

ЛЕКЦИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

DOI: 10.30906/0869-2092-2022-85-10-46-50

ПРИНЦИПЫ ДЕЙСТВИЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ — ИНГИБИТОРОВ БЕЛКА МТР И АНТИСМЫСЛОВЫХ ОЛИГОНУКЛЕОТИДОВ

А. А. Горбунов, Е. Ю. Лемина, С. Е. Миронов*, В. П. Фисенко¹

Представлены основные характеристики, сведения о синтезе и метаболизме атерогенных липопротеинов в организме. Описана биологическая роль микросомального триглицерид-переносящего белка МТР и аполипопротеина В. Дана фармакологическая характеристика лекарственных средств, нарушающих синтез липопротеинов очень низкой плотности: ингибитора МТР ломитапида и антисмыслового олигонуклеотида мипомерсена.

Ключевые слова: микросомальный триглицерид-переносящий белок МТР; аполипопротеин В; ломитапид; антисмысловые олигонуклеотиды; мипомерсен.

Повышенное содержание в крови атерогенных липопротеинов является одним из важнейших факторов, приводящих к атеросклеротическому поражению сердечно-сосудистой системы. В первую очередь, это относится к обладающим наибольшей атерогенной активностью липопротеинам низкой плотности (ЛНП), которые среди всех циркулирующих в крови атерогенных липопротеинов максимально насыщены холестерином (Хс). Установлена прямая связь между уровнем Хс ЛНП и риском развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому уровень Хс ЛНП в отечественных и зарубежных рекомендациях по ведению больных с нарушениями липидного обмена считают главным целевым показателем гиполипидемической терапии. За последние десятилетия достигнуты значительные успехи в лечении и профилактике атеросклероза, однако сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом, остаются одной из главных причин смертности пациентов в большинстве развитых стран мира. В связи с этим по-прежнему актуальной является задача создания новых гиполипидемических лекарственных средств (ЛС).

Основной группой таких ЛС в настоящее время являются статины. Эти ЛС применяются в медицинской практике уже более 30 лет, и за это время они продемонстрировали высокую эффективность как при первичной, так и при вторичной профилактике атеросклероза. Антиатеросклеротическое действие статинов обусловлено несколькими механизмами, основным из которых является их способность понижать в крови

уровень атерогенных липопротеинов (гиполипидемическое действие). Статины нарушают синтез Хс в клетках печени, приводя к уменьшению запасов Хс в гепатоцитах. В ответ на это компенсаторно (для пополнения запасов Хс в клетках) на мембранах гепатоцитов увеличивается количество рецепторов к ЛНП (р-ЛНП). Указанные рецепторы осуществляют захват циркулирующих в крови липопротеинов и перенос их в клетки печени (эндоцитоз). При увеличении числа рецепторов в гепатоцитах на фоне применения статинов элиминация атерогенных липопротеинов из крови, прежде всего ЛНП, возрастает, приводя таким образом к снижению их содержания в крови, т.е. к гиполипидемическому эффекту. Важно подчеркнуть, что этот эффект статинов зависит от количества (экспрессии) р-ЛНП в клетках печени. Несмотря на достаточно высокую эффективность статинов, не у всех больных удается достичь целевых уровней Хс ЛНП, даже при назначении ЛС в максимально переносимых дозах. Кроме того, у ряда пациентов развиваются характерные для статинов побочные эффекты, приводящие к прекращению лечения (прежде всего, со стороны скелетных мышц). Показано, что число пациентов, у которых не удается достичь целевых значений Хс ЛНП, и тех, кто прекращает лечение в связи с возникновением побочных эффектов, составляет по разным данным 20 % и более. Поэтому в последние годы проводились поиски других (“нестатиновых”) гиполипидемических ЛС.

