

Mažo tankio lipoproteinų aferezė

Remigijus Žaliūnas, Rimvydas Šlapikas, Olivija Gustienė, Jonas Šiurkus, Eduardas Vaitkus
Kauno medicinos universitetas

Raktažodžiai: mažo tankio lipoproteinų cholesterolis, šeiminė hipercholesterolemija, aferezė, aterosklerozė.

Santrauka. Vienas svarbiausių išeminės širdies ligos, kurios pasireiškimą lemia širdies vainikinių arterijų aterosklerozė, veiksnių yra padidėjusi cholesterolio koncentracija kraujyje. Daugeliui ligonių dieta bei gydymas 3-hidroksi-3-metilglutaril kofermento A reduktazės slopintojais sumažina mažo tankio lipoproteinų cholesterolio koncentraciją kraujyje iki rekomenduojamos – 3,0 mmol/l, tačiau nedidelei daliai ligonių, ypač sergantiems šeiminėmis dislipidemijomis, cholesterolio koncentracija išlieka padidėjusi net gydant maksimaliomis antilipidinių vaistų dozėmis arba šių vaistų deriniais. Šiais atvejais vienintelė gydymo priemonė – mechaninis lipidų pašalinimas iš organizmo, t. y. ekstrakorporalinės aferezės procedūros.

Mažo tankio lipoproteinų aferezės ne tik žymiai sumažina bendrojo cholesterolio ir mažo tankio lipoproteinų cholesterolio, lipoproteino ir fibrinogeno koncentraciją kraujyje, bet ir sustabdo aterosklerozės progresavimą širdies vainikinėse arterijose.

Aterosklerozė yra lėtai progresuojantis, daugelio rizikos veiksnių įtakojamas procesas, turintis ilgą ikiklinikinį laikotarpį.

Epidemiologinių ir klinikinių tyrimų duomenimis, bendrojo cholesterolio (BC) ir mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-C) koncentracijų sumažinimas iki tikslinės žymiai sumažina bendrąjį mirtingumą bei mirtingumą nuo IŠL ir IŠL pasekmių (stabilios krūtinės anginos, ūminių išeminių sindromų, staigios koronarinės mirties) dažnį (1).

Daugeliui ligonių dieta bei gydymas 3-hidroksil-3-metilglutaril kofermento A (HMG-CoA) reduktazės slopintojais sumažina MTL-C koncentraciją kraujyje iki rekomenduojamos – 3,0 mmol/l, tačiau nedidelei daliai ligonių, ypač sergantiems šeiminėmis dislipidemijomis, cholesterolio koncentracija lieka padidėjusi net gydant maksimaliomis antilipidinių vaistų dozėmis arba šių vaistų deriniais.

Nepavykus griežta dieta bei maksimaliomis antilipidinių medikamentų bei jų derinių dozėmis sumažinti MTL-C koncentracijos kraujyje, naudojamos kitos nemedikamentinės lipidų koncentracijos kraujyje mažinimo priemonės.

XX a. 8–9 dešimtmetyje atsparių hiperlipidemijų gydymui bandyta taikyti tokius gydymo metodus, kaip portokavalinis šuntavimas (2), dalinė klubinės žarnos apeinamosios jungties operacija (3), kepenų persodinimas (4). Pastaraisiais metais mėginama taikyti genų terapiją. Tačiau dėl radikalumo, sudėtingumo, dažnų komplikacijų bei nestabilių rezultatų šie gydy-

mo metodai klinikinėje praktikoje platesnio pritaikymo neįgavo. Šiuo metu dažniausiai naudojami mechaniniai cholesterolio pašalinimo iš kraujo būdai – tai ekstrakorporalinės MTL aferezės procedūros.

Ekstrakorporalinių lipoproteinų šalinimo metodų raida bei jų skirtumai

Pirmoji plazmaferezė atspariai hipercholesterolemijai gydyti atlikta 1967 m. J. de Gennes (5). G. R. Thompson ir kiti buvo ilgalaikio šeiminės homozigotinės hipercholesterolemijos gydymo plazmaferezėmis pradininkai (6, 7). Reguliarus gydymas plazmaferezėmis – kas savaitę arba du kartus per mėnesį gerino ligonių gyvenimo kokybę, užfiksuota ksantomų regresija, aterosklerozės progresavimo sulėtėjimas (8). Hipercholesterolemijai mažinti plazmaferezės buvo taikomos daugiau kaip du dešimtmečius, tačiau dėl kraujo baltymų pašalinimo procedūros metu, imuniteto sumažėjimo bei egzogeninio baltymo papildymo metu atsirandančių šalutinių reakcijų šias procedūras devintojo dešimtmečio pradžioje pakeitė selektyvesnės, mažiau šalutinių reiškinių sukeliančios ir efektyviau lipoproteinus bei fibrinogeną šalinančios aferezės procedūros: MTL imunoadsorbicija (IA) (1981 m.), adsorbicija dekstrano sulfatu (DSA) (1985 m.), heparino sukelta ekstrakorporinė MTL precipitacija (HELP – Heparin induced extracorporeal LDL precipitation) (1986 m.).

