

Potencjał terapeutyczny leków naśladowujących działanie lipoprotein o dużej gęstości w chorobie niedokrwiennej serca

Philippe Meyer, MD, Anil Nigam, MD, Michel Marcil, PhD, Jean-Claude Tardif, MD

Adres do korespondencji:

Jean-Claude Tardif, MD
Department of Medicine and Research Center, Montreal Heart Institute,
5000 Belanger Street, Montreal H1T 1C8, QC, Canada
e-mail: Jean-Claude.Tardif@icm-mhi.org

Current Atherosclerosis Reports 2009; 11:329-333

Kardiologia po Dyplomie 2010; 9 (2): 73-82

Małe stężenie cholesterolu we frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL) jest ważnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, a obecnie dostępne leki wywierają jedynie niewielki wpływ na ten parametr lipidowy. W rezultacie zainteresowanie budzi opracowywanie nowych środków terapeutycznych działających swoiście na HDL w celu zmniejszenia ryzyka u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca. Jedną z takich strategii jest podawanie środków, które naśladują działanie lub właściwości HDL, takich jak rekonstruowane HDL, apolipoproteina A-I (apo A-I), apo A-I Milano oraz peptydy naśladowujące działanie apo A-I. Przeciwmiażdżycowe działanie rekonstruowanych HDL, apo A-I i apo A-I Milano zostało dobrze udokumentowane w badaniach na zwierzętach, a w dwóch ostatnio przeprowadzonych próbach klinicznych również uzyskano zachęcające wyniki. Wykazano, że D-4F, najdokładniej zbadany spośród peptydów naśladowujących działanie apo A-I, istotnie zmniejsza nasilenie zmian miażdżycowych w modelach zwierzęcych, ale dotychczas uzyskano niewiele danych odnoszących się do ludzi. Stosowanie leków naśladowujących działanie HDL jest obiecującą nową strategią zmniejszania ryzyka związanego z chorobą niedokrwinną serca, ale wymaga dalszych badań w większych próbach klinicznych.

Wprowadzenie

Pomimo skuteczności obecnych metod leczenia, takich jak stosowanie leków przeciwplatek, inhibitorów konwertazy angiotensyny i statyn, choroba niedokrwienno serca (ChNS) pozostaje jedną z głównych przyczyn chorobowości i umieralności w krajach rozwiniętych [1]. Konieczne są więc nowe strategie terapeutyczne w celu zapobiegania ChNS i zmniejszania ryzyka incydentów wieńcowych u osób, u których już występuje ChNS. W dużych badaniach kohortowych wielokrotnie wykazano, że małe stężenie cholesterolu we frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C) jest silnie i niezależnie związane z ryzykiem ChNS [2-4]. Ocenia się, że u około 40% pacjentów z przedwczesną ChNS stwierdza się zmniejszone

stężenie cholesterolu we frakcji HDL, które jest najczęstszym zaburzeniem lipoproteinowym w tej populacji [5]. Na podstawie tych danych w zaleceniach National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) [6] uznano małe stężenie cholesterolu we frakcji HDL (<1,03 mmol/l lub 40 mg/dl) za ważny czynnik ryzyka ChNS i potencjalny cel interwencji terapeutycznych. Koncepcja, iż zwiększenie stężenia cholesterolu we frakcji HDL rzeczywiście spowoduje zmniejszenie ryzyka ChNS, pozostaje jednak kontrowersyjna [7,8]. Można to częściowo wytłumaczyć tym, że obecnie dostępne leki modyfikujące parametry lipidowe, w tym statyny, fibraty oraz kwas nikotynowy (niacyna), powodują jedynie niewielki wzrost stężenia cholesterolu we frakcji HDL. W rezultacie w najnowszych uaktualnie-

niu zaleceń NCEP ATP III nie podano żadnego docelowego stężenia cholesterolu we frakcji HDL, które miałyby być osiągnięte dzięki interwencjom wpływającym na ten parametr lipidowy [9].

Badania przeprowadzone w ciągu dwóch ostatnich dziesięcioleci nie tylko znacznie pogłębiły naszą wiedzę na temat metabolizmu HDL, ale również dostarczyły nowych potencjalnych celów terapeutycznych, które mogą okazać się przydatne w zwiększaniu stężenia cholesterolu we frakcji HDL. Obecnie oceniane są dwie główne strategie terapeutyczne. Pierwsza z nich polega na podawaniu leków, które zwiększają stężenie endogennego cholesterolu we frakcji HDL w osoczu, takich jak inhibitory białka transportującego estry cholesterolu (CETP) oraz ligandy czynników transkrypcyjnych, w tym receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksysomów (PPAR) typu α/δ oraz wątrobowego receptora X. Drugą strategią, która stanowi temat niniejszego przeglądu, jest leczenie naśladujące czynność HDL, do czego wykorzystuje się rekonstruowane HDL (rHDL), apolipoproteinę A-I (apo A-I), mutanty apo A-I oraz peptydy naśladujące działanie apo A-I.

Przeciwmiażdżycowe działanie lipoprotein o dużej gęstości

Cząsteczki HDL są najmniejsze i mają największą gęstość wśród krążących lipoprotein. Są one zbudowane z lipidów (wolnego cholesterolu, estrów cholesterolu, triglicerydów i fosfolipidów) oraz białek (głównym składnikiem białkowym jest Apo A-I), a ich synteza następuje głównie w wątrobie. Nowo powstałe cząsteczki HDL, zawierające mało lipidów (określane również jako pre- β -HDL lub dyskoidalne HDL), stopniowo gromadzą lipidy i przekształcają się w dojrzałe, sferyczne HDL. Przeciwmiażdżycowe działanie HDL przypisuje się w znacznym stopniu ich zdolności do transportu nadmiaru cholesterolu z naczyń krwionośnych i tkanek obwodowych (mięśni szkieletowych, tkanki tłuszczowej, skóry i makrofagów) do wątroby, skąd cholesterol jest wydalany z żółcią. Proces ten nazywa się zwrotnym transportem cholesterolu (reverse cholesterol transport, RCT). Szlaki RCT są złożone i zostały szczegółowo opisane we wcześniejszych pracach [10]. W skrócie, transport wolnego cholesterolu z tkanek obwodowych do HDL obejmuje kilka regulowanych etapów z udziałem różnych receptorów (transportery kasetowe wiążące trifosforan adenozyliny typu A1 [ABCA1], G1 [ABCG1] i G4 [ABCG4] oraz receptor zmiatający B1 [klasy B typu 1]), a także estryfikację cholesterolu za pośrednictwem acylotransferazy lecytyna:cholesterol (LCAT). Cholesterol zawarty w HDL jest następnie zwrotnie transportowany do wątroby jednym z dwóch szlaków. Bezpośredni RCT polega na wybiórczym wychwycie estrów cholesterolu z cząsteczek HDL przez komórki wątrobowe i steroidogenne za pośrednictwem receptora zmiatającego B1. Pośredni RCT następuje z udziałem CETP, które ułatwia przenoszenie estrów cholesterolu z HDL do lipoprotein o bardzo małej gęstości, przekształcających się następnie w lipoproteiny o ma-

łej gęstości (LDL), które transportują cholesterol z powrotem do wątroby za pośrednictwem wątrobowego receptora LDL. LDL mogą również trafiać do tkanek obwodowych, a proces ten zwiększa prawdopodobieństwo rozwoju blaszek miażdżycowych.