Около 10 лет назад в медицинскую практику были внедрены ЛС из группы ингибиторов PCSK9. Эти ЛС нарушают образование, либо подавляют активность пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) — белка, играющего важную роль в регуляции количества р-ЛНП на клеточных мембранах

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

* e-mail: mironoff.s@mail.ru

гепатоцитов. В физиологических условиях при нормальном образовании и сохраненной активности PCSK9 приводит к уменьшению количества этих рецепторов на мембранах гепатоцитов. Это обусловлено тем, что PCSK9 нарушает “жизненный цикл” р-ЛНП, ускоряя, в конечном итоге, их деградацию. Как результат – уменьшается способность р-ЛНП выводить из системного кровотока атерогенные липопротеины. Ингибирование PCSK9 приводит к увеличению числа р-ЛНП, усилению захвата и транспорта ими атерогенных липопротеинов внутрь гепатоцитов (из крови). В данном случае, как и при использовании статинов, гиполипидемический эффект “реализуется” через р-ЛНП. Ингибиторы PCSK9 назначают в качестве дополнительных ЛС при недостаточной эффективности статинов, либо в качестве альтернативного лекарственного лечения при непереносимости последних.

Вместе с тем, при ряде гиперхолестеринемий (главным образом, при генетических заболеваниях) эффект ингибиторов PCSK9, так же как и статинов, оказывается нередко недостаточным. Изучение ряда наследственных нарушений липидного обмена, например, гомо- и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии, и некоторых других заболеваний показало, что у больных обнаруживаются генетические дефекты строения и функции различных биологически активных структур, участвующих в липидном обмене. Это относится, в том числе, к р-ЛНП. Опираясь на эти данные, можно объяснить наблюдающуюся в ряде случаев невысокую эффективность гиполипидемических ЛС, эффект которых обусловлен увеличением количества р-ЛНП в клетках печени. Очевидно, что при наличии у пациентов генетического дефекта указанных рецепторов гиполипидемическое действие статинов и ингибиторов PCSK9 не может быть полноценно реализовано.

В связи с этим активизировались поиски гиполипидемических ЛС, эффект которых был бы обусловлен не повышением количества рецепторов, элиминирующих атерогенные липопротеины из крови, а иными механизмами. Один из подходов к решению подобной задачи стало создание ЛС, нарушающих синтез атерогенных липопротеинов в организме. Работы в этом направлении проводились и ранее, однако предлагавшиеся соединения не полностью отвечали необходимым требованиям и нуждались в доработке.

Процессы метаболизма липопротеинов, их биологическая роль в организме к настоящему времени изучены достаточно подробно. Известно, что циркулирующие в крови липопротеины относятся к так называемым свободным, или растворимым соединениям в водной среде (в том числе, в плазме), поэтому они легко переносятся током крови к органам и тканям, доставляя к ним липиды, главным образом, триглицериды и Хс. Способность частиц липопротеинов растворяться в плазме обеспечивается прежде всего наличием в их составе специфических белков — аполипипропротеинов, или апо-белков, которые обладают амфифильно-

стью, то есть и гидрофильными, и гидрофобными свойствами одновременно. Следует подчеркнуть, что биологические функции апо-белков многообразны и не ограничиваются только вышеотмеченной.

