

saa Slovenská Asociácia Aterosklerózy

AtheroEDUC 2009 – 2010, projekt Slovenskej Asociácie Aterosklerózy a časopisu Via Practica

Hlavný odborný garant a koordinátor projektu:

MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.

prezidentka Slovenskej asociácie aterosklerózy (www.saa.sk)

Budúcnosť hypolipidemickej liečby

MUDr. Fábryová Ľubomíra, PhD.

Metabol KLINIK s.r.o., Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy
Špecializovaná lipidologická ambulancia, MED PED centrum, Bratislava

Súčasná stratégia na prevenciu aterotrombotických komplikácií sú zamerané na modifikáciu rizikových faktorov aterotrombózy prostredníctvom liekov podporovaných evidence based medicine (aspirín/a alebo klopidogrel, β -blokátory, ACE-inhibítory a statíny). Napriek intenzívnemu manažmentu konvenčných rizikových faktorov aterosklerózy kardiovaskulárne reziduálne riziko ostáva stále vysoké. Toto všetko vedie k ďalšej snahe ovplyvniť prognózu vysokorizikových pacientov vývojom nových hypolipidémik, ktoré môžu byť zamerané na ovplyvnenie aterogénnych lipoproteínov (inhibítory squalén syntázy, MTP inhibítory, anti-sense oligonukleotidy pre apo B), na ovplyvnenie metabolizmu antiaterogénnych HDL častíc (CETP inhibítory, agonisty LX receptora, agonisty PPAR- α , agonisty PPAR- β/δ , inhibítory endotelovej lipázy, apo A-I mimetické peptidy), ako aj na vývoj nových liekov redukujúcich subklinický vaskulárny zápal, upravujúcich stabilizáciu vulnerabilného plátu (inhibítory fosfolipázy A₂).

Kľúčové slová: inhibítory squalén syntázy, MTP inhibítory, anti-sense oligonukleotidy pre apo B, CETP inhibítory, agonisty LX receptora, agonisty PPAR- α , agonisty PPAR- β/δ , inhibítory endotelovej lipázy, apo A-I mimetické peptidy, inhibítory fosfolipázy A₂, inhibítory s lipoproteínmi asociovanej fosfolipázy A₂.

Future of hypolipidemic therapy

Strategies for preventing complications of atherosclerotic vascular disease have emphasized risk factor modification using treatment approaches supported by evidence based medicine (aspirin and/or clopidogrel, β -adrenergic blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins). Despite the intensive management of the conventional risk factors is residual cardiovascular risk remaining high. There is the prospect that novel therapies target the atherogenic lipoproteins (squalene synthase inhibitors, MTP inhibitors, antisense oligonucleotides to apo B), target the high density lipoproteins metabolism (CETP inhibitors, LX receptor agonists, PPAR α agonists, PPAR β/δ agonists, endothelial lipase inhibitors, Apo A-I mimetic peptides) and target the vessel wall (phospholipase A₂ inhibitors) will provide incremental benefit for the high risk cardiovascular disease patient.

Key words: squalene synthase inhibitors, MTP inhibitors, antisense oligonucleotides to apo B, CETP inhibitors, LX receptor agonists, PPAR α agonists, PPAR β/δ agonists, endothelial lipase inhibitors, Apo A-I mimetic peptides, Phospholipase A₂ inhibitors, selective Lipoprotein-Associated Phospholipase A₂ inhibitors.

Via pract., 2010, 7 (5): 222–227

Úvod

Súčasná stratégia na prevenciu aterotrombotických komplikácií sú zamerané na modifikáciu rizikových faktorov aterotrombózy prostredníctvom liekov podporovaných EBM (evidence based medicine) – aspirín/a alebo klopidogrel, β -blokátory, ACE inhibítory a statíny (1). Avšak u mnohých pacientov s diagnostikovanými komplikáciami aterotrombózy (ischemická choroba srdca – ICHS, infarkt myokardu – IM,

tranzitórny ischemický atak – TIA, náhla cievna mozgová príhoda – NCMP, periférne arteriálne ochorenie – PAO) alebo mnohopočetnými rizikovými faktormi aterotrombózy, ktorí sú liečení vyššie uvedenými liekmi podporenými EBM, jednoročné riziko prekonania kardiovaskulárnej príhody (fatálna a nefatálna IM, NCMP alebo hospitalizácia pre aterotrombotickú príhodu) varíruje od 5,31 % (pacienti s mnohopočetnými rizikovými faktormi) do 12,58 % pre pacientov so

symptomatickým aterosklerotickým postihnutím v jednej lokalizácii (2). Recidíva kardiovaskulárnej príhody sa vyskytuje u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom od 14,7% do 22,4% v období 2 – 2,5 roka od prvej príhody, napriek statínovej liečbe (3).

Napriek intenzívnemu manažmentu konvenčných rizikových faktorov reziduálne riziko pre kardiovaskulárne príhody ostáva stále vysoké. Reziduálne kardiovaskulárne riziko v užšom

slova zmysle predstavuje riziko vzniku kardiovaskulárnych a cerebrovaskulárnych príhod u vysokorizikových pacientov, ktorí dosahujú metabolickú kompenzáciu diabetes mellitus, cieľového hodnoty pre krvný tlak, ako aj v súčasnosti akceptované a platné cieľové hodnoty pre LDL-cholesterol (LDL-C) (4).

