

PARAGH GYÖRGY DR., JUHÁSZ IMRE DR., SZENTIMREI RÉKA DR., HARANGI MARIANN DR.

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

# A LIPIDCSÖKKENTŐ TERÁPIA ESZKALÁCIÓJA: BŐVÜLŐ LEHETŐSÉGEK

A SZERZŐK JELEN MUNKÁJUKBAN BEMUTATJÁK A LIPIDCSÖKKENTÉS LEHETŐSÉGEIT. HANGSÚLYOZZÁK AZT, HOGY A KORÁBBI TANULMÁNYOK ALAPJÁN A LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉSBEN AZ ELSŐDLEGES CÉL AZ LDL-C CSÖKKENTÉSE. AZ LDL-C CSÖKKENTÉSÉRE ELSŐKÉNT A STATINOK ADÁSÁT JAVASOLJÁK. HA A MAXIMÁLISAN TOLERÁLHATÓ STATINDÓZISSAL NEM ÉRIK EL A CÉLÉRTÉKET, JAVASOLJÁK A STATIN + EZETIMIB KOMBINÁCIÓT. BEMUTATJÁK AZ ÚJ, PER OS ALKALMAZHATÓ LDL-C-CSÖKKENTŐ GYÓGYSZERT, A BEMPEDONSAVAT. KIEMELIK AZOKAT AZ ÚJ TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEKET, AMELYEK MONOKLONÁLIS ANTITESTEKSEL VAGY AZ mRNS MÓDOSÍTÁSÁVAL CSÖKKENTIK A VLDL KÉPZŐDÉSÉT, ELŐSEGÍTIK A TRIGLICERIDBEN GAZDAG LIPOPROTEINEK LEBONTÁSÁÉRT FELELŐS LIPOPROTEIN LIPÁZ AKTIVITÁSÁNAK FOKOZÓDÁSÁT. A LEGÚJABB KLINIKAI TANULMÁNYOK FELHÍVJÁK A FIGYELMET ARRA, HOGY AZ LDL-C-CSÖKKENTÉSEN KÍVÜL AZ Lp(A)-SZINT CSÖKKENTÉSE – MINTEGY MÁSODLAGOS LIPIDTARGET – FONTOS A KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK MEGELŐZÉSE CÉLJÁBÓL. BEMUTATJÁK AZ Lp(A) JELENTŐS CSÖKKENÉSÉT EREDMÉNYEZŐ ÚJ ANTISZENZS OLIGONUKLEOTIDOT: A PELACARSENT. FELHÍVJÁK A FIGYELMET ARRA, HOGY MA MÁR A LIPIDCSÖKKENTŐ GYÓGYSZEREK SZÉLES VÁLASZTÉKA ÁLL RENDELKEZÉSRE A KÜLÖNBÖZŐ HYPERLIPOPROTEINAEMIÁK KEZELÉSÉRE, ÉS EZZEL A BETEGEK JELENTŐS RÉSZÉNÉL ELÉRHETŐK A KÍVÁNT LIPIDSZINTEK, AMI HOZZÁJÁRULHAT AZ ÉRELMSZESZEDÉS PROGRESSZIÓJÁNAK CSÖKKENÉSÉHEZ ÉS A KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK KIALAKULÁSÁNAK GÁTLÁSÁHOZ. **KULCSSZAVAK: STATIN, EZETIMIB, LIPOPROTEIN(A), LIPOPROTEIN LIPÁZ, BEMPEDONSAV**

**ESCALATION OF LIPID-LOWERING THERAPY: EXPANDING POSSIBILITIES.** IN THE PRESENT WORK, THE AUTHORS DEMONSTRATE THE POSSIBILITIES OF LIPID REDUCTION. THEY EMPHASIZE THAT PREVIOUS STUDIES HAVE SHOWN THAT THE PRIMARY GOAL IN LIPID-LOWERING THERAPY IS TO REDUCE LDL-C. STATINS ARE THE FIRST-CHOICE THERAPY FOR LDL-C REDUCTION. IF THE TARGET IS NOT REACHED WITH THE MAXIMUM TOLERATED STATIN DOSE, THE STATIN + EZETIMIBE COMBINATION IS RECOMMENDED. A NEW ORAL LDL-LOWERING DRUG, BEMPEDOIC ACID, IS INTRODUCED. THEY HIGHLIGHT NEW THERAPEUTIC OPTIONS THAT USE MONOCLONAL ANTIBODIES OR mRNA MODIFICATION TO REDUCE VLDL FORMATION AND PROMOTE INCREASED LIPOPROTEIN LIPASE ACTIVITY, WHICH IS RESPONSIBLE FOR THE DEGRADATION OF TRIGLYCERIDE-RICH LIPOPROTEINS. RECENT CLINICAL STUDIES POINT OUT THAT IN ADDITION TO LDL-C REDUCTION, LOWERING Lp(A) LEVELS IS AN IMPORTANT SECONDARY LIPID TARGET FOR THE PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE. PELACARSEN, A NEW ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDE THAT RESULTS IN A SIGNIFICANT DECREASE IN Lp(A), IS PRESENTED. IT IS POINTED OUT THAT A WIDE VARIETY OF LIPID-LOWERING DRUGS ARE NOW AVAILABLE TO TREAT VARIOUS HYPERLIPOPROTEINEMIAS AND THUS ACHIEVE THE DESIRED LIPID LEVELS IN A SIGNIFICANT PROPORTION OF PATIENTS, WHICH MAY CONTRIBUTE TO REDUCING THE PROGRESSION OF ATHEROSCLEROSIS AND INHIBITING THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASE.