Uzyskano jednoznaczne dowody wskazujące na to, że HDL pełnią również inne funkcje biologiczne poza RCT. Ich działania, określane mianem plejotropowych, mogą niezależnie przyczyniać się do chroniącego przed miażdżycą wpływu HDL. W niedawnych badaniach eksperymentalnych wykazano, że HDL wywierają działanie przeciwzapalne, przeciwutleniające i przeciwzakrzepowe [11,12]. Na przykład, HDL wpływają na szlak zapalenia, oddziałując na cząsteczki adhezyjne w komórkach śródbłonna, które wiążą komórki zapalne do ściany naczyniowej i sprzyjają rozwojowi zmian miażdżycowych. W kilku badaniach *in vitro* i *in vivo* wykazano, że inkubacja z rHDL lub apo A-I bądź ich dożylny wlew zmniejszają stężenie cząsteczki adhezyjnej śródbłonna naczyniowego typu 1 (VCAM-1) oraz międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej typu 1 (ICAM-1) [13-15]. Obserwuje się również zmniejszenie liczby komórek zapalnych w ścianie naczyniowej [13]. Utlenianie, inny ważny proces, który przyczynia się do rozwoju zmian miażdżycowych, również może być modyfikowane przez HDL. Zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* (po wstrzyknięciu myszom lub ludziom) cząsteczki apo A-I mogą usuwać substancje uczestniczące w utlenianiu fosfolipidów zawartych w LDL, zwane hydroksynadtlenkami lipidów LDL [16,17]. HDL są również nośnikami enzymów niszczących hydroksynadtlenki lipidów, takich jak paraoksonaza typu 1 [18] i paraoksonaza typu 3 [19], a także innych enzymów, które hydroлизują utlenione fosfolipidy, takich jak acetylohydrolaza czynnika aktywującego płytki [20] oraz LCAT [21]. Wreszcie przeciwzakrzepowe właściwości HDL zależą od: 1) poprawy czynności śródbłonna i hamowania aktywności płytek w związku ze zwiększeniem stężenia tlenku azotu (NO), wynikającym ze wzrostu ekspresji śródbłonkowej syntazy NO [22], 2) zwiększonego uwalniania prostacykliny, która działa razem z NO jako mediator rozkurczu komórek mięśni gładkich naczyń, hamuje aktywację płytek, a także hamuje miejscową proliferację komórek mięśni gładkich naczyń [23], 3) działania antyapoptotycznego, które zapobiega uwalnianiu mikrocząstek odpowiedzialnych za inicjację powstawania skrzeplin [24], oraz 4) potencjalnego działania przeciwzakrzepowego jako kofaktora ułatwiającego inaktywację czynnika Va przez pobudzone białka C i S, co hamuje wytwarzanie trombin i powstawanie skrzepliny zbudowanej z fibryny [25].

Koncepcja leczenia naśladującego działanie lipoprotein o dużej gęstości

Najwięcej badań dotyczących strategii naśladowania działania HDL, włącznie z próbami klinicznymi II fazy, przeprowadzono dotychczas z użyciem rHDL oraz apo

A-I lub jej zmutowanej pochodnej, apo A-I Milano. Natomiast doświadczenie ze stosowaniem peptydów naśladujących działanie apo A-I jest na razie ograniczone do badań przedklinicznych oraz wczesnej fazy badań klinicznych. Ze względu na szybki mechanizm działania proponuje się, aby te metody leczenia stosować razem z konwencjonalnym leczeniem u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi. Celem podawania rHDL lub apo A-I w dożylnym wlewie wkrótce po wystąpieniu ostrego zespołu wieńcowego miałyby być ograniczenie wielkości zmian miażdżycowych i zwiększenie stabilności blaszek u pacjentów, u których istnieje duże ryzyko wystąpienia ponownego incydentu wieńcowego. Zanim omówimy badania kliniczne, w których oceniano leczenie naśladujące działanie HDL, dokonamy najpierw przeglądu głównych badań eksperymentalnych.

Leczenie naśladujące działanie lipoprotein o dużej gęstości w badaniach eksperymentalnych

REKONSTYTUOWANE HDL, APO A-I I APO A-I MILANO

Przeciwmiażdżycowe działanie syntetycznych HDL w hodowlach komórkowych opisali jako pierwsi w 1984 roku Orekhov i wsp. [26], wywołując entuzjazm dotyczący tego kierunku badań. Później przeprowadzono badania *in vivo* w modelu u królików otrzymujących dietę bogatocholesterolową, u których w aorcie rozwijają się zmiany podobne do zmian miażdżycowych. Cotygodniowe wlewy frakcji homologicznych HDL i lipoprotein o bardzo dużej gęstości nie tylko ograniczyły rozwój zmian miażdżycowych o ok. 60% [27], ale również w innym badaniu spowodowały zmniejszenie nasilenia już istniejących zmian miażdżycowych [28]. W podobnych modelach eksperymentalnych stosowano również wlewy oczyszczonej króliczej apo A-I i również wykazano istotny wpływ na rozwój zmian miażdżycowych, chociaż nie obserwowano regresji już istniejących zmian [29].

Apo A-I Milano jest zmutowaną formą apo A-I (zamiana argininy w pozycji 173 na cysteinę) wykrytą u mieszkańców Limone sul Garda, małej wioski w północnych Włoszech. Populacja ta charakteryzuje się bardzo małą zapadalnością na chorobę niedokrwienną serca pomimo bardzo niskiego stężenia cholesterolu we frakcji HDL [30]. Przypuszczano, że obecność grupy tiolowej w cząsteczce apo A-I Milano wiąże się ze zwiększoną aktywnością antyoksydacyjną, która może tłumaczyć silne właściwości przeciwmiażdżycowe tej zmutowanej apolipoproteiny [31]. Jedno z pierwszych badań z użyciem apo A-I Milano przeprowadzono u królików otrzymujących dietę bogatocholesterolową, wykorzystując model uszkodzenia naczynia za pomocą balonu. Ocena uszkodzeń wywołanych w tętnicach biodrowych wykazała, że wstrzykiwanie rHDL zawierających apo A-I Milano połączoną z nośnikiem fosfolipidowym spowodowało zmniejszenie powierzchni zmian miażdżycowych o 70% oraz zmniejszenie nacieku z makrofagów o 50%, co dowodzi zarówno działania przeciwmiażdżycowego, jak

i przeciwzapalnego w sytuacji, w której nie nastąpiła zmiana stężenia krążącego cholesterolu [32]. Później wykazano, że wlew syntetycznych HDL zawierających rekombinowaną apo A-I Milano hamuje rozwój zmian miażdżycowych i wywołuje regresję istniejących zmian, odwraca dysfunkcję śródbłonna, wywołuje szybkie zmiany składu blaszek miażdżycowych oraz ogranicza występowanie restenozy w stencie [33-36]. Te obiecujące dane spowodowały, iż przeprowadzono kilka prób klinicznych, w których stosowano wlewy HDL i apo A-I.