Visos minėtos MTL aferezės sistemos 60–75 proc. sumažina BC ir MTL-C, 52–65 proc. lipoproteino (a)

(Lp(a)), apie 50 proc. sumažėja aterogeniškų apolipoproteinų B, C III ir E koncentracija (9–13). Tačiau dėl skirtingų veikimo metodų šios sistemos turi ir skirtumų.

Fibrinogeną, kaip svarbiausią aterotrombozės proceso patofiziologijos veiksnį, efektyviausiai mažina HELP (65 proc.) ir DSA (35 proc.) aferezės, IA – mažiau efektyvi (23 proc.) (11). Dėl efektyviai fibrinogeno koncentraciją mažinančio poveikio HELP sistema pagerino kraujo reologines savybes (11, 14).

Taikant IA metodą, naudojami avies antikūnai prieš apolipoproteiną B100. Išskirtinė šio metodo ypatybė yra ta, kad sumažėja ne tik BC, MTL, bet ir DTL bei albumino (27 proc). Albumino sumažėjimas gali sąlygoti plazmos tūrio pokyčius, o DTL sumažėjimas dėl antiaterogeninio poveikio yra nepageidautinas. Tokių šalutinių reakcijų neužfiksuota naudojant DSA ir HELP metodus.

Dėl neigiamos dekstrano sulfato įkrovos veikiamą vidinę koaguliacijos sistemą, pagausėja bradikinino, aktyvuojamas prostaglandinas E2. Tai paaiškina anafilaktoidinių ir hipotenzinių reakcijų pasireiškimą asmenims, vartojantiems AKF slopintojus ir gydomiems MTL aferezėmis DSA metodais (15).

Specifinė HELP sistemos savybė yra ta, kad aktyvuoto komplemento C3, C4 koncentracija plazmoje dėl terminalinių komplemento kompleksų adsorbcijos pre-

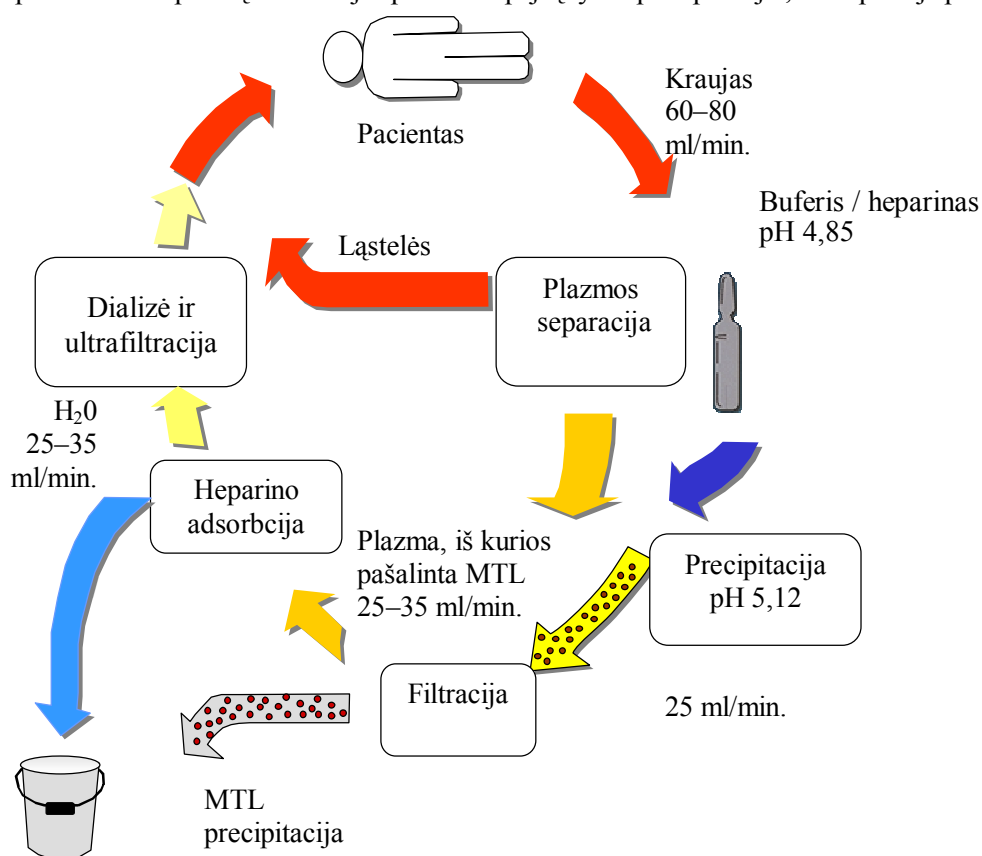
cipitacijos filtruose po aferezės būna mažesnė negu prieš aferezę (16). Gydant HELP leukocitopenija, kaip komplemento aktyvavimo rodiklio, nenustatyta (17).