**KEYWORDS: STATIN, EZETIMIBE, LIPOPROTEIN(A), LIPOPROTEIN LIPASE, BEMPEDOIC ACID**

## BEVEZETŐ

A korábbi epidemiológiai randomizációs genetikai vizsgálatok, a randomizált kontrollált tanulmányok és

állatkísérletes tanulmányok azt mutatták, hogy a lipidfrakciók közül az LDL-C meghatározó szerepet játszik az ateroszklerózis kialakulásában (1). A lipidanyagcserében fontos szerepet

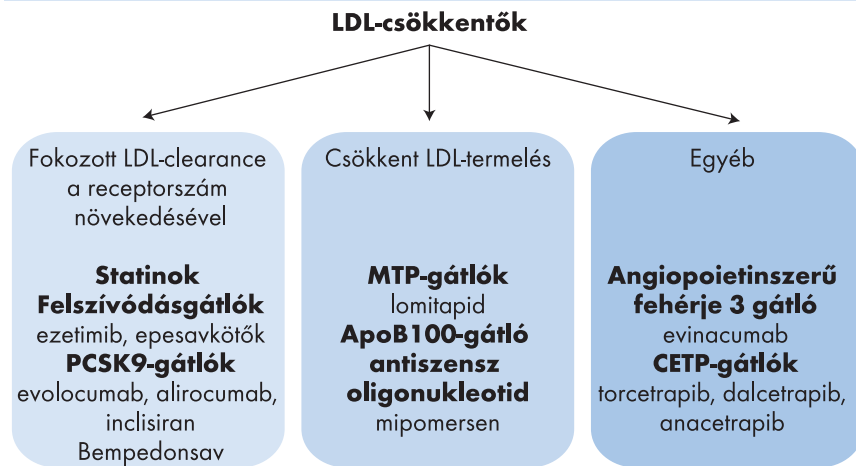
játszó fehérjék, enzimek funkcióvesztő mutációja számos olyan állapotot hozott létre, amelyben csökken az LDL-C szintje és az érelmszeszedésre való hajlam. Egyúttal ezek a

mutációk jelezték azt is, hogy milyen terápiás célokat kell megfogalmazni annak érdekében, hogy csökkenteni tudjuk a kardiovaszkuláris rizikót (2). A nagy multicentrikus, prospektív kettős vak, kontrollált primer és szekunder prevenció tanulmányok lineáris összefüggést mutattak az LDL-C-szint és a kardiovaszkuláris események között. Minél magasabb az LDL-C-szint, annál nagyobb a kardiovaszkuláris események rizikója (3). A Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration tanulmány több mint 100 000 egyén adatának elemzése alapján azt mutatta ki, hogy minden 1 mmol/l LDL-C-csökkenés évente a major kardiovaszkuláris eseményeket 1/5-ével csökkenti, míg 2-3 mmol/l LDL-C-csökkenés a rizikót 40-50%-kal csökkenti (4). Ezek alapján nyilvánvaló az, hogy a kardiovaszkuláris események csökkentése szempontjából a lipidparaméterek közül az elsődleges target az LDL-C. Ezt célozták meg elsősorban a különböző lipidcsökkentő gyógyszerek, amelyeket az LDL-C-csökkentés alapján három nagy csoportra lehet osztani; az 1. csoportba tartozók fokozzák az LDL-clearance-et a receptorszám növekedésével, ebbe a csoportba tartoznak a statinok, a felszívódást gátló epesavak és az ezetimib, valamint az LDL-receptor lebontását elősegítő fehérjét blokkoló PCSK9-gátló evolocumab, alirocumab és inclisiran. Az utóbbi időben kifejlesztett bempedonsav szintén ebbe a csoportba tartozik. A 2. csoportot azok a gyógyszerek alkotják, amelyek csökkentik az LDL termelését, így a mikroszomális transzferproteint gátló (MTPi) lomitapid és az apoB100-gátló antiszensz oligonukleotid mipomersen. A 3. csoportba tartozókat egyéb kategóriának nevezzük, így az angiopietinszerű fehérje 3 gátló (ANGPLT3i) evinacumab, valamint a koleszterin-észter-transzferprotein- (CETP-) gátló torcetrapib, dalcetrapib és anacetrapib (1. ábra).

### A STATIN + EZETIMIB KEZELÉS

Az LDL fokozott lebontását segítő gyógyszerek közül a legszélesebb körben alkalmazzák a statinokat. 1971-ben Akira Endo a compactin

1. ÁBRA: A LIPIDCSÖKKENTŐ SZEREK CSOPORTOSÍTÁSA HATÁSMECHANIZMUS SZERINT



felfedezésével indította el ezt az új gyógyszercsoportot. Ezek a gyógyszerek 30-60%-os LDL-C-csökkentő hatást képesek elérni, ugyanakkor kedvezően befolyásolják az egyéb lipidparamétereket, csökkentik a triglicerid-, és emelik a HDL-C-szintet. A legkifejezettebb koleszterincsökkentő hatással a rosuvastatin rendelkezik. Ezt követi az atorvastatin, a simvastatin és a fluvastatin. A statinokat – attól függően, hogy milyen mértékű LDL-C-csökkentést váltanak ki – három csoportra osztjuk: kis dózisu statinkezelés, amelynél kevesebb mint 30% a kiindulási LDL-C csökkenése, közepes dózisu statinkezelés, amelyben a kiindulási LDL-C 30-50% közötti mértékben csökken, valamint a nagy dózisu statinkezelés, amely esetén a kiindulási LDL-C több mint 50%-kal csökken. A mai ajánlások alapján a nagyon nagy és a nagy rizikó kategóriába tartozó egyéneknél az első választandó statinkezelés az intenzív vagy nagy dózisu statinkezelés (5). A Da Vinci tanulmány eredményei arra utalnak, hogy a betegek jelentős része nem kap nagy dózisu statinkezelést, vagy a nagy dózisu statinkezelés mellett sem éri el az LDL-C-célértéket, így a 2016-os LDL-célértéket a betegek 44%-a érte el. A 2019-es célértéket csak 25%-a érte el. A 280 magyar beteg adatai ennél kedvezőbbek voltak. A betegek 51%-a érte el a 2016-os célértéket, és 26%-a a 2019-es LDL-C-célértéket (6). Az LDL-célértéket el nem ért betegeknél lehetőség van kombinációs terápiára, de kombinációs terápia jön szóba abban az esetben is, hogyha a statinkezelés mellett nemkívánatos

