

Новые возможности в лечении гомозиготной семейной гиперхолестеринемии

*Профессор Эрик Браккерт (отделение эндокринологии и центр афереза, больница
Питье-Сальпетриер, Париж, Франция)*

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия (СГ) — редкое заболевание, для которого характерно существенное увеличение уровня холестерина в составе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ускоренный атеросклероз и крайне высокий риск коронарной патологии, начиная с молодого возраста. Больные могут быть истинными гомозиготами с мутациями в обеих аллелях одного гена, либо, что случается чаще, композитными гетерозиготами с различными мутациями каждой аллели одного гена, либо двойными гетерозиготами с мутациями двух различных генов, определяющих функции рецепторов ЛПНП.¹

Основным методом лечения является аферез с применением статинов и липопротеинов. Но даже при дополнительном лечении, в том числе с применением эволокумаба, ломитапида и (только в США) мипомерсена, редко удается добиться целевых значений холестерина ЛПНП у больных, что влияет на прогнозируемую продолжительность жизни пациента и ее качество. Очевидно, что есть необходимость в разработке дополнительных методов лечения; современные терапевтические

средства, которые были предметом сессии, посвященной результатам последних клинических исследований, состоявшейся во вторник, являлись одним из ранних примеров разрабатываемых средств лечения.

В исследовании, проводимом для подтверждения гипотезы (REGN1500), моноклональные антитела человека к ангиопоэтин-подобному белку-3 (ANGPTL3) позволяли достичь существенного снижения уровня Х-ЛПНП у четырех пациентов с гомозиготной СГ. Основной автор профессор Даниэль Годе (Монреальский университет, Канада) утверждает: «Мы вступили в очень интересный период исследований гомозиготной СГ с применением современных методов, основанных на данных генетики. Как и в случае PCSK9, обоснование разработки новых моноклональных антител к ANGPTL3 заключается в генеалогических данных, на основании которых сделано заключение, что у больных с мутантными нефункциональными ANGPTL3 уровни холестерина ЛПНП снижены».

Белок ANGPTL3, синтез которого проходит почти исключительно в печени, играет основную роль в метаболизме липопротеинов. Точный механизм действия ANGPTL3 не изучен, хотя известно, что он является ингибитором липопротеинлипазы и эндотелиальной липазы и облегчает поглощение белой жировой

тканью триглицеридов в составе липопротеинов очень низкой плотности.² Результаты генетических исследований показали, что у больных с одной мутацией, которая приводит к инактивации ANGPTL3, уровни холестерина ЛПНП ниже; у больных с двумя инактивирующими мутациями уровни холестерина ЛПНП не только снижены на >50%, но также уровень триглицеридов плазмы крови на >75% ниже в сравнении с диким типом.^{3,4} Кроме того, в исследованиях на животных моделях с отсутствующим LDLR показано, что ингибирование ANGPTL3 с помощью моноклонального антитела эвинакумаба приводит к снижению уровня липидов в плазме,⁵ что может положительно сказаться на пациентах с гомозиготной СГ.

Профессор Годе представил предварительные результаты генотипирования 4 пациентов для выявления гомозиготной СГ в ходе проводимого открытого исследования II фазы с применением эвинакумаба. На исходном уровне всем пациентам подкожно вводили эвинакумаб в дозе 250 мг (1 введение), внутривенно в дозе 15 мг/кг на 2 неделе, а двум пациентам разово вводили подкожно в дозе 450 мг на 12, 13, 14 и 15 неделе. На момент завершения 16-недельного исследования пациенты закончили участие в 10-недельном периоде последующего наблюдения. Пациенты, которые проходили

аферез в течение 4 недель до скрининга в исследование, к участию не допускались. Все пациенты проходили курс лечения статинами в максимальной дозе в сочетании с эзетимибом, один пациент также принимал ломитапид в дозе 20 мг раз в сутки. Исходные уровни холестерина ЛПНП находились в пределах от 4,0 до 13,4 ммоль/л (среднее значение 8,6 ммоль/л); уровни липопротеинов в пределах от 121 до 395 нмоль/л (среднее значение 222,5 нмоль/л).

Средний показатель снижения уровня холестерина ЛПНП на 4 неделе составил 54,8% (диапазон 25–90%), что соответствует снижению в абсолютных показателях на 4,5 ммоль/л (от 0,4 до 10,1 ммоль/л). У половины пациентов уровень холестерина ЛПНП достиг <2,5 ммоль/л. У одного пациента, принимавшего статины, эзетимиб в сочетании с ломитапидом (исходный уровень холестерина ЛПНП 21,3 ммоль/л), наблюдалось 90% снижение, а через 6 месяцев после внутривенного введения уровень холестерина ЛПНП составил 1,8 ммоль/л. Хотя это явление наблюдалось у небольшой части пациентов, переносимость препаратов в целом была хорошей. Профессор Годе заключил, что применение эвинакумаба у этих пациентов в группе очень высокого риска может быть оправданным.

Результаты другого исследования были, очевидно, не такими многообещающими.⁷ В этом исследовании изучали действие MBX-8025 – агониста рецептора-альфа, активируемого пролифератором пероксисом, который способен снижать уровень холестерина ЛПНП у больных смешанной дислипидемией, а также на животных моделях гомозиготной СГ. В этом 12-недельном открытом исследовании эскалацию дозы проводили ежемесячно (MBX-8025: 50, 100 и 200 мг в сутки, перорально) у 13 взрослых больных с гомозиготной СГ, подтвержденной генетическими методами (исходный уровень холестерина ЛПНП 9,5 ммоль/л, диапазон 7,1–13,5 ммоль/л). Все пациенты проходили курс лечения статинами и эзетимибом в максимальной дозе, восемь из них также проходили аферез с применением липопротеинов (раз в неделю или в 2 недели).

У большинства пациентов (n=9) ответная реакция в виде снижения уровня холестерина ЛПНП наблюдалась в <30% случаев, т.е. в целом реже, чем при использовании ингибитора PCSK9 эволокумаба.⁸ Кроме того, наблюдалось непредвиденное увеличение уровней PCSK9 в крови, хотя зависимости от дозы не прослеживалось. Исследователи предложили изучить действие MBX-8025 совместно с эволокумабом в последующем исследовании для подавления ответной реакции PCSK9.

На стендовой сессии представлены дополнительные данные по эволокумабу у 106 больных гомозиготной СГ (14 в возрасте <18 лет), полученные в исследовании, проводимом для изучения долгосрочного лечения с ингибированием PCSK9 у больных с генетическими нарушениями метаболизма ЛПНП (TAUSSIG).^{9,10} Ответная реакция в виде снижения уровня холестерина ЛПНП при использовании эволокумаба сохранялась в течение длительного времени при среднем снижении уровня холестерина ЛПНП на 23% (1,8 ммоль/л) на 24 и 48 неделе. Из 34 пациентов, проходивших аферез, у 18% была возможность прекратить лечение или снизить его частоту. Также получены сведения в пользу того, что частота развития сердечно-сосудистых явлений была ниже, чем на ранних стадиях у больных гомозиготной СГ, проходящих стандартную гиполипидемическую терапию, при годовой частоте случаев 2,1%/год (1,7-летнее последующее наблюдение), хотя и при низких абсолютных значениях (n=4).¹¹⁰ Ни одного смертельного случая в период последующего наблюдения не зарегистрировано.