PEPTYDY NAŚLADUJĄCE DZIAŁANIE APO A-I

Ponieważ ludzka apo A-I jest zbudowana z 243 aminokwasów, do głównych ograniczeń leczenia za pomocą rHDL lub apo A-I należą duże koszty wytwarzania tych środków terapeutycznych oraz trudności logistyczne związane z potrzebą ich dożylnego podawania. W 1985 roku Anantharamaiah i wsp. [37] zsyntetyzowali 18-aminokwasowy peptyd, który zawierał amfipatyczny helikalny motyw klasy A obecny w domenach Apo A-I wiążących lipidy. Dalszy rozwój tej cząsteczki doprowadził do opracowania wariantów strukturalnych tego podstawowego 18-aminokwasowego peptydu, które charakteryzują się zwiększoną hydrofobowością i zdolnością wiązania lipidów dzięki zastąpieniu niepolarnych aminokwasów resztami fenyloalaniny (F). Peptydy te określono symbolami 2F, 3F, 4F, 5F, 6F i 7F w zależności od liczby przyłączonych reszt fenyloalaniny [38]. W pierwszym badaniu *in vivo*, w którym wykazano, że peptydy naśladujące działanie apo A-I mają właściwości przeciwmiażdżycowe, posłużono się bardziej hydrofobowym peptydem 5F [39]. U myszy szczepu C57BL/6J otrzymujących aterogenną dietę codzienne dootrzewnowe wstrzykiwanie 5F przez 16 tygodni spowodowało istotne zmniejszenie zmian miażdżycowych w aorcie w porównaniu z myszami z grupy kontrolnej z hiperlipidemią, które otrzymywały fizjologiczny roztwór soli lub mysie apo A-I bez zmiany stężenia cholesterolu ani profilu lipoprotein. Analizy *ex vivo*, którym poddano HDL wyizolowane od myszy otrzymujących 5F, wykazały istotnie większe hamowanie powstawania hydroksynadtlenków lipidów LDL oraz indukowanego przez LDL działania chemotaktycznego na monocyty. W późniejszych badaniach dotyczących peptydów naśladujących działanie apo A-I stosowano peptyd 4F, ponieważ jest on lepiej rozpuszczalny i bardziej skuteczny niż 5F pod względem zmniejszania indukowanej przez LDL aktywności chemotaktycznej w stosunku do monocytów [38], a jego forma zbudowana z D-aminokwasów (D-4F) jest aktywna po podaniu doustnym. Doustne podawanie D-4F myszom pozbawionym receptora LDL, które otrzymywały dietę typową dla społeczeństw krajów zachodnich, zmniejszyło nasilenie zmian miażdżycowych o 79% i nadało HDL właściwości przeciwzapalne, nie zmieniając osoczowego stężenia cholesterolu całkowitego ani stężenia cholesterolu we frakcji HDL [40]. Wyniki te potwierdzono, uzyskując podobne rezultaty u królików z hiperlipidemią [41], a także w badaniach u myszy i małp, w których wykazano synergistyczne działania skojarzonego leczenia małymi dawkami D-4F i statyn [42•]. Te dane wskazują, że prze-

ciwmiążdżycowe działanie peptydów naśladujących działanie apo A-I może wynikać nie ze zmian samego profilu lipoprotein, ale raczej, jak zaproponowało kilku autorów [43], z poprawy jakości i czynności HDL lub bezpośredniego przeciwzapalnego działania podawanych peptydów. Zastosowanie peptydu zbudowanego z D-aminokwasów stwarza jednak problem jego potencjalnej długotrwałej akumulacji w tkankach.

Leczenie naśladujące działanie lipoprotein o dużej gęstości w próbach klinicznych

Peptydy naśladujące działanie apo A-I oceniono ostatnio w badaniu I fazy, w którym 50 pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub jej ekwiwalentem przypisano losowo do podawania różnych pojedynczych doustnych dawek czystego D-4F lub placebo [44•]. Peptyd D-4F charakteryzował się małą dostępnością biologiczną, ale wydawał się bezpieczny i nasilał przeciwzapalne właściwości HDL *in vitro*.

Badania kliniczne z użyciem rHDL i wlewów apo A-I zapoczątkowano w połowie lat 90. XX wieku. W tych wczesnych badaniach przeprowadzonych w celu wykazania zasadności omawianej koncepcji terapeutycznej oceniano wpływ wlewów kompleksów rekombinowanej pro-apo A-I i fosfolipidów oraz dysków fosfolipidowych zawierających apo A-I pochodzących z ludzkiego osocza na różne parametry u ludzi. W tych badaniach wykazano, że wlewy HDL wiązały się ze zwiększonym wydalaniem steroli z kałem oraz normalizacją rozkurczu naczyń zależnego od śródbłonna, co wskazuje na wpływ na szlak RCT oraz potencjał korzystnego oddziaływania na naczynia [45-47].

W 2003 roku w małej próbie klinicznej II fazy oceniono wpływ wlewów kompleksów rekombinowanej apo A-I Milano i fosfolipidów (ETC-216) na zmiany miażdżycowe w tętnicach wieńcowych u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi [48]. W tej podwójnie ślepej próbie klinicznej 57 pacjentów zostało losowo przypisanych do pięciu cotygodniowych wlewów placebo (fizjologicznego roztworu soli) lub ETC-216 w dawce 15 mg/kg lub 45 mg/kg w ciągu 2 tygodni od wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego. Na początku obserwacji i po leczeniu wykonywano ultrasonografię wewnątrznacyniową w celu pomiaru objętości blaszki miażdżycowej w pojedynczym segmencie tętnicy wieńcowej ze zwężeniem światła o 20-50%. Badanie zgodnie z protokołem ukończyło łącznie 47 pacjentów, w tym 36 pacjentów w grupach aktywnego leczenia. Po 5 tygodniach leczenia średnia procentowa objętość (odchylenie standardowe, SD) blaszki miażdżycowej zmniejszyła się w obu grupach otrzymujących ETC-216 o 1,06% (3,17%) ($p=0,02$ w porównaniu z początkiem obserwacji). W grupie placebo średnia procentowa objętość (SD) blaszki miażdżycowej zwiększyła się o 0,14% (3,09%) ($p=0,97$ w porównaniu z początkiem obserwacji). Bezwzględne zmniejszenie objętości blaszki miażdżycowej w obu grupach aktywnego leczenia wyniosło 14,1 mm³ (czyli o 4,2% w porównaniu z początkiem obserwacji, $p < 0,0001$). Mi-

mo iż to badanie miało ograniczoną liczebność i nie wykazano w nim istotnej statystycznie różnicy w porównaniu z placebo, wskazało ono na możliwość szybkiej przebudowy zmian miażdżycowych za pomocą krótkoterminowego leczenia wlewami HDL.