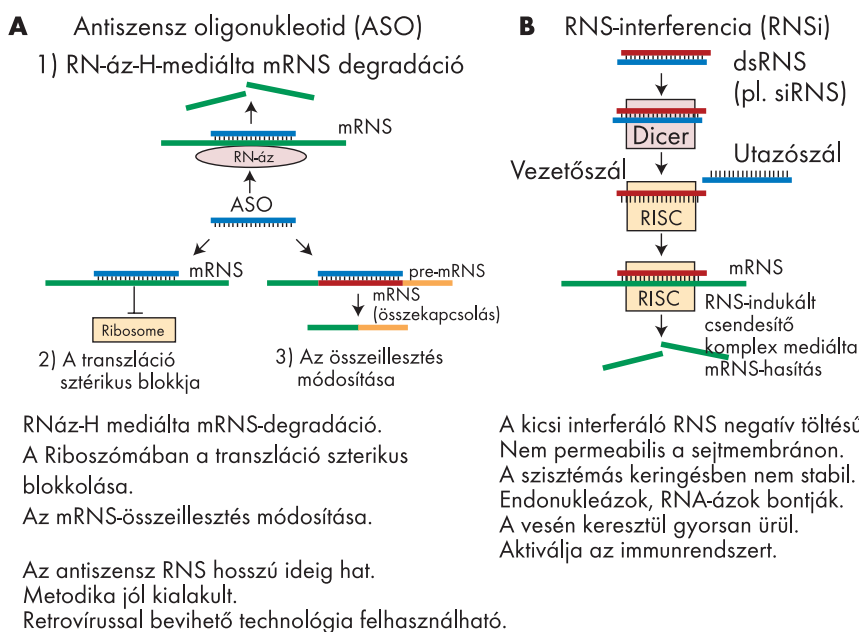
mellékhatás, például myopathia, májenzim-emelkedés jelentkezik, vagy abban az esetben, hogyha a statinkezelés mellett magas marad a trigliceridszint és az Lp(a)-szint. Az LDL-C csökkentését elősegítő kombinációs terápiák közül az első választandó az ezetimibkezelés. Az ezetimib a vékonybélben a koleszterin szelektív felszívódásáért felelős NPC1L1-szerű fehérjét szelektív módon gátolja, és így mintegy 18-21%-os LDL-C-csökkentő hatást képes kifejteni (7). Az LDL-C-csökkentő hatáson kívül kedvezően befolyásolja a klinikai végpontokat is, amit a több mint 18 000, akut koronáriaszindrómás betegen végzett multicentrikus, randomizált, kettős vak, kontrollált tanulmány is igazolt (8, 9). Magyarországon a gyógyszerkiváltásokat tartalmazó NEAK-adatbázis feldolgozó, több mint 1 millió egyén adatának elemzésére épülő, folyamatban lévő HURDLE-tanulmány alapján megállapítható, hogy a betegek 95%-a statinkezelésben részesült. A betegek 1%-a ezetimib-monoterápiát, míg 3%-a statin + ezetimib kombinációs kezelést kapott. Ezek az adatok is arra utalnak, hogy hazánkban a statin + ezetimib kombináció jóval alatta marad a kívánatos értékeknek.

### AZ LDL-TERMELÉS CSÖKKENTÉSE

A gyógyszerfejlesztések terén három stratégia különül el. Az első a hagyományos, kis molekulájú gyógyszerek fejlesztése, amelyek enzimeket vagy receptorokat céloznak meg az extracelluláris és/vagy az intracellulá-

ris térben, és ezek befolyásolásán keresztül módosítják a lipidanyagcserét. A másik módszer a biológiai anyagok, pl. monoklonális antitestek létrehozása, amelyek extracellulárisan kötik meg a receptorok vagy fehérjék specifikus helyeit, és ezáltal befolyásolják a működésüket, vagy semlegesítik őket. A harmadik az mRNS-t célzó gyógyszerek, amelyek átjutnak a sejtmembránra, és felszabadulnak a citoplazmában. A komplementer cél-mRNS megkötése után megkezdődik az mRNS lebontása. Ennek következtében a célfehérje nem íródik át (10). Ezen gyógyszerek hatásának biztosítására az antiszensz oligonukleotidok (ASO) és kicsi interferáló RNS-ek (siRNS) kifejlesztése történt. Ezeket N-acetil-galaktózamin (GalNAc) konjugátum formájában, vagy lipid-nanorészecskék vagy liposzómák formájában juttatják be a sejtekbe, ahol kifejtik a hatásukat (11) (2. ábra). Ezen új terápiás eljárást tükrözi az apoB100-szintet gátló antiszensz oligonukleotid, a mipomersen, amely 45%-os LDL-C-csökkentő, 46%-os apoB100-, 44%-os non-HDL-C-csökkentő hatással rendelkezik, ezenkívül 42%-ban csökkenti az Lp(a)-t, és 46%-kal a trigliceridszintet (12). A nem alkoholos zsírmáj fokozódása miatt ezen készítményt csak familiáris hypercholesterinaemia (FH) homozigóta formájában ajánljuk. A mikroszomális transzferprotein-gátló (MTPi) lomitapid per os alkalmazott készítmény. Az MTP szükséges a vékonybélben a kilomikron, a májban pedig a VLDL képződéséhez. Ha gátoljuk az MTP-t akkor jelentősen csökken a kilomikron és a VLDL képződése, amelynek eredményeként 70-80%-os LDL-C-csökkentés és 30-40%-os trigliceridszint-csökkentés jön létre (13). A mipomersenhez hasonlóan fokozza a zsírmájképződést, ezért csak az FH homozigóta formában ajánlott. A PCSK9 fehérje elősegíti az LDL-receptor lebontását. Ezen fehérje fokozott működése hypercholesterinaemiát vált ki, és növeli a kardiovaszkuláris betegségek rizikóját (12). A PCSK9 fehérje monoklonális antitesttel történő gátlása megakadályozza az LDL-receptorhoz való kötődését, és így meggátolja annak intracelluláris lebontását. Ennek következtében jelentős mértékben megnő

