

PARAGH GYÖRGY DR., ZILAHÍ PÉTER DR., SZENTIMREI RÉKA DR., LŐRINCZ HAJNALKA DR.,
KOLOZSVÁRI LÁSZLÓ DR., HARANGI MARIANN DR.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere-Betegségek Tanszék, Debrecen

MILYEN KEZELÉSI LEHETŐSÉGEINK VANNAK A MAGAS LIPOPROTEIN(a) CSÖKKENTÉSÉRE?

A KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK A FEJLETT NYUGATI ORSZÁGOKBAN A VEZETŐ HALÁLOKOT ADJÁK. ANNAK ELLENÉRE, HOGY MA MÁR HATÉKONY LDL-C-CSÖKKENTŐ SZEREINK VANNAK, A TERÁPIÁS LDL-C-ÉRTÉKET ELÉRŐ EGYÉNEK ESETÉN IS MEGFIGYELHETŐ A FOKOZOTT KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZAT. A LIPIDPARAMÉTEREK KÖZÜL AZ EGYIK ILYEN FOKOZOTT KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZATOT JELENTI A LIPOPROTEIN (a) – Lp(a) – MEGNÖVEKEDETT SZINTJE, AMELY A FELSZÍNÉN LÉVŐ FOKOZOTT OXIDÁLT FOSZFOLIPIDEK RÉVÉN FENNTARTJA A KRÓNIKUS GYULLADÁST. EZENKÍVÜL A PLAZMINOGÉNNEL 90%-OS HOMOLÓGIÁT MUTATVA MEGGÁTOLJA A PLAZMINOGÉN-PLAZMIN ÁTALAKULÁST ÉS A FIBRINOLÍZIST, VALAMINT FOKOZZA A PLAZMINOGÉN-AKTIVÁTOR-INHIBITOR-1 TERMELÉSÉT. EZEK IS HOZZÁJÁRULHATNAK AHHOZ, HOGY A MAGAS Lp(a)-SZINTEL RENDELKEZŐ EGYÉNEKNÉL A KORÁBBI EPIDEMIOLÓGIAI VIZSGÁLATOK KIMUTATTÁK AZ LDL-C-TŐL ÉS MÁS LIPIDPARAMÉTEREKTŐL FÜGGETLENÜL MEGLÉVŐ, FOKOZOTT KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZATOT. AZ EURÓPAI POPULÁCIÓ MINTEGY 20%-ÁNÁL FIGYELHETŐ MEG A MAGAS Lp(a)-SZINT. A SZERZŐK JELEN MUNKÁJUKBAN BEMUTATJÁK AZOKAT A TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEKET, AMELYEKSEL HATÉKONY Lp(a)-SZINT-CSÖKKENTŐ KEZELÉST LEHET ELÉRNI, ÉS AMELYEK A MA ÁLTALÁNOSAN ELFOGADOTT LIPIDAFEREZIS- (LA-) KEZELÉST KIEGÉSZÍTVE, VAGY AZT HELYETTESÍTVE A JÖVŐ HATÉKONY GYÓGYSZEREI LEHETNEK EZEN A TÉREN.

KULCSSZAVAK: Lp(a), LIPIDAFEREZIS, PELACARSEN, OLPASIRAN, STATIN, PCSK9-GÁTLÓ

WHAT TREATMENT OPTIONS DO WE HAVE TO REDUCE HIGH Lp(a)? CARDIOVASCULAR DISEASE IS THE LEADING CAUSE OF DEATH IN DEVELOPED WESTERN COUNTRIES. DESPITE THE AVAILABILITY OF EFFECTIVE LDL-C LOWERING AGENTS TODAY, AN INCREASED CARDIOVASCULAR RISK IS STILL OBSERVED IN INDIVIDUALS WITH THERAPEUTIC LDL-C LEVELS. ONE OF THESE INCREASED CARDIOVASCULAR RISKS IS INCREASED LIPOPROTEIN (a) – Lp(a) – LEVELS, WHICH MAINTAIN CHRONIC INFLAMMATION THROUGH INCREASED OXIDIZED PHOSPHOLIPIDS ON ITS SURFACE. IN ADDITION, IT INHIBITS PLASMINOGEN-PLASMIN CONVERSION AND FIBRINOLYSIS WITH 90% HOMOLÓGY TO PLASMINOGEN AND ENHANCES THE PRODUCTION OF PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR-1. THESE MAY ALSO CONTRIBUTE TO THE INCREASED CARDIOVASCULAR RISK IN INDIVIDUALS WITH HIGH Lp(a) LEVELS THAT PREVIOUS EPIDEMIOLOGICAL STUDIES HAVE SHOWN TO EXIST INDEPENDENTLY OF LDL-C AND OTHER LIPID PARAMETERS. HIGH Lp(a) LEVELS ARE OBSERVED IN ABOUT 20% OF THE EUROPEAN POPULATION. IN THE PRESENT WORK, THE AUTHORS OVERVIEW THERAPEUTIC OPTIONS TO ACHIEVE AN EFFECTIVE Lp(a) LOWERING TREATMENT, WHICH MAY BE AN EFFECTIVE FUTURE TREATMENT IN THIS FIELD, COMPLEMENTING OR REPLACING THE CURRENTLY ACCEPTED LIPID APHERESIS (LA) TREATMENT.

