod odpovídá poklesu LDL-C a snížení počtu sdLDL
  - s přihlédnutím k efektu předchozích studií s inhibitory CETP je nepravděpodobné, že se vzestup HDL-C významně na výsledku podílel
- je nutné revidovat „teorii zvýšení HDL-cholesterolu“
- doloženo, že další snížení LDL-C pod 1,6 mmol/l vede k dalšímu poklesu KV morbidity/mortality

# V intervenci LDL-C platí – čím *ještě* níže, tím lépe



# Možnosti farmakologické intervence aterogenní dyslipidemie

LDL-cholesterol

- **inhibice syntézy cholesterolu** (inhib. HMG-CoA R)
- **inhibice absorpce cholesterolu** (inhib. NP-C1 L1 proteinu)
- **zvýšení clearance aterogenních LP z plazmy** (inhib. PCSK9)
- **zvýšení katabolizmu cholesterolu** (přesun na žlučové kys.)
- **snížení přesunu cholesterolu z neaterogenních lipidů do aterogenních** (inhib. CETP)

TG

- **stimulace katabolizmu triglyceridů** (aktiv. lipoprot. lipázy)

HDL-C

- **stimulace syntézy HDL** (některé fibráty)
- **podání rekomb. analog HDL** (apoA Milano)

# Děkuji za pozornost

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease

The HPS3/TIMI55–REVEAL Collaborative Group\*

ABSTRACT

### BACKGROUND

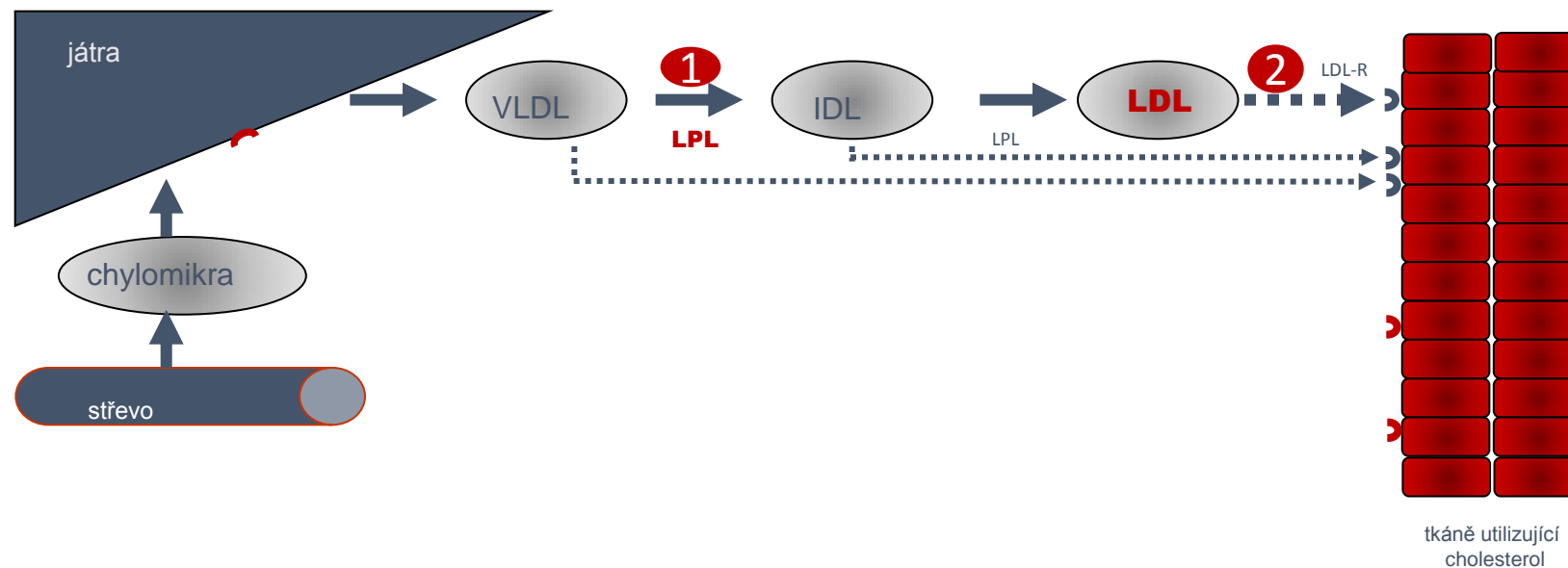
Patients with atherosclerotic vascular disease remain at high risk for cardiovascular events despite effective statin-based treatment of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels. The inhibition of cholesteryl ester transfer protein (CETP) by anacetrapib reduces LDL cholesterol levels and increases high-density lipoprotein (HDL) cholesterol levels. However, trials of other CETP inhibitors have shown neutral or adverse effects on cardiovascular outcomes.