Toto všetko vedie k ďalšej snahe ovplyvniť prognózu vysokorizikových pacientov vývojom nových hypolipidémik, ktoré môžu byť zamerané na ovplyvnenie aterogénnych lipoproteínov, na ovplyvnenie metabolizmu antiaterogénnych HDL častíc, ako aj na vývoj nových liekov redukujúcich subklinický vaskulárny zápal, upravujúcich stabilizáciu vulnerabilného plátu (5, 6).

Novinky v liečbe zameranej na aterogénne lipoproteíny

Inhibítory squalén syntázy

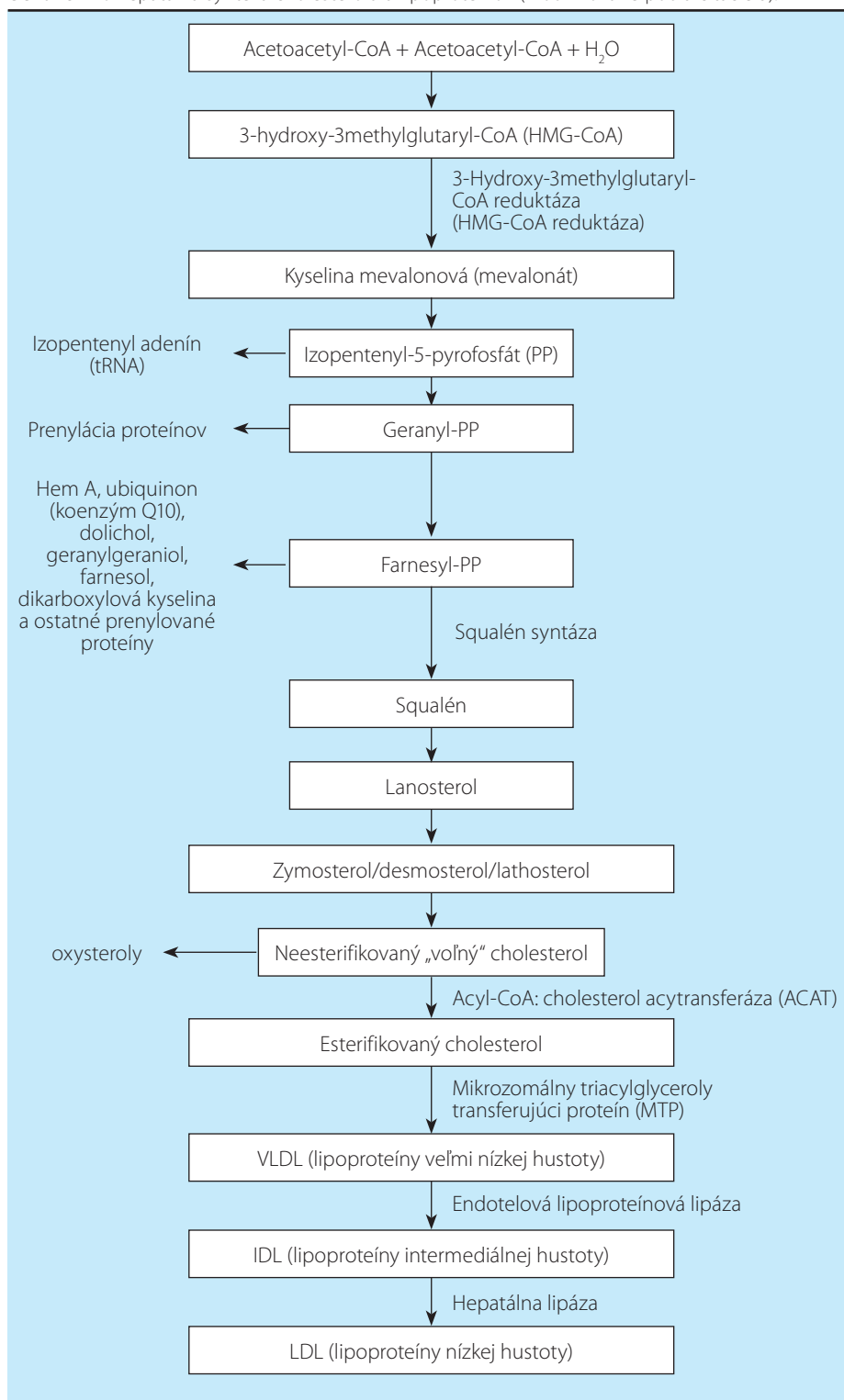
HMGCoA (3-hydroxy-3-metylglutaryl-koenzým A) reduktáza je enzým, ktorý konvertuje HMG-CoA na kyselinu mevalonovú (mevalonát). Konverzia je dôležitým stupňom v syntéze cholesterolu, ako aj jeho intermediárnych produktov. Inhibítory HMGCoA reduktázy (statíny) sú v súčasnosti najlepšie preštudovanými a najznámejšími hypolipidémikami. Ďalším medzistupňom medzi HMGCoA reduktázou a ukončením syntézy cholesterolu je tvorba squalénu prostredníctvom squalén syntázy (SS) (obrázok 1).

V ostatných rokoch sa vývoj nových hypolipidémik sústredil aj na **inhibítory squalén syntázy (SSI)** – ako napr. TAK 475 (lapaquistat) (7). Hlavným dôvodom pre vývoj SSI je predpoklad, že intolerancia statínov môže byť v úzkom vzťahu k redukcii látok derivovaných z mevalonátu. SSI neovplyvňujú syntézu týchto látok (zabraňujú blokáde prenylácie proteínov indukovanej statínmi), tak by mohli mať teoretickú výhodu u pacientov s intoleranciou statínov alebo s rizikom intolerancie liečby statínmi. Kombinovaná liečba statín s SSI (tolerovaná dávka statínu a lapaquistat) by mohla mať svoje opodostatnenie u pacientov netolerujúcich vysoké dávky statínov. Takáto kombinácia by mohla viesť k dosiahnutiu rovnakého, ak nie väčšieho poklesu LDL-C ako pri použití vysokých dávok statínov (8).