2. ÁBRA: AZ ANTISZENZ OLIGONUKLEOTID (ASOs) ÉS AZ RNS-INTERFERENCIA (RNSi) ÖSSZEHASONLÍTÁSA



### GalNAc-konjugátumok Lipid-nanorészecskék Liposzómák

Átdolgozva Alexander MR. Pract Neurol 2018; 18: 126–131. alapján

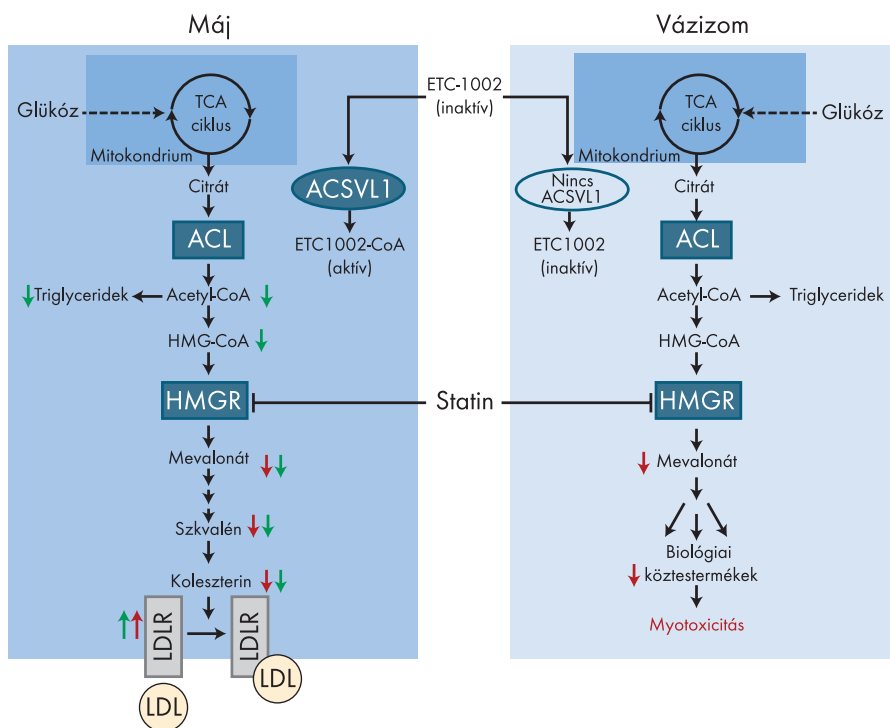
a sejt felszíni LDL-receptor-szám, és ez 50-70%-os LDL-C-csökkenéshez vezet. Korábbi multicentrikus, kettős vak, placebokontrollált, randomizált prospektív vizsgálatok az evolucióval és alirocumabmal igazolták azt, hogy a jelentős LDL-C-csökkentő hatás mellett szignifikánsan javult a klinikai végpont. A primer végpontban 15%-os, a szekunder végpontban 20%-os csökkenést észleltek (14, 15). A PCSK9 intracelluláris gátlását a kis interferáló RNS-sel biztosítja az inclisiran. Ennek eredményeként évente 2 alkalommal alkalmazott injekció egész évre tartós 50%-os LDL-C-csökkenést tud biztosítani (16).

### BEMPEDONSAV

Az elmúlt időszak per os LDL-C-csökkentő készítménye a bempedonsav, amely egy olyan prodrug, amely a májban válik aktív hatóanyaggá. Ezt azzal éri el, hogy a hosszú szénláncú acil-KoA-szintetáz-1 enzim aktiválja, és ennek eredményeként a bempedonsav a KoA-val gátolja az ATP-citráz-liázt, amely által csökken az acetil-KoA- és a HMG-KoA-szintézis, következményesen fokozódik a sejt felszínén az LDL-receptor-szám, és ennek eredményeként jelentős LDL-C-

csökkenés jön létre (3. ábra). Ennek a készítménynek az előnye az, hogy az izomban nem fejt ki hatást, mivel az izomsejtek nem tartalmaznak hosszú szénláncú acetil-KoA-szintetáz-1-et, amely a prodrugot aktiválná. Ezért ideális szernek tűnik statinintoleráns egyéneknél (17, 18). A bempedonsav hypercholesterinaemiás egyéneknél a CLEAR-vizsgálatokban jelentős, 17-28%-os LDL-C-csökkentő hatást fejtett ki egyéb lipidcsökkentő gyógyszerekkel történő kombinációval. Mellékhatásként húgysavszint-emelkedést észleltek, amelynek hátterében az organikus aniontranszportáló polipeptidre kifejlesztett hatás állhat. Ezenkívül spontán ínsérüléseket figyeltek meg, amelyek elsősorban szteroiddal és fluoroquinolonnal történő együtt adáskor jelentkeznek (19). A CLEAR Outcome-vizsgálatba mintegy 1265 vizsgálóhelyről 32 ország bevonásával statinintoleráns, kardiovaszkuláris betegségben szenvedő vagy kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező, mintegy 14 000 beteget vonnak be, és vizsgálják a klinikai végpontokat a kardiovaszkuláris halálozás, nem halálos AMI, nem halálos stroke, koszorúér-revaszkularizáció vonatkozásában (20). A várhatóan 2023-ban befejeződő vizsgáló-

3. ÁBRA: A BEMPEDONSAV HATÁSMECHANIZMUSA



A májban a bempedonsav az **ACSVL1 (very long-chain acyl-CoA synthetase-1)** által aktiválódik.

A bempedonsav CoA-val **gátolja az ATP-citráz-liázt (ACL)**.

Ennek következtében csökken az acetyl-CoA- és a HMG-CoA-szintézis, amelynek eredménye a csökkent koleszterinképződés a sejten.

Ez **fokozza a sejt felszínén az LDL-receptor-expressziót**, és így az extracelluláris térből nagyobb mennyiségben vesz fel koleszterint, és csökken a szérum koleszterinszintje. Az **izomsejtek nem rendelkeznek ACSVL1-gyel**, így a bempedonsav hatása szelektív, elkerülhető az izomkárosodás.