### METHODS

The members of the writing committee — Louise Bowman, M.D., F.R.C.P., Jemma C. Hopewell, Ph.D., Fang Chen, Ph.D., Karl Wallendszus, M.Sc., William Stevens, Ph.D., and Rory Collins, F.R.S., Clinical Trial Service Unit, University of Oxford, Oxford, United Kingdom; Stephen D. Wiviott, M.D., Christopher P. Cannon, M.D., and Eugene Braunwald, M.D., Thrombolysis in Myocardial Infarc-

# ***Lipoproteiny – koloběh v organismu***

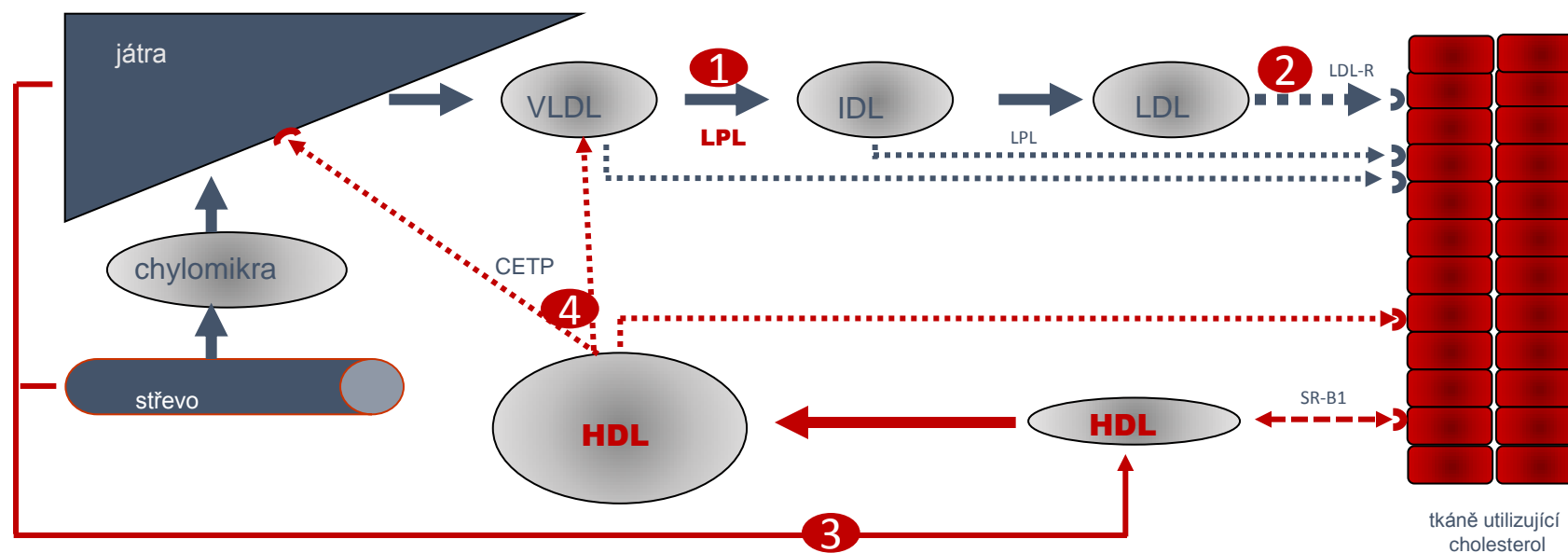
## **aterogenní nízkodenzitní lipoprotein LDL**



