



مهار پروتئین انتقال دهنده استر کلسترل با هدف کاهش بروز بیماری‌های قلبی - عروقی

دکتر لیلی صفائیان^۱، سجاد اسماعیلی^۲

۱. گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۲. دانشجوی داروسازی اصفهان

■ مقدمه

افزایش میزان کلسترول با چگالی کم (LDL-C) و کاهش میزان کلسترول با چگالی بالا (HDL-C) از مهم‌ترین عوامل خطرزا برای پیشرفت بیماری‌های قلبی - عروقی محسوب می‌گردد. یک شیوه پیشنهادی برای افزایش کلسترول مطلوب یا HDL-C، مهار پروتئین انتقال دهنده استر کلسترل (Cholesteryl Ester Transfer Protein; CETP) است. این پروتئین ناقل، یک پروتئین پلاسمایی است که انتقال استرهای کلسترل را از HDL-C و دیگر اجزای لیپوپروتئین‌ها افزایش می‌دهد. داروهایی که پروتئین انتقال دهنده استر کلسترل را مهار می‌کنند، HDL-C را افزایش

و بعضی از آن‌ها کلسترول نامطلوب یا LDL-C را کاهش می‌دهند. با این وجود، استفاده از تورستراپیب (Torcetrapib)، به‌عنوان اولین مهارکننده CETP که در آزمون‌های بالینی مورد مطالعه قرار گرفته بود به پایان رسید، چون این دارو باعث افزایش میزان مرگ و میر و حوادث قلبی و عروقی شد. شواهدی از عوارض نامطلوب و غیرمرتبط با مهار CETP از این دارو گزارش گردید. البته، سایر داروهای مورد بررسی چنین اثرات غیراختصاصی را از خود نشان نداده‌اند (۱).

■ HDL-C به‌عنوان یک هدف درمانی

شواهد قاطعی وجود دارد که غلظت زیاد

لیپوپروتئین به دیگری انتقال می‌دهد و منجر به تعادل توزیع چربی‌ها بین لیپوپروتئین‌های مختلف می‌شود. اثر خالص CETP افزایش انتقال استر کلسترل از HDL-C به سایر لیپوپروتئین‌ها از جمله LDL-C و VLDL است، زیرا بیشتر استرهای کلسترل در پلاسما از HDL-C طی واکنشی که توسط لسیترین کلسترول آسیل ترانسفراز کاتالیزه می‌شود، منشأ می‌گیرند (۱). نقش CETP در انتقال کلسترول پلاسما به صورت شماتیک در شکل (۱) خلاصه شده است (۳).

■ ارتباط بین CETP و آترواسکلروز

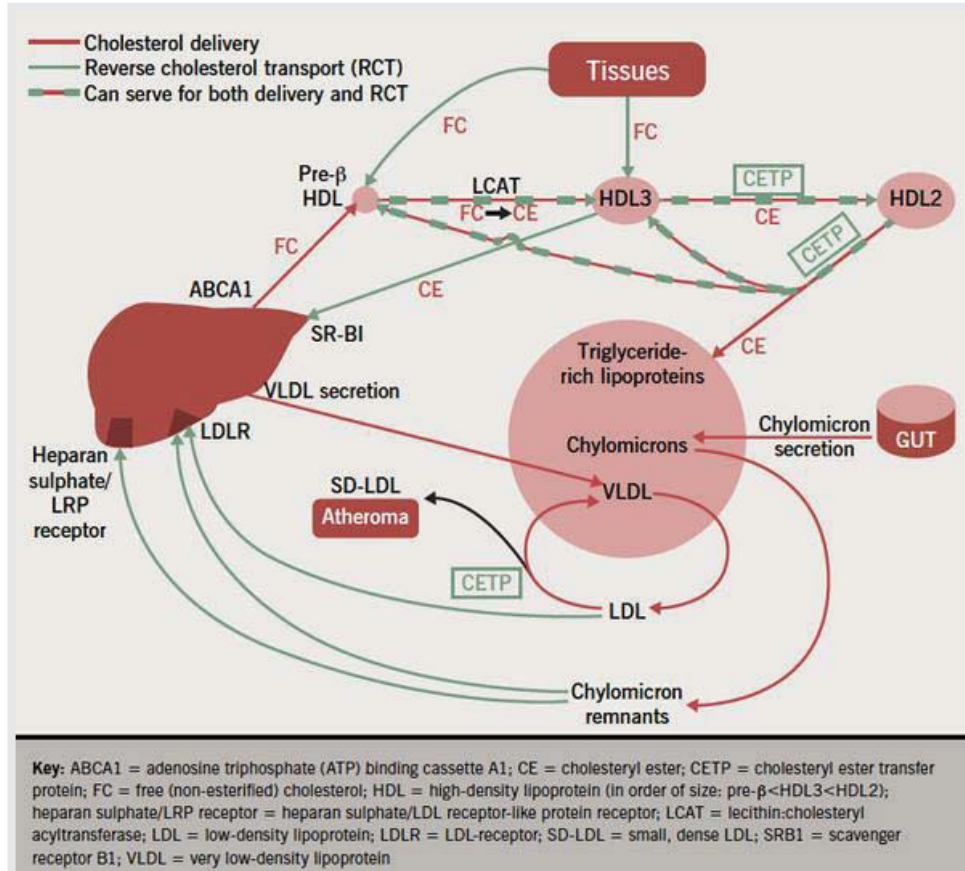
فعالیت CETP در انسان سایر پرمات‌ها و خرگوش چشمگیر است اما در پلاسما بسیار از گونه‌های دیگر مانند سگ، خوک و موش‌ها وجود ندارد. جالب توجه است که گونه‌هایی که فعالیت CETP را در پلاسما خود نشان می‌دهند، به میزان زیادی مستعد ابتلا به آترواسکلروز هستند. فعالیت CETP در موش‌ها نقص دارد و این گونه از پستانداران به صورت طبیعی در برابر آترواسکلروز القا شده با رژیم غذایی مقاوم هستند. اما خرگوش‌ها به طور طبیعی دارای فعالیت بالای CETP بوده و بسیار مستعد ابتلا به آترواسکلروز القا شده با رژیم هستند. امروزه در آزمایش‌های متعدد روی خرگوش ثابت شده است که مهار CETP می‌تواند از ایجاد آترواسکلروز جلوگیری نماید. در انسان مواردی از پلی مورفیسم در ژن CETP گزارش شده است. موتاسیون‌های ژن CETP و نقص در عملکرد این پروتئین با سطوح پلاسمایی بیشتر HDL-C و میزان کمتر ابتلا به بیماری‌های عروق کرونر قلب همراه