Ostatnio w badaniu ERASE (Effect of rHDL on Atherosclerosis-Safety and Efficacy) oceniono formę rHDL składającą się z ludzkiej apo A-I typu dzikiego połączonej z fosfatydylocholiną sojową (CSL-111), która naśladuje chemiczne i biologiczne właściwości natywnych HDL [49••]. W tej wielośrodkowej kontrolowanej placebo podwójnie ślepej próbie klinicznej, zaprojektowanej w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności rHDL za pomocą ultrasonografii wewnątrznacyniowej i ilościowej koronarografii, 183 mężczyzn i kobiet po niedawno przebytych ostrym zespole wieńcowym zostało losowo przypisanych do czterech cotygodniowych wlewów placebo (fizjologicznego roztworu soli) lub CSL-111 w dawce 40 lub 80 mg/kg. Wielkość zmian miażdżycowych oceniono za pomocą ultrasonografii wewnątrznacyniowej i ilościowej koronarografii (tej drugiej w segmentach tętnic wieńcowych, w których na początku obserwacji wykazano zwężenie światła naczynia o ponad 20%) na początku badania oraz po 2-3 tygodniach od ostatniego wlewu w badaniu. Głównym ocenianym wskaźnikiem skuteczności leczenia była procentowa zmiana objętości zmian miażdżycowych. Z góry zaplanowanymi punktami końcowymi były również nominalne zmiany objętości blaszek i wskaźników charakteryzujących blaszki miażdżycowe w ultrasonografii wewnątrznacyniowej, a także zmiany wskaźnika nasilenia zwężeń tętnic wieńcowych (coronary score) w ilościowej koronarografii. Po przeprowadzeniu zaplanowanej w protokole badania etapowej analizy bezpieczeństwa przerwano badanie w grupie otrzymującej dużą dawkę CSL-111 (80 mg/kg) ze względu na dużą częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz wątrobowych. Krótkoterminowe leczenie za pomocą wlewów CSL-111 w dawce 40 mg/kg było natomiast bezpieczne i dobrze tolerowane, a efektem tego leczenia było zmniejszenie objętości zmian miażdżycowych o 3,4% w porównaniu ze zmniejszeniem o 1,6% w grupie placebo ($p < 0,0001$ w porównaniu z początkiem obserwacji dla rHDL, $p=ns$ vs placebo). Nominalna zmiana objętości blaszek miażdżycowych wyniosła -5,3 mm³ w grupie otrzymującej CSL-111 oraz -2,3 mm³ w grupie placebo ($p < 0,0001$ w porównaniu z początkiem obserwacji dla rHDL, $p=ns$ vs placebo). Zmiany wskaźników charakteryzujących blaszki miażdżycowe w ultrasonografii wewnątrznacyniowej, a także zmiany wskaźnika nasilenia zwężeń tętnic wieńcowych w ilościowej koronarografii różniły się istotnie między grupami (odpowiednio $p=0,01$ oraz $p=0,03$ dla porównań między grupą otrzymującą rHDL a grupą placebo). Należy podkreślić, że korzyść z podawania rHDL w porównaniu z placebo pod względem zmian wskaźnika nasilenia zwężeń tętnic wieńcowych była podobna do efektu obserwowanego we wcześniejszych próbach klinicznych z użyciem statyn po 2 latach leczenia [50,51]. Są to zachęcające wyniki, jeżeli wziąć pod uwagę znaną odległą wartość prognostyczną zmian wielkości blaszek miażdżycowych w ilo-

ściowej koronarografii [52]. Te obserwacje wymagają jednak potwierdzenia w większych próbach klinicznych z oceną twardych punktów końcowych (klinicznych wyników leczenia).

Podsumowanie

Strategie terapeutyczne ukierunkowane na HDL, których potencjalnym celem jest poprawa rokowania, obejmują metody służące zwiększeniu stężenia cholesterolu we frakcji HDL oraz metody mające na celu jakościową poprawę HDL. Niestety, obecnie dostępne leki, takie jak statyny, fibraty i kwas nikotynowy, umożliwiają jedynie niewielkie zwiększenie stężenia cholesterolu we frakcji HDL. Trwają też badania nad nowszymi lekami zwiększającymi stężenie cholesterolu we frakcji HDL, takimi jak inhibitory CETP, ale dane z najnowszych prób klinicznych z użyciem torcetrapibu okazały się rozczarowujące. Te obserwacje są podstawą obecnie prowadzonych badań, których celem jest rozwój środków naśladujących działanie HDL. Dane omówione w niniejszym przeglądzie dowodzą, że leczenie naśladujące działanie HDL, prowadzone za pomocą rHDL, apo A-I, apo A-I Milano lub peptydów naśladujących działanie apo A-I, jest potencjalną nową strategią leczenia miażdżycy. Te nowe środki terapeutyczne mogą dodatkowo zmniejszać częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych o etiologii miażdżycowo-zakrzepowej u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca nie tylko poprzez zwiększanie RCT, ale również ze względu na swoje właściwości antyoksydacyjne, przeciwzakrzepowe i przeciwzapalne. W celu lepszej oceny przyszłej roli tych środków w globalnym podejściu do leczenia pacjentów z chorobą niedokrwienną serca potrzebne są większe badania z oceną jednoznacznych klinicznych punktów końcowych.

Konflikt interesów

Nie zgłoszono żadnych potencjalnych konfliktów interesów odnoszących się do tego artykułu.

©Copyright 2009, 2010 Current Medicine Group LLC, a division of Springer Science & Business Media LLC i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. Wszystkie prawa zastrzeżone w języku polskim i angielskim. Żadna część niniejszej publikacji nie może być gdziekolwiek ani w jakikolwiek sposób wykorzystywana bez pisemnej zgody Current Medicine Group LLC i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in any information retrieval system, or transmitted in an electronic or other form without prior written permission of Current Medicine Group LLC and Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

Piśmiennictwo

- interesujące
 - wyjątkowo interesujące
1. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al.: Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009, 119: 480-486.
 2. Gordon T, Castelli WB, Hjortland MC, et al.: High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977, 62: 707-714.

3. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A, Huang Y: High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 1996, 124 (Suppl): S11-S20.
4. Cooney M, Dudina A, De Bacquer D, et al.: HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis* 2009.
5. Genest JJ Jr, Martin-Munley SS, McNamara JR, et al.: Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992, 85: 2025-2033.
6. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001, 285: 2486-2497.
7. Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, et al.: Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 2009, 338: b92.
8. Birjmohun RS, Hutten BA, Kastelein JJ, Stroes ES: Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2005, 45: 185-197.
9. Grundy SM, Cleeman Jr, Merz CN, et al.: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004, 110: 227-239.
10. Rader DJ: Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies. *J Clin Invest* 2006, 116: 3090-3100.
11. Barter PJ, Nicholls S, Rye KA, et al.: Antiinflammatory properties of HDL. *Circ Res* 2004, 95: 764-772.
12. Mineo C, Deguchi H, Griffin JH, Shaul PW: Endothelial and antithrombotic actions of HDL. *Circ Res* 2006, 98: 1352-1364.
13. Dimayuga P, Zhu J, Oguchi S, et al.: Reconstituted HDL containing human apolipoprotein A-I reduces VCAM-1 expression and neointima formation following periaortic cuff-induced carotid injury in apoE null mice. *Biochem Biophys Res Commun* 1999, 264: 465-468.
14. Barter PJ, Baker PW, Rye KA: Effect of high-density lipoproteins on the expression of adhesion molecules in endothelial cells. *Curr Opin Lipidol* 2002, 13: 285-288.
15. Nicholls SJ, Cutri B, Worthley SG, et al.: Impact of short-term administration of high-density lipoproteins and atorvastatin on atherosclerosis in rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005, 25: 2416-2421.
16. Navab M, Hama SY, Anantharamaiah GM, et al.: Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: steps 2 and 3. *J Lipid Res* 2000, 41: 1495-1508.
17. Navab M, Hama SY, Cooke CJ, et al.: Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: step 1. *J Lipid Res* 2000, 41: 1481-1494.
18. Mackness B, Hine D, Liu Y, et al.: Paraoxonase-1 inhibits oxidized LDL-induced MCP-1 production by endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004, 318: 680-683.
19. Reddy ST, Wadleigh DJ, Grijalva V, et al.: Human paraoxonase-3 is an HDL-associated enzyme with biological activity similar to paraoxonase-1 protein but is not regulated by oxidized lipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001, 21: 542-547.
20. Marathe GK, Zimmerman GA, McIntyre TM: Platelet-activating factor acetylhydrolase, and not paraoxonase-1, is the oxidized phospholipid hydrolase of high density lipoprotein particles. *J Biol Chem* 2003, 278: 3937-3947.
21. Forte TM, Subbanagounder G, Berliner JA, et al.: Altered activities of anti-atherogenic enzymes LCAT, paraoxonase, and platelet-activating factor acetylhydrolase in atherosclerosis-susceptible mice. *J Lipid Res* 2002, 43: 477-485.
22. Yuhanna IS, Zhu Y, Cox BE, et al.: High-density lipoprotein binding to scavenger receptor-BI activates endothelial nitric oxide synthase. *Nat Med* 2001, 7: 853-857.
23. Fleisher LN, Tall AR, Witte LD, et al.: Stimulation of arterial endothelial cell prostacyclin synthesis by high density lipoproteins. *J Biol Chem* 1982, 257: 6653-6655.
24. Bombeli T, Schwartz BR, Harlan JM: Endothelial cells undergoing apoptosis become proadhesive for nonactivated platelets. *Blood* 1999, 93: 3831-3838.
25. Griffin JH, Kojima K, Banka CL, et al.: High-density lipoprotein enhancement of anticoagulant activities of plasma protein S and activated protein C. *J Clin Invest* 1999, 103: 219-227.
26. Orekhov AN, Misharin A, Tertov VV, et al.: Artificial HDL as an anti-atherosclerotic drug. *Lancet* 1984, 2: 1149-1150.
27. Badimon JJ, Badimon L, Galvez A, et al.: High density lipoprotein plasma fractions inhibit aortic fatty streaks in cholesterol-fed rabbits. *Lab Invest* 1989, 60: 455-461.
28. Badimon JJ, Badimon L, Fuster V: Regression of atherosclerotic lesions by high density lipoprotein plasma fraction in the cholesterol-fed rabbit. *J Clin Invest* 1990, 85: 1234-1241.
29. Miyazaki A, Sakuma S, Morikawa W, et al.: Intravenous injection of rabbit apolipoprotein A-I inhibits the progression of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995, 15: 1882-1888.
30. Franceschini G, Sirtori CR, Capurso A 2nd, et al.: A-IMilano apoprotein. Decreased high density lipoprotein cholesterol levels with significant lipoprotein modifications and without clinical atherosclerosis in an Italian family. *J Clin Invest* 1980, 66: 892-900.
31. Bielicki JK, Oda MN: Apolipoprotein A-I (Milano) and apolipoprotein A-I (Paris) exhibit an antioxidant activity distinct from that of wild-type apolipoprotein A-I. *Biochemistry* 2002, 41: 2089-2096.
32. Ameli S, Hultgardh-Nilsson A, Cercek B, et al.: Recombinant apolipoprotein A-I Milano reduces intimal thickening after balloon injury in hypercholesterolemic rabbits. *Circulation* 1994, 90: 1935-1941.
33. Shah PK, Nilsson J, Kaul S, et al.: Effects of recombinant apolipoprotein A-I (Milano) on aortic atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 1998, 97: 780-785.
34. Kaul S, Coin B, Hedayiti A, et al.: Rapid reversal of endothelial dysfunction in hypercholesterolemic apolipoprotein E-null mice by recombinant apolipoprotein A-I (Milano)-phospholipid complex. *J Am Coll Cardiol* 2004, 44: 1311-1319.
35. Shah PK, Yano J, Reyes O, et al.: High-dose recombinant apolipoprotein A-I (Milano) mobilizes tissue cholesterol and rapidly reduces plaque lipid and macrophage content in apolipoprotein e-deficient mice. Potential implications for acute plaque stabilization. *Circulation* 2001, 103: 3047-3050.
36. Kaul S, Rukshin V, Santos R, et al.: Intramural delivery of recombinant apolipoprotein A-IMilano/phospholipid complex (ETC-216) inhibits in-stent stenosis in porcine coronary arteries. *Circulation* 2003, 107: 2551-2554.
37. Anantharamaiah GM, Jones JL, Brouillette CG, et al.: Studies of synthetic peptide analogs of the amphipathic helix. Structure of complexes with dimyristoyl phosphatidylcholine. *J Biol Chem* 1985, 260: 10248-10255.
38. Datta G, Chaddha M, Hama S, et al.: Effects of increasing hydrophobicity on the physical-chemical and biological properties of a class A amphipathic helical peptide. *J Lipid Res* 2001, 42: 1096-1104.
39. Garber DW, Datta G, Chaddha M, et al.: A new synthetic class A amphipathic peptide analogue protects mice from diet-induced atherosclerosis. *J Lipid Res* 2001, 42: 545-552.
40. Navab M, Anantharamaiah GM, Hama S, et al.: Oral administration of an Apo A-I mimetic Peptide synthesized from D-amino acids dramatically reduces atherosclerosis in mice independent of plasma cholesterol. *Circulation* 2002, 105: 290-292.

41. Van Lenten BJ, Wagner AC, Navab M, et al.: Lipoprotein inflammatory properties and serum amyloid A levels but not cholesterol levels predict lesion area in cholesterol-fed rabbits. *J Lipid Res* 2007, 48: 2344-2353.
42. Navab M, Anantharamaiah GM, Hama S, et al.: D-4F and statins synergize to render HDL antiinflammatory in mice and monkeys and cause lesion regression in old apolipoprotein E-null mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005, 25: 1426-1432.
- These experimental studies demonstrate that low-dose combination therapies of D-4F and statins prevent the development of fatty lesions and induce their regression in arteries of atherosclerotic mice.
43. Ansell BJ, Navab M, Hama S, et al.: Inflammatory/anti-inflammatory properties of high-density lipoprotein distinguish patients from control subjects better than high-density lipoprotein cholesterol levels and are favorably affected by simvastatin treatment. *Circulation* 2003, 108: 2751-2756.
44. Bloedon LT, Dunbar R, Duffy D, et al.: Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of oral apoA-I mimetic peptide D-4F in high-risk cardiovascular patients. *J Lipid Res* 2008, 49: 1344-1352.
- This is the first phase 1 clinical trial describing the effects of the orally active apoA-I mimetic peptide D-4F in patients with CAD.
45. Eriksson M, Carlson LA, Miettinen TA, Angelin B: Stimulation of fecal steroid excretion after infusion of recombinant proapolipoprotein A-I. Potential reverse cholesterol transport in humans. *Circulation* 1999, 100: 594-598.
46. Nanjee MN, Cooke CJ, Garvin R, et al.: Intravenous apoA-I/lecithin discs increase pre-beta-HDL concentration in tissue fluid and stimulate reverse cholesterol transport in humans. *J Lipid Res* 2001, 42: 1586-1593.
47. Kujiraoka T, Nanjee MN, Oka T, et al.: Effects of intravenous apolipoprotein A-I/phosphatidylcholine discs on LCAT, PLTP, and CETP in plasma and peripheral lymph in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003, 23: 1653-1659.
48. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, et al.: Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003, 290: 2292-2300.
49. Tardif JC, Gregoire J, L'Allier PL, et al.: Effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions on coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007, 297: 1675-1682.
- This clinical study suggested that infusions of rHDL had beneficial effects on coronary atherosclerosis assessed by intravascular ultrasound and quantitative coronary angiography in patients with recent ACS.
50. Waters D, Higginson L, Gladstone P, et al.: Effects of monotherapy with an HMG-CoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography. The Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial. *Circulation* 1994, 89: 959-968.
51. Jukema JW, Bruschke AV, van Boven AJ, et al.: Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1995, 91: 2528-2540.
52. Waters D, Craven TE, Lesperance J: Prognostic significance of progression of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1993, 87: 1067-1075.