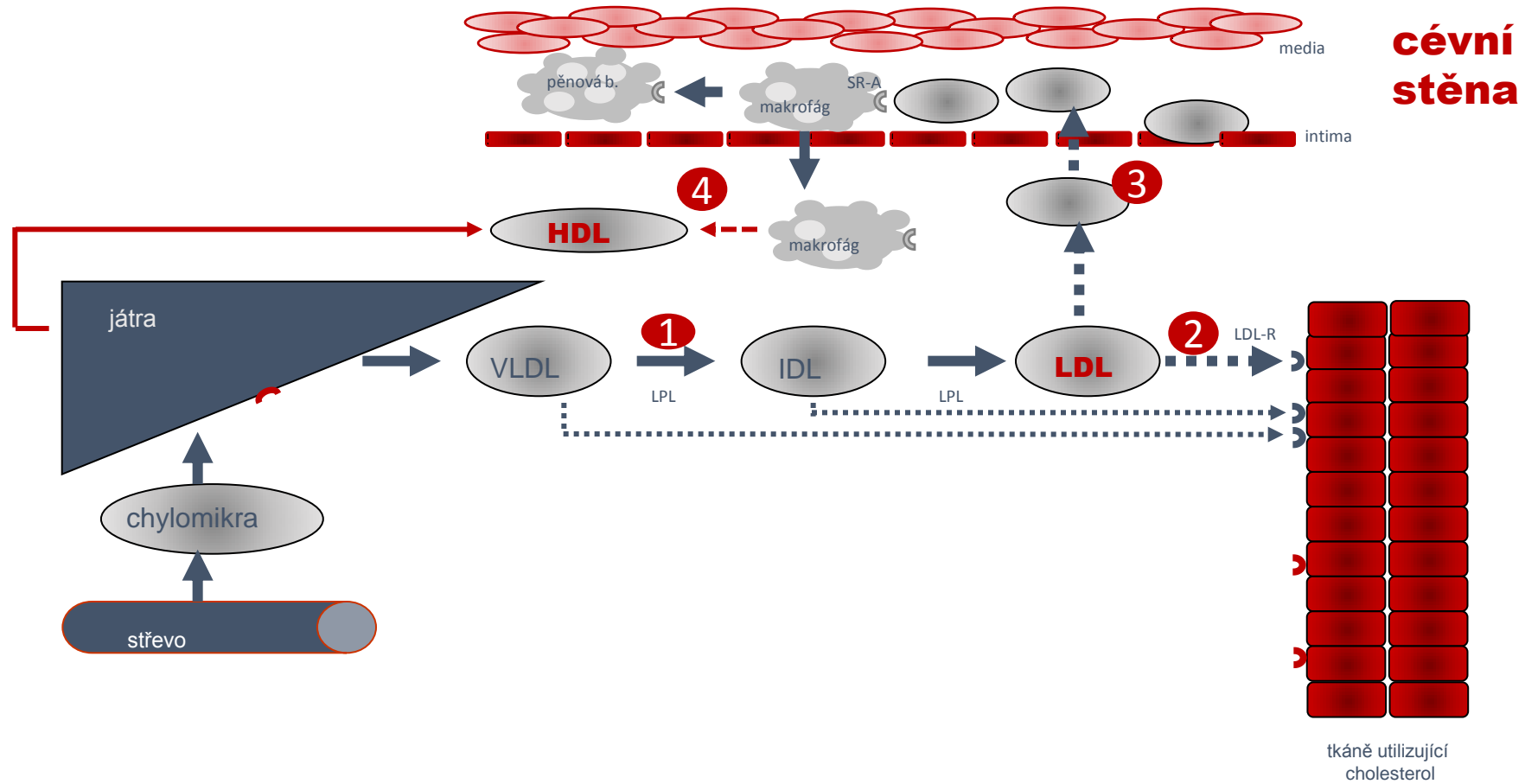


# Lipoproteiny – koloběh v organismu

