

HARANGI MARIANN DR., ZSÍROS NOÉMI DR., PARAGH GYÖRGY DR.

Debreceni Egyetem Általános Orvosi Kar, Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen

# DYSLIPIDAEMIÁK KEZELÉSE: ÚJ LIPIDCSÖKKENTŐ SZEREK

A STATINOKKAL TÖRTÉNŐ LOW-DENSITY LIPOPROTEIN KOLESZTERINSZINT CSÖKKENTÉS ALAPVETŐ FONTOSÁGÁ A DYSLIPIDAEMIÁS BETEGEK KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZATÁNAK MÉRSÉKLÉSÉBEN. A FIBRÁTOkat, EPESAVKÖTŐket, A NIACINT ÉS AZ EZETIMIBET AKÁR MONOTERÁPIÁBAN, AKÁR STATINKEZELÉSEL KOMBINÁLVA UGYANCSAK SZÉLESKÖRŰEN ALKALMAZZÁK. NEMRÉG EURÓPÁBAN IS BEVEZETÉSRE KERÜLTEK ÚJ LIPIDCSÖKKENTŐ SZEREK: AZ APOB SZINTÉZIS GÁTLÓ MIPOMERSEN, A MIKROSZOMÁLIS TRIGLICERID TRANSZFER FEHÉRJE GÁTLÓ LOMITAPID ÉS A PROPROTEIN KONVERTÁZ SZUBTILIZIN KEXIN 9 ELLENES MONOKLONÁLIS ANTITESTEK. A SZERZŐK ÁTTEKINTIK EZEN ÚJ SZEREK HATÁSMECHANIZMUSÁT, HATÉKONYSÁGÁT ÉS INDIKÁCIÓIT.

**Kulcsszavak:** dyslipidaemia, statin, proprotein konvertáz szubtilizin kexin 9 gátló, apoB szintézis gátló, mikroszomális triglicerid transzfer fehérje gátló

**TREATMENT OF DYSLIPIDEMIAS – NOVEL LIPID LOWERING AGENTS.** REDUCTION OF LOW-DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL USING STATINS, IS FOUNDATIONAL THERAPY TO REDUCE CARDIOVASCULAR DISEASE RISK IN DYSLIPIDEMIAS. FIBRATES, BILE ACID SEQUESTRANTS, NIACIN AND EZETIMIBE ARE ALSO WIDELY USED AS MONOTHERAPY OR IN COMBINATION WITH STATINS. RECENTLY, NOVEL LIPID LOWERING AGENTS HAVE BEEN APPROVED ALSO IN EUROPE INCLUDING APOB SYNTHESIS INHIBITOR MIPOMERSEN, THE ORAL MICROSOMAL TRIGLYCERIDE TRANSFER PROTEIN INHIBITOR LOMITAPIDE AND MONOCLONAL ANTIBODIES AGAINST PROPROTEIN CONVERTASE SUBTILISIN KEXIN TYPE 9. THE AUTHORS SUMMARIZE THE MECHANISM OF ACTION, EFFICACY AND INDICATIONS OF THESE NEW LIPID LOWERING AGENTS.

**Keywords:** dyslipidemia, statin, proprotein convertase subtilisin kexin type 9 inhibitor, apoB synthesis inhibitor, microsomal triglyceride transfer protein inhibitor

A kardiovaszkuláris megbetegedések jelenleg is vezető haláloknak számítanak hazánkban. A kockázati tényezők közül kiemelten fontos a dyslipidaemia, ezen belül a magas összkoleszterinszint és low-density lipoprotein (LDL)-koleszterinszint hatékony kezelése (1). Az 1980-as években bevezetésre került statinok kétségtelenül áttörést jelentettek az LDL-koleszterinszint csökkentésében (2). Nagy betegszámú, multicentrikus vizsgálatok sora bizonyította a statinok hatékonyságát nemcsak a lipidszintek, de a kardiovaszkuláris megbetegedések előfordulásának és halálzásának csökkentésében is (3–6). A nem statin lipidcsökkentők közül az epesavkötők (7), a