KEYWORDS: Lp(a), LIPID APHERESIS, PELACARSEN, OLPASIRAN, STATIN, PCSK9 INHIBITOR

BEVEZETŐ

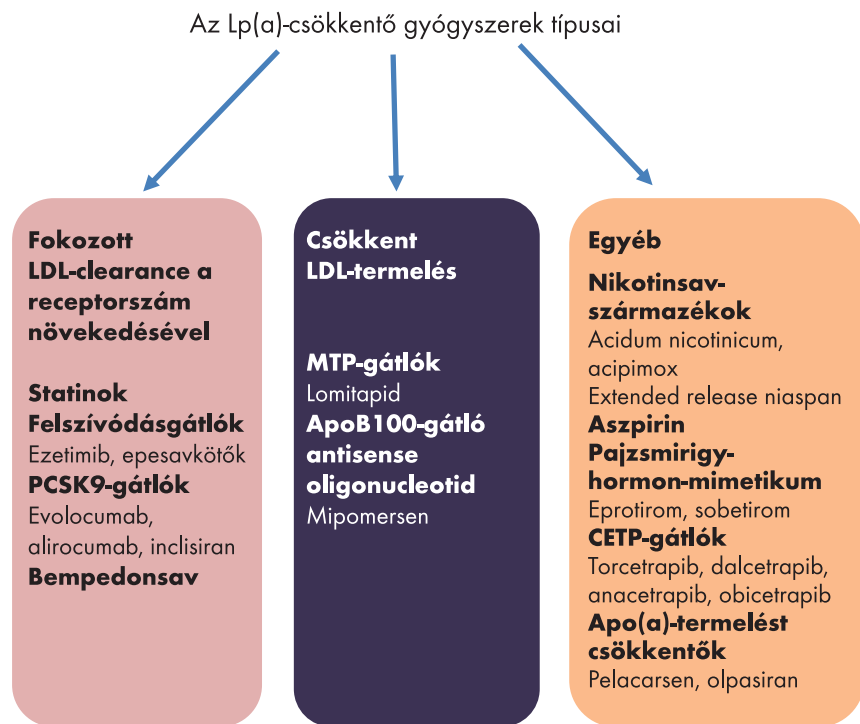
A lipoprotein (a)-t – Lp(a) – 1963-ban mutatták be (1). A későbbi vizsgálatok igazolták azt, hogy fokozza a kardiovaszkuláris rizikót. A nagy populáción végzett obszervációs viz-

gálatok, valamint a lipidcsökkentő kezelések alcsoportelemzéseinek lineáris összefüggést találtak az Lp(a), a myocardialis infarktus, a stroke és a perifériás artériás érbetegségek között (2–6). Tíz évvel ezelőtt hívták fel a figyelmet arra, hogy az Lp(a)-

szint emelkedése fokozza az aorta-billentyű stenosisát. Ezt azzal magyarázták, hogy az Lp(a)-ban lévő oxidált foszfolipidek a billentyűbe lerakódva egy krónikus gyulladást tartanak fent. Lipoprotein-asszociált foszfolipáz A2 (Lp-PLA2) hatására lizofoszfátidil-ko-

linná alakulnak, amely fokozza a billentyűk mineralizálódását. A lizofoszfadil-kolin az Lp(a)-ban található autotaxin enzim hatására lizofoszfatidsavvá alakul, amely a billentyű interstitialis sejtjeinek osteoblast irányú transzkripciósfaktor-termelését és a bone morphogenetic protein-2 produkcióját fokozza (7). Ezen változások eredményeként osteoblastszerű sejtek jelennek meg, amelyek elősegítik a kalcium további felhalmozódását a billentyűben (8). A fokozott kardiovaszkuláris kockázat hátterében részben az is állhat, hogy az apolipoprotein (a) – apo(a) – fehérje az LDL-hez kötődve lassítja annak metabolizmusát, és ennek következtében húzamosabb ideig észlelhető a magas koleszterinszint, valamint az apo(a) fehérje magas foszfolipid-tartalma, fenntartva a krónikus gyulladást, segíti ezt a folyamatot. Az apo(a) fehérje összetételét megvizsgálva azt találták, hogy 90%-ban hasonlít a plazminogén szerkezetéhez, és gátolja a plazminogén-plazmin átalakulást, valamint fokozza a plazminogénaktivátor inhibitor-1 (PAI-1) termelését (9). Az Lp(a) szérumszintje szoros kapcsolatot mutat a molekula súlyával. A kis molekulásúlyú apo(a) felhalmozódása esetén nő a szérumszint, míg a nagy molekulásúly esetén alacsonyabb szérumszinttel kell számolni. Az előbb említettek felvetik annak szükségességét, hogy a kardiovaszkuláris betegségek csökkentése érdekében azon egyéneknél, akiknél magas az Lp(a)-szint, minél korábban hatékony Lp(a)-csökkentő gyógyszeres kezelést kezdjünk el. Ennek a jelentőségét az adja, hogy a korábbi epidemiológiai vizsgálatok kimutatták, hogy az európai lakosság mintegy 20%-ánál figyelhető meg a magas Lp(a)-szint. A lakosság 70%-ánál 0–30 mg/dl között, 10%-ánál 30–50 mg/dl között, míg 20%-ánál 50 mg/dl fölött van az Lp(a)-szint (10). Az Lp(a)-ra a figyelem nemcsak a fokozott kardiovaszkuláris rizikó és az aortastenosis-ra való hajlam miatt irányul, hanem azért is, mert ma már rendelkezünk hatékony Lp(a)-csökkentő készítményekkel. Jelen munkában szeretnénk összefoglalni azokat a lehetőségeket, amelyek az Lp(a)-szint csökkentésén keresztül hozzájárulhatnak a kardiovaszkuláris események csökkenéséhez.

1. ÁBRA: AZ Lp(a) CSÖKKENTŐ GYÓGYSZEREK TÍPUSAI



AZ LDL-RECEPTOR EXPRESSZIÓJÁT FOKOZÓ GYÓGYSZEREK

STATINOK

Mivel az apo(a) az LDL-részecskéhez kötődik kovalensen – és ez meghatározza az Lp(a)-szintet –, önként adódik az a felvetés, hogy a fokozott LDL-clearance-t kiváltó gyógyszerek hogyan befolyásolják az Lp(a)-szintet (1. ábra). A legszélesebb körben alkalmazott LDL-clearance-fokozódást kiváltó készítmények a statinok, amelyek a sejtek felszínén az LDL-receptorszám növelésével fokozzák az extracelluláris térből a koleszterinbefvételt. A CARDS-vizsgálatban az atorvastatin-kezelés mellett 13%-os Lp(a)-csökkenést észleltek (11). A Scandinavian Simvastatin Survival Studyban (4S) a simvastatin-kezelés mellett 15%-os Lp(a)-növekedést észleltek (12). Hat randomizált statin-tanulmány 5256 betegének adatát elemezték. 3885 beteg statinkezelésben, 1371 placebokezelésben részesült. Három tanulmányban statinokat egymáshoz viszonyítva, három tanulmányban a statin hatását a placebokezeléséhez viszonyítva vizsgálták. Ez a metaanalízis azt mutatta, hogy az alkalmazott statinkészítmények nem csökkentették az Lp(a)-szintet, hanem