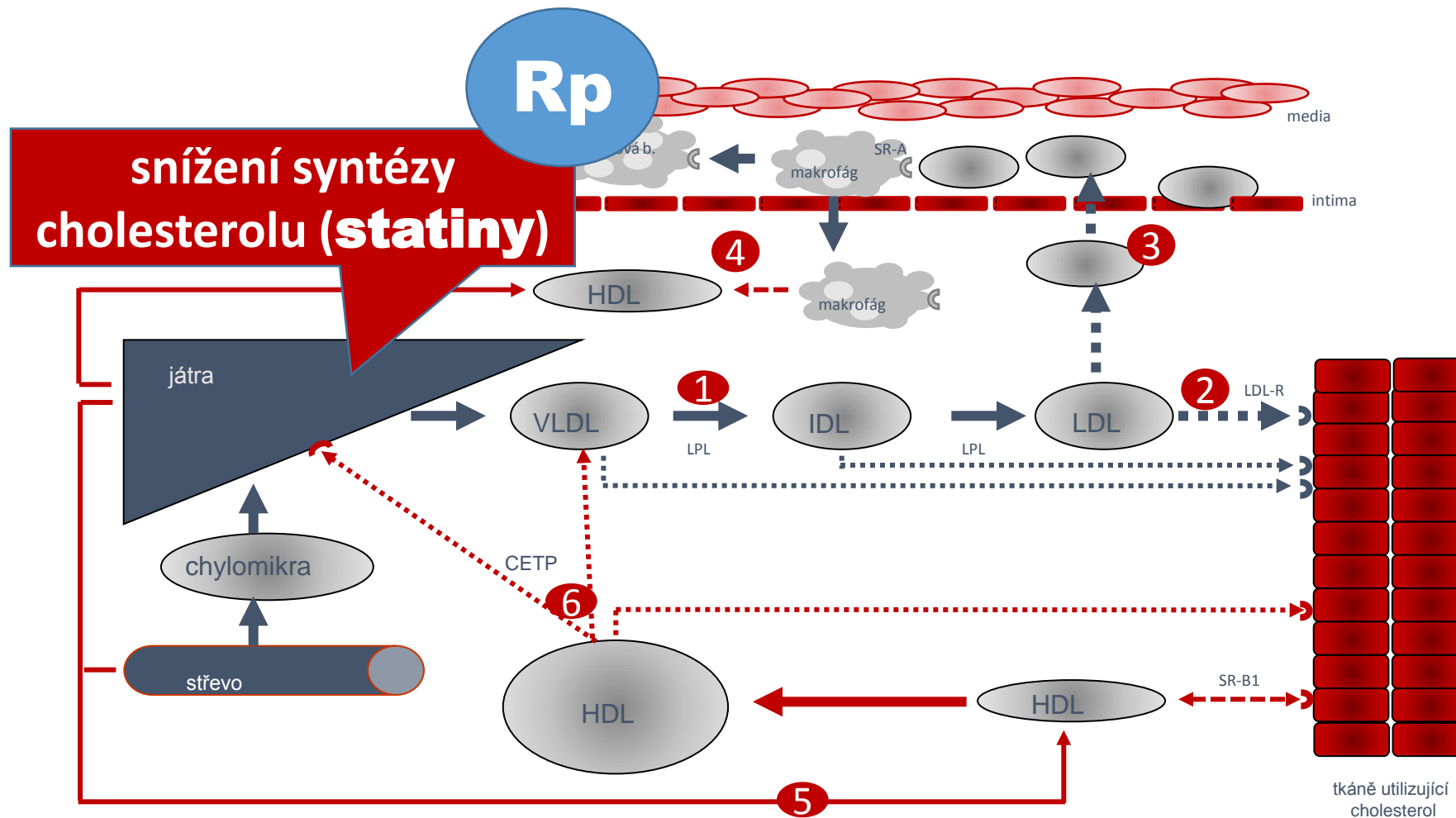
## anti-aterogenní vysokodenzitní lipoprotein HDL