LDL-C و غلظت کم HDL-C، دو پیش‌بینی‌کننده مستقل برای بروز بیماری‌های قلبی - عروقی زود هنگام آترواسکلروتیک هستند. هم‌چنین شواهد قانع‌کننده‌ای موجود است دال بر اینکه کاهش سطح LDL-C توسط استاتین‌ها، خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی را کاهش می‌دهد اگرچه احتمال بروز این بیماری‌ها از بین نمی‌رود. یکی از عواملی که در بروز بیماری‌های قلبی - عروقی در بیماران تحت درمان با استاتین‌ها سهیم است، سطح پایین HDL-C است.

این امر منجر به انجام تحقیقات گسترده به منظور کشف درمان‌هایی گردیده است که بتوانند HDL-C را به‌طور مؤثری افزایش دهند، به همان میزان که استاتین‌ها LDL-C را کاهش می‌دهند. یک روش منطقی یافتن راهکارهایی برای تغییر توزیع کلسترول بین LDL-C و HDL-C به سمت جزء محافظت‌کننده HDL-C است. مشاهده گردید که پلاسما انسان حاوی یک پروتئین انتقال‌دهنده استر کلسترل است که انتقال کلسترول را از HDL-C به LDL-C افزایش می‌دهد. مهار این پروتئین، امکان تغییر توازن کلسترول پلاسما را به سمت جزء محافظت‌کننده HDL-C فراهم می‌سازد (۲).

■ نقش CETP در انتقال کلسترول پلاسما

CETP در پلاسما برای افزایش باز پراکنی و توزیع مجدد استرهای کلسترل (مهم‌ترین شکل کلسترول در پلاسما) و تری‌گلیسیریدها بین لیپوپروتئین‌های پلاسما فعالیت می‌کند. این فرآیند چربی‌ها را به صورت دو سویه از یک جزء



شکل ۱ - نقش CETP در انتقال کلسترول پلاسما

۲۰ درصد کاهش دهد. از این رو، ۹ مطالعه در این زمینه طراحی و آغاز گردید. در ۲ دسامبر ۲۰۰۶، شرکت داروسازی Pfizer فاز سوم کارآزمایی بالینی روی تورسترایپ را به دلیل عدم توازن در میزان مرگ و میر و رخدادهای قلبی - عروقی مرتبط با استفاده از این دارو قطع کرد. پایان زود هنگام مطالعه‌های بالینی در ۳۰ نوامبر ۲۰۰۶ یک اتفاق ناگهانی و غیرمنتظره بود. در آزمایش پایانی افزایش

بوده است (۲).

■ مهارکننده‌های CETP و کارآزمایی‌های بالینی

۱ - تورسترایپ (Torcetrapib)

این مهارکننده CETP در سال ۲۰۰۴ در آزمایش‌های بالینی توانست غلظت HDL-C را بیش از ۶۰ درصد افزایش و غلظت LDL-C را بیش از

تحلیل داده‌های مطالعه‌ها نشان داد که منفعتی در مصرف اواستراپیپ در مقایسه با دارونما نیست و پیشنهاد توقف مطالعه‌ها مطرح گردید. در نهایت در سال ۲۰۱۵ آزمایش‌های بالینی روی اواستراپیپ با توجه به اثربخشی ناکافی متوقف شد (۶).