Tak ako existujú teoretické výhody, tak existujú aj teoretické nevýhody použitia SSI (zvýšenie rizika toxikkej acidózy v animálnych štúdiách, avšak toto sa nepotvrdilo pre lapaquistat v klinických štúdiách u ľudí).

Nejasný ostáva aj efekt inhibítorov SS na bunkové jadrové receptory. Pečeňové X (liver

Obrázok 1. Hepatálna syntéza cholesterolu a lipoproteínov (modifikované podľa citácie 5).



X – LXRs) receptory môžu byť pozitívne alebo negatívne ovplyvnené metabolitmi vznikajúcimi medzi enzýmami HMGCoA a SS, čo môže viesť k ovplyvneniu metabolizmu glukózy a lipidov. Z klinickej perspektívy aktivácia LXR je jedným z možných mechanizmov, pomocou ktorých napr. sekvestranty žľových kyselín môžu znížiť hladiny glykémii. Klinické štúdie u ľudí však nepotvrdili efekt lapaquistatu na hladiny glykémie.

V klinických štúdiách u zdravých dobrovoľníkov došlo k rýchlej absorpcii lapaquistatu z tráviaceho traktu, ako aj rýchlej konverzii na aktívne metabolity s vylučovaním najmä biliárnou cestou a stolicou (0,2% renálna exkrécia). Hoci sa lapaquistat významnou mierou metabolizuje cez cytochróm P 450 (CYP) 3A4, nemal signifikantné interakcie so statínmi metabolizovanými cez rovnaký enzymatický systém (atorvastatín) (9, 10).

Monoterapia lapaquistatom vedie k signifikantnému zníženiu (v závislosti od dávky 25 mg, 50 mg, 100 mg) LDL-C (-15,8%; -18,4%; -26,3 %), apolipoproteínu B (-3,8%; -15,3%; -19,6%) a triacylglycerolov (0%; -17,2%; -14,1%) a zvýšeniu HDL-cholesterolu (1,1%; 7,7%; 6,3%). Veľmi podobný efekt na lipidové spektrum sa prejavuje aj po pridaní lapaquistatu k stabilnej dávke statínu (údaje sú dostupné z prác s atorvastatínom v dávke 10 a 20 mg) (7). Lapaquistat znižuje C reaktívny proteín (hs CRP) ako v monoterapii, tak aj v kombinácii so statínmi. Zo širokej analýzy dostupných údajov venovaných bezpečnosti lapaquistatu bol zaznamenaný vzostup hepatálnych transamináz pri dávke 100 mg. Vývoj lapaquistatu bol na základe týchto údajov pozastavený a ďalší osud tohto nového hypolipidemika závisí od nových údajov týkajúcich sa účinnosti a bezpečnosti dávok nižších ako 100 mg/deň (11, 12, 13).

Inhibítory mikrozomálneho triacylglyceroly transferujúceho proteínu

Mikrozomálny triacylglyceroly transferujúci proteín (MTP) prenáša lipidy (triacylglyceroly – TAG, estery cholesterolu – EC a fosfatidylcholín) do lipoproteínových častíc obsahujúcich apoB ako napr. VLDL (lipoproteíny s veľmi nízkou denzitou) častice hepatálneho pôvodu. MTP prenáša lipidy aj do chylomikrónov, ktoré sú intestinálneho pôvodu. Zvýšená produkcia chylomikrónov vedie k postprandiálnej hypertriacylglycerolémii, zvýšená produkcia VLDL častíc vedie k zvýšeniu TAG nalačno, k zvýšeniu aterogénnych lipoproteínových častíc a zvýšeniu non-HDL-cholesterolu, ktoré majú vzťah k zvýšenému kardiovaskulárnemu riziku. LDL častice a cholesterol prenášaný v LDL časticiach pochádza z VLDL, čiže zníženie produkcie VLDL prostredníctvom ovplyvnenia prenosu lipidov do VLDL častíc (napr. inhibíciou MTP) by mohol byť dobrou cestou k redukcii ako cholesterolu, tak aj TAG (14).

Absencia MTP, ktorá sa vyskytuje u vzácného genetického autozomálne recesívneho ochorenia – abetalipoproteinémie, vedie k nízkym hodnotám celkového cholesterolu a TAG, k steatorei, malnutriícii, oftalmologickým, neurologickým, hematologickým problémom a svalovým abnormalitám. Abetalipoproteinémia je spojená aj so steatózou pečene.

U pacientov s parciálnym deficitom MTP (familiárna hypobetalipoproteinémia – autozomálne dominantné ochorenie) bývajú hodnoty celkového cholesterolu okolo 2,0 mmol/l, LDL-C

okolo 0,5 mmol/l, TAG približne 0,8 mmol/l. Mávajú mierne zvýšené hepatálne enzýmy a prítomnú steatózu pečene (14).

Vzhľadom na údaje o potenciálnej možnosti ovplyvnenia lipidového spektra cestou inhibície tohto enzýmu boli v klinických štúdiách skúšané rôzne inhibítory MTP. Avšak pre neakceptovateľnú steatózu pečene so zvýšenými hepatálnymi enzýmami, ako aj príznaky črevnej malabsorpcie tukov pri vysokých dávkach MTP inhibítorov bol ich vývoj pozastavený (15).

