

Inhibitory CETP — czy nowe leki mają szansę zrewolucjonizować farmakoterapię miażdżycy?

CETP inhibitors — do new drugs have a chance to revolutionize pharmacotherapy of the atherosclerosis?

Katarzyna Dźwiarek, Agnieszka Kaczor, Łukasz Kołtowski

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Choroby układu sercowo-naczyniowego to ogromny problem współczesnej medycyny. Podstawą dotychczas stosowanych metod terapii jest obniżanie stężenia cholesterolu frakcji LDL w osoczu, ale efekty nie są w pełni satysfakcjonujące. Obecnie duże nadzieje są pokładane w zwiększaniu osoczowego stężenia cholesterolu frakcji HDL jako czynnika zmniejszającego ryzyko sercowo-naczyniowe. W artykule skupiono się na grupie nowych leków, tak zwanych inhibitorów białka transportującego estry cholesterolu (CETP). Ich główne działanie polega na zahamowaniu funkcji białka transportującego estry cholesterolu z HDL do LDL i VLDL, co ma prowadzić do zwiększenia stężenia HDL w osoczu i w rezultacie dodatkowo zmniejszać ryzyko wystąpienia miażdżycy.

Oczekuje się, że inhibitory CETP zmienią zasady terapii hipolipemizującej, dlatego są bardzo intensywnie badane. Jest prowadzonych wiele równoległych analiz oceniających je, a publikowane wyniki pozwalają realnie oceniać szanse na rewolucję w leczeniu miażdżycy. W artykule starano się je przybliżyć i uporządkować. W pracy zaprezentowano przebieg badań nad 4 przedstawicielami inhibitorów CETP: torcetrapibu, anacetrapibu, dalcetrapibu i ewacetrapibu. Uwzględniono ich efekty kliniczne, działania niepożądane oraz spodziewaną przydatność kliniczną, a także porównano ich działanie na profil lipidowy. Przed ewentualnym zastosowaniem w praktyce klinicznej inhibitory CETP nadal wymagają wielu badań. Pierwotny entuzjazm z nimi związany wielokrotnie chłodziła konieczność przedwczesnego zakończenia kilku dużych badań wobec niezadowalających efektów działania. Obecnie uzyskiwane wyniki, choć niejednoznaczne, nadal sugerują istnienie prawdopodobieństwa, że wpływ na stężenie cholesterolu frakcji HDL poprzez zahamowanie CETP będzie skuteczny w leczeniu hipolipemizującym, jako dodatek do znanych już leków.

Choroby Serca i Naczyń 2013, 10 (1), 7–16

Słowa kluczowe: *inhibitory CETP, miażdżycy, torcetrapib, dalcetrapib, anacetrapib, ewacetrapib*

ABSTRACT

Diseases of the cardiovascular system are a major problem in modern medicine. Existing methods of treatment are based on the reduction of plasma LDL-C levels, but the results are not fully satisfactory.

Adres do korespondencji:

lek. Łukasz Kołtowski
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
e-mail: lukasz@koltowski.com

Currently, there are high hopes for raising HDL plasma concentration as a factor reducing cardiovascular risk. The article focuses on a new group of drugs — inhibitors of cholesterol ester transfer protein (CETP). Their main action is inhibition of functions of proteins transporting cholesterol esters from HDL to LDL and VLDL, which leads to an increase of HDL plasma concentration and, as a result, further reduces the risk of atherosclerosis.

It is expected that CETP inhibitors will change lipid-lowering therapy. That is why they are very intensively researched and several parallel studies are being performed. Published results allow to assess the chances of a revolution in the treatment of atherosclerosis. The article attempts to demonstrate and organize these results. The studies concerning four representatives of CETP inhibitors are presented. These are: torcetrapib, anacetrapib, dalcetrapib and evacetrapib. Clinical effects, adverse reactions and clinical usefulness are compared. Also, their effects on the lipid profile are analyzed. CETP inhibitors still require a lot of research before they could be used in clinical practice. The initial enthusiasm associated with them was repeatedly cooled down due to necessity of early termination of several large studies because of unsatisfactory effects. Currently obtained results, although inconclusive, suggest that there is still a chance that the impact on the level of HDL by CETP inhibition will be effective in lipid-lowering therapy, as an addition to already known drugs.

Choroby Serca i Naczyń 2013, 10 (1), 7–16

Key words: CETP inhibitors, atherosclerosis, torcetrapib, dalcetrapib, anacetrapib, ewacetrapib

WPROWADZENIE

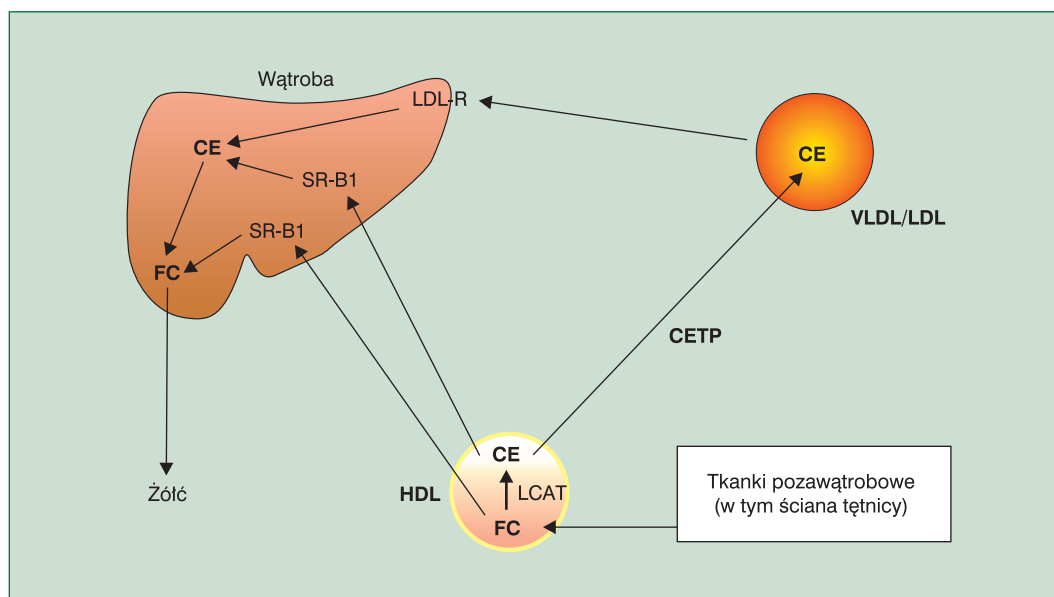
Choroby układu sercowo-naczyniowego są pierwszą przyczyną zgonów w Polsce i na świecie. Rocznie z ich powodu w krajach zachodnich umiera około 17 mln osób [1]. Istnieje wiele czynników wpływających na rozwój chorób układu krążenia. Wśród nich są takie, jak wiek, płeć (męska) czy profil genetyczny, których nie da się zmodyfikować. Na wiele innych, na przykład stężenie lipidów, palenie tytoniu, aktywność fizyczną, nadciśnienie tętnicze i nadwagę, można wpłynąć. Otwiera to wiele możliwości profilaktyki i leczenia tych schorzeń [2].