HELP efektyviai sumažina MTL, Lp(a), fibrinogeno, apolipoproteino B koncentraciją, nepašalina DTL, mažina plazmos viskoziškumą, eritrocitų agregaciją, nemodifikuoja plazmos lipoproteinų, nekeičia plazmos ląstelių mediatorių koncentracijos, nereikia vartoti komponentų su imunostimuliaciniu ar imunogeniniu aktyvumu. Todėl HELP procedūros yra saugios ir dažniausiai naudojamos kaip ekstrakorporalinio lipoproteinų šalinimo procedūros.

MTL aferezė HELP sistema

HELP sistemos veikimo principas pagrįstas MTL ir Lp(a) dalelių teigiamos įkrovos padidėjimu sumažinus pH iki 5,12. Tokioje terpėje šie lipoproteinai precipituoja specifinėmis jungtimis su heparinu ir fibrinogenu. Kiti plazmos proteinais: apolipoproteinas A, albuminas ir imunoglobulinai rūgščioje pH terpėje su heparinu jungiasi silpnai, todėl neprecipituoja į šią sistemą.

Iš punktuotos venos kraujas patenka į plazmos filtrą, kur atskirta plazma ekvivalentinėmis tūrio dalimis sumaišoma su Na acetato buferiu (pH 4,85) ir heparinu (100 IU/ml) (pav.). Rūgščioje (pH 5,12) terpėje įvykus precipitacijai, ši suspensija praleidžiama



Pav. HELP MTL aferezės atlikimo schema

per 0,4 µm precipitato filtrą, kuriame lieka precipituoti MTL, Lp(a) ir fibrinogenas. Heparino perteklius adsorbuojamas selektyvioje sorbento kolonėlėje, kuri, esant atitinkamam pH, suriša tik hepariną. Po to atliekama plazmos-buferio mišinio bikarbonatinė dializė ir ultrafiltracija, kurios metu pašalinamas skysčių perteklius, normalizuojamas fiziologinis pH ir plazma sumaišoma su kraujo ląstelėmis. Visi HELP sistemos komponentai, turintys sąlytį su plazma ir kraujo ląstelėmis: talpos, vamzdeliai ir filtrai yra vienkartiniai. Procedūros techninį saugumą užtikrina du vienas kitą dubliuojantys mikroprocesoriai. Kadangi procedūrą liginiai toleruoja gerai, ji gali būti atliekama ir ambulatorinėmis sąlygomis.

HELP aferezės poveikis biocheminiams

aterosklerozę lemiantiems veiksniams,

aterosklerozės progresavimui bei IŠL eigai

MTL aferezės poveikis lipidų koncentracijai, koaguliaciniams, reologiniams kraujo žymenims ir kitiems aterosklerozės rizikos veiksniams

Aterogenezės ir aterotrombozės procesus lemia daugelis veiksnių: lipidų, metabolizmo sutrikimai, hiperkoaguliacija, sutrikusi kraujo reologija, endotelio disfunkcija. Netgi vienkartinė aferezė HELP sistema žymiai sumažina lipoproteinų ir koaguliaciją skatinančių faktorių koncentracijas (1 lentelė) (14, 18–20). BC koncentracija po procedūros sumažėja vidutiniškai 52 proc., MTL-C – 56 proc., trigliceridų – 50 proc., o DTL-C – padidėja 14 proc. Jeigu HELP aferezė at-

liekama, kuomet liginis vartoja statinus, MTL-C koncentracija kraujyje sumažėja iki 69 proc. (21–23). Nustatyta, jog MTL aferezė žymiai sumažina labai aterogeniškų mažų tankių MTL dalelių koncentraciją, o tai greičiausiai lemia MTL oksidacijos intensyvumo sulėtėjimą (24–26).

Fibrinogeno, trombino ir kitų krešumo faktorių koncentracijų sumažėjimas, plazmos viskoziškumo pagerėjimas lemia ryškų mikrocirkuliacijos pagerėjimą. Ligonų, sergančių IŠL, koronarinis rezervas, įvertintas pozitroninės emisinės tomografijos su dipiridamoliu būdu po vienos MTL aferezės procedūros padidėja 30 proc. (27). Padidėjusį koronarinį rezervą rodo ir pagerėję fizinio krūvio mėginių rezultatai: po dvejų metų gydymo MTL aferezėmis ir statiniais ST segmento nusileidimo iki 0,1 mV laikas prailgėjo 39 proc., o grupėje ligonių, gydytų tik statiniais, šių pokyčių nebuvo (28). Po procedūros 33–50 proc. padidėja periferinių raumenų įsotinimas deguonimi (29), 32–36 proc. padidėja smegenų CO₂ reaktyvumas, rodantis smegenų kraujotakos ir oksigenacijos pagerėjimą (30). Naujaisiais duomenimis, šį efektą lemia arterijų spindžio ir kraujo viskoziškumo padidėjimas.