niacin (8) és a fibrátok (9) monoterápiában bizonyították kedvező hatásukat a kardiovaszkuláris kockázatcsökkentésben, de statinkezeléssel kombinálva csak a koleszterinfelszívódás-gátló ezetimibbel értek el további szignifikáns kockázatcsökkenést (10). Mivel a betegek egy jelentős részében még a fenti lipidcsökkentő szerek kombinált adásával sem érték el az ajánlott lipid-céltételeket, felmerült az igény új, az eddiginél hatékonyabb lipidcsökkentő szerek alkalmazására. Különösen az igen nagy kardiovaszkuláris kockázatú betegek, köztük a major vaszkuláris eseményen átesettek, a familiáris hypercholesterinaemiában szenvedők és a statin-intoleráns betegek esetén vált szükség-

gessé további lipidcsökkentő szerek bevezetése. Az intenzív kutatások és gyógyszeripari fejlesztések eredményeként az utóbbi években új, az eddigiektől gyökeresen eltérő hatásmechanizmusú, igen hatékony lipidcsökkentő szerek kerültek bevezetésre az Egyesült Államokban és Európában is.

## APOLIPOPROTEIN B SZINTÉZIS GÁTLÁS

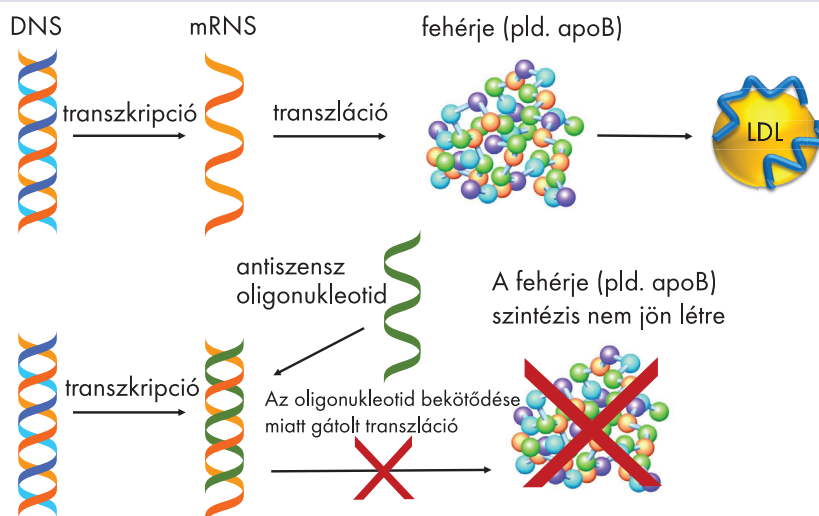
Az apolipoprotein B100 (apoB) az LDL és very-low density lipoprotein (VLDL) partikulum fő apolipoproteinje, egyben az LDL-receptor ligandja. A fehérje translációja során az apoB mRNS-éhez kötődő ún. antiszensz oligonuk-

leotid segítségével meggátolható a fehérje szintézise, ezáltal jelentősen csökkenthető az LDL-koleszterin szintje. A mipomersen apoB-hez kötődve szubsztátot képez az RN-áz H1 számára, így az apoB mRNS lebontásra kerül (1. ábra) (11). A mipomersen (Kynamro®) egy szubkután injekció formájában adagolható apoB szintézis gátló, 20 nukleotidból álló szintetikus oligonukleotid, amely körülbelül 25%-kal képes csökkenteni homozigóta familiáris hypercholesterinaemiás betegekben az LDL-koleszterin szintjét (12, 13). A mipomersent jelenleg egyedül ebben az indikációban engedélyezték az Egyesült Államokban, heti egyszeri 200 mg dózisban. A gyógyszer melléhatásai közül kiemelendő a beadás helyén gyakran kialakuló bőrpír, duzzanat és fájdalom, az influenzaszerű felső légúti tünetek, a hányinger, a fejfájás és a májenzim-szintek emelkedése (14, 15).