Pierwszym krokiem w przypadku osoby z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym jest modyfikacja stylu życia i diety. Kolejny etap działania to wprowadzenie leczenia farmakologicznego. W najnowszych wytycznych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2011 roku, dotyczących postępowania w dyslipidemiach, jako nadrzędny cel leczenia podano obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*; lipoproteiny o niskiej gęstości) (klasa zaleceń I, poziom dowodów A) [3]. W przypadku dyslipidemii z wysokim stężeniem triglicerydów należy stosować terapię dodatkowo obniżającą ich stężenie (klasa zaleceń IIa, poziom dowodów B). W wytycznych nie zalecono natomiast leczenia, którego pierwszoplanowym celem jest podwyższenie stężenia cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*; lipoproteiny o wysokiej gęstości) (klasa zaleceń III, poziom dowo-

dów C) [3, 4]. Jednak wyniki badań epidemiologicznych wskazują na silną korelację między niską wartością cholesterolu frakcji HDL w osoczu a częstością występowania miażdżycy. Dlatego prowadzone są badania nad lekami wpływającymi na frakcję HDL, których autorzy skupiają się na poszukiwaniu substancji podwyższającej jej stężenie w osoczu. Intensywne badania dotyczą grupy leków nazywanych inhibitorami białka transportującego estry cholesterolu (CETP, *cholesteryl ester transfer protein*) [5, 6].

ROLA HDL W TRANSPORCIE LIPIDÓW

Główne zadanie lipoproteiny, jaką jest HDL, to eliminacja cholesterolu z organizmu. Jest syntezowana w wątrobie lub w ścianie jelita. Wolny cholesterol, krążący w osoczu, jest wychwytywany przez HDL, a następnie ulega estryfikacji z udziałem acetylotransferazy lecytyna:cholesterol, aktywowanej przez apolipoproteinę A (apoA). Zestryfikowany cholesterol jest przekazywany do lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL, *very low-density lipoprotein*) przy udziale CETP. Z kolei VLDL oddaje apoC i apoE oraz triacyloglicerole i fosfolipidy do HDL i staje się lipoproteiną LDL, która transportuje cholesterol do tkanek. Ponadto HDL bierze udział w procesie zwanym odwrotnym transportem cholesterolu. Kluczową rolę pełnią w nim receptory SR-B1 (rec. oczyszczające klasy B). Lipoproteiny o wysokiej gęstości łączą się z SR-B1 na powierzchni komórki za pomocą apoA i pobierają z niej



Rycina 1. Transport cholesterolu w organizmie (źródło [10]); LDL-R (*low density lipoprotein receptor*) — receptor lipoprotein o niskiej gęstości; CE (*cholesteryl esters*) — estry cholesterolu; FC (*free cholesterol*) — wolny cholesterol (niezestryfikowany); VLDL (*very low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości; CETP (*cholesteryl ester transfer protein*) — białka transportujące estry cholesterolu; LCAT (*lecithin cholesterol acyl transferase*) — acetylotransferaza lecytyna:cholesterol; HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny o wysokiej gęstości

cholesterol. Następnie przekazują go do wątroby oraz komórek steroidogenicznych, łącząc się z nimi również przy udziale SR-B1. Cholesterol jest wydalany w postaci kwasów żółciowych lub wykorzystywany do syntezy hormonów steroidowych (ryc. 1) [7–10].

WPŁYW CETP NA PROFIL LIPIDOWY

Białko transportujące estry cholesterolu jest glikoproteiną, której główne zadanie polega na pośredniczeniu w transporcie estrów cholesterolu między lipoproteinami. Zdania dotyczące jej pro- lub antyarterogennego działania są podzielone. Z jednej strony, przenosząc estry cholesterolu z HDL do lipoprotein bogatych w apoB, z wytworzeniem LDL, CETP promuje niekorzystny profil lipidowy skorelowany z podwyższonym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych. Z drugiej strony udowodniono, że białko to pozytywnie wpływa na zwrotny transport cholesterolu poprzez zwiększenie wychwytu estrów cholesterolu z HDL przy udziale receptora dla LDL [11]. Ponadto CETP jest częścią kaskady remodelującej koniecznej do właściwej interakcji HDL z receptorami SR-B1 [12].

W badaniu zatytułowanym *The Honolulu Heart Study*, przeprowadzonym w populacji japońskiej, wykazano, że u osób heterozygotycznych w zakresie mutacji genu dla CETP i w rezultacie wykazujących niedobór CETP, stężenie HDL było wyższe, a w związku z tym niższe było u nich ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego.

Wyniki te skłoniły naukowców do dalszych badań w zakresie inhibicji CETP, mimo że informacje na temat jego działania są niejednoznaczne [10].

Badane obecnie inhibitory CETP należą do dwóch klas związków chemicznych. Są to pochodne 3,5-bis-trifluorometylobenzenu (torcetrapib, anacetrapib, ewacetrapib) oraz pochodne tiofenolu (dalcetrapib). Różnią się one między sobą siłą działania oraz mechanizmem inhibicji CETP (ryc. 2) [13, 14].