Možnosť však existuje pre ďalší vývoj MTP inhibítorov v nižších tolerovateľnejších dávkach, pre použitie u pacientov s intoleranciou statínov, alebo v kombinácii s inými hypolipidemikami (vrátane statínov). Príkladmi MTP inhibítorov vo vývoji sú AEGR-733 (BMS-201038) a AEGR-427 (implitapid alebo Bay 13-9952) (15).

Včasné klinické štúdie s AEGR-733 v dávke od 25 – 100 mg/deň počas 7 dní poukázali na zníženie LDL-C od 54 do 86%. Tieto dávky však boli spojené s vysokým stupňom steatózy pečene ako aj nežiaducimi účinkami zo strany gastrointestinálneho traktu (16). Podobne aj v štúdiu u 6 pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou, u ktorých boli podávané vysoké dávky (1,0 mg/kd/deň) AEGR-733 počas 4 týždňov, došlo k poklesu LDL-C o 51%, k poklesu apoB o 56%, TAG sa znížili o 65%, non-HDL-C o 60%, HDL-C a apo A-I sa zvýšili o 2%, resp. o 6%. U 4 zo 6 pacientov došlo k zvýšeniu tuku v pečeni (magnetická rezonancia) od 10 do 40% (17). Zatiaľ čo efekt a nežiaduce účinky vysokých dávok AEGR-733 (60 – 80 mg/deň) sa skúmajú u pacientov so závažnými formami DLP (napr. homozygotná familiárna hypercholesterolémia), nižšie dávky (2,5 – 10,0 mg/deň) majú ambíciu o implementáciu do liečby širšej populácie s menej závažnými formami DLP ako monoterapia, resp. v kombinácii s inými hypolipidemikami.

Príkladom môže byť 12-týždňová štúdia, v ktorej bola použitá kombinácia AEGR-733 (5 – 10 mg) s ezetimibom. AEGR-733 v dávke od 5 – 10 mg/deň znížil LDL-C od 19 do 30%, ezetimib (10 mg) v monoterapii znížil LDL-C približne o 20%, kombinácia AEGR-733 s ezetimibom znížila LDL-C od 35 do 46%. Zaujímavé boli skúsenosti s redukciami hmotnosti pri podávaní AEGR-733, čo by mohlo byť prídavným benefitom u mnohých obéznych pacientov s DLP (16, 18).

Primárnou príčinou pre prerušenie liečby AEGR-733 bolo zvýšenie pečenej enzýmov. V súčasnosti prebiehajú štúdie, ktorých súčasťou sú zobrazovacie metodiky zamerané na pečeň

(obsah tukov v pečeni), ako aj štúdie s kombinovanou liečbou AEGR-733 a atorvastatínom.

AEGR-427 (implitapid) vo včasných klinických štúdiách tiež viedol k poklesu LDL-C, avšak pri dávke 80 mg/deň sa vyskytlo prerušenie liečby až u 14% pacientov pre gastrointestinálnu intoleranciu a zvýšenie pečenej enzýmov. Implitapid v dávke 160 mg mal neakceptovateľný počet prerušení liečby (42%). Podobne ako pri AEGR-733 aj pri implitapide je budúcnosť zameraná na nižšie dávky (30 – 50 mg), v nádeji, že budú mať potrebný efekt na lipidové spektrum a akceptovateľný profil bezpečnosti a tolerability (14).

Anti-sense oligonukleotidy pre apolipoproteín B

Statíny, SSI a MTP inhibítory vedú prostredníctvom inhibície enzýmov k alterácii produkcie cholesterolu alebo jeho začleneniu do lipoproteínov. Ďalšou možnosťou ako znížiť LDL-C je ovplyvnenie génovej expície apolipoproteínových zložiek aterogénnych lipoproteínov (19).

DNA je dvojvláknová, pričom jedno vlákno reprezentuje „sense“ genetickú kódovú sekvenciu, zatiaľ čo druhé vlákno (obsahujúce komplementárne purínové/pyrimidínové bázy) reprezentuje „antisense“ genetickú kódovú sekvenciu. Počas transkripcie pri oddelení „sense“ a „antisense“ vlákna, „antisense“ DNA slúži ako predloha na vytvorenie jednoreťazcovej „sense“ mRNA, ktorá migruje z jadra do cytozolu, kde ribozómy „preložia“ túto informáciu do tvorby proteínov. V súčasnosti sú vo vývoji nové lieky, ktoré zasahujú do translačného procesu proteínov. Sú to napr. lieky s aktivitou podobnou RN-áze, ktorá degraduje mRNA, jednoreťazcovú DNA, RNA alebo vedie k modifikácii oligonukleotidov. Vo vývoji sú aj lieky, ktoré špecificky blokujú patologické alebo patogénne proteíny („antisense“ agensy), s možnosťou ovplyvňovať metabolické (diabetes mellitus, dyslipidémia), onkologické, kardiovaskulárne, vírusové ochorenia, atď. V súčasnosti ich skúmame v rôznych formách podávania (aerosol, klystír, intravenózna, intratekálna, subkutánna, intravitreálna, orálna a lokálna). Najčastejšou metodológiou je použité antisense oligonukleotidov (ASOs), ktoré poškodzujú špecificky proteíny produkované počas translácie „sense“ mRNA. Včasné klinické štúdie poukazujú na toxicitu ASOs, na reakcie v mieste vpichu, miernu trombocytopeniu, hyperglykémiu, poškodenie koagulačnej kaskády, hypotenziu a od dávky závislú hepatocelulárnu degeneráciu. ISIS 301012 (mipomersen) je ASO