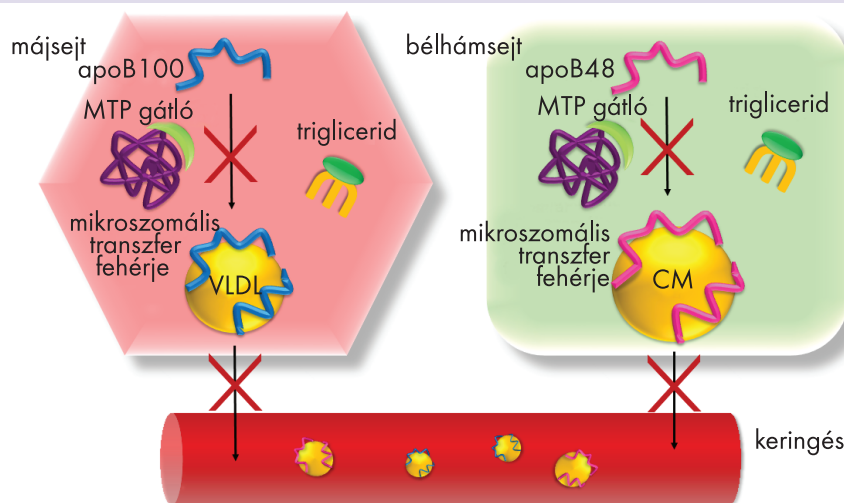
### MIKROSZOMÁLIS TRIGLICERID TRANSZFER FEHÉRJE GÁTLÁS

A mikroszomális triglicerid transzfer enzim (MTP) felelős a májsejtekben az apoB-re történő triglicerid transzportjért, ezáltal a VLDL szintézisében fontos szerepet játszik. Mivel a keringésben a triglicerid hidrolízisével LDL képződik, a VLDL szintézis mértéke megszabja az LDL-szintet is. Ugyanakkor a bélhámsejtekben az MTP a chylomicron képződésében is kulcsszereplő, itt az apolipoprotein B48-hoz történő triglicerid kötésért felelős (2. ábra) (16). Az MTP-gátló lomitapid (Juxtapid®) kapszula formájában adagolható napi 5-60 mg dózistartományban, jelenleg az egyetlen indikáció ebben az esetben is a familiáris hypercholesterinaemia súlyos, homozigóta formája (17). Ezekben a betegekben akár 40-50%-kal képes csökkenteni az LDL-koleszterin szintjét. Emellett a VLDL és chylomicron szintézis gátlása miatt a trigliceridet is jelentősen, akár 65%-kal csökkenti, míg a high-density lipoprotein (HDL)-koleszterinszintet mérsékelten emeli. Így a jövőben a lehetséges indikációk közé tarthatnak a súlyos hypertriglyceridaemiák is (18). Melléhatásai közül megemlítendő a hányinger, a hányás, a hasi fájdalom, az emésztési zavarok, a májenzim-szintek emelkedése, valamint a májsejtek in-

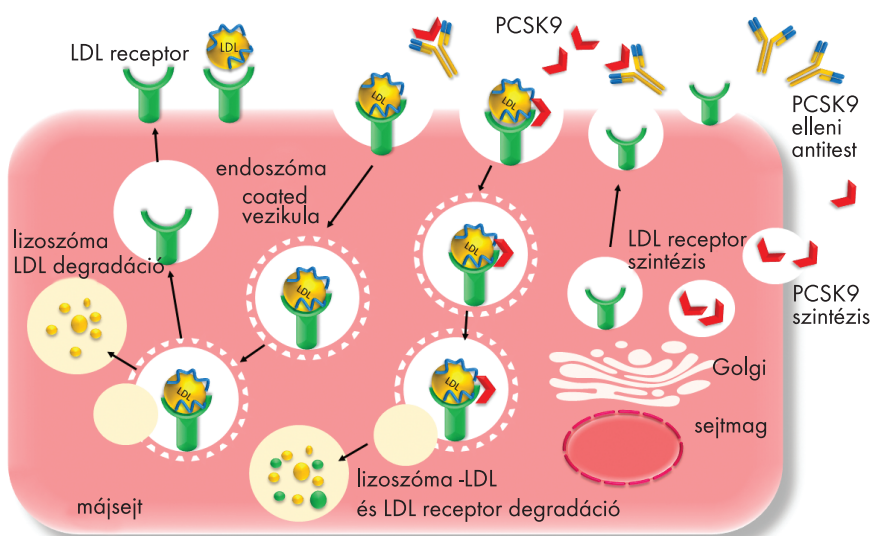
1. ÁBRA: AZ ANTISZENZS OLIGONTUKLEOTIDOK, PÉLDÁUL AZ APOB SZINTÉZIS GÁTLÓK HATÁSMECHANIZMUSA