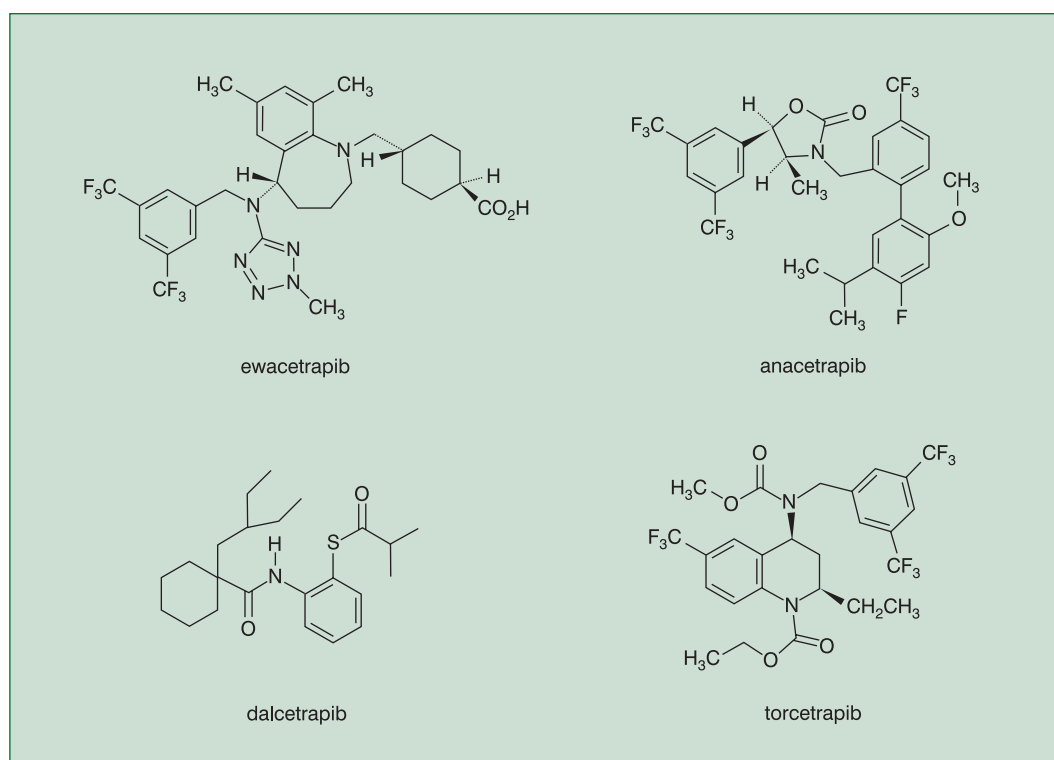
TORCETRAPIB

Charakterystyka biochemiczna

Do tej pory u ludzi prowadzono badania kliniczne dotyczące 4 leków z grupy inhibitorów CETP. Pierwszym z nich był torcetrapib (CP-529,414) należący do pochodnych 3,5-bisfluorometylobenzenu, chemicznie będący również pochodną tetrahydrochinoliny [11, 15]. Jest on silnym inhibitorem zarówno transportu estrów cholesterolu, jak i triglicerydów. Sprzyja powstawaniu stabilnego kompleksu między CETP i HDL, co zmniejsza aktywność tego białka. Wykazano, że torcetrapib hamuje CETP w sposób odwracalny i niezależny od czasu [15]. Jest wydalany głównie z moczem [16].

Fazy badań klinicznych nad torcetrapibem

Fazę I badań klinicznych przeprowadził w 2003 roku dr Clark. W badaniu wzięło udział 40 zdrowych ochotni-



Rycina 2. Wzory chemiczne inhibitorów białek transportujących estry cholesterolu (źródło [14])

ków. Przez 14 dni podawano im lek w różnych dawkach lub placebo. Nie wykryto istotnych działań niepożądanych. Zaobserwowano dawkozależny wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL o 16–91%, a stężenie cholesterolu frakcji LDL zmniejszało się znacząco (21–42%) w przypadku podawania największych dawek leku [9, 17].

Następnie lek wprowadzono do II fazy badań klinicznych (przeprowadzono 3 niezależne, trwające kilka tygodni badania: Brousseau, Davidson, McKenney). U biorących w nich udział pacjentów stężenie cholesterolu frakcji HDL w surowicy wyjściowo było obniżone. Metodyka przyjęta przez Brousseau i McKenneya zakładała, by torcetrapib podawano łącznie z atorwastatyną (20 mg) lub placebo. W badaniu Davidsona pacjenci otrzymywali jedynie torcetrapib lub placebo. We wszystkich 3 analizach uzyskano zbieżne wyniki. Zaobserwowano znamienne wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL (do 54%) i nieznaczne obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL (do 20%). Działania niepożądane, które wystąpiły u badanych, były niespecyficzne (ból głowy, zaburzenia żołądkowo-jelitowe) i występowały zarówno w grupie pacjentów leczonych aktywnie, jak i przyjmujących placebo. U niewielkiego odsetka zaobserwowano wzrost ciśnienia tętniczego (2,9%; badanie Mc Kenneya) [9, 18].

W III fazie badań klinicznych przeprowadzono 3 wie-

lośrodkowe, prospektywne, randomizowane badania z podwójnie ślepą próbą w celu dostarczenia informacji o efektach działania torcetrapibu u chorych z miażdżycą. W ramach każdego z nich pacjenci otrzymywali atorwastatynę, by utrzymać odpowiednie stężenie cholesterolu frakcji LDL, oraz torcetrapib (60 mg) lub placebo [10]. Celem analizy ILLUSTRATE była ocena, przy użyciu wewnątrznaczyniowej ultrasonografii naczyń wieńcowych, jak zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji HDL i inhibicja CETP wpływają na ograniczenie miażdżycy. W badaniu ILLUSTRATE uczestniczyli pacjenci z chorobą wieńcową, z angiograficznym zwężeniem naczynia od 20% do 50%. Z udziału w nim wykluczono osoby z ciśnieniem tętniczym wyższym niż 140/90 mm Hg, hipertriglicydemią powyżej 500 mg/dl oraz niewydolnością nerek. Wykazano, że podawanie torcetrapibu nie wpływa istotnie na wielkość blaszki miażdżycowej, jednak poprawia profil lipidowy (wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL o 61% i spadek stężenia cholesterolu frakcji LDL o 20%). Ponadto u pacjentów zaobserwowano znaczący wzrost ciśnienia tętniczego [10, 19].