cieleno zameraný na apoB-100 (kritický proteín v syntéze aterogénnych lipoproteínov – LDL a VLDL) (16). Mipomersen v preklinických štúdiách viedol k redukcii apoB-100, k redukcii cirkulujúcich zápalových cytokínov a k redukcii aterosklerotických plátov. Vo vývoji je jeho subkutánna forma. V prvej humánnej štúdií (4 týždne) aplikácia jednorazovej dávky mipomersenu 200 mg subkutánne u 36 dobrovoľníkov s dyslipidémiou viedla k 50 % redukcii apoB, viac ako 35 % redukcii LDL-C, ku viac ako 27 % redukcii TAG. Ďalšia redukcia bola sledovaná pri podaní 400 mg mipomersenu. Efekt na apoB a LDL-C pretrvával ďalšie 3 mesiace po aplikácii poslednej dávky. Najčastejším vedľajším účinkom bolo začervenanie v mieste vpichu (21 z 29 subjektov). Štrnásť % subjektov malo zvýšené hodnoty ALT. V 2. fáze klinického skúšania mipomersen aplikovaný subkutánne v monoterapii 13 týždňov redukoval LDL-C od 12 do 70%. Keď bol pridaný do kombinácie so statínom u pacientov s perzistujúcou hypercholesterolémiou, mipomersen v dávke od 30 do 400 mg/týždenne viedol k 4 – 47 % redukcii LDL-C. Neboli zaznamenané významné zmeny v hladine HDL-C. Najčastejším nežiaducim účinkom bolo začervenanie v mieste vpichu (90 % subjektov), niekoľko pacientov malo zvýšené hepatálne enzýmy. Na základe týchto údajov, pravdepodobná iniciálna dávka v ďalších registračných štúdiách bude 200 – 300 mg/týždeň, udržiavacia dávka bude 100 – 200 mg/týždeň. V súčasnosti prebiehajú ďalšie štúdie skúmajúce účinnosť a bezpečnosť mipomersenu u pacientov s familiárnou hypercholesterolémiou. Veľkou výzvou je stanovenie krátkodobého a dlhodobého bezpečnostného profilu, ako aj vývoj perorálnej formy lieku. Klinická závažnosť zvýšenia hepatálnych enzýmov pri terapii mipomersenom je nejasná. Môže reprezentovať priamu pečennú toxicitu (biopsie pečene neboli počas doterajších štúdií vykonávané), alebo reprezentovať zhoršenie steatózy pečene (blokáda produkcie VLDL častí a tým blokáda transportu TAG z pečene do cirkulácie), alebo predstavovať normálnu reakciu pečene na redukcii v pečeni dostupného apoB. Toto musí byť objasnené predtým, ako bude liek schválený pre široké klinické použitie (20,21).

Novinky v liečbe zamerané na metabolizmus HDL

Súčasná možnosť ovplyvniť HDL-C ako jeden z nezávislých rizikových faktorov aterosklerózy sú veľmi limitované a hlavný záujem sa

preto obracia na vývoj nových liekov ovplyvňujúcich HDL-C.

Inhibitory cholesteryl ester transfer proteínu

CETP (cholesteryl ester transfer proteín) prenáša estery cholesterolu z HDL do lipoproteínov obsahujúcich apoB výmenou za TAG. Osoby s genetickým deficitom CETP majú vysoké hodnoty HDL-C (5). Tieto pozorovania viedli k identifikácii CETP ako potenciálneho terapeutického cieľa. Viaceré CETP inhibitory sa dostali až do pokročilých štádií klinického skúšania. Prvý CETP inhibitor JTT-705 (dalcetrapib) v dávke 900 mg denne počas 4 týždňov u pacientov s miernou dyslipidémiou viedol ku 34 % zvýšeniu HDL-C. V 2. fáze klinického skúšania (22) 600 mg JTT-705 v kombinácii s pravastatínom 40 mg viedlo k 28 % zvýšeniu HDL-C (23).

Ďalší CETP inhibitor – torcetrapib viedol v rôznych štúdiách k zvýšeniu HDL-C (dokonca až o viac ako 100 %). Avšak v decembri 2006 bola predčasne ukončená veľká klinická štúdia v 3. fáze klinického skúšania, ktorá porovnávala torcetrapib 60 mg + atorvastatín voči atorvastatínu samotnému – ILLUMINATE (*the Investigation of Lipid Level Management to Understand Its Impact in Atherosclerotic Events*). Dôvodom bol signifikantne vyšší výskyt hlavných kardiovaskulárnych príhod napriek zvýšeniu HDL-C o viac ako 70 % a pokles LDL-C o 25 %. Torcetrapib zlyhal v ovplyvnení progresie aterosklerózy. Torcetrapib viedol u niektorých osôb aj ku zvýšeniu krvného tlaku (efekt špecifický pre molekulu, neviazaný na CETP inhibíciu, predpokladá sa zvýšenie hladín aldosterónu) (24, 25, 26).

Súčasná postavenie CETP inhibície ako terapeutické stratégie ostáva naďalej nejasné. Je pravdepodobné, že „čisté“ CETP inhibitory, ako napr. dalcetrapib alebo anacetrapib by mohli mať antiaterogénny vplyv u ľudí, ale pravdepodobne je táto otázka podstatne komplikovanejšia.

Agonisty LX receptora

Urýchlenie reverzného transportu cholesterolu (RTC) z makrofágov je jedným zo „svätých grálov“ pre liečbu aterosklerózy.