2. ÁBRA: A MIKROSZOMÁLIS TRANSZFER PROTEIN GÁTLÓK HATÁSMECHANIZMUSA



3. ÁBRA: A PCSK9-GÁTLÓ MONOKLONÁLIS ANTITESTEK HATÁSMECHANIZMUSA



tracelluláris trigliceridszint emelkedése miatt zsírmáj, súlyosabb esetben májelégtelenség kialakulása. A chylomic-

ron szintézis csökkenése miatt számolni kell a zsírban oldódó vitaminok csökkent felszívódásával is (17).

## PROPROTEIN KONVERTÁZ SZUBTILIZIN KEXIN-9 GÁTLÁS

A proprotein konvertáz szubtilizin kexin-9 (PCSK9) fehérje szerepének felismerése az LDL részecske metabolizmusában egy új terápiás támadáspont felfedezéséhez vezetett. A PCSK9 egy szerin proteáz, amelynek kötődése a májsejtek felszínén az LDL-LDL-receptor komplexhez az internalizációt követően nem csak az LDL részecske, hanem egyúttal a receptor fehérje lizoszomális lebontásához is vezet, lehetetlenné válik a receptor recirkulációja a sejtfelszínre, így csökken a májsejtek felszínén az LDL-receptorok száma, amely a keringő LDL-koleszterin szintjének emelkedését eredményezi. A PCSK9 fehérje kötődésének gátlása az LDL-LDL-receptor komplexhez, emeli a sejtfelszíni receptor számot, mivel megakadályozza a receptor fehérje lizoszomális lebontását, lehetővé téve annak sejtfelszínre történő recirkulációját, ezáltal jelentősen csökkentve a keringő LDL-szintet (3. ábra) (19). A PCSK9 gátlás egyik módja a fehérje ellen termelt monoklonális antitestek szubkután injekció formájában történő adása. A monoklonális antitest terápia elterjedt a hematológia, onkológia és a reumatológia területén, de a lipidcsökkentő kezelésben alkalmazásuk forradalmian újszerű. Jelenleg két teljesen humán monoklonális antitest: az immunglobulin G2 izotípusú evolocumab (Repatha®) és az immunglobulin G1 izotípusú alirocumab (Praluent®) alkalmazása engedélyezett, három lehetséges indikációs körben:

- igen nagy kardiovaszkuláris kockázatú betegeknek, akiknél a hagyományos, maximális dózisban adott koleszterincsökkentő kezeléssel nem érhető el az LDL-koleszterin célérték,
  - homozigóta (csak az evolocumab) és heterozigóta familiáris hypercholesterinaemiában, amennyiben a hagyományos, maximális dózisban adott koleszterincsökkentő kezeléssel nem érhető el az LDL-koleszterin célérték, valamint
  - statin-intoleráns betegekben, célérték feletti LDL-koleszterinszint esetén.
- Mindkét szer szubkután injekció formájában adagolható, kéthetenkénti vagy havonkénti gyakorisággal. Az

LDL-koleszterin szintjét homozigóta familiáris hypercholesterinaemiában kb. 32%-kal (20, 21), míg egyéb indikációkban kb. 50-70%-kal képes csökkenteni (22). Megemlítendő, hogy a PCSK9-gátlók az LDL-koleszterin mellett szignifikáns mértékben, kb. 30-40%-kal csökkentik az önálló kockázati tényezőként ismert lipoprotein(a) (Lp(a)) szintjét is. Mindkét bevezetett monoklonális antitest készítmény teljesen humán, így immunogenitásuk csekély, alkalmazásuk biztonságos. A mellékhatások az apoB szintézis gátlókhoz képest kevésbé gyakoriak, megemlítendő a helyi bőrreakció a beadás területén (bőrpír, duzzanat), az izomfájdalom, izomgyengeség, ízületi fájdalom, hátfájás, hányinger, bőrkivetés, nasopharyngitis, és a felső légúti fertőzés előfordulása (23, 24). A kardiovaszkuláris végpontokra gyakorolt hatásukat nagybetegszámú tanulmányokban jelenleg még vizsgálják (ODYSSEY-LONGTERM- és OSLER-vizsgálat), de az interim analízisek alapján mindkét szer szignifikáns mértékben csökkenti a szív- és érrendszeri megbetegedések kialakulásának kockázatát (25, 26). Az első vizsgálat lezárása 2017-re várható. További PCSK9-gátló monoklonális antitestek állnak bevezetés előtt, köztük a humanizált bococizumab (27). Emellett folyamatban van néhány ún. silencing RNS (siRNS), antiszensz oligonukleotid, és egyéb, PCSK9-gátló hatást kifejtő kismolekulák fejlesztése (28).