Įrodyta, jog MTL aferezės procedūros sumažina ir uždegiminių aterosklerozės žymenų – C reaktyviojo baltymo, serumo amiloido P ir E, NNFα (naviko nekrozės faktorius α) koncentracijas kraujyje (31, 32). W. Moll, H. Mellwig nustatė adhezijos molekulių VCAM-1, ICAM ir P-selektino sumažėjimą po vienintelės MTL aferezės (33).

1 lentelė. HELP aferezės poveikis lipidų, koaguliacijos ir kraujo reologiniams žymenims

Lipidai	Pokytis	Krešumo žymenys	Pokytis	Reologiniai žymenys	Pokytis
Bendrasis cholesterolis	↓52 proc.	Fibrinogenas	↓56 proc.	Plazmos viskoziškumas	↓14 proc.
MTL cholesterolis	↓56 proc.	Trombinas	↓55 proc.	Eritrocitų agregacija	↓60 proc.
DTL cholesterolis	↑14 proc.	Faktorius V	↓57 proc.	Trombocitų agregacija	↓66 proc.
LMTL cholesterolis	↓52 proc.	Faktorius VII	↓35 proc.	Raumenų oksigenizacija	↑33–50 proc.
Lp(a)	↓55 proc.	WF	↓56 proc.	Koronarinis rezervas	↑14 proc.
Trigliceridai	↓50 proc.	AT	↓25 proc.	Smegenų CO ₂ reaktyvumas	↑14 proc.

BC – bendrasis cholesterolis, MTL – mažo tankio lipoproteinai, DTL – didelio tankio lipoproteinai, LMTL – labai mažo tankio lipoproteinai, LP(a) – lipoproteinas (a), WF – Wilebrando faktorius, AT – antitrombinas.

Įrodyta, jog MTL aferezė pagerina arterijų endotelio funkciją. Tiriant tėkmės sąlygotą vazodilataciją žasto arterijoje, endotelio funkcija pagerėja ne tik po ilgalaikio gydymo MTL aferezėmis, bet ir po vienos procedūros (34). MTL aferezės žymiai pagerina kraujagyslių atsaką į acetilcholiną (35). Po vienintelės HELP procedūros vainikinių arterijų vazodilatacijos pagerėjimą rodo ir pozitronų emisijos tomografinis tyrimas (27). Įdomu tai, kad endotelio funkcijos pagerėjimas susijęs su oksiduoto MTL koncentracijos sumažėjimu bei nitratų išsiskyrimo arterijos sienelėje padidėjimu.

MTL aferezės poveikis aterosklerozės progresavimui

Ilgalaikis gydymas HELP aferezėmis, atliekant jas 2–4 kartus per mėnesį, gali sulėtinti ir aterosklerozinių pokyčių arterijos sienelėje progresavimą arba netgi jų sumažėjimą. P. M. Moriarty ir kt., gydę ligonius HELP procedūromis, nustatė, jog po 6 mėnesių miego arterijų intimos-medijos storis sumažėjo vidutiniškai 20 proc. (36).

J. W. Park ir bendraautorijų patirtis rodo, jog šios procedūros nesukelia žymesnio širdies vainikinių arterijų stenozė sumažėjimo – daugiau kaip pusei (52 proc.) ligonių po 15 mėn. gydymo statiniais ir aferezėmis angiografiniai pokyčiai išliko stabilūs, 8 proc. – regresavo, 40 proc. – progresavo, tačiau net 80 proc. ligonių sumažėjo krūtinės anginos skausmai (37). Kitos nedidelės studijos duomenimis, gydymas MTL aferezėmis sumažina restenozė dažnį po perkutaninės transluminalinės vainikinių arterijų angioplastikos (38).

Po širdies persodinimo yra didelė vainikinių arterijų aterosklerozinio pažeidimo rizika dėl imuninės sistemos sutrikimų, vartojamų imunosupresantų, kepenų funkcijos sutrikimo, hiperlipidemijos ir padidėjusios Lp(a) koncentracijos kraujyje. Studijų duomenimis, ligoniams po širdies persodinimo, kuriems yra didelio laipsnio hiperlipidemija, dvejus metus atliekant HELP aferezės, konstatuota širdies vainikinių arterijų stenozė (39).

MTL aferezės poveikis klinicinei IŠL eigai

Ilgalaikis gydymas MTL aferezėmis mažina IŠL progresavimo riziką, gerina išgyvenamumą (40), padeda išvengti IŠL pasekmių – ūminių išeminių sindromų ir staigios koronarinės mirties. LAARS (LDL Apheresis Atherosclerosis Regression Study) duomenimis, MTL aferezės stabilizuoja aterosklerozės procesą vainikinėse arterijose daugeliui asmenų, sergančių gydymui atsparia hipercholesterolemija (28). Šios studijos užfiksavo regioninės miokardo perfuzijos pagerėjimas (41).