A bempedonsav **40 mg simvastatin és pravastatin szintjét másfél-kétszeresére emeli.**

**Atorvastatin + rosuvastatin kombinációnál ezt nem észlelték.**

**A húgysavszint-emelkedés** háttérében organikus aniontranszportáló polipeptidre kifejett hatás állhat.

**Ín spontán sérülése** vagy szakadása 0,5%-ban fordult elő. Ez elsősorban nagy dózisu statinnal, szteroiddal és fluoroquinolonnal együtt jelentkezett.

Átdolgozva Pinkosky S. Nat Commun 2016; 7: 13457. alapján

latok eredményei megerősíthetik ezen készítmény helyét a lipidcsökkentő terápiában (21–26).

### A LIPOPROTEIN(a) CSÖKKENTÉSE

A korábbi vizsgálatok arra mutattak rá, hogy az LDL-hez kapcsolódó apolipoprotein(a) fehérje az úgynevezett lipoprotein(a)-t – Lp(a)-t – hozza létre, amely megváltoztatja az LDL struktúráját és metabolizmusát. Ennek eredményeként elősegíti a trombózis-készséget, mivel az apolipoprotein(a) gátolja a plazminogén plazminátalakulást, és így csökkenti a fibrinolitikus aktivitást. Ezenkívül a felszínén lévő oxidált foszfolipidek proinflammatorikus hatást fejtenek ki. Ennek eredményeként a magas Lp(a)-értékkel rendelkező egyéneknél az egyéb lipidfrakcióktól függetlenül megnő a szív- és érrendszeri halálozás rizikója (27). Ezért másodlagos prioritásként az LDL-C-csökkentés után az Lp(a)-szint csökkentését javasolják (5). A

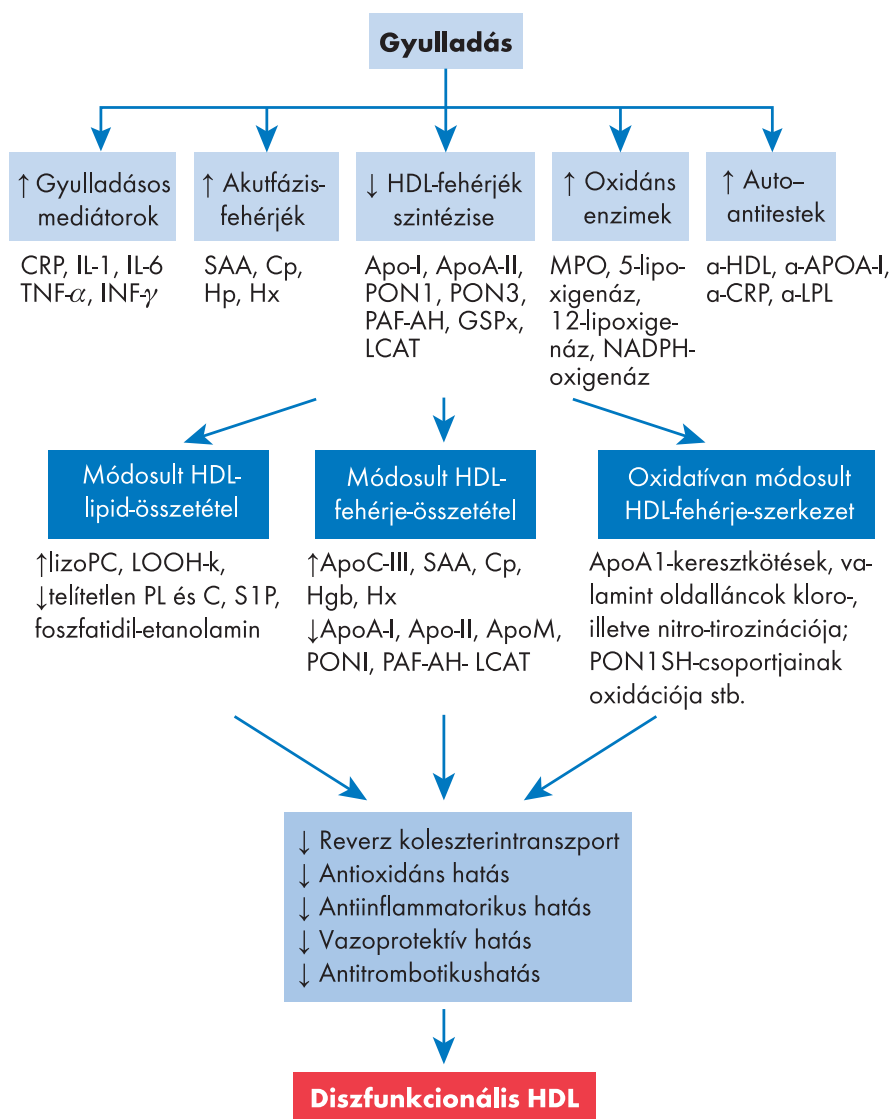
korábban alkalmazott niacin és a PCSK9-gátlók mintegy 30%-os Lp(a)-csökkenést képesek kifejteni, de a magas Lp(a)-szinttel rendelkezőknél ez nem elég ahhoz, hogy a célértéket elérjék (28). A hatékonyabb Lp(a)-csökkentésre kifejlesztettek egy antiszensz oligonukleotidot, a pelacarsent, amely mintegy 80%-os Lp(a)-csökkenést képes kifejteni heti alkalmazás során (29).