Липопротеины плазмы крови классифицируют по их плотности. Выделяют хиломикроны (Хм), липопротеины очень низкой плотности (ЛОНП), липопротеины промежуточной плотности (ЛПП), липопротеины низкой плотности (ЛНП) и липопротеины высокой плотности (ЛВП). Кроме различий в плотности, перечисленные частицы отличаются размерами, соотношением входящих в их состав липидов, наличием разных апо-белков и атерогенностью. Так, ЛОНП, ЛПП, ЛНП — атерогенны (в наибольшей степени — ЛНП), ЛВП — антиатерогенны, а Хм атерогенностью не обладают. Последние являются наиболее крупными частицами, максимально насыщенными триглицеридами. В ЛОНП преобладающими липидами являются триглицериды (содержание Хс в них невелико — около 15%), в ЛНП — Хс, а в ЛПП соотношение триглицеридов и Хс приблизительно одинаковое. Следует отметить, что из перечисленных атерогенных липопротеинов только ЛОНП синтезируются в печеночных клетках. В дальнейшем они поступают в кровь, где в результате ряда биохимических реакций превращаются в ЛПП. Последние обнаруживаются в крови только при гиперлипидемиях, в крови здоровых людей они не определяются, поскольку очень быстро превращаются в ЛНП (кроме того, часть ЛПП захватывается печенью). В процессе биохимических превращений в плазме крови в указанных липопротеинах изменяется состав входящих в них липидов, а также состав их аполипипропротеинов. При этом некоторые апо-белки присоединяются к частицам, а затем переносятся на другие липопротеины. Единственным апо-белком, который включается в состав частиц атерогенного липопротеина еще на стадии их синтеза в печени и неизменно присутствует на частицах всех атерогенных липопротеинов, циркулирующих в плазме, является аполипипропротеин В (в частности, аполипипропротеин В-100). Он синтезируется в гепатоцитах и является основным организующим белком ЛОНП и образующихся в дальнейшем ЛПП и ЛНП. В связи с этим в литературе атерогенные липопротеины нередко называют “апоВ-содержащими липопротеинами”. Исходя из описанных представлений об их биохимии, очевидно, что для решения задачи угнетения образования атерогенных липопротеинов в организме целесообразно создание ЛС, влияющих на процесс образования ЛОНП именно в печени, поскольку нарушение превращения указанных липопротеинов в крови в настоящее время представляется достаточно сложным.

В плане реализации поставленной задачи в последнее десятилетие в медицинскую практику внедрены *ломитанид* и *мипомерсен*, обладающие разными механизмами действия (нет в госреестре РФ на 04.09.2022).

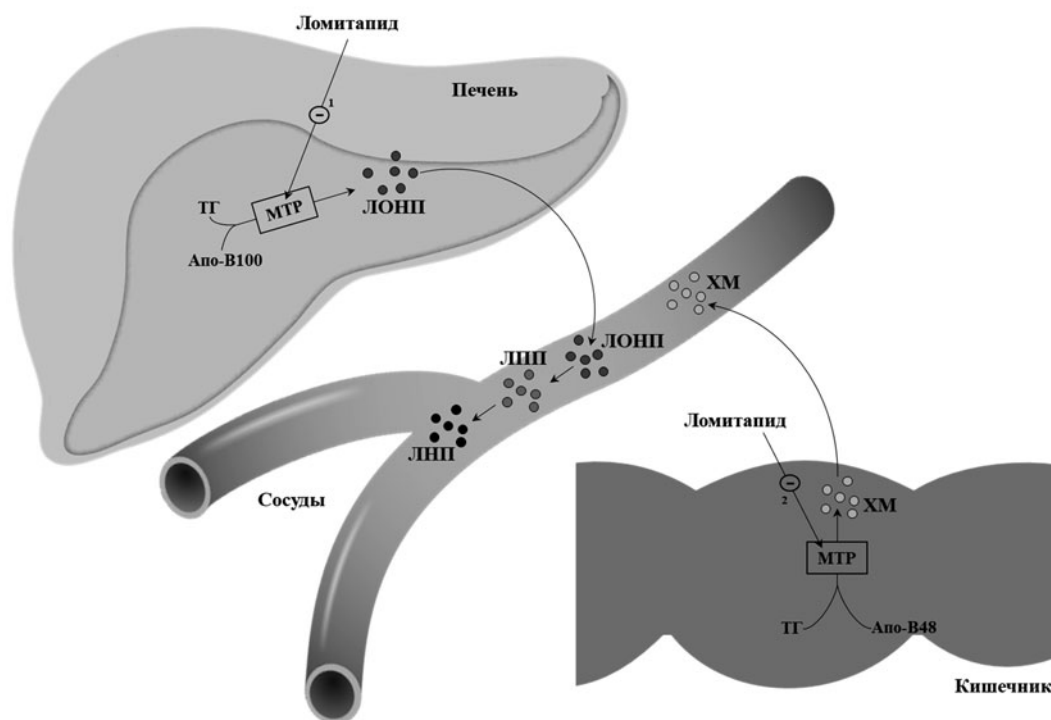


Рис. 1. Локализация и направленность действия ломитапида.