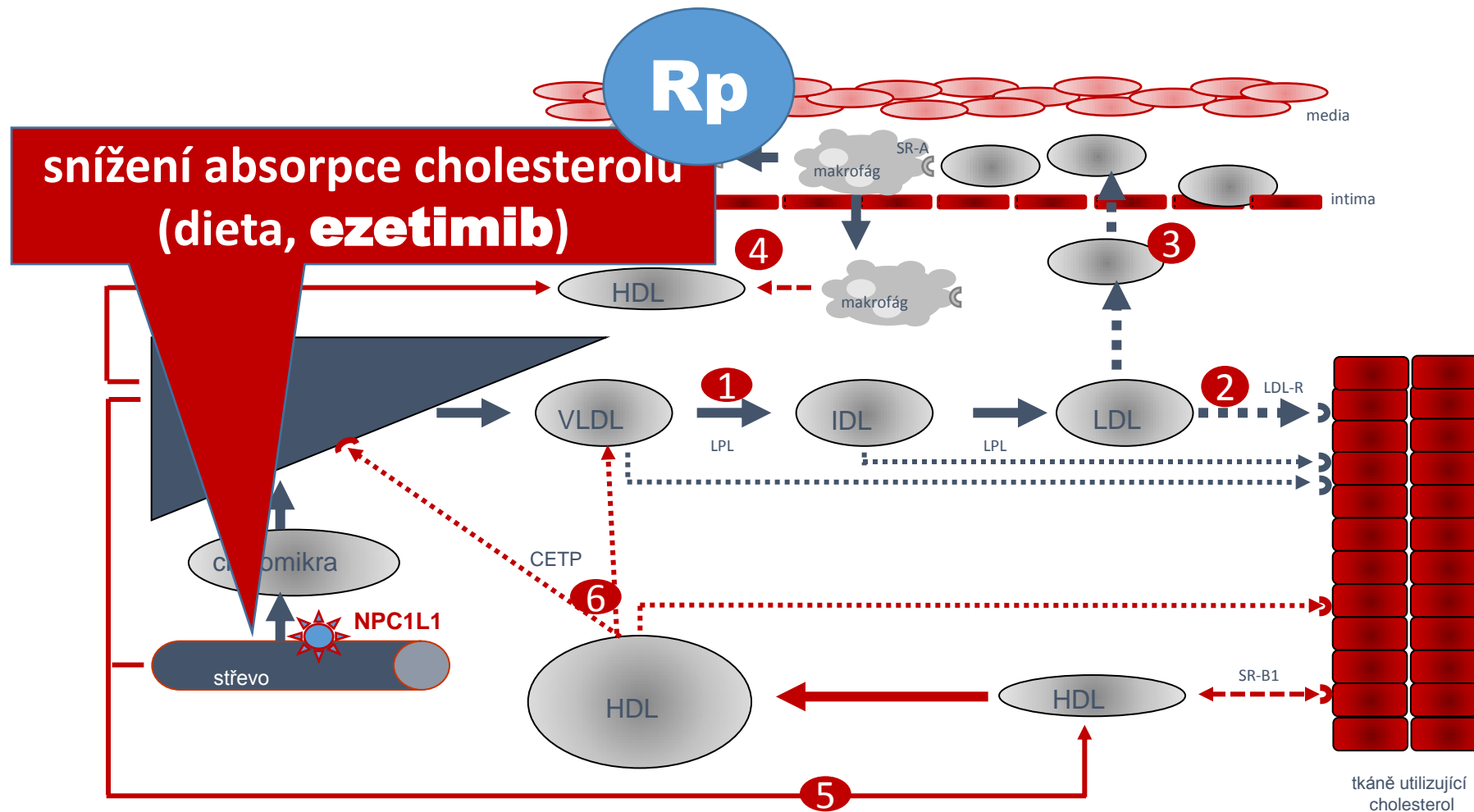
# Lipoproteiny – aterogeneze



# Lipoproteiny – možnosti terapeutického