W badaniach RADIANCE 1 i 2, za pomocą ultrasonografii, oceniano zmiany grubości kompleksu błony śródkowej i wewnętrznej ściany tętnicy szyjnej wewnętrznej. W badaniu RADIANCE 1 brali udział pacjenci z mieszaną

hiperlipidemią, a w RADIANCE 2 — z hipercholesterolemią rodzinną. Oceny ultrasonograficznej dokonywano w momencie przystąpienia do programu, a następnie po 6, 12, 18 i 24 miesiącach leczenia (atorwastatyna + torcetrapib lub atorwastatyna + placebo). W żadnym z badań nie zaobserwowano zmiany grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej ściany tętnicy szyjnej między grupami osób otrzymujących torcetrapib a pacjentami przyjmującymi placebo. Poza tym stwierdzono podobne zmiany w badaniach laboratoryjnych i pomiarze ciśnienia tętniczego, jak w badaniu ILLUSTRATE. Wyniki wszystkich 3 badań udowadniają, że torcetrapib — mimo pozytywnego wpływu na profil lipidowy — nie przeciwdziała rozwojowi miażdżycy [10, 20, 21].

NIESPODZIEWANE WYNIKI KOLEJNYCH BADAŃ

Przełomowym dla historii torcetrapibu i innych inhibitorów CETP było, zakończone przedwcześnie w 2006 roku, badanie ILLUMINATE. Oceniono w nim działanie leku pod kątem występowania incydentów sercowo-naczyniowych oraz ewentualnych innych działań niepożądanych. W badaniu wzięło udział 15 067 pacjentów z wcześniejszą historią chorób układu sercowo-naczyniowego (zawał serca, udar mózgu, ostry zespół wieńcowy, niestabilna dławica piersiowa, choroba naczyń obwodowych, rewaskularyzacja naczyń wieńcowych) albo z ustabilizowaną cukrzycą typu 2. Przyjmowali oni atorwastatynę z torcetrapibem w dawce 60 mg lub z placebo. W badaniu potwierdzono pozytywny wpływ torcetrapibu na profil lipidowy — wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL o 72,1% i obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o 24,9% w ciągu 12 miesięcy. W przebiegu badania zaobserwowano liczne działania niepożądane, przede wszystkim znacznie większą liczbę zgonów zarówno z powodów kardiologicznych, jak i niekardiologicznych (w porównaniu z grupą przyjmującą tylko atorwastatynę). Ponadto w czasie 12 miesięcy przyjmowania torcetrapibu u badanych osób wystąpiły: wzrost ciśnienia tętniczego o 5,4 mm Hg, spadek stężenia potasu o 0,08 mmol/l, wzrost stężenia sodu o 1,39 mmol/l i dwuwęglanów o 2,28 mmol/l. Zaobserwowano także wzrost wskaźnika filtracji kłębuszkowej o 0,8 ml/min/1,73 m² oraz wydłużenie odcinka QT o 3,3 ms. Powyższe wyniki dowiodły, że torcetrapib jest lekiem potencjalnie niebezpiecznym dla pacjentów i z tego względu wycofano go z dalszych badań, a badanie ILLUMINATE przedwcześnie zakończono. Skuteczność inhibitorów CETP w leczeniu i zapobieganiu chorobom układu krążenia stanęła pod znakiem zapytania [9, 22].

CO POSZŁO NIE TAK?

Rozważano wiele możliwych przyczyn powikłań przyjmowania torcetrapibu. Dla przyszłości całej grupy tych leków najbardziej istotne było, czy wspomniane przyczyny wiązały się z blokowaniem CETP, czy nie. W jednej z hipotez uwzględniono to, że CETP, uczestnicząc w transporcie cholesterolu z tkanek obwodowych do wątroby, może zmniejszać jego usuwanie z tętnic. Zahamowanie tego szlaku jest wtedy działaniem pro-miażdżycowym. Niestety, nie ma dowodów potwierdzających lub obalających tę hipotezę. Kolejną możliwą przyczyną szkodliwego działania torcetrapibu może być wytworzenie nieprawidłowo funkcjonującego HDL, ale nie znaleziono wiarygodnego potwierdzenia dla tej koncepcji. Zakwestionowano także związek między wysokim stężeniem cholesterolu frakcji HDL a obniżeniem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. Hipotezę tę wykluczono na podstawie licznych badań prowadzonych na zwierzętach, aczkolwiek zależności takiej nigdy nie udowodniono w badaniach u ludzi [10, 22].

Za najbardziej prawdopodobną przyczynę uzyskanych wyników badania ILLUMINATE uznano hipotezę, wedle której niepożądane działania torcetrapibu wiążą się z innym mechanizmem jego działania — niezależnym od hamowania CETP nieprawidłowym wydzielaniem mineralokortykoidów (podwyższone w badaniach *post hoc* stężenie aldosteronu). Wynikające z tego zaburzenia jonowe u badanych pacjentów doprowadziły w konsekwencji do podwyższenia ciśnienia tętniczego i wzrostu śmiertelności wśród badanych [10, 22].

Dalsze analizy biochemiczne wykazały brak związku między stężeniem CETP w surowicy a stężeniem aldosteronu i podwyższeniem ciśnienia tętniczego. W przeprowadzonych badaniach dla genu kodującego CETP również udowodniono, że zarówno wartości skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia są od niego niezależne. Pozwala to sądzić, że działania niepożądane torcetrapibu nie były związane z jego wpływem na transport estrów cholesterolu, co pozwoliło kontynuować badania nad innymi przedstawicielami inhibitorów CETP [11].

DALCETRAPIB — KOLEJNA NADZIEJA INHIBITORÓW CETP

Dalcetrapib (JTT-705/RO4607381) należy do drugiej grupy inhibitorów CETP — pochodnych tiofenolu. Wykazuje znacznie słabsze działanie na CETP niż pochodne 3,5-bis-fluorometylobenzenu, ale zależy ono od czasu.

W przeciwieństwie do innych trapiarów zmienia strukturę kowalencyjną CETP, łącząc się poprzez mostki disiarczowe z cysteiną w pozycji 13 [13, 15, 23].