mérsékelten növelték (13). Ez felvette annak a lehetőségét, hogy az Lp(a) metabolizmusa nemcsak az LDL-receptoron (LDLR) keresztül valósul meg (14), hanem az LDL-receptor-related protein 1-en (LRP1), amelyet az apoE-izoformok módosíthatnak, vagy a CD36, SR-B1 és plazminogénreceptoron keresztül (15). A másik kérdés az, hogy vajon a statinok hogyan befolyásolják az apo(a) fehérje képződését, az mRNS expresszióját. Ennek tisztázása céljából Hep2 májsejtkultúrát inkubáltak 5 μ mol és 10 μ mol atorvastatinnal 24 óráig. Vizsgálták az LDL-receptor-, a PCSK9- és az apo(a)-mRNS-szintet. Azt találták, hogy az LDL-receptor mRNS-e 1,7-szeresére, a PCSK9-é 1,5-szeresére növekedett, hasonló mértékű emelkedést mutatott az apo(a)-mRNS is. A 10 μ mol-os atorvastatin-kezelés nagyobb mértékű mRNS-növekedést mutatott. 5 μ mol és 10 μ mol pravastatinnal történt 24 órás inkubáció során az apo(a)-mRNS nagyobb mértékű növekedését észlelték (13) (2. ábra). Ezek az adatok arra utalnak, hogy a statinok, igaz, fokozzák az LDL-receptor expresszióját a sejtek felszínén, de növelik az apo(a) fehérje képződését is, és ez hozzájárulhat ahhoz, hogy a statinok alkalmazása mellett szignifikáns Lp(a)-csökkenés

nem észlelhető. Abban az esetben, hogyha a statinok maximálisan tolerálható dóziséval nem érjük el az LDL-C-célértéket, az LDL-C-csökkentés javítása érdekében statin + ezetimib kombinációt alkalmazunk.

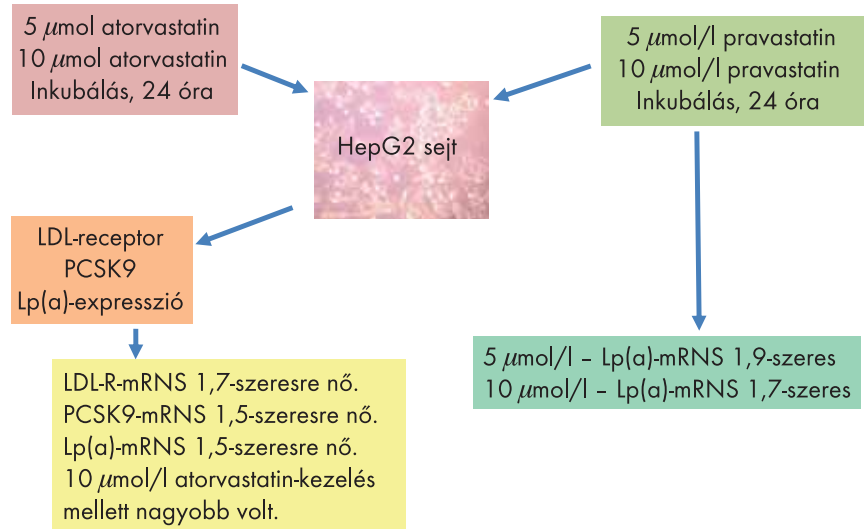
EZETIMIB

Az ezetimib a Niemann–Pick C1-like 1 (NPC1L1) fehérje gátlásával szelektíven megakadályozza a bélből a koleszterin felszívódását. Így mintegy 18–21%-os LDL-C-csökkentő hatás érhető el. 2017. február 28-áig a Pubmedben és a Scopusban megjelent randomizált, kontrollált tanulmányokat vizsgálták, amelyben ezetimib-monoterápiát alkalmaztak, és nézték az Lp(a)-szint változását primer hypercholesterinaemiás betegekben. Hét randomizált, kontrollált tanulmány 2337 beteg adatát elemezte, és azt találták, hogy 10 mg-os ezetimibkezelés mellett 7,06%-kal csökkent az Lp(a)-szint (16). *Sahebkar és munkatársai* randomizált, kontrollált vizsgálatok metaanalízise alapján azt állapították meg, hogy az ezetimib szignifikánsan nem befolyásolja az Lp(a)-szintet (17). A familiáris hypercholesterinaemiás betegek jelentős részénél a statin + ezetimib együttes alkalmazásával sem érjük el a kívánt LDL-C-célértéket.

PCSK9-GÁTLÓ

Ilyen esetben új terápiás lehetőségeket alkalmazunk. Az elmúlt évtized egyik legfontosabb gyógyszerfejlesztései a PCSK9-gátlók voltak. A PCSK9 fehérje a sterol regulatory element-binding protein 2 (SREBP-2) hatására képződik. A szerepe az, hogy az LDL-receptorhoz kötődve elősegítse annak sejten belüli lebontását. Ennek eredményeként csökken a sejtek felszínén az LDL-receptor-szám (18). Fiziológiásan kb. 100-150-szer recirkulál az LDL-receptor a sejt és a sejt felszín között. Ezt a recirkulációs folyamatot rövidíti meg a PCSK9 fehérje. Korábbi fokozott PCSK9-aktivitást mutató genetikai eltérések azt mutatták, hogy ezen egyéneknél jelentősen megemelkedik a koleszterinszint, és fokozott érlemezésedés figyelhető meg (18). A funkcióvesztő mutációnál ezzel ellentétesen csökkent a koleszterinszint, és csökkent az érlemezésedés kialakulásának rizikója (19). Ezen megfigyelések alapján indult