zásahu



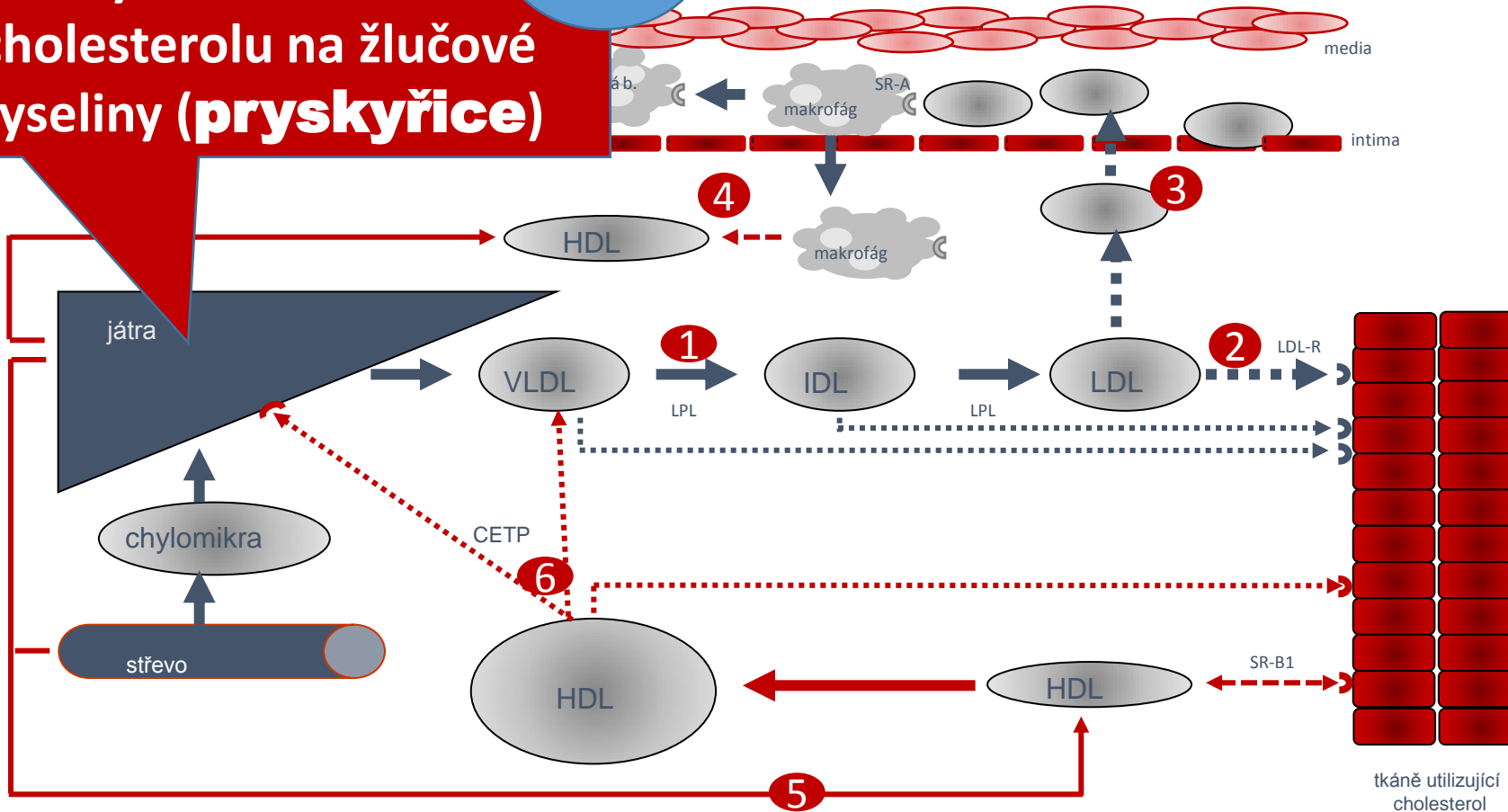
# Lipoproteiny – možnosti terapeutického zásahu



