

## Маятник качнулся обратно к холестерину ЛПНП...



### *Каковы возможности лечения в будущем?*

Холестерин ЛПНП остается мишенью для воздействия, говорится в Едином руководстве ЕОК/ЕОС, и это убедительно показано профессором Крисом Паккардом (Chris Packard), научным директором NHS Greater Glasgow & Clyde. Но, кроме статинов и эзетимиба, что предлагается применять в будущем? Это было темой презентации профессора Эрика Строеса (Erik Stroes) из Академического медицинского центра в Амстердаме (Нидерланды) в рамках Аккредитованной образовательной программы EVAS: «Гиполипидемическая терапия – прошлое, настоящее и будущее». Обсуждались следующие возможности терапии: антисмысловые олигонуклеотиды к мРНК аполипопротеина В (apoB), антитела к пробелку конвертазы субтилизина/кексина 9 типа (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9), ингибиторы микросомального белка-переносчика триглицеридов (microsomal triglyceride transfer protein, MTP) и ингибиторы белка-переносчика эфиров холестерина (cholesterol ester transfer, CETP).

Антисмысловые агенты позволяют ингибировать синтез связанных с заболеванием белков за счет связывания специфических мРНК-молекул. ApoB-100 – это важный структурный и функциональный компонент липопротеинов. Поэтому блокирование синтеза ApoB-100 приводит к снижению продукции липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и – в

дальнейшем – образования ЛПНП. Мипомерсен, первый зарегистрированный антисмысловой олигонуклеотид к apoB, как показано, был эффективен при снижении холестерина ЛПНП у пациентов с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией (homozygous familial hypercholesterolaemia, HoFH), тяжелой гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемией (FH), гетерозиготной FH у пациентов с ишемической болезнью сердца, у пациентов с гиперхолестеринемией с высоким риском ишемической болезни сердца, а также у пациентов с непереносимостью статинов; этот препарат снижал на 25–45% концентрации apoB и холестерина ЛПНП<sup>1-3</sup>. Однако отмечались проблемы с безопасностью, особенно с высокой частотой реакций в месте инъекции (>80% пациентов, независимо от цели) и с ожирением печени и стеатозом (зависит от цели), хотя данные долгосрочного наблюдения показывают, что при этом нет значительного воспаления/фиброза). Также наблюдалась гетерогенность ответа на терапию. Как следствие, в числе показаний к применению мипомерсена осталась только гомозиготная FH (в США). Несмотря на такую неудачу, эта форма направленной терапии по-прежнему активно исследуется.

Ингибирование MTP ограничивает секрецию холестерина и триглицеридов из кишечника и печени, что приводит к последующему снижению уровней холестерина ЛПНП и триглицеридов. Однако есть сложности, особенно с высокой частотой желудочно-кишечных проблем (>90% в клинических исследованиях), хотя ее и можно уменьшить, придерживаясь строгой диеты с ограничением потребления жиров. Кроме того,

проблемы создавали повышение уровней ферментов печени и ожирение печени. По имеющимся сведениям, доступный ингибитор МТР (ломитапид) можно применять только при лечении пациентов с гомозиготной FH (в США и Европе)<sup>3</sup>.

Наиболее перспективными на сегодняшний день, вероятно, являются ингибиторы PCSK9 и ингибиторы СЕТР. В самом деле, в недавних публикациях описываются многообещающие экспериментальные данные, указывающие, что за пределами периода кратковременного последующего наблюдения (около 1 года) лечение ингибитором PCSK9 (алирокумабом либо эволокумабом) обеспечивает устойчивое снижение холестерина ЛПНП (примерно на 60%) и связано со снижением примерно на 50% серьезных сердечно-сосудистых нарушений в сравнении с фоновой терапией статинами<sup>4,5</sup>. Понятно, что это экспериментальные данные с присущими им ограничениями. Однако эти данные указывают на будущие преимущества, и нам следует дождаться результатов исследований. Важно, что до сих пор не было никаких проблем с безопасностью этого класса препаратов.

Перспективы ингибиторов СЕТР, пожалуй, более спорные, учитывая прошлые результаты их изучения (торцетрапиба, дальцетрапиба). Два препарата, разработка которых планируется, анацетрапиб и эвацетрапиб, снижали уровень холестерина ЛПНП (на 30–50%) и увеличивали уровень холестерина ЛПВП (на 60–120%), следовательно, их полезное действие, вероятно, относится к небольшому понижению концентрации холестерина ЛПНП. В самом деле, новые данные

по пациентам с гетерозиготной FH, полученные в исследовании REALIZE, подтверждают это предположение<sup>6</sup>. В этом многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании фазы 3 с участием 306 пациентов (распределенных в соотношении 2:1 для получения анацетрапиба или плацебо) наблюдалось снижение холестерина ЛПНП примерно на 40% в сравнении с плацебо. Приведет ли такое изменение к сокращению частоты сердечно-сосудистых явлений, станет ясно по результатам исследования.

Оба эти препарата – ингибиторы PCSK9 и ингибиторы СЕТР – это как раз тот самый случай, когда «надо ждать новостей»...



## Авторы

Over 2 decades now, Stroes has focused at the role of the vessel wall in atherogenesis development. In the late nineties, modulation of endothelial nitric oxide synthase (co-factor suppletion, gene therapy) was a major topic for research, leading to the first demonstration of the relevance of nitric oxide synthase uncoupling in humans with dyslipidemia.

Since his transition to the AMC, Stroes have focused at lipid disorders in relation to atherogenesis. He has participated in numerous lipid lowering trials using surrogate markers such as intima media thickness (ENHANCE study) and flow mediated dilation. More recently, 3T-MRI has been added as surrogate marker for vascular disease progression. In addition, novel gene defects contributing to lipid disorders (HDLc, hypertriglyceridemia) have been pursued by collecting autosomal dominant families with these disorders.

In parallel, Stroes has been involved in the development of novel therapeutic moieties for dyslipidemia, such as Lipoprotein lipase gene therapy, apoB antisense, reconstituted HDL-infusion and other novel compounds. Stroes has

published more than 195 papers in peer reviewed journals. He currently chairs the department of vascular medicine at the AMC, Amsterdam. The Netherlands.

## Ссылки

1. Thomas GS, Cromwell WC, Ali S et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, reduces atherogenic lipoproteins in patients with severe hypercholesterolemia at high cardiovascular risk: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:2178–84.
2. Visser ME, Wagener G, Baker BF et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, lowers low-density lipoprotein cholesterol in high-risk statin-intolerant patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2012;33:1142–9.
3. Rader DJ, Kastelein JJ. Lomitapide and mipomersen: two first-in-class drugs for reducing low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2014;129:1022–32.
4. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD et al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2015 Mar 15. [Epub ahead of print]
5. Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med.* 2015 Mar 15. [Epub ahead of print]
6. Kastelein JJ, Besseling J, Shah S et al. Anacetrapib as lipid-modifying therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia (REALIZE): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2015 Mar 2 [Epub ahead of print].

UNIVADIS. Сервер предоставлен MSD Академия атеросклероза