2. ÁBRA: A STATINOK HATÁSA AZ Lp(a)-mRNS KÉPZŐDÉSÉRE (13)



el a PCSK9-gátlók fejlesztése. Két nagy csoportjuk van: 1) monoklonális antitestek (evolocumab, alirocumab); 2) siRNS (kicsi interferáló RNS), az inclisiran. A FOURIER-tanulmányban az átlag-Lp(a)-szint 37 nmol/l volt. Ennél nagyobb értékeknél a kardiovaszkuláris halálozás, az AMI, a sürgős revaszkularizáció, valamint a koronáriabetegség incidenciája nőtt. Az evolocumab hatására 23%-os Lp(a)-csökkenést észleltek a magasabb Lp(a)-értékkel rendelkezőknél, míg az átlag-Lp(a)-érték esetén 7%-os csökkenés volt (20). Az ODYSSEY Outcome-tanulmányban a non-HDL- és LDL-szintektől függetlenül vizsgálták az Lp(a) hatását a klinikai végpontokra, és kimutatták azt, hogy ezektől függetlenül befolyásolja a kardiovaszkuláris szövődményeket (21). A kiindulási Lp(a)-érték átlaga 21,2 mg/dl volt. Az átlagos Lp(a)-értékkel rendelkező csoportban 23,6%-os Lp(a)-csökkenést észleltek, amely 14%-kal járult hozzá a major kardiovaszkuláris események csökkenéséhez. *Shapiro és munkatársai* azt találták, hogy a PCSK9-gátlók 50–60%-os LDL-csökkentéséhez 25–30%-os Lp(a)-csökkenés társult. Máskor a 30%-nál nagyobb Lp(a)-csökkenéshez nem a korábbi 2:1 arányú LDL/Lp(a)-csökkenés társult (22, 23). Az Lp(a) főleg az LDL-receptoron keresztül metabolizálódik, de az Lp(a) LDL-receptorhoz való affinitása jóval kisebb, mint az LDL-é (24). Az Lp(a) katabolikus rátája azonos volt a familiáris hypercholesterinaemiás (FH) betegekben és a nem FH-s betegekben (25). *Stein és munkatársai* azt találták,

hogy az LDL-receptor sejt felszíni számát növelő gyógyszerek nem hatékonyak az Lp(a)-szintekre. A PCSK9-gátlók homozigóta familiáris hypercholesterinaemiában (HoFH), amikor nincs LDL-receptor, jobban csökkentették az Lp(a)-szintet, mint az LDL-t (26). Azonos Lp(a)-szintet találtak a PCSK9 funkcióvesztő mutációjában és funkcióvesztő mutációt nem mutató egyéneknél (27–29). Epidemiológiai tanulmányok konzisztensen nem erősítették meg a plazma-PCSK9 és -Lp(a) közötti kapcsolatot (30). siRNS-terápia intracellulárisan translzáció szintjén gátolja meg a PCSK9 fehérje termelődését. A hatása tartósabb, évi kétszer alkalmazott injekció mintegy 50%-os LDL-csökkentő hatást képes kifejteni. Az ORION-9-tanulmányban heterozigóta familiáris hypercholesterinaemiás (HeFH-) betegekben 17,2%-os (31), az ORION-10-tanulmányban kardiovaszkuláris betegségben szenvedő egyéneknél 25,6%-os (32), az ORION 11-tanulmányban kardiovaszkuláris betegségben szenvedő, vagy CAD-rizikó-ekvivalens betegekben 18,6%-os Lp(a)-csökkenést észleltek (32). Az ORION-4-tanulmányban 15 000 ember szerepel, és az inclisiran hatását vizsgálják a kardiovaszkuláris események és a stroke csökkenésére olyan egyéneknél, akiknek már volt kardiovaszkuláris betegségük, vagy anamnézisének pozitív perifériás, artériás műtét vonatkozásában (33). Ezek az eredmények arra utalhatnak, hogy a PCSK9-gátló-kezelés monoklonális antitesttel vagy siRNS-sel hatékonyan

csökkentheti az Lp(a)-szintet, és jó kiegészítője lehet egyéb Lp(a) csökkentő terápiáknak.

AZ LDL TERMELŐDÉSÉT GÁTLOK

Mivel az apo(a) fehérje az LDL-részecskékhez kötődve hozza létre az Lp(a)-lipidfrakciót, önkéntelenül felvetődik az a kérdés, hogy az LDL termelődését gátló készítmények hogyan befolyásolják az Lp(a)-szintet. A mipomersen antisense oligonucleotid (ASO) kötődik a mRNS-hez, és meggátolja a fehérjetermelést. A mipomersen az endogén lipidszintézis fő apolipoproteinjének, az apoB100-nak a szintézisét gátolja, így csökken a VLDL-termelés. A VLDL-termelés csökkenése miatt csökken az LDL-képződés. Jelentős LDL-csökkentő, apoB100-, non-HDL- és Lp(a)-csökkentő hatással rendelkezik (34). Négy randomizált, kettős vak, III. fázisú tanulmányban vizsgálták a mipomersen Lp(a)-szintre gyakorolt hatását, amelyre 6 országból 26 klinikai központot vontak be. Négy különböző betegpopuláció: 1) a HoFH-s betegeken (35); 2) a súlyos hypercholesterinaemiás betegeken (36); 3) a heFH-betegek kardiovaszkuláris betegséggel (37); 4. és hypercholesterinaemiás magas kardiovaszkuláris rizikójú betegcsoporton (38). Vizsgálatuk során azt találták, hogy a 200 mg, szubkután alkalmazott mipomersen 26 hétig történő kezelését a betegek jól tolerálták. A hoFH-csoportban 31,8%-kal, a súlyos hypercholesterinaemiás csoportban 39,1%-kal, a hoFH kardiovaszkuláris betegcsoportban 21,1%-kal, a hypercholesterinaemiás magas kardiovaszkuláris betegcsoportban 25,6%-kal csökkent az Lp(a) a kezelés hatására. Az összes betegre vonatkozóan 26,4% csökkenést észleltek (39). Kíváncsiak voltak arra, hogy a mipomersen alkalmazása során hogyan változik a máj apo(a)-mRNS és a plazma-apo(a)-szintje. Azt találták, hogy a mipomersen nem csökkentette egyiknek sem a szintjét. Ennek ellenére a keringő Lp(a) szintje 75%-kal csökkent transzgén humán apoB-t és apo(a)-t expresszáló egerekben (40) (3. ábra). Ami arra utal, hogy az Lp(a)-szint alakulásában fontos szerepe van az újonnan szintetizálódott apoB lipoprotein részecskéknek, amelyekhez kötődve az apo(a) Lp(a)-t hoz létre

3. ÁBRA: AZ APOB100-GÁTLO MIPOMERSEN HATÁSA AZ Lp(a)-SZINTRE (39, 40)



Transzgén egér humán apoB-t és apo(a)-t expresszál

Mipomersen

A keringő Lp(a) 75%-kal csökkent (1)

A máj apo(a)-mRNS-e és a plazma apo(a)-szintje nem csökkent (2)

A mipomersen csökkenti az apoB-szintézist, ami az LDL-képződésnek a meghatározója. A csökkent LDL-részecskeszám a májsejtben, a májsejt felszínén vagy a plazmában csökkenti az Lp(a)-képződését.