# Lipoproteiny – možnosti terapeutického zásahu

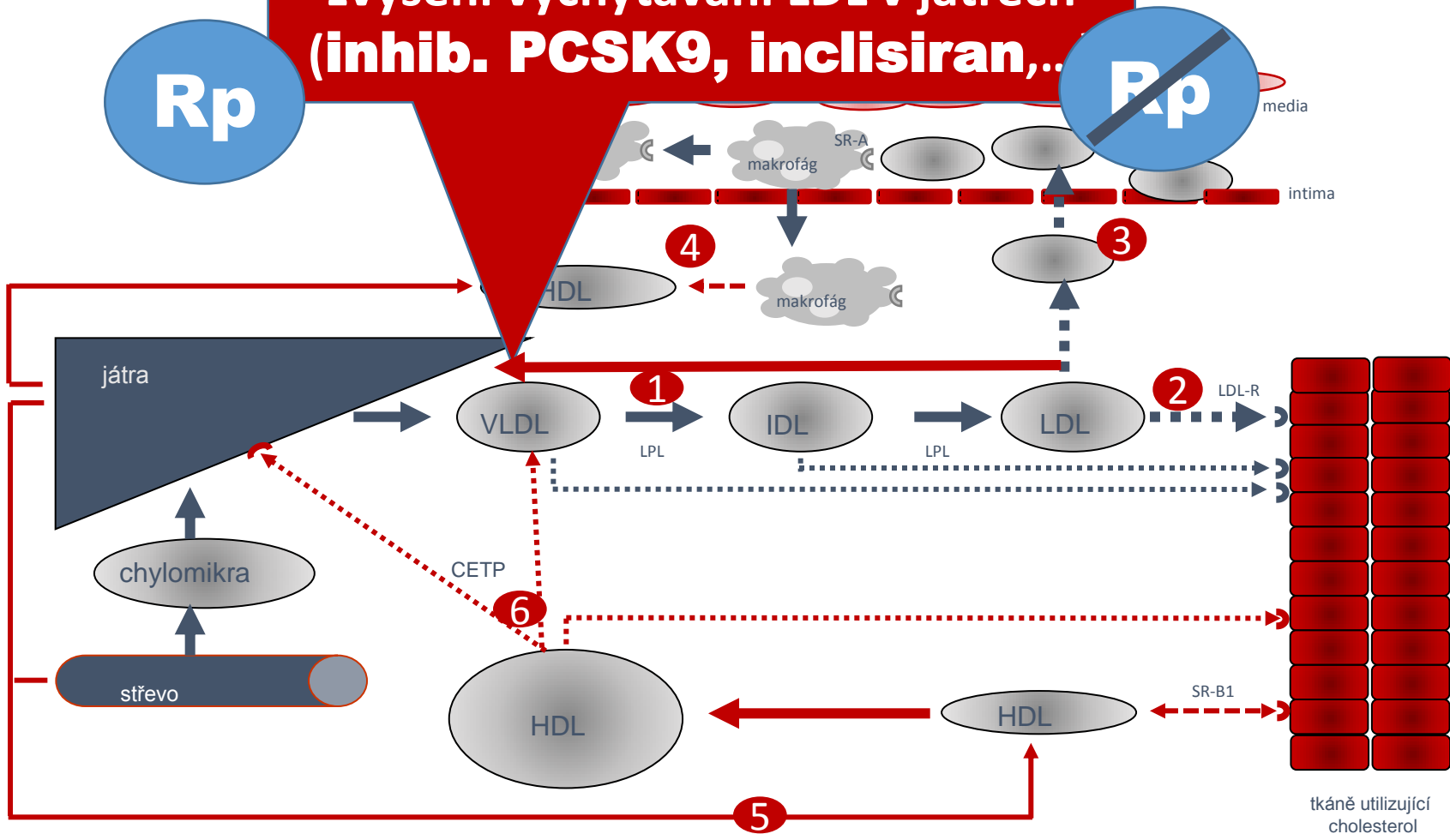
zvýšení konverze  
cholesterolu na žlučové  
kyseliny (**pryskyřice**)