W badaniach II fazy oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dalcetrapibu. W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu wzięło udział 198 osób z łagodną hiperlipidemią (stężenie cholesterolu frakcji HDL ≤ 60 mg/dl i stężenie triglicerydów ≤ 400 mg/dl). Pacjenci przez 4 tygodnie przyjmowali różne dawki dalcetrapibu (300, 600, 900 mg) lub placebo. Wykazano znaczne podwyższenie stężenia cholesterolu frakcji HDL (o 34%) oraz obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o 7% przy dawce 900 mg. Podobne tendencje zaobserwowano także w odniesieniu do mniejszych dawek leku. W kolejnej analizie badano interakcje dalcetrapibu z prawastatyną. Grupa 155 pacjentów z hipercholesterolemią typu II (stężenie cholesterolu frakcji LDL > 160 mg/dl, stężenie cholesterolu frakcji HDL < 60 mg/dl, stężenie triglicerydów < 400 mg/dl) przez 4 tygodnie otrzymywała różne dawki dalcetrapibu dodane do terapii prawastatyną (dawka 40 mg). Nie zaobserwowano istotnych interakcji między substancjami, a politerapia była dobrze tolerowana. Odnotowano znaczny wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL, podobnie jak w poprzednim badaniu [24]. W dwuczęściowej analizie, prowadzonej przez Steina [25], oceniano działanie dalcetrapibu u pacjentów z chorobą wieńcową i wysokim ryzykiem jej rozwoju. Podczas trwającego 48 tygodni badania pacjenci otrzymywali dalcetrapib w dawce 900 mg w połączeniu z atorwastatyną (10–80 mg). Wpływ leku na profil lipidowy był podobny, jak w poprzednich analizach; nie zaobserwowano istotnych działań niepożądanych, a zwłaszcza wzrostu ciśnienia tętniczego i stężenia aldosteronu [25]. W 2008 roku rozpoczęto randomizowaną, podwójnie ślepa, kontrolowaną placebo, trwającą 36 tygodni próbę dal-VESSEL. Służyła ona ocenie wpływu dawki 600 mg dalcetrapibu na funkcję śródbłonna. W tym celu, za pomocą ultrasonografii, sprawdzano, jak zmienia się średnica tętnicy podobojczykowej w zależności od zmiany przepływu krwi (FMD, *flow-mediated dilatation*). W badaniu wzięło udział 476 pacjentów z chorobą wieńcową lub obciążonych czynnikami ryzyka oraz wymagających leczenia statynami lub ezetimibem w celu utrzymania stężenia cholesterolu frakcji LDL poniżej 100 mg/dl. W 12. i 36. tygodniu analizy kontrolowano u nich FMD. Dodatkowo w 4., 12. i 36. tygodniu pacjentów poddawano całodobowemu pomiarowi ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*). W badaniu nie stwierdzono istotnych zmian

w zakresie FMD ani ciśnienia tętniczego, co oznacza, że dalcetrapib nie wpływa na funkcję śródbłonna ani nie zwiększa ciśnienia. Wykazano wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL o 31%, nie zaobserwowano natomiast istotnych zmian w wartościach czynników zapalnych [26].

Kolejnym badaniem II fazy było dal-PLAQUE, w którym oceniano poziom progresji miażdżycy podczas stosowania dalcetrapibu. Wykorzystywano w nim obrazowanie metodami rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) oraz pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) (znacznikiem była 18F-fluorodeoksyglukoza [18F-FDG]). W badaniu uczestniczyło 130 pacjentów w wieku 18–75 lat z diagnozą choroby wieńcowej lub obciążonych czynnikami jej ryzyka oraz ze stężeniem triglicerydów mniejszym lub równym 400 mg/dl, a także wykrytą blaszką zapalną w tętnicy szyjnej wewnętrznej lub aorcie, o wskaźniku absorpcji znacznika (TBR, *target-to-background ratio*) co najmniej 1,6 w PET/CT znakowanym 18F-FDG. Dodatkowo pacjenci otrzymywali leczenie utrzymujące stężenie cholesterolu frakcji LDL poniżej 100 mg/dl. Przez 24 miesiące przyjmowali oni dalcetrapib w dawce 600 mg albo placebo. W grupie osób przyjmujących inhibitor CETP, w porównaniu z placebo, stężenie cholesterolu frakcji HDL wzrosło o 31%. Dodatkowo badania PET/CT i MRI wykazały, że dalcetrapib może redukować zmiany strukturalne naczyń krwionośnych w mechanizmie związanym ze zmniejszeniem miejscowego stanu zapalnego i wzrostem stężenia cholesterolu frakcji HDL. W tym kontekście interesującą obserwacją było odnotowane podwyższenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) [27, 28].

Celem trwającego obecnie badania III fazy — dal-PLAQUE 2, podobnie jak dal-PLAQUE, ma być ocena działania dalcetrapibu w dawce 600 mg na rozwój miażdżycy, jednak innymi metodami diagnostycznymi (wewnątrznaczyniowej ultrasonografii naczyń wieńcowych, ultrasonografii tętnic szyjnych oraz koronarografii). Zakwalifikowano do niego 473 pacjentów z dyslipidemią, chorobą wieńcową i miażdżycą tętnic szyjnych. Głównym celem tego badania jest radiologiczna ocena zmian zachodzących w naczyniach i postępu miażdżycy w trakcie leczenia. Wyniki badania będą znane we wrześniu 2013 roku [29].

Kolejną trwającą analizą w III fazie jest dal-OUTCOMES. Celem tego wieloośrodkowego, randomizowanego, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo badania była ocena długoterminowego bezpieczeństwa stosowania leku oraz sprawdzenie, czy dalcetrapib zmniejsza zapadalność na choroby układu

krążenia i śmiertelność z ich powodu. Badanie obejmowało grupę aż 15 600 pacjentów po ostrym zespole wieńcowym w ciągu ostatnich 4–12 tygodni, którzy otrzymywali 600 mg leku lub placebo przez przynajmniej 2 lata [30, 31]. Niestety, w maju 2012 roku badanie dal-OUTCOMES przedwcześnie zakończono z powodu niesatysfakcjonujących wyników etapowych [4].

W ostatnim czasie rozpoczęto rekrutację do kolejnych badań III fazy. Pierwszym z nich jest dal-ACUTE, którego celem jest ocena działania dalcetrapibu u pacjentów bezpośrednio po epizodzie ostrego zespołu wieńcowego. Będą oni otrzymywali dalcetrapib w dawce 600 mg przez 20 tygodni. Badanie [32] zostało zakończone jesienią 2012 roku. Jego wyników jeszcze nie opublikowano.