Az újonnan szintetizálódott apoB határozta meg az Lp(a)-részecskék képződését.

1. TÁBLÁZAT: A CETP-GÁTLO OBICETRAPIB HATÁSA A LIPIDPARAMÉTEREKRE ÉS -CÉLÉRTÉKEKRE A ROSE-TANULMÁNYBAN 120 BETEG VIZSGÁLATA ALAPJÁN (42, 43, 44)

	5 MG OBICETRAPIB	10 MG OBICETRAPIB	PLACEBO
LDL-C	42%↓	51%↓	7% (p=0,001)
APOB	24%↓	30%↓	3%↓
NON-HDL	39%↓	44%↓	4%↓
Lp(a)	33,8%↓	56,5%↓	VÁLTOZATLAN
TRIGLICERID	11%↓	8%↓	2%↓
HDL	135%↑	165%↑	5%↓
APOA1	45%↑	48%↑	VÁLTOZATLAN
LDL-CÉLÉRTÉK 1,43-1,82 MMOL/L	75%	82,5%	15%
NON-HDL-C-CÉLÉRTÉK (85-100 MG/DL)	82,5%	90%	25%
APOB-CÉLÉRTÉK (65-80 MG/DL)	80%	92,5%	37,5%

(39). A mikroszomatranszfer-protein gátló (MTP) meggátolja a bélben az apoB-48-hoz, a májban az apoB100-hoz a lipidfrakció kötődését, így a bélben nem képződik kilomikron, a májban pedig VLDL. Az MTP-gátló lomitapidot 29 hoFH-betegnek adták 78 hétig. Az átlagos napi dózis 40 mg volt. 15%-os Lp(a)-csökkenést észleltek az 56. héten. Hasonlóan a mipomersenhez, csökken az Lp(a) képződéséhez szükséges LDL-frakció, és így csökken az Lp(a)-szint (41).

CETP-GÁTLOK

A CETP (cholesterylester transfer protein) a HDL-hez kötődve elősegíti a HDL-ből a koleszterin-észter trigliceridben gazdag lipidpartikulára történő jutását, míg a trigliceridben gazdag részecskéről trigliceridet juttat át a HDL-re. Ennek eredményeként megváltoztatja a

lipidek reverz transzportját, és befolyásolhatja az LDL, a VLDL és a kilomikron lebontását. Egy randomizált, kettős vak, placebokontrollált vizsgálatban 1623, kardiovaszkuláris betegségben szenvedő egyént vontak be. Cannon és munkatársai anacetrapib alkalmazása során azt találták, hogy tartós, 38,8%-os Lp(a)-csökkenés jött létre (42). Teramoto és munkatársai anacetrapibot monoterápiában és anacetrapibot statinnal együtt alkalmaztak. Mindkét csoportban az Lp(a)-szint szignifikáns csökkenését észlelték az LDL csökkenése mellett (43). A ROSE-tanulmányba 120 beteget vontak be, és vizsgálták azt, hogy 5 mg és 10 mg obicetrapib hogyan befolyásolja a lipidparamétereket, és azt találták, hogy 5 mg obicetrapib 33,8%-kal, 10 mg 56,5%-kal csökkentette az Lp(a)-szintet (44) (1. táblázat).

2. TÁBLÁZAT: A LIPIDCSÖKKENTŐK HATÁSA AZ Lp(a) SZINTJÉRE (66)

GYÓGYSZEREK	AZ Lp(a)-RA GYAKOROLT HATÁS
STATINOK	JELENTŐS HETEROGENITÁS A STATINGYÓGYSZEREK KÖZÖTT AZ RCT METAANALÍZISÉBEN. A HATÁSOK AZ ATORVASTATIN 13%-OS CSÖKKENÉSÉTŐL (95% CI: 10–15%) A CARDS-VIZSGÁLATBAN (11) A SIMVASTATIN 15%-OS NÖVEKEDÉSÉIG (95% CI: 13–17%) A 4S-VIZSGÁLATBAN TERJEDTEK (12). AZ ADATOK METAANALÍZISE ALAPJÁN NINCS ÁLTALÁNOS HATÁS, AMI A STATINOK HATÁSÁNAK BIZONYTALANSÁGÁHOZ VEZET (67).
EZETIMIB	AZ RCT-K METAANALÍZISÉBEN NINCS SZIGNIFIKÁNS HATÁS (17).
NIACIN	22,9%-KAL CSÖKKENT (95% CI: 18,5–22,9%) AZ RCT-K METAANALÍZISÉBEN (45). A HATÁS NEM VOLT DÓZISFÜGGŐ.
FIBRÁTOK	AZ RCT-K METAANALÍZISÉBEN NINCS SZIGNIFIKÁNS HATÁS (68).
BEMPEDONSAV	A II. FÁZISÚ VIZSGÁLATBAN NINCS SZIGNIFIKÁNS HATÁS AZ Lp(a)-RA (69).
PCSK9-GÁTLÓ MONOKLONÁLIS ANTITESTEK	A MEDIÁN Lp(a)-CSÖKKENÉS EVOLOCUMABBAL 26,9% VOLT A FOURIER-VIZSGÁLATBAN (5). A MEDIÁN CSÖKKENÉS ALIROCUMABBAL 25,6% VOLT A III. FÁZISÚ VIZSGÁLATI ADATOK ÖSSZESÍTÉSÉBEN (70). EZT AZ ÖSSZEVONT ELEMZÉS MEGERŐSÍTETTE (71).
INCLISIRAN	18,6%-OS CSÖKKENÉS A KIINDULÁSI ÉRTÉKHEZ KÉPEST A III. FÁZISÚ ORION-11-VIZSGÁLATBAN (72).
MIPOMERSEN	A MEDIÁN Lp(a)-CSÖKKENÉS AZ ÖSSZEVONT III. FÁZISÚ VIZSGÁLATOKBAN 26,4% VOLT (39).
CETP-INHIBITOROK	AZ EVACETRAPIB AKÁR 40%-KAL CSÖKKENTETTE AZ Lp(a)-T EGY II. FÁZISÚ VIZSGÁLATBAN (73). AZ ANACETRAPIB 34,1%-KAL CSÖKKENTETTE AZ Lp(a)-T EGY KIS II. FÁZISÚ VIZSGÁLATBAN (74). AZ 5 MG OBICETRAPIB 33,8%-OS, A 10 MG 56,5%-OS Lp(a)-CSÖKKENÉST OKOZOTT (44).
Lp(a)-CSÖKKENTŐ ASO siRNS	A PELACARSEN 20 MG/HÉT ADAGJA 80%-OS, A 60 MG/HÓ ADAG 72%-OS Lp(a)-CSÖKKENÉST OKOZOTT (61). AZ OLPASIRAN 10 MG/12 HÉT DÓZISBAN 70,5%-OS, 75 MG/12 HÉT DÓZISBAN 97,4%-OS, 225 MG/12 HÉT DÓZISBAN 101,1%-OS, 225 MG/24 HÉT DÓZISBAN 100,5%-OS Lp(a)-CSÖKKENÉST OKOZOTT (63). AZ SLA340 KÖZEPES DÓZIS/6 HÓNAP 86–95%-OS, A NAGY DÓZIS/6 HÓNAP 98%-OS Lp(a)-CSÖKKENÉST EREDMÉNYEZETT (62).