Rp

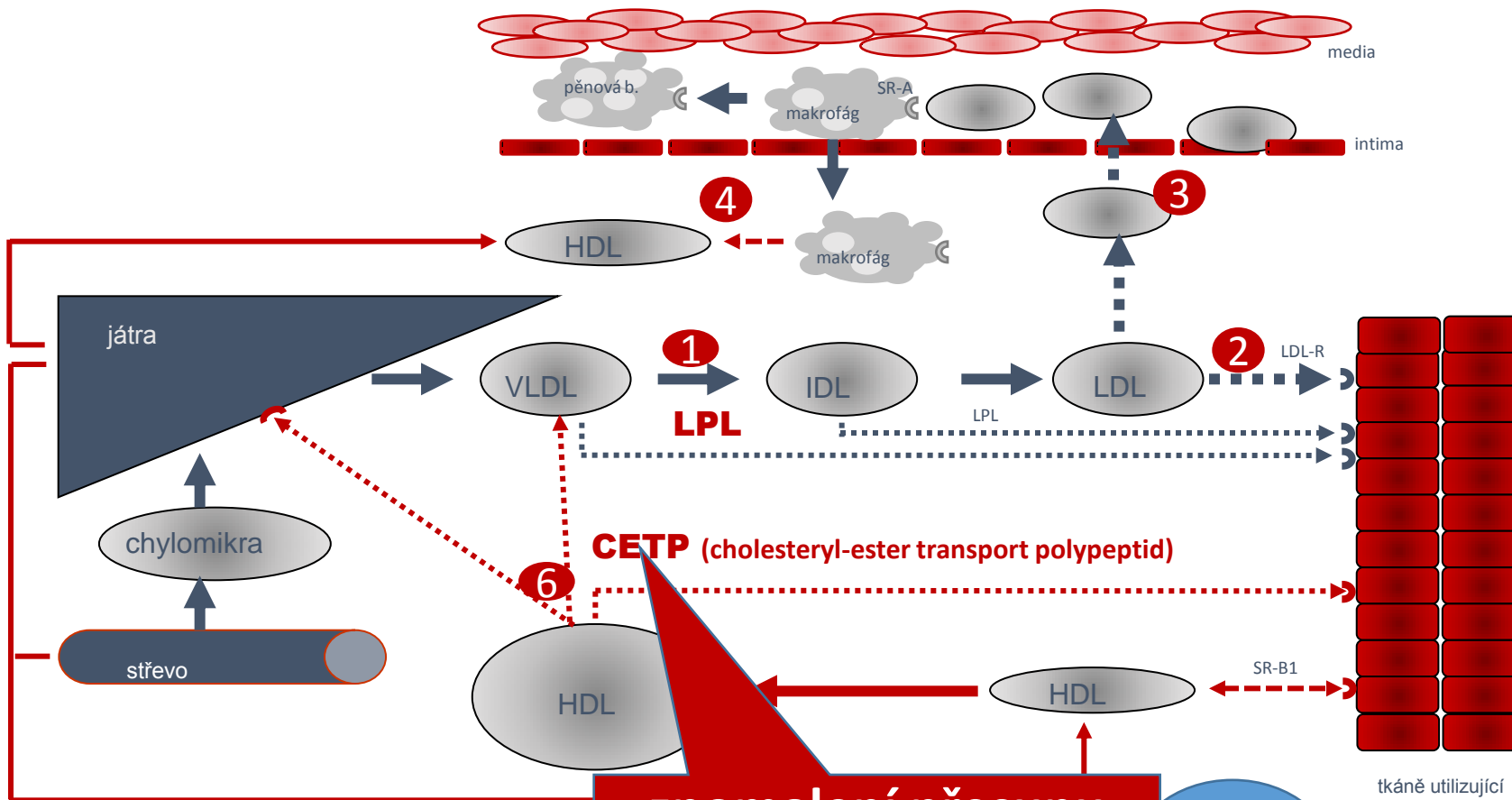


# Lipoproteiny – možnosti terapeutického zásahu

zvýšení vychytávání LDL v játrech  
(inhib. PCSK9, inclisiran, ...)



# Lipoproteiny – možnosti terapeutického zásahu



zpomalení přesunu cholesterolu z HDL (inhibitory CETP)