АпоВ – аполипопротеин В, ЛНП – липопротеины низкой плотности, ЛОНП – липопротеины очень низкой плотности, ЛПП – липопротеины промежуточной плотности, МТР – микросомальный триглицерид-переносящий белок, ТГ – триглицериды, ХМ – хиломикроны.

Ломитапид является ингибитором внутриклеточного микросомального триглицерид-переносящего белка (Microsomal Triglyceride Transfer Protein, МТТР, чаще обозначаемого в литературе МТР). Этот белок играет ключевую роль в процессе сборки в клетках и секреции апоВ-содержащих липопротеинов. Он представляет собой гетеродимерный белок, состоящий из двух субъединиц: М и РDI (протеин дисульфид-изомеразы). МТР локализуется, главным образом, в эндоплазматическом ретикулуме и, в меньшей степени, в аппарате Гольджи. МТР обладает двумя доменами, переносящим липид и апоВ-связывающим, за счёт чего катализирует включение триглицеридов и аполипопротеин В-100 в частицы ЛОНП во время их сборки в гепатоцитах. Кроме того, полагают, что МТР играет определенную роль в регуляции биосинтеза эфиров Хс, в процессах включения Хс и его эфиров, а также фосфолипидов в ЛОНП, но основной его функцией является описанная выше. Следует подчеркнуть, что белок МТР синтезируется не только в гепатоцитах, но и в энтероцитах, в которых участвует в образовании Хм, катализируя включение в образующиеся частицы Хм триглицеридов и аполипопротеина В-48 (апоВ-48 — специфический аполипопротеин Хм).

Исходя из центральной роли МТР в сборке ЛОНП, ингибирование ломитапидом МТР приводит к гиполлипидемическому эффекту, поскольку угнетение синтеза ЛОНП в дальнейшем сопровождается уменьшением содержания в плазме липопротеинов, образующихся

из ЛОНП. Одновременно происходит уменьшение образования Хм (что сопровождается снижением всасывания жиров из ЖКТ), однако полагают, что этот эффект не вносит существенного вклада в гиполлипидемическое действие, так как Хм неатерогенны, но может являться причиной нежелательных эффектов со стороны ЖКТ (рис. 1).

Ломитапид прошел все фазы клинических исследований (КИ) и в 2012 г. был разрешен для клинического применения в США, а в 2013 г. — в странах Европейского Союза. Основное показание к применению данного ЛС — гомозиготная семейная гиперхолестеринемия. Это тяжелое аутосомно-доминантное наследственное заболевание, при котором выявляют высокие уровни Хс ЛНП, превышающие нормальные показатели в 6–8 раз. У больных отмечается раннее и агрессивное развитие атеросклероза, приводящее к ранним инфарктам, инсультам и другим проявлениям атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы. Описаны случаи развития атеросклероза даже в подростковом возрасте. Больным проводится комбинированная лекарственная терапия, однако лечение стандартными гиполлипидемическими ЛС даже в высоких дозах нередко не дает должного эффекта; в ряде случаев единственным методом уменьшения уровня атерогенных липопротеинов в крови является проведение афереза ЛНП. Ломитапид применяют в качестве дополнения к другим антиатеросклеротическим ЛС или в виде монотерапии. Он вызывает значительное