Kitos dešimtmetį trukusios studijos duomenimis, 81 iš 186 stebėtų ligonių, sergančių IŠL, 15 metų laikotarpiu iki gydymo HELP procedūromis pradžios per-

sirgo miokardo infarktu. Per penkerius gydymo MTL aferezėmis metus (2–4 kartus per mėnesį) iš šios grupės ligonių tik keturi sirgo miokardo infarktu (9). J. Thiery, D. Seidel duomenimis, penkerių metų laikotarpiu iš 402 didelės rizikos ligonių, sergančių IŠL ir gydomų MTL aferezėmis, nuo IŠL komplikacijų mirė penki (9).

Taigi galima manyti, jog IŠL eigai teigiamos įtakos turi dėl MTL aferezės poveikio pagerėjusios kraujo reologinės savybės, sumažėjusi uždegiminių aterosklerozės progresavimą skatinančių faktorių koncentracija bei pagerėjusi endotelio funkcija.

MTL aferezė procedūrų indikacijos

Europos ir Amerikos klinikų nustatytos gydymo

MTL aferezėms indikacijos

1. Šeiminė homozigotinė hipercholesterolemija.
2. Šeiminė heterozigotinė hipercholesterolemija esant ankstyvai aterosklerozės klinikai.
3. IŠL ir MTL-C > 3,4 mmol/l gydant maksimaliomis statinų dozėmis, arba kai ligonis netoleruoja statinų.
4. Po širdies persodinimo, kai MTL-C > 3,4 mmol/l gydant maksimaliomis statinų dozėmis, arba kai ligonis netoleruoja statinų.
5. Išplitusi ir didelio laipsnio aterosklerozė.
6. IŠL ir kiti reikšmingi IŠL rizikos veiksniai (cukrinis diabetas, Lp(a) > 80 mg/l, pastovi padidėjusi fibrinogeno koncentracija kraujyje > 4,0 g/l).

MTL aferezė indikacijos Lietuvoje (Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministro įsakymas 2000 09 30 Nr. 583)

1.1. Homozigotinė šeiminė hipercholesterolemija (E 78.0), kai MTL cholesterolio yra daugiau kaip 5,16 mmol/l ir neefektyvus dietinis bei maksimalus medikamentinis gydymas.

1.2. Sunki išeminė širdies ligos (I 20, 25) forma (III–IV klasės krūtinės angina), kai MTL cholesterolio yra daugiau kaip 5,16 mmol/l ir neefektyvus dietinis bei maksimalus medikamentinis gydymas.

1.3. Būklės po širdies persodinimo ar aortos-vainikinių kraujagyslių nuosruvių suformavimo, kuomet yra lėtinis arba ūminis kraujotakos nepakankamumas ir (ar) lėtinis inkstų nepakankamumas, o MTL cholesterolio yra daugiau kaip 5,16 mmol/l ir neefektyvus dietinis bei maksimalus medikamentinis gydymas.

1.4. Būklės po inkstų persodinimo, kai MTL cholesterolio yra daugiau kaip 5,16 mmol/l ir neefektyvus dietinis bei maksimalus medikamentinis gydymas.

Ligoniams, sergantiems šeimine homozigotine hipercholesterolemija, MTL aferezės – vienintelė gydymo priemonė. Tačiau ši patologija reta (1: 1000 000), todėl labiausiai tikėtini kandidatai šioms procedūroms yra ligoniai, sergantys šeimine heterozigotine dislipidemija.

80–90 proc. ligonių BC ir MTL-C koncentracijas galima sumažinti iki tikslinių gydant statinais arba kitais antilipidiniaisiais vaistais bei jų deriniais. Todėl, prieš pradėdant gydyti atsparias dislipidemijas HELP aferezėmis, būtina įsitikinti gydymo maksimaliomis statinų dozėmis (pvz., 80 mg atorvastatino) neveiksmingumu. Daugeliui heterozogotine dislipidemija sergančių ligonių, derinant medikamentini antilipidini gydymą ir HELP aferezės, MTL-C koncentraciją kraujyje pavyksta sumažinti iki 3,0 mmol/l ir tokią koncentraciją palaikyti daugelį metų.

MTL aferezės reikia atlikti sistemingai, 1–2 kartus per mėnesį, ir motyvuotai, nes tai yra brangiai kainuojanti procedūra, todėl ligonių atranka šiam gydymo metodui turėtų būti labai kruopšti. Svarbu atmesti antrines hipercholesterolemijas, kurias galima gydyti šalinant jas sukėlusias priežastis.

Svarbi sėkmingo šeimine dislipidemija sergančiojo gydymo sąlyga – ankstyva šios patologijos diagnostika, sergančiųjų šeimine dislipidemija artimųjų kraujo lipidų ištyrimas. Be to, svarbu laiku siųsti ligonius į III lygio kardiologijos centrą, kur yra galimybės tiksliai nustatyti dislipidemijos fenotipą.