۴ - آناستراپیپ (Anacetrapib)

این مهارکننده قوی و انتخابی CETP که توسط کمپانی Merck ارائه شده در مقدر مصرف پیشنهادی روزانه ۱۰۰mg، غلظت HDL-C را به بیش از دو برابر می‌رساند و سطح LDL-C را تقریباً ۴۰ درصد کاهش می‌دهد (بیش از کاهشی که با استاتین‌ها حاصل می‌شود). در سال ۲۰۱۰ نتایج حاصل از مرحله دوم کارآزمایی بالینی دلگرم‌کننده بوده و هیچ مدرکی دال بر افزایش فشارخون و یا افزایش میزان مرگ و میر یا وقایع قلبی - عروقی وجود نداشته است. تنها نگرانی در خصوص مدت زمانی طولانی باقی ماندن دارو در بدن پس از قطع مصرف آن است. مطالعه‌ها نشان داده‌اند که حتی ۲ تا ۴ سال بعد از توقف مصرف، باز هم دارو در بدن قابل شناسایی بوده است. در حال حاضر دو مطالعه در فاز ۳ کارآزمایی بالینی تا سال ۲۰۱۷ در حال انجام است (۷، ۸).

■ نتیجه‌گیری

هم اکنون کارآزمایی‌های بالینی در حال بررسی اثرات داروهای مهارکننده CETP به‌عنوان راهکاری در جهت کاهش احتمال خطر بیماری‌های قلبی - عروقی هستند، اما تا زمانی که نتایج آزمون‌ها به‌طور کامل ارزیابی نگردیده، سودمندی این داروها در انسان به صورت یک گمان پردازی باقی خواهد ماند.

۶۰ درصدی در میزان مرگ و میر در بیماران که تورستراپیپ را همراه با اتورواستاتین مصرف کرده بودند، در برابر بیماران که اتورواستاتین را به تنهایی دریافت کرده بودند، دیده شد. Pfizer اعلان کرد که تمامی بیماران به سرعت از مصرف دارو دست بکشند. شش مطالعه به‌طور زودهنگام به پایان رسید. یکی از آزمایش‌های تکمیل شده افزایش فشارخون سیستولیک، ناموفق بودن در کاهش پلاک‌های آترومی شریان‌ها و عدم مزیت بالینی دارو را گزارش نمود. بنابراین، داروی تورستراپیپ هرگز به بازار نیامد (۴، ۲).

۲ - دالستراپیپ (Dalcetrapib)

این دارو که متعلق به کمپانی Roche است، CETP را حدود ۵۰ - ۴۰ درصد مهار می‌کند و HDL-C را تقریباً ۳۵ درصد افزایش می‌دهد. دالستراپیپ که برای افزایش سطح HDL-C طراحی گردیده بود، در کارآزمایی‌های بالینی فاز دو و سه مدرکی دال بر نگرانی از ایمنی و افزایش فشارخون که با تورستراپیپ دیده شده بود، از خود نشان نداد. تا ماه مه ۲۰۱۲ مشاهدات علی‌رغم افزایش سطح HDL-C خون، مدرکی مبنی بر کاهش پلاک‌های آترومی و بهبود اتساع عروقی از خود نشان ندادند، از این‌رو، دالستراپیپ نیز در سال ۲۰۱۲ به‌دلیل اثربخشی ناکافی در مطالعات بالینی از دور خارج شد (۵).

۳ - اواستراپیپ (Evacetrapib)

از سال ۲۰۱۴ چندین کارآزمایی بالینی به مطالعه این دارو در بیماران مختلف از جمله افراد با احتمال خطر بالای ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی (انفارکتوس میوکارد قلبی، سکته مغزی، بیماری عروق محیطی) پرداختند. در سال ۲۰۱۶ تجزیه و

منابع

1. Barter P. Rye KA. Cholesteryl ester transfer protein inhibition to reduce cardiovascular risk: Where are we now? *Trends Pharmacol Sci* 2011; 32 (12): 694-699.
2. Mohammadpour AH. Akhlaghi F. Future of cholesterol ester transfer protein (CETP) inhibitors: A pharmacological perspective. *Clin Pharmacokin* 2013; 52 (8): 615-626.
3. Durrington PN. Cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitors. *Br J Cardiol* 2012; 19: 126-133.
4. Kosmas CE. Frishman WH. New and emerging LDL cholesterol lowering drugs. *Am J Ther* 2015; 22 (3): 234-241.
5. Schwartz GG. Olsson AG. Abt M. Ballantyne CM. Barter PJ. Brumm J. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 367 (22): 2089-2099.
6. Kosmas CE. DeJesus E. Rosario D. Vittorio TJ. CETP Inhibition: Past failures and future hopes. *Clin Med Insights Cardiol* 2016; 10: 37-42.
7. Cannon CP. Shah S. Dansky HM. Gotto JrAM. Brinton EA. Gould AL. Design of the DEFINE trial: Determining the efficacy and tolerability investigators safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2010; 363 (25): 2406-2415.
8. Dansky HM. Bloomfield D. Gibbons P. Liu S. Sisk CM. Tribble D. Efficacy and safety after cessation of treatment with the cholesteryl ester transfer protein inhibitor anacetrapib (MK 0859.) in patients with primary hypercholesterolemia or mixed hyperlipidemia. *Am Heart J* 2011; 162 (4): 708-716.