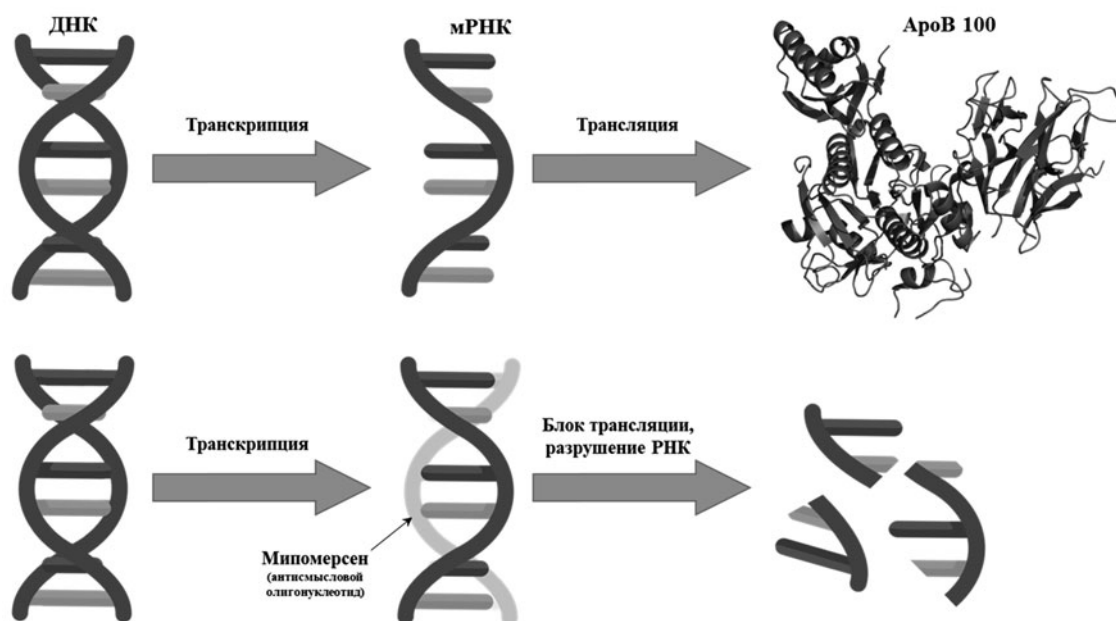


Рис. 2. Предполагаемый механизм действия мипомерсена.

снижение показателей липидного обмена: общий Хс и Хс ЛНП более, чем на 50 %, ЛОНП — более 70 %, триглицериды — более 60 %. Назначают внутрь в капсулах 1 раз в сутки через 2 ч после вечернего приема пищи. Начальная доза 5 мг, в дальнейшем при хорошей переносимости доза может быть увеличена до 10, 20 и 40 мг, максимальная доза — 60 мг. Лечение ломитапидом может сопровождаться побочными эффектами. В связи с угнетением включения триглицеридов в Хм возможно накопление жира в кишечнике. Для предупреждения этого нежелательного явления назначается диета с очень малым содержанием жира. В процессе КИ показано, что препарат может вызывать транзиторное повышение уровня печеночных трансаминаз в крови, что успешно нивелировалось уменьшением дозировки или временным прекращением приема ломитапида. У ряда больных отмечали умеренное повышение содержания жира в печени, не приводящее в большинстве случаев к заметному нарушению ее функции. Вместе с тем исследования, целью которых является определение соотношения эффективности и безопасности этого препарата при его длительном применении, продолжаются в настоящее время.

Мипомерсен также нарушает синтез ЛОНП, однако механизм его действия существенно отличается от механизма действия ломитапида. Мипомерсен представляет собой ЛС из группы антисмысловых олигонуклеотидов (АСО). Принцип действия АСО основан на том, что они нарушают в организме синтез конкретных белков. Это становится возможным потому, что АСО связываются в ядре клетки с матричной РНК (мРНК), кодирующей синтез определенного белка, и таким образом нарушают его трансляцию и дальнейший синтез на рибосомах. Связывание АСО с мРНК

обеспечивается тем, что АСО являются специально синтезированными короткими нуклеотидными последовательностями (8 – 50 нуклеотидов), которые комплементарны участку мРНК белка-мишени. Образовавшийся комплекс АСО – мРНК расщепляется внутриклеточным ферментом РНК-азой Н (эндонуклеазой), в результате чего функционально активный белок не образуется. Мипомерсен — АСО второго поколения; он химически модифицирован таким образом, что имеет значительно большую устойчивость к разрушению экзонуклеазами различных тканей, чем ЛС первого поколения.