### A HDL-C EMELÉSE

A lipidfrakciók közül a korábbi epidemiológiai vizsgálatok alapján a HDL véd az érelmeszesedéssel szemben. Ezt a védőhatását a direkt endothelhatással, a thrombocytáaggregáció gátlásával, a reverz koleszterintranszport fokozásával, a gyulladáscsökkentő hatásával és antioxidáns hatásával éri el (4. ábra). Néhány epidemiológiai tanulmány azt mutatta, hogy az emelkedett HDL-C-szint esetén fokozódott a halálozás (30, 31). Mások azt találták, hogy a HDL-C

emelkedése nem csökkentette a kardiovaszkuláris eseményeket a szekunder prevenció tanulmányokban (32, 33). A fibrátokkal, niacinnal és CETP-gátlókkal végzett tanulmányokban a jelentősen emelkedett HDL-C-szint sem csökkentette a kardiovaszkuláris rizikót (34, 35). Ezen eltérő megfigyelések háttérében az állhat, hogy felismerték azt, hogy a HDL funkciója bizonyos körülmények között megváltozhat. Így például krónikus gyulladásban a gyulladáscsökkentő mediátorok, akutfázis-fehérjék, oxidáns enzimek módosíthatják a HDL lipid- és fehérje-összetételét, illetve a fehérjék szerkezetét. Ezért a HDL már nem tudja kifejteni a kedvező hatását, hanem úgynevezett diszfunkcionális HDL-lé alakul, és nemhogy gátolná, hanem még elő is segítheti az érelmeszesedés folyamatát (4. ábra) (36, 37). A HDL emelésére a korábban alkalmazott gyógyszerek közül a niacint és a fibrátokat használtuk. Ezek fokozzák a HDL fő apolipoproteinjének, az apoA1-nek és a lipoprotein-lipáznak a termelését.

4. ÁBRA: A DISZFUNKCIONÁLIS HDL LEGFONTOSABB JELLEMZŐI



A trigliceridekből felszabaduló apo-lipoproteinek és lipidkomponensek a HDL előanyagai. A trigliceridek fokozott lebontása így módon növelheti a HDL-C-szintet. A statinok fokozzák a HDL apoA1-tartalmát, és a hepatikus lipázra gyakorolt hatás révén gátolják a HDL lebontását. A CETP szerepe az, hogy a HDL-részecskékről koleszterin-észtert juttasson át a trigliceridben gazdag VLDL-, kilomikron- és LDL-részecskékre, ugyanakkor ezen részecskékről trigliceridet juttasson a HDL-re. Ennek eredményeként csökken a HDL koleszterin-észter-tartalma, és nő a trigliceridtartalma, ezzel párhuzamosan megváltozik az összetétele, kisebbé, denzebbé válik. Ennek eredményeként könnyebben metabolizálódik a hepatikus lipáz által a vesében található kubulin- és mega-

linreceptoron keresztül. Ha gátoljuk ezt a folyamatot, megnöveljük a HDL szintjét. A CETP-gátlókkal jelentős HDL-emelkedés érhető el. Mégis, az ezen készítményekkel végzett vizsgálatok nem igazolták azt, hogy jelentősen csökkenne a kardiovaszkuláris események száma (38–40). A REVEAL-tanulmány anacetrapib alkalmazása mellett mutatott ki 9%-os primer végpontcsökkenést, de ebben a tanulmányban az LDL-C 20%-os csökkenése szerepet játszhatott ezen kedvező kardiovaszkuláris végpont létrejöttében (41). Az apoA1 egy 243 aminosavból álló fehérje, amelyet a máj és a bél termel. Főleg a kilomikronban és a HDL-ben található (42). Az apoA1 a sejtek felszínén lévő ABCA1 fehérjével kapcsolatba lépve elősegíti a koleszterin eltávolítását a sejtekből

(43, 44). Az apoA1 Milano 20 mg/tskg heti 1 alkalommal történő alkalmazása során nem észleltek plakkregressziót (45), ugyanakkor a 3 mg/tskg apoA1-infúzió heti alkalmazása mellett az IVUS nem mutatott koronária-plakk-regressziót (46). A HDL remodelingjében jelentős szerepet játszó LCAT rekombináns humán formájának alkalmazása elsősorban az LCAT deficienciában szenvedő betegeknél jön szóba. Ennek az előfordulási gyakorisága minden 100 000 egyén közül 1 (47). Az alkalmazás során a HDL-C-szintet 42%-kal növeli, és a HDL-részecske mérete is nő (48). Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a HDL esetében nem elégséges csak a HDL-szint növekedésére koncentrálni, hanem törekedni kell a diszfunkcionális HDL csökkentésére annak érdekében, hogy az adott HDL-részecskék minél hatékonyabban védhessenek az érlemezéssel szemben.

### TRIGLICERIDSZINT-CÖSKKENTŐ GYÓGYSZEREK

Az európai felnőttek harmadánál észlelhető hypertriglyceridaemia. Ennek hátterében nagyon gyakran a multigén, azaz a triglicerid-anyagcserében szerepet játszó fehérjék polimorfizmusa áll, amely a környezeti faktorokkal, elhízással, 2-es típusú diabéteszsel, hypothyreosissal társulva a trigliceridszint nagyobb mértékű emelkedését okozza. A monogénis familiáris chylomicronaemia szindróma jóval ritkábban fordul elő. A hypertriglyceridaemiát a trigliceridérték alapján két nagy csoportra lehet osztani; 2–10 mmol/l közötti trigliceridszinttel rendelkezőkre, és a súlyos, 10 mmol/l feletti trigliceridértékkel rendelkezőkre. A 2–10 mmol/l trigliceridértékkel rendelkezőknél a terápia elsődleges célja az LDL-C elérése, a másodlagos cél a non-HDL-célérték elérése. A 10 mmol/l feletti trigliceridértékkel rendelkezőknél elsődleges cél a trigliceridszint csökkentése, amellyel a pancreatitis kialakulásának megelőzésére törekszünk (1. táblázat). A triglicerid csökkentésére a PPAR- $\alpha$ -stimuláló fibrátkészítményeket, valamint a nicaint és származékait használjuk. A PPAR- $\alpha$  mimetikumfibrátok transzkripcionális szinten fokozzák a lipoprotein lipáz és az apoA1 expresszióját, valamint