Liečba urýchľujúca prvý krok procesu aterosklerózy (eflux cholesterolu z makrofágov) púta neustálu pozornosť. Najlepšie popísanou a pochopenou časťou efluxu cholesterolu z makrofágov je ABCA1 transportér (urýchľuje eflux cholesterolu do apo A-I chudobných na lipidy). Zrelé HDL častice sú tiež schopné urýchľovať eflux cholesterolu z makrofágov

cez ABCG1 transportér. Hlavnými regulátormi expície génov pre ABCA1 a ABCG1 sú jadrové receptory LXR (liver X receptor)- α a LXR- β , ktoré pôsobia ako heterodiméry s retinoid X receptorom (RXR). Syntetické agonisty LXR zvyšujú expíciu génov pre ABCA1 a ABCG1, výsledkom je zvýšený eflux cholesterolu do Apo A-I častíc chudobných na lipidy, ako aj do zrelej HDL častíc. Syntetické agonisty LXR urýchľujú eflux cholesterolu (hoci ich efekt na zvýšenie plazmatického HDL-C je minimálny). Majú vplyv na inhibíciu progresie aterosklerózy, urýchľujú regresiu aterosklerózy u myši. Tieto kombinované dáta podporujú koncept agonistov LXR ako potenciálnych efektívnych liekov v liečbe aterosklerózy. Niektoré agonisty LXR môžu viesť k steatóze pečene a hypertriacylglycerolémii u zvierat vďaka indukcii expície SREBP1c (*sterol regulatory element-binding protein 1c*), ktorá vedie k expícii génov pre mastné kyseliny. U zvierat agonisty LXR viedli k zvýšeniu LDL-C, čo spomalilo následne výskum a vývoj v tejto oblasti. Ideálne by bolo mať selektívne modulátory LXR pre špecifické tkanivá (makrofágy, pečeň) alebo špecifické gény (ABCA1/G1) (27).

Agonisty PPAR- α

Peroxisómovými proliferátormi aktivovaný receptor α (PPAR- α) je jadrový receptor vstupujúci do regulácie metabolizmu lipidov. V súčasnej klinickej praxi máme dostupné fibráty – agonisty PPAR α pre liečbu hypertriacylglycerolémie. Vo vývoji sú potentnejšie PPAR α agonisty, ktorí by mohli mať teoreticky väčší efekt na RTC (28).

Agonisty PPAR β/δ

PPAR β/δ je ďalší jadrový receptor vstupujúci do regulácie lipidového a energetického metabolizmu. Syntetické agonisty PPAR β/δ vedú k zvýšeniu HDL-C u opíc s metabolickým syndrómom. V súčasnosti nie je jasné, či PPAR β/δ sú schopné urýchliť eflux cholesterolu z makrofágov. Včasné štúdie u ľudí poukazujú na priemerný efekt PPAR β/δ na HDL-C (28).

Inhibitory endotelovej lipázy

Katabolizmus apoA-I výraznou mierou ovplyvňuje koncentrácie apoA-I. Asi jedna tretina apoA-I je katabolizovaná obličkami a dve tretiny pečňou. Na lipidy chudobné apoA-I sú filtrované glomerulmi a následne katabolizované v epitelových bunkách proximálneho tubulu, kde sú degradované cubulínom. Pretože iba na lipidy chudobné apoA-I sú filtrované glomerulmi, pozornosť sa sústredila na faktory, ktoré regulujú tvorbu týchto častíc. Hepatálna lipáza

(HL) má schopnosť hydrolyzovať TAG v HDL časticiach s tvorbou na lipidy chudobných apoA-I, ktoré podliehajú rýchlemu katabolizmu. Hoci farmakologická inhibícia HL môže viesť k spomaleniu katabolizmu apoA-I a k zvýšeniu apoA-I, HL hrá úlohu v lipolýze aterogénnych, apoB obsahujúcich remnantných častíc, takže nemôže byť cieľom vývoja nových liekov (29).

Veľmi blízka HL je endotelová lipáza (EL), ktorá môže predstavovať atraktívnejší cieľ pre spomalenie katabolizmu apoA-I a zvýšenie koncentrácií apoA-I. Plazmatické hladiny EL sú u ľudí signifikantne inverzne asociované s hladinami HDL-C a silne korelujú s ostatnými zložkami metabolického syndrómu, ako je obvod pásu, inzulínová rezistencia, zápalové markery. Farmakologická inhibícia EL by mohla spomaliť katabolizmus apoA-I a zvýšiť hladiny apoA-I a HDL-C (29).

Parenterálne podávanie apoA-I alebo apoA-I mimetických peptidov

ApoA-I_{Milano} je raritná mutácia v apoA-I zapríčínajúca nízke hladiny HDL-C, ale bez zvýšeného kardiovaskulárneho rizika. Štúdie u zvierat dokázali, že expresia apoA-I_{Milano} je spojená s redukciami aterosklerózy. V malej klinickej štúdii 5 týždne podávaných infúzií rekombinantného apo A-I_{Milano} s komplexom fosfolipidov nevedlo ku zmene koncentrácií HDL-C a Apo A-I, ale viedlo k redukcii objemu koronárneho aterómu meraného intravaskulárnym ultrazvukom (IVUS) (30).

ApoA-I mimetický peptid ETC-642 (RLT peptid) urýchľujúci aktiváciu LCAT (lecitín cholesteryl acyl transferáza) je vo fáze klinického vývoja, podobne ako aj ďalšie. Výsledky klinických štúdií dávajú nádej, že parenterálne podávané apoA-I mimetické peptidy môžu byť efektívnou metódou v liečbe akútneho koronárneho syndrómu u ľudí.