Komentarz

prof. dr hab. n. med. Bogusław Okopień
Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej
Katedry Farmakologii SUM, Katowice

CZY LEKI O DZIAŁANIU PODOBNYM DO LIPOPROTEIN HDL PRZYNOSZĄ KORZYŚĆ CHORYM Z CHOROBA WIEŃCOWĄ?

Zmniejszenie częstości zdarzeń wieńcowych jest wyraźnie związane z obniżeniem stężenia cholesterolu LDL (LDL-C). Świadczą o tym zwłaszcza populacyjne opracowania epidemiologiczne. Prospektywna obserwacja 6000 mężczyzn (PROCAM) wyraźnie wykazała, że najmniej epizodów wieńcowych wystąpiło u osób ze stężeniem LDL-C <100 mg/dl w ciągu 10 lat [1]. Rolę intensyfikacji terapii potwierdza natomiast np. badanie TNT, w którym stosowanie atorwastatyny (w dawce 80 mg/24 h) zmniejszyło stężenie LDL-C do 70-80 mg/dl i liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych [2]. W tym kontekście docelowe wartości stężeń LDL-C u chorych obciążonych znacznym ryzykiem wynoszą <70 mg/dl wg aktualnego raportu ATP III (2004) czy <80 mg/dl wg IV Joint European Societies Guidelines (2007). Bardziej realne wydaje się stanowisko europejskie, które mówi o celu terapeutycznym, jeśli istnieje możliwość jego realizacji. Z osiąganiem celów bywa różnie. Wystarczy zacytować jeden z wyników

programu POLKARD-SPOK, w którym u 8 z 10 pacjentów po zawale mięśnia sercowego nie udało się uzyskać celu terapeutycznego, czyli stężenia LDL-C <100 mg/dl [3]. Zresztą problem nie dotyczy wyłącznie Polski, ponieważ docelowe stężenie LDL-C osiągnęte jest u mniej niż 50% chorych we Włoszech, Niemczech, Holandii, na Węgrzech i w wielu innych krajach [4]. Oczywiście skuteczność terapii hipolipemizującej to jedno oblicze problemu, z którym można walczyć modyfikacją dawki lub włączeniem terapii skojarzonej. Nawet jeżeli osiągniemy nowe i wyraźnie niższe stężenia docelowe LDL-C, ryzyko wieńcowe zmniejszy się jedynie o 35-40%, co potwierdzają wyniki licznych badań randomizowanych. Co czeka pozostałą populację chorych? Mówi się obecnie coraz więcej o rezydualnym czy resztkowym ryzyku zdarzeń wieńcowych w populacji pacjentów leczonych optymalnie w celu obniżenia LDL-C [5].

Niezależnym od stężenia LDL-C czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych okazało się stężenie cholesterolu HDL (HDL-C) [6]. Należy wyraźnie odróżnić określenie HDL, odnoszące się do kompletnej

frakcji lipoprotein, od wspomnianego powyżej stężenia cholesterolu w tej frakcji. Kompletnie molekule HDL oprócz estrów cholesterolu zawierają białkowy rdzeń (tzn. apoproteiny) i liczne enzymy, o czym piszą zarówno autorzy opracowania, jak i komentator. Analizując piśmiennictwo, należy zwracać szczególną uwagę na to, czy w manuskrypcie jest mowa o frakcji kompletnej, tzn. HDL, czy o stężeniu cholesterolu w tej frakcji lipoprotein, tzn. HDL-C.

W badaniu PROCAM częstość występowania zawału mięśnia sercowego wyniosła 17,3% w ciągu 10 lat u osób ze stężeniem HDL-C <35 mg/dl, stężeniem triglicerydów >200 mg/dl i stosunkiem cholesterolu całkowitego do HDL-C >5. Była ona prawie trzykrotnie większa niż u mężczyzn bez tego rodzaju zaburzeń bez względu na stężenie LDL-C. Wspomniane badanie wykazało również, że predyktoryjna rola stężenia HDL-C znacznie wzrasta u osób obciążonych innymi czynnikami ryzyka (tj. wiekiem, ciśnieniem skurczowym, dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku choroby wieńcowej, cukrzycą i paleniem tytoniu). Warto też wspomnieć, że już w badaniu Framingham stwierdzono istotną statystycznie odwrotną zależność pomiędzy stężeniem HDL-C a występowaniem choroby wieńcowej zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Na zależność nie miały wpływu stężenie cholesterolu całkowitego, LDL-C, ciśnienie tętnicze, palenie tytoniu czy wskaźnik masy ciała BMI [7]. Zwiększenie stężenia HDL-C o 1 mg/dl odpowiadało zmniejszeniu ryzyka choroby wieńcowej o 2% u mężczyzn i o 3% u kobiet. Z kolei u mężczyzn w wieku 40-75 lat bez chorób układu sercowo-naczyniowego stężenie HDL-C <25 mg/dl było związane ze znacznym ryzykiem choroby wieńcowej nawet u osób ze stężeniem LDL-C <100 mg/dl. Odwrotnie, u mężczyzn ze stężeniem LDL-C >200 mg/dl i HDL-C >65 mg/dl ryzyko choroby wieńcowej było stosunkowo małe. Badano również związek pomiędzy stężeniem HDL-C a zaawansowaniem choroby wieńcowej. Procedury koronarograficzne w Kuopio Ischemic Heart Disease Study wykazały większą liczbę zmienionych miażdżycowo naczyń wieńcowych u osób z małym stężeniem HDL-C. U nich również częściej występowała choroba trójnaczyniowa i miażdżycy lewej tętnicy wieńcowej. Kilka doniesień opisuje silną zależność między małym stężeniem HDL-C a ryzykiem i pojawieniem się restenozy po interwencjach PTCA.

Nie dziwi zatem, że autorzy komentowanej pracy dokonują przeglądu aktualnego arsenału sposobów zwiększenia stężenia HDL. Należy jednak zauważyć, że ich wnioski farmakoepidemiologiczne co do znaczenia zwiększenia stężenia HDL-C są ostrożniejsze niż we wstępie niniejszego komentarza [8,9]. Podkreślają oni znaczenie faktu, że stężenie HDL-C nie znalazło się w aktualizacji zaleceń NCEP ATP III [9].