## TOVÁBBI ÚJ LEHETŐSÉGEK

Bár az említett új lipidcsökkentő szerek, különösen a PCSK9-gátlók megoldást jelenthetnek számos dyslipidaemiás beteg esetén, a magas kezelési költség és az indikációs korlátok miatt további lipidcsökkentő szerek kifejlesztése és klinikai tesztelése várható. Említést érdemelnek a koleszterin észter transzfer fehérje gátlók újabb generációi, köztük az anacetrapib, amely elsősorban a HDL-koleszterin emelésén keresztül csökkentheti a kardiovaszkuláris kockázatot (29), valamint az ún. thyroid-mimetikumok, amelyek a kardiális hatások nélkül, a metabolikus hatások megtartása mellett hivatottak csökkenteni a koleszterinszintet, például az eprotirome (30). Az autológ apolipoprotein A1 (ApoA1) vagy ApoA1-mimetikumok adásával a HDL-szint emelése és funkciójának javítása (31), a peroxiszóma proliferátor aktivált receptor (PPAR) alfa és/vagy gamma agonisták adásával elsősorban a trigliceridszint csökkentése érhető el (32).

Megemlítendő továbbá a lipoprotein lipáz deficienciában már bevezetett génterápiás eljárás, amelynek során virális vektorral lipoprotein lipáz gént juttatnak be intramuszkulárisan, igen jó hatékonysággal. A vektor elleni immunválasz kivédése miatt azonban immunszuppresszív kezelés szükséges a beadást követő néhány hétben. Az Egyesült Államokban és Európában is elérhető az alipogene tiparvec

1. TÁBLÁZAT: A FORGALOMBAN LÉVŐ ÚJ TÍPUSÚ LIPIDCSÖKKENTŐ SZEREK LEGFONTOSABB JELLEMZŐI

	APOB SZINTÉZIS GÁTLÓ	MTP-GÁTLÓ	PCSK9-GÁTLÓ
TÍPUSA	ANTISZENZS OLGONUKLEOTID	KISMOLEKULA	MONOKLONÁLIS ANTITEST
BEADÁS MÓDJA	SZUBKUTÁN INJEKCIÓ	KAPSZULA	SZUBKUTÁN INJEKCIÓ
LDL-C CSÖKKENTŐ HATÉKONYSÁGA	↓ 25%*	↓ 40-50%*	↓ 50-70%
INDIKÁCIÓJA	→ HOMOZIGÓTA FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIA*	→ HOMOZIGÓTA FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIA*	→ HOMOZIGÓTA (EVOLOCUMAB) ÉS HETEROZIGÓTA FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIA → STATININTOLERANCIA → IGEN NAGY KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZAT
LEGGYAKORIBB MELLÉKHATÁSOK	→ HELYI BŐRREAKCIÓ (GYAKORI) → INFLUENZASZERŰ TÜNETEK → MÁJENZIM-EMELKEDÉS	→ GASZTROINTESZTINÁLIS TÜNETEK → ZSÍRMÁJ → ZSÍRBAN OLDÓDÓ VITAMINOK HIÁNYA	→ HELYI BŐRREAKCIÓ (RITKA) → IZOMFÁJDALOM, IZOMGYENGESÉG → NASOPHARYNGITIS → FELSŐ LÉGÚTI FERTŐZÉS

(Gylbera®) ebben a szerencsére ritka, de súlyos lipidanyagcsere-rendellenességben (33).