Gydymo MTL aferezėmis saugumas ir šalutiniai reiškiniai

MTL aferezės yra saugi procedūra. Šalutiniai reiškiniai yra nedažnesni negu atliekant kitas ekstrakorporalines kraujo valymo procedūras. Įvairių šaltinių duomenimis, MTL aferezė šalutiniai reiškiniai būna 2,9–4,6 proc. ligonių. Dažniausiai pasitaikantys šalutiniai MTL aferezė reiškiniai: komplikacijos, kurių randasi punktuotose kraujagyslėse (11,2 proc.), hipotenzija (7,6 proc.), galvos svaigimas (6,3 proc.), pykinimas (4,8 proc.), krūtinės anginos skausmai (4,7

proc), retai – rankų ir veido patinimas, nuovargis, drebulys, dusulys, hipertenzija (42).

Hipotenzijos galima išvengti procedūros diena neskiriant diuretikų ir kraujospūdį mažinančių medikamentų. Daugeliu atveju hipotenzija praeina ligoniui pakeitus kūno padėtį (nuleidus galvūgalį, pakėlus jo kojas), sulašinus skysčių. Dėl šalutinių reiškinų procedūras nutraukti tenka retai.

Klinikinis atvejis

44 metų ligonė N. G., 2001 m. hospitalizuota į Kauno medicinos universiteto Kardiologijos kliniką dėl būdingų padažnėjusių krūtinės anginos skausmų, kurie pradėjo kartotis prieš 5 mėnesius. Nustatyta ankstyvos IŠL anamnezė šeimoje: tėvas mirė 50 metų nuo miokardo infarkto, 42 metų sesuo mirė staiga, kitai seseriai atlikta aortos-vainikinių arterijų jungčių operacija, brolis serga krūtinės angina, o dėl obliteruojančios aterosklerozės amputuota koja. Obj.: širdies susitraukimų dažnis 86 k/min., arterinis kraujospūdis 140/80 mmHg, angiografija: trijų vainikinių arterijų didelė stenozė (>70 proc.), ryški hipercholesterolemija – BC 11,88 mmol/l, MTL-C – 10,44 mmol/l. Ligonei diagnozuota IŠL, II funkcinės klasės krūtinės angina ir šeiminė heterozigotinė hipercholesterolemija. Gydant simvastatinu ir plazmaferezėmis, sumažinti MTL-C koncentracijos iki tikslinės nepavyko (2 lentelė). Maksimalios (80 mg) atorvastatino dozės per mėnesį sumažino MTL-C koncentraciją kraujyje iki 5,25 mmol/l. Po vienos MTL aferezės procedūros MTL-C koncentracija sumažėjo iki 2,31 mmol/l, dukart sumažėjo uždegimo žymenų: fibrinogeno ir didelio jautrumo C reaktyviojo baltymo koncentracijos kraujyje. Ligonei metus tęstos procedūros vieną kartą per mėnesį sumažino MTL-C koncentraciją iki tikslinės.

2 lentelė. Lipidų pokyčiai gydant statinais ir MTL aferezėmis (ligonė N. G.)

Lipidai	Iki gydymo	Simvastatinas 20 mg 2 mėn.	Plazmaferezė 5 procedūros	Atorvastatinas			MTL aferezė
				20 mg 5 mėn.	40 mg 1,5 mėn.	80 mg 0,5 mėn.	
BC (mmol/l)	11,5	11,88	6,26	7,74	7,07	7,01	3,89
MTL-C (mmol/l)	10,16	10,40	5,1	6,03	5,42	5,25	2,31
DTL-C (mmol/l)	1,06	1,23	1,05	1,53	1,44	1,41	1,29
NMTL-C (mmol/l)	10,44	10,65	5,21	6,21	5,63	5,66	1,58
Tg (mmol/l)	1,38	1,22	1,01	0,87	1,05	0,76	0,64
AK	9,8	8,6	4,9	4,0	3,9	3,9	2,0

BC – bendrasis cholesterolis, MTL-C – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis, DTL-C – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, NMTL-C – nedidelio tankio lipoproteinų cholesterolis, Tg – trigliceridai, AK – aterogeniškumo koeficientas.

Low density lipoprotein apheresis

Remigijus Žaliūnas, Rimvydas Šlapikas, Olivija Gustienė, Jonas Šiurkus, Eduardas Vaitkus
Kaunas University of Medicine, Lithuania

Key words: LDL cholesterol, familial hypercholesterolemia, apheresis, atherosclerosis.

Summary. Increased blood cholesterol concentration is one of the main factors in ischemic heart disease, development of which is determined by atherosclerotic changes in coronary vessels. Diet and treatment with 3-hydroxy-3-metilglutaril coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors helps to reduce low density lipoprotein cholesterol (LDL-Ch) blood concentration up to recommended level of 3.0 mmol/l in most patients but in some patients particularly with familial dyslipidemias cholesterol concentration remains increased even after treatment with maximal doses of lipid-regulating agents or their combinations. The most frequently used mechanical methods of cholesterol removal from blood include the procedures of extracorporeal apheresis.