Мипомерсен представляет собой одноцепочечный олигонуклеотид из 20 нуклеотидов, который является антисмысловым по отношению к мРНК аполипопротеина В-100 (рис. 2). Как было отмечено ранее, это основной организующий аполипопротеин всех атерогенных липопротеинов и единственный апо-белок, который включается в состав частиц ЛОНП еще на стадии их образования в гепатоцитах. Таким образом, нарушение синтеза указанного белка приводит к снижению синтеза ЛОНП в печени и, соответственно, к уменьшению содержания в крови других атерогенных липопротеинов, образующихся из ЛОНП в плазме, в частности, ЛНП. Эффект мипомерсена, как и ломитапида, не зависит от количества р-ЛНП. Результаты КИ показали эффективность мипомерсена при гомозиготной семейной гиперхолестеринемии. В частности, препарат вызывает снижение Хс ЛНП примерно на 25 – 35 %, триглицеридов — примерно на 20 %, аполипопротеина В-100 — около 30 %. На фоне применения мипомерсена отмечали уменьшение числа сердечно-сосудистых осложнений, госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии, других проявлений ате-

росклероза сердечно-сосудистой системы. Мипомерсен вводят подкожно (плечо, бедро, живот) 1 раз в неделю. Рекомендованная доза 200 мг. Вместе с тем, применение препарата сопровождается возникновением ряда побочных эффектов. Так, нередко возникают реакции на месте введения (покраснение, зуд и т.п.), гриппоподобный синдром; эти явления обычно проходят в течение суток. Возможны бессонница, сердцебиение, тошнота, боли в мышцах. Кроме того, у мипомерсена отмечено нежелательное действие на печень: на фоне его использования может повышаться активность печеночных трансаминаз, а также могут изменяться другие показатели, характеризующие функцию печени. Но наиболее серьезным проявлением гепатотоксического действия является возникновение стеатоза печени (отложение жира). Мипомерсен разрешен к применению в США (2013 г.) в качестве орфанного ЛС при гомозиготной семейной гиперхолестеринемии, при этом пациенты должны быть включены в протокол мониторинга побочных эффектов, прежде всего со стороны печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее десятилетие в медицинскую практику внедрены гипополипидемические ЛС с новой направленностью действия — нарушающие синтез атерогенных липопротеинов. Необходимость в подобного рода ЛС обусловлена тем, что представители основных групп (прежде всего, статины и некоторые другие препараты) в ряде случаев оказываются недостаточно эффективными, поскольку их действие зависит от количества р-ЛНП на мембранах гепатоцитов. При наличии генетических “дефектов” указанных рецепторов эффект данных ЛС не может проявиться в полной мере. Угнетение синтеза атерогенных липопротеинов оказывается возможным в результате ингибирования белка МТР (ломитапид), а также за счет нарушения синтеза аполипопротеина В-100 в клетках печени (мипомерсен), что в обоих случаях приводит к уменьшению синтеза ЛОНП. Оба препарата показали достаточную эффективность при лечении пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, однако оказались не лишены ряда побочных эффектов. Поэтому изучение соотношения “эффективность — безопасность” применительно к указанным ЛС продолжается.