D₄F je apoA-I mimetický peptid (18 AMK) podávaný orálne, výnimočný je v tom, že sa nedegraduje v čreve. Mechanizmus, akým zvyšuje HDL-C, nie je úplne objasnený, niektoré dáta však poukazujú na zvýšenie protizápalovej funkcie HDL (31).

Experimentálna liečba zameraná na cievnú stenu

S nárastom kardiovaskulárnych ochorení, napriek intenzívnej liečbe klasických rizikových faktorov, narastá perspektíva novej liečby zameranej na cievnú stenu. Tieto nové terapeutické možnosti ovplyvňujúce zápalový proces v cievnej stene však vyžadujú podporu randomizovaných klinických štúdií.

Antioxidačná liečba zameraná na prevenciu prvých a rekurentných kardiovaskulárnych príhod zlyhala v mnohých štúdiách pri použití ako vitamínov, tak aj syntetických antioxidantov (32). Lipooxygenázová (LO) cesta je kľúčovým regulátorom vstupujúcim do zápalu, endotelovej dysfunkcie, proliferácie hladkých svalových buniek a trombogenézy. Napriek úspechu antagonistov leukotriénu pri liečbe astmy, klinická štúdia s 5-LO inhibítorom bola ukončená (33).

Sľubnejšou liečbou sa zdajú byť inhibitory fosfolipázy A2 (PLA₂). V ostatnom čase boli iniciované početné klinické štúdie so selektívnymi inhibítormi fosfolipázy A2 (sPLA₂) a inhibítormi s lipoproteínmi asociovanou fosfolipázy A2 (Lp-PLA₂) – SB-480848 (darapladib).

S lipoproteínmi asociovaná fosfolipáza A2 (Lp-PLA₂) sa nachádza medzi veľkou skupinou kardiovaskulárnych biomarkerov, ktoré sú spojené so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom. Je relatívne unikátna pre vysokú špecifitu pre vaskulárny zápal (oproti systémovému zápalu), pre nízku biologickú variabilitu a priamu súvislosť so zápalom v aterosklerotickom pláte.

Lp-PLA₂ je členom rodiny intracelulárnych a sekrečných fosfolipázových enzýmov. Je produkovaná a sekreovaná bunkami, ktoré sú priamymi aktérmi v procese aterogenézy, je priamo naviazaná na lipoproteíny obsahujúce apolipoproteín B (apoB) a nachádza sa vo vysokej koncentrácii v nekrotickom jadre aterosklerotických lézií.

Lp-PLA₂ môže zohrávať rozhodujúcu úlohu pri identifikácii pacientov s rizikom ruptúry aterosklerotického plátu a v klinickej praxi by sme sa tým mohli posunúť smerom k lepšej identifikácii osôb s vysoko aktívnym aterosklerotickým procesom a súčasne liečbou inhibítormi Lp-PLA₂ ovplyvniť kvalitu aterosklerotického plátu (34, 35).

Malé molekuly blokujúce chemotaxiu, ako aj inhibícia komplementu reprezentujú ďalšiu z možností ovplyvnenia zápalového procesu, tak aj redukcie veľkosti infarktového ložiska (36).

Záver

Napriek všetkým nepopierateľným doterajším úspechom dosiahnutým v ovplyvnení kardiovaskulárnej a cerebrovaskulárnej morbidita a mortality sa zdá, že ostávame akoby prešľapovať na jednom mieste. Do popredia sa dostáva problematika reziduálneho kardiovaskulárneho rizika pri dôslednej kontrole (nefarmakologickej i farmakologickej) najdôležitejších rizikových faktorov.

Príčin je samozrejme viac (nárast počtu obéznych pacientov s abdominálnou obezitou, nárast počtu diabetikov 2. typu, nárast aterogénnej dyslipidémie, starnutie populácie...). Jednou z možností ako ovplyvniť túto situáciu by bolo zavedenie nových potentnejších hypolipidémik. Avšak ako je aj vidieť z prehľadného článku, hľadanie rôznych ciest na zníženie aterogénneho profilu našich pacientov je behom na „dlhú trať“ (nielen čo sa týka účinnosti, ale najmä bezpečnosti ich použitia v bežnej klinickej praxi).

V momentálnej situácii nám ostáva (zatiaľ) vyťaženie doteraz známych a zavedených hypolipidémik a to sa týka ako dávky, tak aj možností ich vzájomných kombinácií.

Literatúra

1. Smith SC, Allen J, Blair SN et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update endorsed by the NHLBI. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2130–2139.
2. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007; 297: 1197–1206.
3. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CK et al. Intensive vs moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–1504.
4. Dukát A. Reziduálne kardiovaskulárne riziko – závažný problém, ktorý si bude vyžadovať nové liečebné prístupy. *Cardiol* 2008; 17(6): 229–233.
5. Ballantyne CM. *Clinical Lipidology: a companion to Braunwald's heart disease*. 2009; Elsevier; 584 s.
6. Genest J, McPherson R, Frohlich J et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations. *Can J Cardiol* 2009; 25: 567–579.
7. Charlton-Menys V, Durrington PN. Squalene synthase inhibitors: clinical pharmacology and cholesterol-lowering potential. *Drug* 2007; 67: 11–16.
8. Davidson MH. Squalene synthase inhibition: A novel target for the management of dyslipidemia. *Curr Atheroscler Rep* 2007; 9: 78–80.
9. Burnett JR. Drug evaluation: TAK 475 - an oral inhibitor of squalene synthase for hyperlipidemia. *Drug* 2006; 7: 850–856.
10. Karim A, Abeyrante A, Siebert F et al. TAK-475, a squalene synthase inhibitor: mass balance and excretion study. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 91(Suppl 1): S114 (abstract).
11. Bays HE, Weiss RJ, Rhyne JM et al. Lapaquistat acetate monotherapy: effects of a novel squalene synthase inhibitor on LDL cholesterol. Levels and other lipid parameters in patients with primary hypercholesterolemia. Presented at American Heart Association conference, Orlando, FL, november 4-7, 2007 (abstract 682).
12. Piper E, Price G, Munsak et al. TAK-475, a squalene synthase inhibitor improves lipid profile in hyperlipidemic subjects. *Circulation* 2006; 114(Suppl 18): 11-228.
13. Perez A, Kupfer S, Chen Y et al. Addition of TAK-475 to atorvastatin provide incremental lipid benefits. *Circulation* 2006; 114(Suppl 18): 11-113.
14. Berriot-Varoqueaux N, Aggerbeck LP, Samson-Bouma M et al. The role of microsomal triglyceride transfer protein in abetalipoproteinemia. *Ann Rev Nutr* 2000; 20: 663–697.
15. Burnett JR, Watts GF. MTP inhibition as treatment for dyslipidemia: time to deliver or empty promises. *Expert Opin Ther Targets* 2007; 2: 181–189.