Low density lipoprotein (LDL) apheresis not only significantly reduces the blood concentrations of total cholesterol (TCh), and LDL-Ch, lipoprotein (a) (Lp(a)) and fibrinogen but also stops the progression of atherosclerosis in coronary vessels.

Correspondence to O. Gustienė, Clinic of Cardiology, Kaunas University of Medicine, Eivenių 2, 3007 Kaunas, Lithuania

Literatūra

- Braunwald E. Shattuck lecture: cardiovascular medicine at the turn of the millenium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med* 1997;337:1360-9.
- Starlz TE, Chase HP, Ahrens EH. Portocaval shunt in patients with familial hypercholesterolemia. *Ann Surg* 1983;198:273-83.
- Koivisto P, Miettinen TA. Long term effects of ileal bypass on lipoproteins in patients with familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1984;70:290-6.
- Bilheimer DW, Goldstein JL, Grundy SM, Starlz TE. Liver transplantation to provide low density lipoprotein receptors and lower plasma cholesterol in a child with homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1984;311:1658-64.
- De Gennes J, Touraine R, Maunard B, et al. Formes homozygotes cutaneotendineuses de xanthomatose hypercholesterolemique dans une observation familiale exemplaire. Essai de plasmapherese a titre de traitement heroique. *Bull Mem Soc Hop Paris* 1976;118:1377-402.
- Thompson GR, Lowenthal R, Myant NB. Plasma exchange in the management of homozygous familial hypercholesterolemia. *Lancet* 1975;1:1246-8.
- Thompson GR, Barbir M, Okabayashi K, Trayner Y, Larkin S. Plasmapheresis in familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis* 1989;S1:1152-7.
- Thompson GR, Miller JP, Breslow JL. Improved survival of patients with homozygous hypercholesterolemia treated with plasma exchange. *Br Med J* 1985;291:1671-3.
- Thiery J, Seidel D. Safety and effectiveness of long-term LDL-apheresis in patients at high risk. *Current Opinion in Lipidology* 1998;9:521-6.
- Schaumann D, Welch-Wichary M, Voss A, et al. Prospective cross-over comparisons of three low-density lipoprotein LDL-apheresis methods in patients with familial hypercholesterolemia. *Eur J Clin Invest* 1996;26:1033-8.
- Schuff-Werner P, Schütz E, Beyer HJ. Fibrinogen lowering by apheresis: efficiency of different methods and possible clinical implications. *Jpn J Apheresis* 1997;16(1):317-8.
- Gordon BR. Incorporation of low-density lipoprotein apheresis into the treatment program of patients with severe hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep* 2000;2(4):308-13.
- Lane DM, Alaupovic P, Knight-Gibson C, et al. Changes in plasma lipid and apolipoprotein levels between heparin induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation (HELP) treatments. *Am J Cardiol* 1995;75:1124-9.
- Schuff-Werner P, Schütz E, Seyde WC, Eisenhauer Th, et al. Improved haemorrhage associated with a reduction in plasma fibrinogen and LDL in patients being treated by heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (HELP). *Eur J Clin Invest* 1989;19:30-7.
- Olbricht CJ, Schaumann D, Fisher D. Anaphylactoid reactions, LDL-apheresis with dextran sulfate, and ACE inhibitors. *Lancet* 1992;340:908-9.
- Würzner R, Schuff-Werner P, Franzke A, Nitze R. Complement activation and depletion during LDL apheresis by heparin induced extracorporeal LDL-precipitation (HELP). *Eur J Clin Invest* 1991;21:288-94.
- Seidel D, Thiery J. Erbfahrungsbericht mit dem HELP-System. *Deutsches Arzteblatt* 1993;S36:13-8.
- Jaeger BR. Evidence for maximal treatment of atherosclerosis: drastic reduction of cholesterol and fibrinogen restores vascular homeostasis. *Ther Apher* 2001;5(3):207-11.
- Walzl M, Lechner H, Walzl B, Scied G. Improved recovery of cerebral infarctions after plasmapheretic reduction of lipids and fibrinogen. *Stroke* 1993;24:1447-51.
- Jaeger BR, Marx P, Pfefferkorn T, Hamann FG, Seidel D. Heparin induced extracorporeal LDL/fibrinogen precipitation (HELP) in coronary and cerebral ischemia. *Acta Neurochir* 1999;S73:81-4.
- Seidel D. The HELP system: an efficient and safe method of plasmapheresis in the treatment of severe hypercholesterolemia. *Ther Umsch* 1990;47:514-9.
- Armstrong VW, Schleef J, Thiery J, Muche R. Effect of HELP-LDL-apheresis on serum concentrations of human lipoprotein (a): kinetic analysis of the post-treatment return