Drugie rozpoczynające się badanie ma służyć ocenie zapadalności i śmiertelności u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową. Przewidziana na 20 000 osób analiza ma się zakończyć w 2016 roku [33].

ANACETRAPIB — NASTĘPCA TORCETRAPIBU?

Anacetrapib (MK-0859) jest kolejnym inhibitorem CETP z tej samej grupy leków, co torcetrapib, ale w przeciwieństwie do niego jest pochodną oksazolidynonu [14]. Podobnie jak poprzednik jest silnym inhibitorem transportu estrów cholesterolu oraz triglicerydów. Z CETP również łączy się w sposób odwracalny [13, 15]. Jest wydalany głównie z kałem [16].

Biorąc pod uwagę fakt, że jednym z głównych działań niepożądanych pochodnych 3,5-bis-fluorometylobenzenu było podwyższenie ciśnienia tętniczego, już na najwcześniejszym etapie badania anacetrapibu zwracano uwagę na ten parametr. Celem pierwszej fazy badań klinicznych, przeprowadzonej przez Krishna [34], było sprawdzenie wpływu różnych dawek leku na profil lipidowy oraz wykazanie ewentualnych interakcji ze statynami. Przeprowadzono 3 niezależne badania, w których wykazano dawkozależny spadek stężenia cholesterolu frakcji LDL (31–38%) oraz wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL o 41–129% [9]. Nie wykazano istotnych interakcji w przypadku podawania z simwastatyną [21]. Nie zaobserwowano również istotnych działań niepożądanych, a przede wszystkim wzrostu ciśnienia tętniczego po podaniu leku [9, 16, 34].

W fazie II przeprowadzono wieloośrodkowe, kontrolowane placebo, randomizowane badanie, w którym oceniano skuteczność różnych dawek anacetrapibu. Przeprowadzono je w grupie 589 pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią oraz mieszaną dyslipidemią. Kryterium

kwalitywnym było stężenie cholesterolu frakcji LDL wynoszące 100–190 mg/dl u pacjentów cechujących się niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym, 100–160 mg/dl u obarczonych średnim ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz 100–130 mg/dl u chorych na cukrzycę. Z badania wykluczono osoby z chorobą wieńcową. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do różnych grup — część z nich otrzymywała sam anacetrapib w różnych dawkach (0, 10, 40, 150, 300 mg raz/d.), a pozostali przyjmowali dodatkowo atorwastatynę (20 mg). Badanie trwało 8 tygodni. Zaobserwowano istotne obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL (40%) i wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL (139%), zarówno w porównaniu z placebo (w przypadku monoterapii), jak i atorwastatyną (w przypadku politerapii). Dodatkowo wykazano, że anacetrapib zwiększa stężenie apoAI oraz zmniejsza stężenie apoB i Lp(a) — lipoproteiny odgrywającej istotną rolę w patogenezie powstawania blaszki miażdżycowej. Nie zaobserwowano znaczących działań niepożądanych, zwłaszcza obserwowanych w związku z terapią torcetrapibem (spadek stężenia potasu, wzrost stężeń sodu i aldosteronu oraz podwyższenie ciśnienia tętniczego). U pacjentów występowały jedynie zaparcia, biegunki, dyspepsja oraz mialgia. Mimo że stwierdzono dawkozależny efekt działania anacetrapibu, to nie wykazano silniejszego działania 300 mg, w porównaniu ze 150 mg, i dlatego właśnie tę dawkę zarekomendowano do dalszych badań [9, 16, 35].

W fazie III badań klinicznych przeprowadzono randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo badanie DEFINE, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania anacetrapibu u pacjentów z chorobą wieńcową lub obarczonych wysokim ryzykiem jej rozwoju. Wzięło w nim udział 1623 pacjentów w wieku 18–80 lat z rozpoznaną wcześniej chorobą wieńcową lub cechujących się wysokim ryzykiem jej wystąpienia, u których stężenie cholesterolu frakcji LDL wahało się między 50 a 100 mg/dl w trakcie leczenia statyną, stężenie cholesterolu frakcji HDL było niższe niż 60 mg/dl, a triglicerydów wynosiło poniżej 400 mg/dl. Z badania wykluczono osoby z ciężką, przewlekłą niewydolnością serca, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zaburzeniami rytmu serca, zawałem serca, po przeszłokornej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*), po pomostowaniu aortalno-wieńcowym (CABG, *coronary artery bypass grafting*) oraz z udarem mózgu w ciągu ostatnich 3 miesięcy, a także z niewydolnością wątroby lub nerek. Uczestnicy badania przyjmowali anacetrapib w dawce 100 mg lub placebo raz/dobę przez 18 miesięcy.

Analiza DEFINE potwierdziła korzystny wpływ leku na profil lipidowy. Stężenie cholesterolu frakcji LDL obniżyło się o 40%, a stężenie cholesterolu frakcji HDL zwiększyło się o 140%. Podobnie jak w poprzednich badaniach nie zaobserwowano istotnych odchyleń w ciśnieniu tętniczym oraz stężeniach elektrolitów i aldosteronu. Lek ten powodował także mniejszy niż placebo wzrost stężeń aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej. U pacjentów, u których wystąpiła mialgia, nie zaobserwowano wzrostu stężenia kinazy kreatynowej po podaniu leku. W grupie przyjmującej anacetrapib wystąpiło istotnie statystycznie mniej incydentów nagłej śmierci, udarów mózgu, zawałów serca, niestabilnej dławicy piersiowej oraz rewaskularyzacji niż w grupie otrzymującej placebo. Takie punkty końcowe badania pozwalają wnioskować, że anacetrapib jest lekiem bezpiecznym, w przeciwieństwie do torcetrapibu. Nie zwiększa śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, a dodatkowo nie powoduje rabdomiolizy oraz zaburzeń funkcji wątroby, co jest szczególnie istotne w przypadku jego politerapii ze statynami [10, 16, 36].