16. Samaha FF, Mckenney J, Bloedon LT et al. Efficacy and safety of the MTP-inhibitor AEGR-733, as monotherapy and in combination with ezetimibe. Presented at DALM Conference, NY, October 4–7, 2007 (abstract 330).
17. Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *J Eng J Med* 2007; 356:148–156.
18. Samaha FF, Mckenney J, Bloedon LT et al. MTP-inhibitor, AEGR-733, reduces body weight in patients with hypercholesterolemia. Presented at DALM Conference, NY, October 4–7, 2007 (abstract 345).
19. Kastelein JJ, Wedel MK, Baker BF et al. Potent reduction of apolipoprotein B and low-density lipoprotein cholesterol by short-term administration of an antisense inhibitor of apolipoprotein B. *Circulation* 2008; 114: 1729–1735.
20. Burnett JR. Drug evaluation: ISIS-301012, an antisense oligonucleotide for the treatment of hypercholesterolemia. *Curr Opin Mol Ther* 2006; 8: 461–467.
21. Brookes L. Antisense drug ISIS 301012 lowers LDL cholesterol alone and in combination with statins. *Medscape Cardiology*, June 12, 2007.
22. de Grooth GJ, Kuivenhoven JA, Stalenhoef AF et al. Efficacy and safety of a novel cholesteryl ester transfer protein inhibitor, JTT-705 in humans: a randomized phase II dose-response study. *Circulation* 2002; 105: 2159–2165.
23. Kuivenhoven JA, de Grooth GJ, Kawamura H et al. Effectiveness of inhibition cholesteryl ester transfer protein by JTT-705 in combination with pravastatin in type II dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1085–1088.
24. Cholesterol: The good, the bad, and the stopped trials. *Lancet* 2006; 368: 2034 (editorial).
25. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Eng J Med* 2007; 357: 2109–2122.
26. Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ et al. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Eng J Med* 2007; 356:1304–1316.
27. Scott J. The Liver X Receptor and Atherosclerosis. *N Eng J Med* 2007; 357: 2195–2197.
28. Li AC, Binder CJ, Gutierrez A et al. Differential inhibition of macrophage foam-cell formation and atherosclerosis in mice by PPAR alpha, beta/delta a gamma. *J Clin Invest* 2004; 114: 1564–1576.
29. Ma K, Cilingiroglu M, Otvos JD et al. Endothelial lipase is major genetic determinant for high density lipoprotein concentration, structure, and metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 2748–2753.
30. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM et al. Effect of recombinant apo A-IMilano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2292–2300.
31. Navab M, Anantharamaiah GM, Redy ST et al. Apolipoprotein A-I mimetic peptides and their role in atherosclerosis prevention. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3: 540–547.
32. Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK et al. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: metaanalysis of randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 2017–2023.
33. Hakonarson H, Thorvaldsson S, Helgadóttir A et al. Effects of a 5-lipoxygenase-activating protein inhibitor on biomarkers associated with risk of myocardial infarction. *JAMA* 2005; 293: 2245–2256.
34. Serruys PW, García HM, Buszman P et al. Effects of the Direct Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Inhibitor Darapladib on Human Coronary Atherosclerotic Plaque. *Circulation* 2008; 118:1172–1182.
35. Mohler ER, Ballantyne CM, Davidson MH et al. The Effect of Darapladib on Plasma Lipoprotein, in-Associated Phospholipase A2 Activity and Cardiovascular Biomarkers in Patients With Stable Coronary Heart Disease or Coronary Heart Disease Risk Equivalent. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1632–1641.
36. Granger CB, Mahaffey KW, Weaver WD et al. Pexelizumab, an anti C-5 complement antibody, as adjunctive therapy to primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: The COMplement inhibition in Myocardial infarction treated with Angioplasty (COMMA) trial. *Circulation* 2003; 108: 1184–1190.

MUDr. Fábryová Lubomíra, PhD.

Abulancia pre diabetológiu,
poruchy látkovej premeny a výživy,
špecializovaná lipidologická
ambulancia, MED PED centrum
Čukrová 3, 811 08 Bratislava
lfabryova@metabolkinik.sk



ANTIBAKTERIÁLNA SILA CITRUSOV

Fa Clean & Pure Lime & Ginger

Prvé tekuté mydlo od Fa s antibakteriálnym účinkom ponúka jedinečnú kombináciu sviežosti a účinnej ochrany.



Fa Prijemný pocit sviežosti