- to baseline levels. *Eur J Clin Invest* 1989;19:235-40.
23. Thiery J, Armstring V, Bosch T, Eisenhauer T. Maximal-therapy der Hypercholesterinämie bei koronarer Herzerkrankung. *Ther Umsch* 1990;47(6):520-9.
 24. Leitinger N, Pirisch C, Blazek I, Endler G. Decreased susceptibility of low-density lipoproteins to *in vitro* oxidation after dextran-sulfate LDL-apheresis treatment. *Atherosclerosis* 1996;126:305-12.
 25. Napoli C, Ambrosio G, Scarpato N, Corso G. Decreased low-density lipoprotein oxidation after repeated selective apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia. *Am Heart J* 1997;133:585-95.
 26. de Graaf J, Hak-Lemmers HL, Hectors MP, Demnacker PN. Enhanced susceptibility to *in vitro* oxidation of the low density lipoprotein subfraction in healthy subjects. *Arterioscler Thromb* 1991;11:298-306.
 27. Melwig KP, Baller D, Gleichmann U, Betker S. Improvement of coronary vasodilatation capacity through single LDL-apheresis. *Atherosclerosis* 1998;139:173-8.
 28. Kroon AA, Aengevaeren WRM, van der Werf T, et al. LDL-apheresis atherosclerosis regression study (LAARS): effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996;93:1826-33.
 29. Kleophas W, Lescke M, Tschöpe D, Martin J. Akute Wirkungen der extrakorporalen LDL-Cholesterin und Fibrinogen-Elimination auf Blutrheologie und Mikrozirkulation. *Dtsch Med Wochenschr* 1990;115:7-11.
 30. Pfefferkom TK, Knuppel HP, Jaeger BR. Increased cerebral CO₂ reactivity after heparin-mediated extracorporeal LDL precipitation (HELP) in patients with coronary heart disease and hyperlipidemia. *Stroke* 1999;30:1802-6.
 31. Moriarty PM, Gibson CA, Shih J, Matias MS. C-reactive protein and other markers of inflammation among patients undergoing HELP LDL-apheresis. *Atherosclerosis* 2001;158(2):495-8.
 32. Palumbo B, Cardinali L, Sinzinger H. LDL-apheresis removes serum amyloid P and A in hypercholesterolemic patients. *Thromb Res* 2000;97 (15 Suppl 6):491-4.
 33. Moll D, Melwig KP, Schmidt HK, Brinkmann T, Kleesiek K, Horstkotte D. Influence of single LDL apheresis on the adhesion molecules ICAM, VCAM-1, and P-selectin. *European Heart Journal* 2000;21:153.
 34. Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, et al. Single LDL-apheresis improved endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *Circulation* 1997;95:76.
 35. Stadler RW, Ibrahim SF, Lees RS. Peripheral vasoactivity in familial hypercholesterolemic subjects treated with heparin induced extracorporeal LDL-precipitation (HEPL). *Atherosclerosis* 1997;128:241-9.
 36. Moriarty PM, Gibson CA. Low-density lipoprotein apheresis in the treatment of atherosclerosis and other potential uses. *Current Atherosclerosis Reports* 2001;3:156-62.
 37. Park JW, Merz M, Braun P. Effect of HELP-LDL-apheresis on outcomes in patients with advanced coronary atherosclerosis and severe hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1998;139:401-9.
 38. Daida H, Lee YJ, Yokoi H, et al. Prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty by reducing lipoprotein (a) levels with low-density lipoprotein apheresis. Low-density lipoprotein apheresis angioplasty restenosis trial (L-ART) group. *Am J Cardiol* 1994;73:1037-40.
 39. Park JW, Merz M, Braun P. Regression of transplant coronary artery disease during chronic low-density lipoprotein apheresis. *J Heart Lung Transplant* 1997;16:290-7.
 40. Nishimura S, Sekiguchi M, Kano T, et al. Effects of intensive lipid lowering by low-density lipoprotein apheresis on regression of coronary atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia. Japan low-density lipoprotein apheresis coronary atherosclerosis prospective study (L-CAPS). *Atherosclerosis* 1999;144:409-17.
 41. Aengevaeren WRM, Kroon AA, Stalenhoef AFH, et al. Low-density lipoprotein apheresis improves regional myocardial perfusion in patients with hypercholesterolemia and extensive coronary artery disease. The LDL-apheresis atherosclerosis regression study (LAARS). *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1696.
 42. Scuff-Werner P, Stolz K, Rexer H, Bartmann U. Adverse reaction profile of heparin-induced extracorporeal LDL/fibrinogen precipitation (HELP) first results of an observational study on the HELP system. The 5th Heparin induced extracorporeal LDL precipitation (HELP) meeting; 2000 Nov 18-19; Kassel and Melsungen, Germany.

Stripsnis gautas 2003 04 14, priimtas 2003 10 20

Received 14 April 2003, accepted 20 October 2003