Mimo obiecujących wyników DEFINE konieczne są dalsze badania wpływu anacetrapibu na rozwój miażdżycy. W maju 2011 roku rozpoczęto rekrutację pacjentów do analizy III fazy — REVEAL. Jej zadaniem będzie potwierdzenie hipotezy, że anacetrapib w dawce 100 mg powoduje obniżenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zmniejszenie częstości występowania zawałów serca i rewaskularyzacji u pacjentów ze znormalizowanymi za pomocą statyn stężeniem cholesterolu frakcji LDL oraz stężeniem cholesterolu całkowitego poniżej 155 mg/dl. Badanie ma objąć 30 000 osób w wieku powyżej 50 lat z zawałem serca, miażdżycą naczyń mózgowych, chorobą naczyń obwodowych oraz cukrzycą w wywiadzie, a także objawami choroby wieńcowej. Będą obserwowani przez 5 lat, a pierwsze wnioski z badania mają być znane w styczniu 2017 roku [10, 16]. Rozpoczęły się także prace nad próbą REALIZE, która ma służyć ocenie działania anacetrapibu w politerapii ze statynami u pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią. Obejmie 300 pacjentów, a pierwsze wyniki będą znane w maju 2014 roku [37].

EWACETRAPIB — PIERWSZA OCENA SKUTECZNOŚCI LEKU

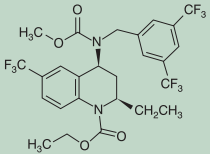
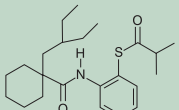
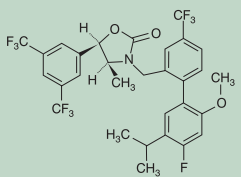
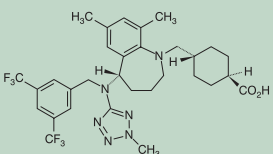
Ewacetrapib (LY2484595) — najnowszy z inhibitorów CETP — należy do pochodnych 3,5-bisfluorometylobenzenu, jest pochodną benzazepiny. Pierwsze badania *in vitro* i *in vivo* wskazują, że jest on najsilniejszym spośród inhibitorów CETP. Sugerują także, że jest przy tym po-

zbawiony działań niepożądanych torcetrapibu, to znacząco nie nasila produkcji aldosteronu i nie zwiększa ciśnienia tętniczego. Obecnie trwają badania kliniczne fazy II nad tym lekiem [14]. W przeprowadzonych dotąd analizach u ludzi oceniano wpływ ewacetrapibu na profil lipidowy oraz jego możliwe interakcje ze statynami. Pacjentom z hipercholesterolemią i niskim stężeniem cholesterolu frakcji HDL podawano placebo, ewacetrapib w monoterapii w różnych dawkach (30, 100, 500 mg) lub w dawce 100 mg łącznie z różnymi dawkami statyn. Wykazano dawkozależny wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL (53,6–128,8%), spadek stężenia cholesterolu frakcji LDL (13,6–35,9%) oraz nie zaobserwowano żadnych interakcji między lekami [38, 39].

PODSUMOWANIE

Choroby układu sercowo-naczyniowego są dużym problemem w skali globalnej, a stosowane do tej pory terapie, mające na celu głównie obniżanie stężenia cholesterolu frakcji LDL, pozostawiają ryzyko sercowo-naczyniowe na niezadowalającym poziomie zarówno lekarzy, jak i pacjentów. Skłania to do poszukiwania innych metod leczenia. Na przełomie wieków dużą nadzieję wzbudzały teorie zwiększenia stężenia cholesterolu frakcji HDL z udziałem inhibitorów CETP. Zakończone przedwcześnie badanie nad torcetrapibem ostudziło entuzjazm wobec nowych leków. Szkodliwe działanie torcetrapibu skłoniło do ponownego zastanowienia się nad istotą mechanizmu inhibicji CETP i jego możliwych konsekwencji. Udowodnienie, że działania niepożądane inhibitorów CETP nie wiążą się z wpływem na gospodarkę lipidową okazało się krokiem milowym i otworzyło drogę do badań kolejnych związków. Najlepiej zapowiadającym się z dotychczas testowanych leków jest anacetrapib, jednak potrzeba dalszych długoterminowych, wielokierunkowych analiz, aby potwierdzić jego korzystne działanie. Duże nadzieje dotyczą także ewacetrapibu, który, zgodnie z pierwszymi doniesieniami, wykazuje jeszcze skuteczniejsze działanie na profil lipidowy niż anacetrapib. Fakt, że obecnie badane inhibitory CETP nie wykazują, przynajmniej na tym etapie, działań niepożądanych torcetrapibu, pozwala optymistycznie patrzeć w przyszłość. Uzyskane do tej pory wyniki, choć jeszcze niejednoznaczne, sugerują, że korzystny wpływ trapibów w przeciwdziałaniu i leczeniu miażdżycy jest bardzo prawdopodobny. Jednakże konieczne są lata dalszych badań, by potwierdzić ich korzystne działanie na układ krążenia i poprawę stanu klinicznego pacjentów (*patrz również* tab. 1).

Tabela 1. Zestawienie inhibitorów CETP

Nazwa leku	Wzór chemiczny	Grupa inhibitorów CETP	Wpływ na stężenie HDL	Wpływ na stężenie LDL	Działania niepożądane	Zaawansowanie badań klinicznych
torcetrapib		Pochodne 3,5-bisfluorometylobenzenu	+60%	-20%	Zwiększenie śmiertelności, wzrost ciśnienia tętniczego, zaburzenia elektrolitowe, wzrost stężenia aldosteronu	Wycofany z badań w III fazie
dalcetrapib		Pochodne tiofenu	+35%	-6%	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Faza III
anacetrapib		Pochodne 3,5-bisfluorometylobenzenu	+140%	-40%	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, bóle głowy	Faza III
ewacetrapib		Pochodne 3,5-bisfluorometylobenzenu	+130%	-36%	Brak danych	Faza II

CETP (*cholesteryl ester transfer protein*) — białko transportujące estry cholesterolu; HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny o wysokiej gęstości; LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o niskiej gęstości