ACIDUM NIKOTINIKUM

Az acidum nikotinikum az egyik leg-
régebben használt lipidcsökkentő
gyógyszer, amelyről igazolták azt,
hogy csökkenti az Lp(a)-szintet. 14
randomizált, placebokontrollált tanul-
mányban 9013 egyén adatát ele-
mezték, azt találták, hogy a napi
2 g niacin 20–30%-os Lp(a)-csökkentő
hatást fejtett ki (45). Az AIM-HIGH
randomizált, kontrollált tanulmányban
a lipidszintváltozások mellett nézték a
klinikai végpontokat is. Azt találták,
hogy az Lp(a)-szint a 3. évre csak mér-
sékeltlen csökkent a niacin + simva-
statin + ezetimib csoportban. A mér-
sékelt hatás hátterében az is lehetett,
hogy a statin a már korábban említett
módon növelte az apo(a)-szintet, és

ezért kisebb volt az Lp(a)-szintre kifej-
tett hatás, mint a niacin-monoterápia
esetén. Az EAS nikotin-acidot aján-
lott a kívánatos kisebb mint 50 mg/
dl Lp(a)-szint elérésére a közepes és
magas kardiovaszkuláris rizikóval ren-
delkező betegeknél, 11 niacin tanul-
mány metaanalízise alapján (46).

ASZPIRIN

Az Lp(a) a plazminogénnel 90%-os
hasonlóságot mutat, kötődik a plaz-
minogénreceptorhoz, ezáltal gátolja a
plazminogén-plazmin átalakulást, és
fokozza a plazminogénaktivátor inhi-
bitor-1 termelődését. Ez a hatás fokoz-
hatja a trombóziskészséget. 70, koro-
náriabetegségben vagy agyi infark-
tusban szenvedő betegnél Japánban

a betegeket 2 csoportba osztották. Az
egyik csoportban az Lp(a) nagyobb
volt, mint 300 mg/l, a másikban
kisebb, mint 300 mg/l. Napi 81 mg
aszpirint kaptak a betegek. A vizsgá-
latuk alapján a magasabb kiindulási
Lp(a)-szinttel rendelkező csoportban
80%-kal csökkent az Lp(a)-szint, míg
az alacsonyabb szint esetén szignifi-
kánisan nem változott (47). A nagyobb
molekulasúlyú apo(a)-izoformok hosz-
szabb ideig tartózkodnak az endoplaz-
matikus retikulumban az apo(a)-pre-
kurzor megfelelő struktúrájának és
glükozilációjának kialakításához.
Ennek az apo(a)-izoformnak a lebontá-
sa nagyobb az érési folyamat során,
amely alacsonyabb szekréciós rátát
eredményez. A kis izoformfehérje érési
folyamata jóval gyorsabb, és a szekré-
ciós rátája is nagyobb (48). Vizsgálták
azt, hogy az aszpirin hogyan képes
csökkenteni az Lp(a)-szintet. Humán
májsejtkultúrán a 0,05–5 mmol/l
aszpirin gátolta az apo(a)-mRNS exp-
resszióját és a transzkripció aktivitását.
HepG2 hepatocytasejteken, amelyek
apo(a)-gén-promótert tartalmaztak, a
nátrium-szalicilát nem gátolta a cik-
looxigenáz-1-et, gátolta az apo(a)-
gén transzkripció aktivitását. A cik-
looxigenáz-1-gátló indometacin nem
hatott az apo(a)-gén transzkripció
aktivására (49, 50). Az apo(a)-gén
számos kötőhelyet tartalmaz a külön-
böző transzkripció faktorok számára
a promoterrégióban: NF-κB (nuclear
factor kappa-light-chain-enhancer of
activated B cells), aktivátor protein-1
(AP1), nukleáris faktor IL-6 (NF-IL6). Az
aszpirin és a nátrium-szalicilát gátolta
az NF-κB- és az AP1-aktivációt, ezáltal
az apo(a)-gén transzkripcióját (50).

PAJZSMIRIGYHORMONOK

A pajzsmirigyhormonok az anyag-
csere fokozásán keresztül és a lipi-
danyagcserében fontos szerepet ját-
szó enzimek befolyásolásával előse-
gítik a lipolízist, fokozzák a reverz
koleszterintranszportot, növelik a
HDL-t, az LDL-receptorok termelődé-
sét. Szubklinikus hypothyreosisban az
Lp(a)-szint növekedése figyelhető meg
(51). Az eprotirome pajzsmirigyhor-
mon a béta-1 izoform receptorához
kötődve stimulálja azt, és 40%-kal
csökkentette az Lp(a)-szintet (52). A
tartós adagolás mellett jelentkező
toxicitás miatt a gyógyszert kivonták a

forgalomból. Egy másik készítmény, a sobetirome jelentős mértékű LDL-C-csökkentő és 20–40%-os Lp(a)-csökkentő hatást fejtett ki cynomolgus majmokban (53).