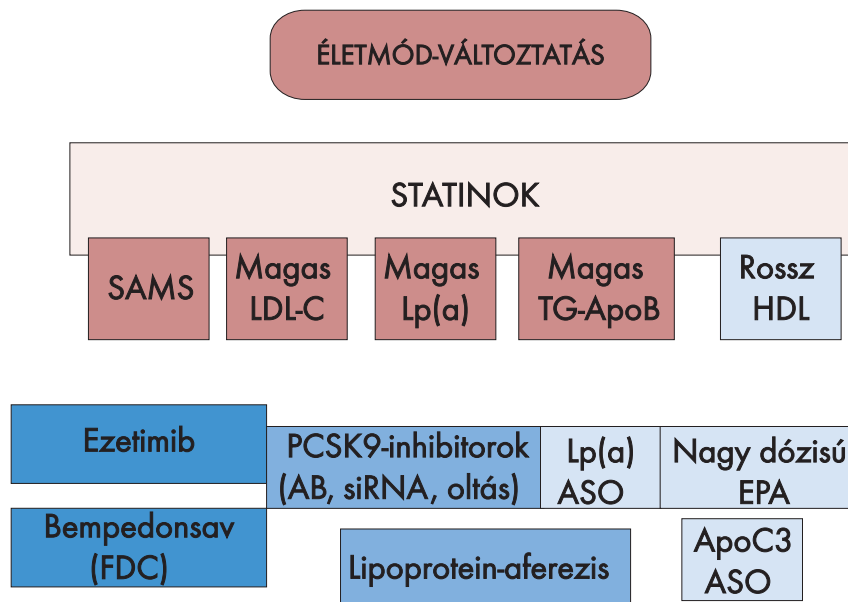
csökkenti az apoC3-expressziót. A leggyakoribb képviselőjük a fenofibrát és a bezafibrát, korábban alkalmazták a gemfibrozil is. Az új szelektív PPAR-modulátor, a pemafibrát 45%-os trigliceridcsökkentést és az egyéb metabolikus paraméterek javulását eredményezi. A PROMINENT- (Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes By Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes) tanulmányban 10 000 2-es típusú diabéteszes, hypertriglyceridaemiás beteget vizsgálnak pemafibráttal (49). A korábbi tanulmányok primer végpontjai nem igazolták a fibrátok kardiovaszkuláris kimenetelre gyakorolt kedvező hatását, viszont az alcsoportelemzések, amelyekben a magas kiindulási trigliceridértékkel és alacsony HDL-C-értékkel rendelkező egyének adatait vizsgálták, azt mutatták, hogy szignifikánsan javultak a klinikai végpontok (50). Ezenkívül a fibrátok csökkentik a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél a mikrovaskuláris komplikációk közül a nephropathia és a retinopathia progresszióját (51). A nikotinsav-származékok fokozzák a lipoprotein lipáz aktivitását, gátolják a zsírsavakban a lipolízist, csökkentik a máj trigliceridtermelését, a triglicerid észterifikációját, ennek eredményeként csökken a VLDL-képződés, és fokozódik a trigliceridben gazdag lipoproteinek lebontása. Erélyes HDL-C-emelő hatást képesek kifejteni. Sajnos a gasztrointesztinális tünetek, a bőrvizketés és a szénhidrátházartásra gyakorolt kedvezőtlen hatásai miatt nem terjedtek el. A trigliceridben gazdag lipoproteinek metabolizmusában a GPIHBP1 (glycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein 1) szerepet játszik a lipoprotein lipáz endothelsejtekből a lumen felé történő kijuttatásában. Az apoA5 stabilizálja a lipoprotein lipázt, és elősegíti tartós aktivitását. Az apoC3 gátolja a lipoprotein lipáz aktivitását, míg az apoC2 aktiválja azt. Ezen mechanizmusok ismeretében a familiáris chylomicronaemia szindrómában nagyon magas trigliceridszint észlelhető, és gyakran megfigyelhető hepatosplenomegalia, recidív pancreatitis, tubuloeruptív xanthomák. Familiáris chylomicronaemia szindrómában a triglicerid csökkentésére az LPL-aktivitás pótlása az elsődleges

1. TÁBLÁZAT: A HYPERTRIGLYCERIDAEMIÁK FELOSZTÁSA

	TRIGLICERID 2-10 MMOL/L	TRIGLICERID >10 MMOL/L
KEZELÉS CÉLJA	KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉG MEGELŐZÉSE	AKUT PANCREATITIS MEGELŐZÉSE
ELSŐDLEGES CÉL	LDL-CÉLÉRTÉK ELÉRÉSE	A TRIGLICERID CSÖKKENTÉSE
MÁSODLAGOS PRIORITÁS	NON-HDL VAGY APOB-CÉLÉRTÉK ELÉRÉSE, A MÁSODLAGOS FAKTOROK ELEMZÉSE ÉS KEZELÉSE	AZ LDL- ÉS NON-HDL-CÉLÉRTÉK ELÉRÉSE AZ AKUT PANCREATITIS RIZIKÓCSÖKKENTÉSE UTÁN

Forrás: Hegele RA. Latest EAS Consensus Panel paper: Simplifying the definition of hypertriglyceridaemia. 2014. www.eas-society.org

5. ÁBRA: A LIPIDTERÁPIA JÖVŐJE



cél. Az LPL gén mutációja esetén az LPL gén terápia jön szóba alipogene tiparvovec segítségével, amelyet spinális anesztéziában, több im. injekció formájában, adenovírus-vektorral juttatnak be. Beadás után 12 héten belül a triglicerid normalizálódik, és a hatás 6 hónapig tart, mások 2 évig tartó hatásról is beszámoltak (52–54). Az apoA5-mutáció a familiáris chylomicronaemia esetek 2-5%-ában észlelhető. Ezekben a ritka esetekben az apoA5 peptid infúzió javítja a tüneteket (55). A diacylglycerol acyltransferase (DGAT1) a zsírfelszívódáshoz és a trigliceridszintézishez a vékonybélben szükséges enzim. A pradigastat kis molekulású DGAT1-gátló, amely 70%-kal csökkenti az éhomi trigliceridszintet, míg más vizsgálatban túlsúlyos vagy obes betegeknél növekvő dózisban alkalmazva a trigliceridszint csökkentésén kívül a glükóz és az inzulin szintjét is csökkentette, és növelte a posztprandiális GLP-1 szintjét (56). Gyakori mellékhatása a hányinger, a hasmenés, amely főleg