Оценивая “арсенал” гипополипидемических ЛС, следует иметь в виду, что к уменьшению содержания в крови ЛОНП приводят также препараты из группы фибратов. Однако механизм их действия складывается из нескольких компонентов и остается до конца не изученным. Показано, что фибраты повышают в крови активность липопротеинлипазы эндотелия, приводят к повышению числа р-ЛНП на гепатоцитах и поглощению ЛНП печенью, а также уменьшают образование ЛОНП (причины возникновения этих эффектов не ясны). В качестве гипополипидемических ЛС их применяют, главным образом, при таких нарушениях липидного обмена, при которых в плазме крови повышены уровни преимущественно ЛОНП (семейная гипертриглицеридемия и некоторые другие), но не ЛНП, что характерно для гомозиготной семейной гиперхолестеринемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. А. Горбунов, Е. Ю. Лемина, С. Е. Миронов, В. П. Фисенко, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **85**(5), 36 – 40 (2022); doi: 10.30906 / 0869-2092-2022-85-5-36-40.
2. Д. А. Харкевич, *Фармакология*, 13 изд., ГЭОТАР-Медиа, Москва (2021), сс. 501 – 515.
3. N. Anaganti, S. Rajan, M. M. Hussian, *J. Lipid Res.*, **62**, 100136 (2021); doi: 10.1016 / j.jlr.2021.100136.
4. D. J. Blom, F. J. Raal, R. D. Santos, et al., *Curr. Atheroscler. Rep.*, **21**(12), 48 (2019); doi: 10.1007 / s11883-019-0809-3.
5. D. Chamberto-Michilot, A. Alur, S. Kulkarni, et al., *Vasc. Health Risk Manag.*, **18**, 73 – 80 (2022); doi: 10.2147 / VHRM.S191965.
6. R. A. Ferraro, T. Leucker, S. S. Martin, et al., *Drugs*, **82**(5), 559 – 576 (2022); doi: 10.1007 / s40265-022-01691-6.
7. B. A. Ference, H. N. Ginsberg, I. Crahan, et al., *Eur. Heart J.*, **38**(32), 2459 – 2472 (2017); doi: 10.1093 / eurheartj / ehx144.
8. F. Fogacci, N. Ferri, P. P. Toth, et al., *Drugs*, **79**(7), 751 – 766 (2019); doi: 10.1007 / s40265-019-01114-z.
9. N. A. Martson, R. P. Guigliano, J.-G. Parc, et al., *Circulation*, **144**(21), 1732 – 1734 (2021); doi: 10.1161 / CIRCULATIONA.121.056536
10. A. Pirillo, G. D. Norata, A. L. Catapano, *Handb. Exp. Pharmacol.*, **270**, 73 – 101 (2022); doi: 10.1007 / 164 2020 361.
11. K. Poppe, S. Wells, R. Jackson, et al., *Eur. J. Prev. Cardiol.*, **28**(18), 2010 – 2017 (2022); doi: 10.1093 / eurjpc / zwaa098.
12. M. Ruscica, N. Ferri, R. D. Santos, et al., *Curr. Atheroscler. Rep.*, **23**(5), 17 (2021); doi: 10.1007 / s11883-021-00918-3.

Поступила 02.09.22

CONCEPTS OF ACTION OF HYPOLIPIDEMIC PHARMACOLOGICAL AGENTS: MTP INHIBITORS AND ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDES

A. A. Gorbunov, E. Yu. Lemina, S. E. Mironov*, and V. P. Fisenko

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), ul. Trubetskaya 8/2, Moscow, 119991 Russia

* mironoff.s@mail.ru

The main characteristics of atherogenic lipoproteins and data on their synthesis and biochemical transformations in the body are considered along with the biological role of microsomal triglyceride transfer protein (MTP) and apolipoprotein B (apoB). The pharmacological characteristics (localization and the mechanism of action, indications and adverse effects) of the drugs that disturb synthesis of very-low-density lipoproteins (VLDL) – lomitapide (MTP inhibitor) and antisense oligonucleotide mipomersen – are presented.

Keywords: microsomal triglyceride transfer protein (MTP); apolipoprotein B; lomitapide; antisense oligonucleotides; mipomersen.