LIPIDAFEREZIS

Ha a korábban alkalmazott gyógyszerrel nem tudjuk elérni a megfelelő lipidcélértékeket, az LDL-aferezist alkalmazzuk. 1975-ben Thompson és munkatársai hoFH-s betegeken plazmacserével történt LDL-C-szint-csökkentésről számoltak be (54). 1980-ban Németországban és Japánban kezdtek el kiterjedten alkalmazni a lipidaferézist (LA). Jelenleg a magas Lp(a) Németországban indikálja a lipidaferézist. Nemrég az USA-ban a magas LDL- és Lp(a)-szinttel rendelkező betegeknél szintén elfogadták a lipidaferézis kezelést. 2018-ban 3737 beteget kezeltek LA-val Németországban. 2131 betegnek volt izolált Lp(a)-szint-emelkedése (55), lipidaferézis után az Lp(a) koncentrációja rendszerint 60%-kal, néha 90%-kal csökkent (56). Az USA-ban 14, kardiovaszkuláris betegségben szenvedő, magas Lp(a)-szinttel és közel normális LDL-C-szinttel rendelkező betegeket vizsgáltak. Nézték az Lp(a)-csökkentés hatását a major kardiovaszkuláris eseményekre. Azt találták, hogy a lipidaferézis után az LDL-C 64%-kal, az Lp(a)-szint 63%-kal csökkent, a major kardiovaszkuláris események 48 hónap alatt pedig 94%-kal csökkentek (57). Korábbi vizsgálatok azt mutatták, hogy 1 mmol/l LDL-C-csökkenés a kardiovaszkuláris események 22%-os csökkenését eredményezték. 101,5 mg/dl Lp(a)-csökkenés hasonló eredményre vezet (58). A MultiSELECT-tanulmányban vizsgálták azt, hogy a lipidaferézis Lp(a)-csökkentő hatása hogyan befolyásolta a kardiovaszkuláris kimenetelt. 1000, 18–70 év közötti beteget vontak be a tanulmányba. 2 évig követték a betegeket, és legalább 60 primérvégpont-eseményig folytatják a tanulmányt. A betegek Lp(a)-szintje nagyobb, mint 60 mg/dl, és az LDL-C 2,6–3,39 mmol/l között volt. A tanulmányt 2022 decemberében fejezték be. Ennek eredményei további bizonyítékot szolgáltathatnak a lipidaferézissel történő Lp(a)-csökkentés

kardiovaszkuláris kimenetelre gyakorolt hatását illetően (59). Vizsgálták az első LA előtti Lp(a)-értéket, majd a lipidaferéziseket követő lipidaferézis előtti értéket, a lipidaferézis utáni értéket és a lipidaferézisek közötti intervallumok átlagértékét. Ez alapján a lipidaferézisek előtti érték 27,3%-kal, a lipidaferézis utáni Lp(a)-szint 82,1%-kal, és az egyes lipidaferézisek közötti átlagérték 50%-kal csökkent. Ez is arra utal, hogy az Lp(a)-csökkentés terén igen hatékony terápiás lehetőségéről van szó (60).

Az FDA a magas Lp(a)-szinttel rendelkezőknél elfogadta a lipidaferézist mint terápiás lehetőséget, tekintettel arra, hogy a korábbi vizsgálatok azt mutatták, hogy 60–75%-kal csökkenti az Lp(a)-szintet, és 60–81%-kal csökkenti a major kardiovaszkuláris eseményeket. Nugent és munkatársai 60 beteget kezeltek 2 hetente aferezissel a magas Lp(a)-szintjük miatt, akiknek az LDL-szintje közel normális értéken volt. Négy évig követték a betegeket, és azt találták, hogy az Lp(a)-szint 73%-kal csökkent, az LDL-C-szint 70%-kal, a kardiovaszkuláris események pedig 94%-kal csökkentek. Az ő eredményeik is megerősítik azt, hogy az LDL-től független Lp(a)-csökkentés további kardiovaszkuláris rizikócsökkenést eredményezhet. A lipidaferézis költséges, speciális személyzetet igényel, és a betegnek is folyamatos terhelést jelent azáltal, hogy kéthetente meg kell jelenni a központban. Éppen ezért keresik azokat a gyógyszeres lehetőségeket, amelyekkel lipidaferézisnél hatékonyabb, vagy legalább ugyanolyan hatékony Lp(a)-csökkenést lehet elérni.

APO(a)1-CSÖKKENTŐ ASO ÉS SIRNS

Ennek eredményeként fejlesztették ki az antisense oligonucleotidot (ASO), amely acetil-galaktózamin-csoportot tartalmaz, és aszialoglikoprotein-receptorokhoz kötődik a májsejtek felszínén. Ez jelentős mértékben fokozza a specificitását, és csökkenti a mellékhatást. A sejtbe kerülve az ASO meggátolja az mRNS-ből az apo(a) fehérje képződését. Ennek eredményeként mintegy 80%-os apo(a)-csökkenést hoz létre. Ennek egyik reprezentánsa

a pelacarsen, 20 mg-ot alkalmazva hetente 80%-os Lp(a)-csökkenést, 60 mg-ot alkalmazva havonta 72% Lp(a)-csökkenést értek el kardiovaszkuláris betegségben szenvedő, 60 mg/dl-nél nagyobb Lp(a)-értékkel rendelkező egyéneknél. A pelacarsen dózisfüggő módon csökkentette az Lp(a)-szintet. Ezenkívül az apoB100 oxidált foszfolipidje és az apo(a) oxidált foszfolipidszintje is szignifikánsan csökkent a placebohoz képest. A kezelés során nem észleltek súlyos mellékhatást (61). A III. fázisú HORIZON-tanulmányban a kardiovaszkuláris kimenetelt vizsgálják az Lp(a)-csökkenésre. 80 mg pelacarsent alkalmaznak havonta, és a placebohoz viszonyítják a hatását. A tanulmány tervezett időtartama 4 év, vagy addig folytatják, amíg 993 kardiovaszkuláris eseményt el nem érnek. A tanulmány alatt a betegek mindvégig folytatják az optimális LDL-C-csökkentő terápiát (60). Az SLN360 (siRNS) alkalmazásával 32 beteget vizsgáltak. A betegek átlagéletkora 50±13,5 év volt. 53%-uk nő beteg volt. 8 beteg placebokezelésben, 4×6 beteg pedig szubkután injekciós kezelésben részesült, amely során négy különböző dózisban alkalmazták (30, 100, 300, 600 mg) az SLN360 siRNS-t. 150 napig követték az Lp(a)-szint változását. 30 mg-os dózis mellett 40%-os, 100 mg mellett 86%-os, 300 mg mellett 96%-os, 600 mg mellett 98%-os Lp(a)-csökkenést hozott létre (62).