Bár az össz- és LDL-koleszterinszint csökkentésében továbbra is a statinok, valamint a statinok és a hagyományos lipidcsökkentők kombinációi

jelentik a terápia alapját, súlyos familiáris esetekben, statin-intoleranciás betegeknél, és igen nagy kardiovaszkuláris kockázat esetén, ha a lipidcélértékek a hagyományos lipidcsökkentőkkel nem érhetők el, az új lipidcsökkentő szerek alkalmazása meg-

oldást nyújthat, elősegítve e betegek kardiovaszkuláris kockázatának csökkentését (1. táblázat). Ugyanakkor e szerekkel még nincs hosszú távú terápiás tapasztalat, így alkalmazásuk körülményét, szoros követést igényel.

## IRODALOM

- D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117: 743–753.
- Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res* 1992; 33: 1569–1582.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615–1622.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425–1435.
- Brensike JF, Levy RI, Kelsey SF, et al. Effects of therapy with cholestyramine on progression of coronary arteriosclerosis: results of the NHLBI Type II Coronary Intervention Study. *Circulation* 1984; 69: 313–324.
- Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1245–55.
- Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237–1245.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–2397.
- Crooke RM, Graham MJ, Lemonidis KM, et al. An apolipoprotein B antisense oligonucleotide lowers LDL cholesterol in hyperlipidemic mice without causing hepatic steatosis. *J Lipid Res* 2005; 46: 872–884.
- Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 998–1006.
- Kynamro [prescribing information]. Cambridge: Genzyme Corporation, Inc.; 2013.
- Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 341–350.
- Santos RD, Duell PB, East C, et al. Long-term efficacy and safety of mipomersen in patients with familial hypercholesterolaemia: 2-year interim results of an open-label extension. *Eur Heart J* 2015; 36: 566–575.
- Hussain MM, Rava P, Walsh M, et al. Multiple functions of microsomal triglyceride transfer protein. *Nutr Metab* 2012; 9: 14. doi:10.1186/1743-7075-9-14.
- Juxtapid [prescribing information]. Cambridge: Aegerion Pharmaceuticals Inc.; 2013.
- Sacks FM, Stanesa M, Hegele RA. Severe hypertriglyceridemia with pancreatitis: thirteen years' treatment with lomitapide. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 443–447.
- Dadu RT, Ballantyne CM. Lipid lowering with PCSK9 inhibitors. *Nat Rev Cardiol* 2014; 11: 563–575.
- Lambert G, Chatelais M, Petrides F, et al. Normalization of low-density lipoprotein receptor expression in receptor defective homozygous familial hypercholesterolemia by inhibition of PCSK9 with alirocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 2299–2300.
- Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 341–350.
- Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 331–340.
- Repatha [summary of product characteristics]. Breda: Amgen, Inc.; 2015.
- Praluent [prescribing information]. Bridgewater: Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals, Inc.; 2015.
- Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1489–1499.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1500–1509.
- Ballantyne CM, Neutel J, Cropp A, et al. Results of bococizumab, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, from a randomized, placebo-controlled, dose-ranging study in statin-treated subjects with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2015; 115: 1212–1221.
- Fitzgerald K, Frank-Kamenetsky M, Shulga-Morskaya S, et al. Effect of an RNA interference drug on the synthesis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and the concentration of serum LDL cholesterol in healthy volunteers: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet* 2014; 383: 60–68.
- Page MM, Hooper AJ, Burnett JR. Anacetrapib for the treatment of dyslipidaemia: the last bastion of the cholesteryl ester transfer protein inhibitors? *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17: 275–281.
- Sjouke B, Langslet G, Ceska R, et al. Eprotrirome in patients with familial hypercholesterolaemia (the AKKA trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 455–463.
- Degoma EM, Rader DJ. Novel HDL-directed pharmacotherapeutic strategies. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8: 266–277.
- Srivastava RA. Evaluation of anti-atherosclerotic activities of PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$ , and LXR agonists in hyperlipidemic atherosclerosis-susceptible F(1)B hamsters. *Atherosclerosis* 2011; 214: 86–93.
- Burnett JR, Hooper AJ. Alipogene tiparovec, an adeno-associated virus encoding the Ser(447)X variant of the human lipoprotein lipase gene for the treatment of patients with lipoprotein lipase deficiency. *Curr Opin Mol Ther* 2009; 11: 681–691.