PIŚMIENNICTWO

- Koivuniemi A., Vuorela T., Kovanen P.T., Vattulainen I., Hyvönen MT. Lipid exchange mechanism of the cholesteryl ester transfer protein clarified by atomistic and coarsegrained simulations. *PLoS Comput. Biol.* 2012; 8: 1–9.
- Szczeklik A. (red.). Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010: 140.
- Wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach. *Kardiol. Pol.* 2011; 69: 143–200.
- Dostępne na: <http://www.theheart.org/article/1395141.do>
- Schmeck C., Gielen-Haertwig H., Vakilopoulos A. i wsp. Novel tetrahydroquinoline derived CETP inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010; 20: 1740–1743.
- Lu Z., Chen Y.H., Napolitano J.B. i wsp. SAR studies on the central phenyl ring of substituted biphenyl oxazolidinone-potent CETP inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012; 22: 199–203.
- Murray R., Granner D., Rodwell V. Biochemia Harpera ilustrowana. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008: 266–273.
- Bańkowski E. Biochemia. Podręcznik dla studentów uczelni medycznych. Urban & Partner, Wrocław 2004: 285–291.
- Gurfinkel R., Joy T. Anacetrapib: hope for CETP Inhibitors? *Cardiovasc. Ther.* 2011; 29: 327–339.
- Brater P., Rye K. Cholesteryl ester transfer protein inhibition to reduce cardiovascular risk: where are we now? *Trends Pharmacol. Sci.* 2011; 32: 694–699.
- Kappelle P., van Tol A., Wolfenbuttel B.H., Dullaart R.P. Cholesteryl ester transfer protein inhibition in cardiovascular risk management: ongoing trials will end the confusion. *Cardiovasc. Ther.* 2011; 29: e89–e99.
- Tchou U., D'Souza W., Mukhamedova N. i wsp. The effect of cholesteryl ester transfer protein overexpression and inhibition on reverse cholesterol transport. *Cardiovasc. Res.* 2008; 77: 732–739.
- Niesor E., Magg C., Ogawa N. i wsp. Modulating cholesteryl ester transfer protein activity maintains efficient pre-HDL formation and increases reverse cholesterol transport. *J. Lipid Res.* 2010; 51: 3443–3454.
- Cao G., Beyer T.P., Zhang Y. i wsp. Evacetrapib is a novel, potent, and selective inhibitor of cholesteryl ester transfer protein that elevates HDL cholesterol without inducing aldosterone or increasing blood pressure. *J. Lipid Res.* 2011; 52: 2169–2176.
- Ranalletta M., Bierilo K.K., Chen Y. i wsp. Biochemical characterization of cholesteryl ester transfer protein inhibitors. *J. Lipid Res.* 2010; 51: 2739–2752.
- Gutstein D., Krishna R., Johns D. i wsp. Anacetrapib, a novel CETP inhibitor: pursuing a new approach to cardiovascular risk reduction. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2012; 91: 109–122.
- Clark R., Suttin T.A., Ruggeri R.B. i wsp. Raising high-density lipoprotein in humans through inhibition of cholesteryl ester transfer protein: an initial multidose study of torcetrapib. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24: 490–497.
- Brousseau M., Schaefer E.J., Wolfe M.L. i wsp. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1505–1515.
- Nissen S., Tardif J.C., Nicholls S.J. i wsp. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1304–1316.
- Kastelein J., van Leuven S.I., Burgess L. i wsp. Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1620–1630.
- Vergeer M., Bots M.L., van Leuven S.I. i wsp. Cholesteryl ester transfer protein inhibitor torcetrapib and off-target toxicity a pooled analysis of the rating atherosclerotic disease change by imaging with a new CETP inhibitor (RADIANCE) trials. *Circulation* 2008; 118: 2515–2522.
- Barter P., Caulfield M., Eriksson M. i wsp. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2109–2122.

23. Davidson M. Update on CETP inhibition. *J. Clin. Lipidol.* 2010; 4: 394–398.
24. Chapman M., Le Goff W., Guerin M., Kontush A. Cholesteryl ester transfer protein: at the heart of the action of lipid-modulating therapy with statins, fibrates, niacin, and cholesteryl ester transfer protein inhibitors. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 149–164.
25. Stein E., Roth E.M., Rhyne J.M. i wsp. Safety and tolerability of dalcetrapib (RO4607381/JTT-705): results from a 48-week trial. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 480–488.
26. Lüscher T.F., Taddei S., Kaski J.C. i wsp. Vascular effects and safety of dalcetrapib in patients with or at risk of coronary heart disease: the dal-VESSEL randomized clinical trial. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 857–865.
27. Fayad Z., Mani V., Woodward M. i wsp. Rationale and design of dal-PLAQUE: A study assessing efficacy and safety of dalcetrapib on progression or regression of atherosclerosis using magnetic resonance imaging and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. *Am. Heart J.* 2011; 162: 214–221.
28. Fayad Z., Mani V., Woodward M. i wsp. Safety and efficacy of dalcetrapib on atherosclerotic disease using novel non-invasive multimodality imaging (dal-PLAQUE): a randomised clinical trial. *Lancet* 2011; 378: 1547–1559.
29. Dostępne na: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01059682?term=JTT-705&rank=7>.
30. Schwartz G., Olsson A.G., Ballantyne C.M. i wsp. Rationale and design of the dal-OUTCOMES trial: efficacy and safety of dalcetrapib in patients with recent acute coronary syndrome. *Am. Heart J.* 2009; 158: 896–901.
31. Dostępne na: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00658515?term=JTT-705&rank=10>.
32. Dostępne na: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01323153?term=JTT-705&rank=8>.
33. Dostępne na: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01516541?term=JTT-705&rank=6>.
34. Krishna R., Garg A., Panebianco D. i wsp. Single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of anacetrapib, a potent cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitor, in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2009; 68: 535–545.
35. Bloomfield D., Carlson G.L., Sapre A. i wsp. Efficacy and safety of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor anacetrapib as monotherapy and coadministered with atorvastatin in dyslipidemic patients. *Am. Heart J.* 2009; 157: 352–360.
36. Cannon C., Shah S., Dansky H.M. i wsp. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 2406–2415.
37. Dostępne na: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01524289?term=anacetrapib&rank=5>.
38. Nichols S., Brewer H.B., Kastelein J.J. i wsp. Effects of the CETP Inhibitor evacetrapib administered as monotherapy or in combination with statins on HDL and LDL cholesterol: a randomized controlled trial. *J. Am. Med. Assoc.* 2011; 306: 2099–2109.
39. Dostępne na: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01105975>.