A másik siRNS-technológiát használó terápiás lehetőséget az olpasiran biztosítja. Az OCEAN-DOSE-tanulmányban, amely randomizált, multicentrikus, kettős vak, placebo-kontrollos tanulmány, 281 18–80 év közötti, kardiovaszkuláris betegségben szenvedő egyént vontak be, akiknek az átlagéletkoruk 61,9 év volt. A betegek 32%-a nő volt. 88,3%-a statinterápiában részesült, és 61,2%-uk nagy intenzitású statinterápiát kapott. 52%-uk ezetimibet is kapott, 23,1%-uk PCSK9-gátló kezelésben részesült. A medián Lp(a) 260 μmol/l volt. A kezelést 48 hétig folytatták. Az első napon, a 12. héten, a 24. héten és a 36. héten kapták meg a szubkután injekciót. A placebohoz hasonlították az Lp(a)-értékeket. 10 mg olpasiran 12 hetes intervallumban történő alkalmazásakor 70,5%-os, 75 mg esetén

97,4%-os, 225 mg esetén 101%-os és 225 mg olpasiran 24 hetes intervallumban történő alkalmazása is 100,5%-os Lp(a)-csökkenést eredményezett a placebocsoporthoz képest. Ez arra utal, hogy a siRNS-terápiát ritkábban alkalmazva is hatékony Lp(a)-csökkenést lehet elérni (63).

A jelenleg folyó APOLLO-tanulmány bizonyítékot szolgáltat arra, hogy a magas Lp(a)-szinttel rendelkező betegeknél az olpasiran hatására hogyan változnak a kardiovaszkuláris szövődmények (64).

Egy másik gyógyszerceg által kifejlesztett siRNS LY 3819469-cel folyik a vizsgálat. A vizsgálatba 254, 40 év feletti beteg bevonását tervezik, akiknek Lp(a)-szintje 175 nmol/l (70 mg/dl) felett van. Vizsgálják a kiindulási Lp(a)-szintre gyakorolt hatást és a mellékhatásokat. Ezen vizsgálat eredményei 2024-re várhatók (65).

ÖSSZEFOGLALÓ

Összefoglalva, most már számos lehetőségünk van az Lp(a) csökkenésére (2. táblázat). A statinok mérésükkel emelhetik az Lp(a)-szintet, vagy neutrálisak. Az ezetimibnek nincs jelentős hatása az Lp(a)-szintre. A niacin körülbelül 22,9%-os csökkenést eredményez. A fibrátok és a bempedonsav az eddigi vizsgálatok alapján nem fejt ki jelentős hatást az Lp(a)-szintekre. A PCSK9-et gátlók jelentősebb Lp(a)-csökkenést eredményeznek, a monoklonális antitestek 26–27%-kal csökkentik az Lp(a)-szintet, az siRNS inclisiran 18,6%-kal. Az apoB100-gátló mipomersen 26,4%-kal, a CETP-gátlók közül az evacetrapib 40%-kal, az anacetrapib 31,4%-kal, az obicetrapib 10 mg-os dózisa 56,5%-kal csökkenti az Lp(a)-szintet. A leghatékonyabb

Lp(a)-csökkentők az apo(a) fehérje szintézisét transzlációs szinten gátló antisense oligonukleotidok és siRNS-ek. A pelacarsen és az olpasiran több mint 80%-kal, illetve nagyobb dózisban 100%-kal képesek csökkenteni az Lp(a)-szintet. Ezek a terápiás lehetőségek a betegek jelentős részénél a jövőben biztosíthatják azt, hogy elérjék a kívánt Lp(a)-értékeket. Kiválthatják a korábban erre a célra alkalmazott lipidaferezist, vagy lipidaferezissel kombinálva biztosíthatják a megfelelő Lp(a)-szintet a szérumban, és így megelőzhetik a korai kardiovaszkuláris betegségeket és az aortaszűkület kialakulását.



IRODALOM

A teljes irodalom elérhető a QR-kód beolvasásával és a metabolizmusonline.hu oldalon.

IRODALOM

- Berg K. A New Serum Type System In Man – The LP System. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963; 59: 369–382.
- Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and risk of myocardial infarction in the general population: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 2008; 117: 176–184.
- Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, et al., Collaboration ERF. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009; 302: 412–423.
- Khera AV, Everett BM, Caulfield MP, Hantash FM, Wohlgemuth J, Ridker PM, Mora S. Lipoprotein(a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *Circulation* 2014; 129: 635–642.
- O'Donoghue M, Giugliano R, Keech A, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition and cardiovascular risk: insights from the Fourier trial. *Arteriosclerosis* 2018; 275: e9–e10.
- Gurdasani D, Sjouke B, Tsimikas S, et al. Lipoprotein(a) and risk of coronary, cerebrovascular, and peripheral artery disease: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 3058–3065.
- Peeters FECM, Meex SJR, Dweck MR, et al. Calcific aortic valve stenosis: hard disease in the heart: A biomolecular approach towards diagnosis and treatment. *Eur Heart J* 2018; 39: 2618–2624.
- Schnitzler JG, Ali L, Groenen AG, Kaiser Y, Kroon J. Lipoprotein(a) as Orchestrator of Calcific Aortic Valve Stenosis. *Biomolecules* 2019; 9(12): 760.
- István K. Új szemlélet az emelkedett Lp(a) kezelésében. *Metabolizmus*. 2022; 20(5): 165–169.
- Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG. Consensus and guidelines on lipoprotein(a) – seeing the forest through the trees. *Curr Opin Lipidol* 2022; 33: 342–352.