10 mg dózisonál jelentkezik. Az apoC3 a kilomikronban és a VLDL-ben található. Gátolja az LPL-t, fokozza a VLDL termelését és szekrécióját (57). Gátolja az apoB és apoE máj-LDL-receptorhoz vagy az LDL receptor related-1-hez való kötődését, amelynek eredményeként a trigliceridremnantok felhalmozódnak (52). Az apoC3 null-mutációja kedvezően befolyásolja a lipidszinteket, és kardioprotektív hatása van (58). Az apoC3 funkcióvesztő mutációja 41%-kal csökkentette az iszkémiás vaszkuláris betegségeket (59). Az apoC3-gátló volanesorsoren egy antiszensz oligonukleotid. Az APPROACH- (60) és COMPAST-tanulmányban is több mint 70% feletti trigliceridszint-csökkentő hatást fejtett ki. A COMPAST-tanulmányban pancreatitis nem fordult elő az alkalmazás során, és szignifikánsan csökkentette a betegek tüneteit (61). Az ANGPT3 gátolja a lipoprotein lipáz és az endothelialis lipáz aktivitását. ANGPT4 genetikai gátlása csökkenti a kardiovaszkuláris rizikót (62, 63). Az

ANGPTL3-gátló monoklonális antitest evinacumab, valamint az antiszensz oligonukleotid hypertriglyceridaemiás egyénekénél jelentős, mintegy 70%-os triglicerid-, és több mint 20%-os LDL-C-csökkenést váltott ki (64, 65). Több mint 8000, statinnal kezelt betegnél napi 4 g eicosapentaén-etilt alkalmazva a REDUCE-IT-vizsgálatban a klinikai végpontok szignifikáns javulását észlelték. A kardiovaszkuláris halálozás rizikója 34%-kal, a miokardiális infarktuszé 28%-kal, a stroke-é 37%-kal, az összhálózásé 30%-kal csökkent (66). A folyamatban lévő STRENGTH-tanulmányt (Statin Residual Risk Reduction With Epanova in High Cardiovascular Risk Patients With Hypertriglyceridaemia) azonban nem megfelelő hatékonyság miatt a tervezettnél korábban leállították.

## ÖSSZEFOGLALÁS

Az előbb említettek is azt mutatják, hogy az elmúlt évtizedben a lipidcsök-

kentés terén jelentős előremozdulás történt. A lipidcsökkentő terápiában az elsődleges az életmód-változtatás. Ha életmód-változtatással nem érjük el a célt, az első választandó LDL-csökkentő gyógyszer a statin. Ha a maximálisan tolerálható statindózis mellett nem érjük el a célértéket, akkor szóba jön a statin + ezetimib kombináció. Bizonyított statinintolerancia esetén ezetimib-monoterápia javasolt. Statinintolerancia esetén esetleg az ezetimib + bempedonsav kombináció alkalmazása is szóba jön. Magyarországon jelenleg nincs forgalomban a bempedonsav. Magas kiindulási LDL-C-szint esetén a statin + ezetimib kombináció mellett a PCSK9-gátló adása javasolt. Magas Lp(a)-szint esetén antiszensz oligonukleotiddal (pelacarsennel) végzett kezelés javasolt. Ha a trigliceridszint 1,5–5,6 mmol/l között van, nagy kardiovaszkuláris rizikójú betegekénél nagy dóziszú EPA adása javasolt. Familiáris chylomicronaemiában apoC3-gát-

ló (volanesorsen) vagy diacylglycerol acyltransferase-1 gátló (pradigastat) adása javasolt. Hypertriglyceridaemia esetén kedvező eredmények észlelhetők az ANGPTL3-gátló monoklonális antitest (evinacumab) vagy az antiszensz oligonukleotid adásától is (5. ábra). Ma már olyan hatékony lipidcsökkentő szerekkel rendelkezünk, amelyek biztosítják azt, hogy az örökletes hyperlipoproteinaemiák jelentős részében is normalizálni tudjuk a lipid-szinteket, és ezáltal el tudjuk kerülni, vagy késleltetni tudjuk a hypercholesterinaemia következtében kialakuló korai kardiovaszkuláris betegségeket, hypertriglyceridaemia esetén pedig meg tudjuk előzni a gyakran súlyos, halálos kimenetellel járó akut pancreatitis kialakulását. Ha megfelelően alkalmazzuk ezeket a készítményeket, a felnőtt lakosság több mint 20%-át kitevő hyperlipoproteinaemiákban elérhetjük a célértékeket, csökkenteni tudjuk a kardiovaszkuláris halálozást, és javítani tudjuk az életminőséget.

## IRODALOM

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017; 38: 2459–2472.
2. Hegele RA, Tsimikas S. Lipid-Lowering Agents. *Circ Res* 2019; 124: 386–404.
3. Kastelein JJ. The future of best practice. *Atherosclerosis* 1999; 143(Suppl 1): S17–21.
4. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–1681.
5. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111–188.
6. Vrablik M, Seifert B, Parkhomenko A, et al. Lipid-lowering therapy use in primary and secondary care in Central and Eastern Europe: DA VINCI observational study. *Atherosclerosis* 2021; 334: 66–75.
7. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, et al. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1092–1097.
8. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMproved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008; 156: 826–832.
9. Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, et al. Reduction in Total Cardiovascular Events With Ezetimibe/Simvastatin Post-Acute Coronary Syndrome: The IMPROVE-IT Trial. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 353–361.
10. Katzmann JL, Packard CJ, Chapman MJ, et al. Targeting RNA With Antisense Oligonucleotides and Small Interfering RNA: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 563–579.
11. Rossor AM, Reilly MM, Sleight JN. Antisense oligonucleotides and other genetic therapies made simple. *Pract Neurol* 2018; 18: 126–131.
12. Visser ME, Witztum JL, Stroes ES, Kastelein JJ. Antisense oligonucleotides for the treatment of dyslipidaemia. *Eur Heart J* 2012; 33: 1451–1458.

A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben és a [metabolizmusonline.hu](http://metabolizmusonline.hu) oldalon.