W opinii autora komentarza istotne dla skuteczności leków zwiększających stężenie HDL-C jest wyjścio-

we stężenie cholesterolu w tej frakcji lipoprotein. Nie wiele prac zwraca uwagę na ten bardzo ważny farmakodynamiczny aspekt. Tymczasem np. fibraty mogą zwiększać stężenie HDL-C nawet o 90% w populacji chorych, u których wyjściowe stężenie HDL-C wynosi 20-25 mg/dl [11]. Dopiero analiza zdarzeń naczyniowych w populacji chorych z takim stężeniem HDL-C mogłaby być bardziej miarodajna statystycznie.

Przedmiotem komentowanych rozważań jest nie tylko zwiększanie stężenia HDL-C, ale także leczenie naśladujące działanie całych molekulek HDL. Autorzy w przystępny sposób przypominają, na czym polega odwrotny transport cholesterolu z tkanek obwodowych do wątroby. Bardzo dobrze, że w procesie tym przedstawiają znaczenie białka przenoszącego estry cholesterolu (CETP) z HDL do lipoprotein o małej i bardzo małej gęstości (LDL i VLDL). Należy podkreślić, że zbyt duże stężenie HDL lub za duża aktywność CETP mogą prowadzić do zaburzeń omawianego transportu i kierować estry cholesterolu za pośrednictwem LDL i receptorów zmiatających nie do wątroby, lecz do tkanek obwodowych [12]. Wynikiem tych zmian jest miażdżycy oraz inne zaburzenia funkcji narządów.

Autorzy dostrzegają także inne aspekty działania HDL związane z ich właściwościami przeciwzapalnymi [13]. W artykule opisywane są enzymy przeciwutleniające związane z molekułami HDL oraz mechanizmy działania przeciwzakrzepowego i rozkurczającego naczyń.

Po tym przygotowaniu teoretycznym autorzy przytaczają wyniki licznych prac eksperymentalnych, w których stosowano rekonstruowane HDL (rHDL), apoproteinę A-I (apo A-I) oraz peptydy naśladujące działanie apo A-I [14,15]. Uwagę zwraca doniesienie o skutecznym działaniu przeciwzapalnym, nawet jeśli nie uzyskano obniżenia stężenia cholesterolu w osoczu [16].

Z punktu widzenia dostępności terapii szczególnie atrakcyjne wydaje się zsyntetyzowanie peptydów o mniejszej liczbie aminokwasów niż ludzka apo A-I [17,18]. Peptydy takie wykazywały działanie przeciwutleniające, przeciwzapalne, a także zmniejszały powierzchnię zmian miażdżycowych w aortach myszy i królików [17,19]. Co ciekawe, apo A-I mimetyki wykazywały takie działanie, nie zmniejszając stężenia cholesterolu całkowitego i HDL-C w osoczu. Zdaniem autora komentarza jest to kolejne potwierdzenie pozalipidowego mechanizmu działania molekulek HDL i analogów peptydowych apo-I [20].

Autorzy precyzyjnie opisali badania kliniczne, w których wykorzystywano apo A-I mimetyki, rHDL i wlewy dożylnie apo A-I rekombinowanej bądź sprzężonej w kompleksy z fosfolipidami [21]. W doświadczeniach badano rozkurcz naczyń zależny od śródbłonna, objętość blaszki miażdżycowej za pomocą ultrasonografii wewnątrznaczyniowej oraz przeprowadzono ilościową koronarografię umożliwiającą wyliczenie wskaźnika nasilenia zwężeń tętnic wieńcowych. W ocenie skuteczności postępowania terapeutycznego warto odnotować

porównanie, że korzyść z podawania rHDL odpowiada stosowaniu statyn przez 2 lata w aspekcie hamowania progresji zwężenia naczyń wieńcowych [22]. Oczywiście, jak również zauważają autorzy, dopiero ewaluacja twardych punktów końcowych w badaniach klinicznych byłaby najbardziej wartościowa dla codziennej praktyki lekarskiej.

Pozostaje ważne pytanie: czy dobroczynny wpływ HDL może ulec niekorzystnym modyfikacjom? Mieloperoksydaza leukocytów z regionów brzeżnych blaszek miażdżycowych może zmieniać konformację apo A-I i utrudniać odbieranie cholesterolu przez HDL z komórek ściany naczyniowej [23]. Glikacja apo A-I zachodząca u chorych z cukrzycą i zespołem metabolicznym również zmniejsza skuteczność odwrotnego transportu cholesterolu oraz zmniejsza aktywność przeciwzapalną i przeciwutleniającą HDL [24]. Ostatnia z opisywanych możliwości modyfikacji polega na wytworzeniu tzw. zapalnych molekuł HDL [25]. Jest to ściśle związane z zapalną teorią rozwoju miażdżycy, jak i stanem prozapalnym opisywanym w przebiegu dyslipidemii mieszanej, stanów przedcukrzycowych i zespołu metabolicznego. Molekuły zapalnego HDL zawierają mniej estrów cholesterolu, a więcej jego postaci wolnej, triglicerydów i izoprostanów. W składzie białkowym dominują białka ostrej fazy, tj. ceruloplazmina, alfa2-makroglobulina i osoczowy amyloid A w miejsce apo A-I. Takie swoiste molekuły zapalnego HDL występują także u osób z chorobą wieńcową i cukrzycą typu 2. Pozbawione są przede wszystkim właściwości przeciwutleniających, a odwrotny transport cholesterolu ulega tylko niewielkim zaburzeniom [26].

Poszczególne środki terapeutyczne stymulują powstawanie innego profilu HDL. Na przykład zastosowanie inhibitorów CETP, kwasu nikotynowego i statyn zwiększa stężenia dużych, bogatych w estry cholesterolu cząsteczek HDL. Podobny wpływ wywiera umiarkowane spożycie alkoholu i systematyczna aktywność fizyczna. Natomiast syntetyczne HDL i apo A-I mimetyki nie zwiększają bezwzględnego stężenia HDL-C, lecz zmieniają profil krążących HDL, zwiększając ilość cząsteczek małych i gęstych, bogatych w proteiny. Wywierają one efekt przeciwmiażdżycowy związany nie tylko z odwrotnym transportem cholesterolu, lecz również z wpływem przeciwutleniającym, przeciwzapalnym, antyapoptotycznym, przeciwzakrzepowym i naczyniorozszerzającym.

Agoniści swoistych receptorów jądrowych (PPAR alfa), czyli fibraty, łączą w zrównoważony sposób obydwa wymienione powyżej kierunki działania. Leki te podnoszą, zależnie od stężenia wyjściowego, stężenie HDL-C, wzmagając odwrotny transport cholesterolu. Wywierają też wiele pozalipidowych działań przeciwzapalnych i naczynioochronnych, a także wzmacniają insulinowrażliwość tkanek obwodowych [27,28]. W artykule poruszono trudny problem metabolizmu

HDL w warunkach fizjologii i patologii. Ponownego podkreślenia wymaga znaczenie tych molekuł nie tylko dla odwrotnego transportu cholesterolu, ale także dla obrony przeciwutleniającej i przeciwzapalnej ustroju. Niestety, w stanach przedcukrzycowych, cukrzyca 2 typu i mieszanej hiperlipidemii ta rola lipoprotein HDL zostaje nie tylko zniesiona, ale cząsteczki te mogą nawet zaburzać naturalny potencjał obronny ściany naczyniowej. Niestety, wyścig z coraz skuteczniejszym zwiększaniem stężenia HDL okazał się – jak wskazuje przykład torcetrapibu – niebezpieczny dla życia. Pomimo spektakularnej normalizacji lipidogramu śmiertelność ogólna i z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego wzrosła w grupie otrzymującej lek. Badanie przerwano w grudniu 2006 roku. Analiza wykazała znaczny wzrost stężenia cholesterolu, hipokaliemię i hipernatremię oraz wzrost ciśnienia tętniczego [29] u aktywnie leczonych. Stwierdzono również istotny wzrost stężenia aldosteronu. Hormon ten, zarówno krążący we krwi, jak i znajdujący się w tkankach pobudza enzymy utleniające tlenek azotu w ścianach naczyń oraz fibroblasty i miocyty. Aktywacja receptorów dla mineralokortykoidów w naczyniach i w sercu mogła zatem również stymulować włóknienie w tych tkankach. Wspólnym mianownikiem tych zjawisk mogły być komorowe zaburzenia rytmu zakończone zgonem. Na szczęście okazało się, że jest to swoisty, toksyczny wpływ torcetrapibu, a nie wszystkich inhibitorów CETP. W badaniach klinicznych anacetrapibu, innego inhibitora CETP, stwierdzono zwiększenie stężenia HDL-C nawet o 130%. Lek ten nie wpływa na ciśnienie tętnicze i receptory mineralokortykoidowe, jak to czynił torcetrapib [30].

Artykuł przedstawia możliwe mechanizmy działania leków naśladujących działanie lipoproteiny HDL. W konsekwencji pojawiają się różne możliwości leczenia, prowadzące do zwiększenia stężenia HDL-C, zastosowania analogów HDL lub syntezy apo A-I. Zachęcające wyniki prób klinicznych stanowią przesłankę do zaprojektowania wieloośrodkowych, randomizowanych badań. Zgodnie zarówno z obowiązującymi algorytmami leczenia hipolipemizującego, jak i koncepcją ryzyka rezydualnego leki naśladujące działanie HDL będą w takich badaniach zapewne towarzyszyły uznanym metodom obniżania stężenia cholesterolu LDL.

Piśmiennictwo

1. Nofer JR, Walter M, Assmann G: Current understanding of the role of high density lipoproteins in atherosclerosis and senescence. *Exp Rev Cardiovasc Ther* 2005, 3: 1071-1081.
2. Barter P, et al.: Treating to New Targets Investigators HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007, 357: 1301-1310.
3. Opolski G, Filipiak KJ, et al.: Prewencja wtórna zawału serca w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej w Polsce – wybrane wyniki programu POLKARD-SPOK. *Kardiologia Polska* 2006, 64 (8): 198-209.

4. Van Ganse E, et al.: Lipid-modifying therapy and attainment of cholesterol goals in Europe: the Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy (REALITY) study. *Curr Med Res Opin* 2005, 21: 1389-1399.
5. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, et al.: American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004, 110: 227-239.
6. Nofer JR, Kehrel B, Fobker M, Levkau B, Assmann G, von Eckardstein A: HDL and arteriosclerosis: beyond reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 2002, 16: 1-16.
7. Assmann G, Nofer JR: Atheroprotective effects of high-density lipoproteins. *Ann Rev Med* 2003, 54: 321-341.
8. Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, et al.: Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 2009, 338: 92.
9. Birjmohun RS, Hutten BA, Kastelein JJ, Stroes ES: Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol increasing compounds: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2005, 45: 185-197.
10. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, et al.: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004, 110: 227-23.
11. Poulter N.: The impact of micronized fenofibrate on lipid subfractions and on reaching HDL-target levels in 7098 patients with dyslipidaemia. *Br. J. Cardiol.* 1999, 6: 681-685.
12. Bogusław Okopień: Czy HDL zawsze chroni przed miażdżycą? Punkt widzenia farmakologa klinicznego. *Zespół metaboliczny*. Red. A. Mamcarz. Warszawa, Medical Education 2008, s. 135-143.
13. Barter PJ, Nicholls S, Rye KA, et al.: Antiinflammatory properties of HDL. *Circ Res* 2004, 95: 764-772.
14. Badimon JJ, Badimon L, Galvez A, et al.: High density lipoprotein plasma fractions inhibit aortic fatty streaks in cholesterol-fed rabbits. *Lab Invest* 1989, 60: 455-461.
15. Franceschini G, Sirtori CR, Capurso A 2nd, et al.: A-I Milano apoprotein. Decreased high density lipoprotein cholesterol levels with significant lipoprotein modifications and without clinical atherosclerosis in an Italian family. *J Clin Invest* 1980, 66: 892-900.
16. Ameli S, Hultgardh-Nilsson A, Cercek B, et al.: Recombinant apolipoprotein A-I Milano reduces intimal thickening after balloon injury in hypercholesterolemic rabbits. *Circulation* 1994, 90: 1935-1941.
17. Datta G, Chaddha M, Hama S, et al.: Effects of increasing hydrophobicity on the physical-chemical and biological properties of a class A amphipathic helical peptide. *J Lipid Res* 2001, 42: 1096-1104.
18. Garber DW, Datta G, Chaddha M, et al.: A new synthetic class A amphipathic peptide analogue protects mice from diet-induced atherosclerosis. *J Lipid Res* 2001, 42: 545-552.
19. Van Lenten BJ, Wagner AC, Navab M, et al.: Lipoprotein inflammatory properties and serum amyloid A levels but not cholesterol levels predict lesion area in cholesterol-fed rabbits. *J Lipid Res* 2007, 48: 2344-2353.
20. Ansell BJ, Navab M, Hama S, et al.: Inflammatory/antiinflammatory properties of high-density lipoprotein distinguish patients from control subjects better than high-density lipoprotein cholesterol levels and are favorably affected by simvastatin treatment. *Circulation* 2003, 108: 2751-2756.
21. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, et al.: Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003, 290: 2292-2300.
22. Jukema JW, Bruschke AV, van Boven AJ, et al.: Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1995, 91: 2528-2540.
23. Nicholls SJ, Hazen SL: Myeloperoxidase and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005, 11: 02-11.
24. Kontush A, Chapman MJ: Why is HDL functionally deficient in Type 2 diabetes? *Curr Diabetes Rep* 2008, 8: 51-59.
25. Van der Westhuyzen DR, de Beer FC, Webb NR: HDL cholesterol transport during inflammation. *Curr Opin Upidol* 2007, 18: 147-151.
26. Kontush A, Chapman MJ: Functionally defective HDL: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation and atherosclerosis. *Pharmacol Rev* 2006, 3: 342-374.
27. Okopień B, Krysiak R, Herman ZS: Effects of short-term fenofibrate treatment on circulating markers of inflammation and hemostasis in patients with impaired glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91 (5): 1770-1778.
28. Pruski M, Krysiak R, Okopień B: Pleiotropic of short-term metformin and fenofibrate treatment, combined with lifestyle intervention, in type 2 diabetic patients with mixed dyslipidemia. *Diabetes Care* 2009, 32: 1421-1424.
29. Barter PJ, et al.: ILLUMINA TE Investigators Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007, 357: 2109-2122.
30. Krishna R, et al.: Effect of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor, anacetrapib, on lipoproteins in patients with dyslipidaemia and on 24-h ambulatory blood pressure in healthy individuals: two double-blind, randomised placebo-controlled phase I studies. *Lancet* 2007, 370: 1907-1914.