

Фармакотерапия гиперлипидемии и атеросклероза с использованием моноклональных антител - ингибиторов PCSK9

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра фармакологии

Научный руководитель: к.м.н. Луцевич К.А.

Резюме

Данная работа обзор новейшей фармацевтической группы препаратов ингибиторов PCSK9 применяемых для лечения гиперлипидемии и профилактики атеросклеротической болезни. Рассмотрены молекулярный механизм действия, эффективность по материалам клинических исследований данной фармацевтической группы. Освещены их преимущества по отношению к самой популярной группе препаратов статинов.

Ключевые слова: атеросклероз, PCSK9, моноклональные антитела, LDLR

Системные атеросклеротические поражения занимают ведущую роль в развитии инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца, хронического нарушения мозгового кровообращения, стенозе почечных артерий и гангренозных поражениях конечностей, являясь ведущей причиной смертности и инвалидизации населения в старшей возрастной группе.

Применение для терапии гиперлипидемии препаратов из группы статинов сопровождается различными негативными эффектами. Во-первых из-за подавления синтеза холестерина в печени цитоплазматические мембраны гепатоцитов повреждаются, так как имеют нехватку холестерина в своем жидкокристаллическом матриксе. В различных исследованиях было показано негативное влияние статинов на системы с интенсивно делящимися клетками: кожу, слизистую ЖКТ, сосудистую стенку не пораженную атеросклерозом, суставные поверхности и мышцы. Это лежит в основе таких побочных эффектов как: запоры, метеоризм, диспепсия и боль в животе в следствии микроэрозивных поражений слизистой ЖКТ. Самый опасный побочный эффект статинов – специфическая миопатия, крайним проявлением которой является рабдомиолиз. По одной из теорий статины снижают уровень убихинона (кофермента Q10), обязательного участника переноса электронов в митохондриях. В результате синтезируется АТФ, являющийся ключевым источником энергии для клетки. Снижение уровня убихинона приводит к торможению окислительного фосфорилирования, он необходим для работы скелетных мышц и миокарда. Кроме того, убихинон – мощный и универсальный антиоксидант, предотвращающий свободнорадикальное повреждение. Также существенным недостатком статинов является их прием 2-3 раза в сутки что существенно снижает приверженность пациентов к лечению.

По современным представлениям генетическим маркером риска возникновения атеросклероза у людей являются дефекты в гене PCSK9 с которого транскрибируются ряд белков LDL-R (РЛПНП) рецептора, патология которого играет ведущую роль в развитии атеросклеротической болезни. В рамках проекта Atherosclerosis Risk in Communities работавшего в США с 1987 года были обследованы тысячи пожилых добровольцев. Совокупные результаты исследования выявили нескольких человек с аномально низким уровнем ЛПНП и отсутствием атеросклероза, у них была выявлена мутация, при которой нарушалась первичная структура белка пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9, и ее дальнейшее связывание с LDL-R рецептором нарушалось, значительно увеличивая время жизни рецептора и обмен холестерина в ткани.

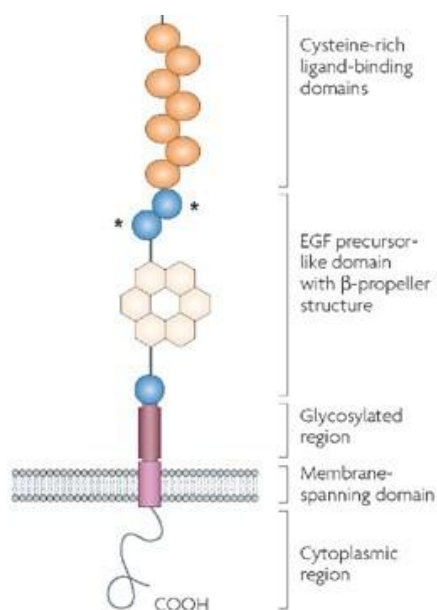


Рисунок 1. Строение LDL-рецептора

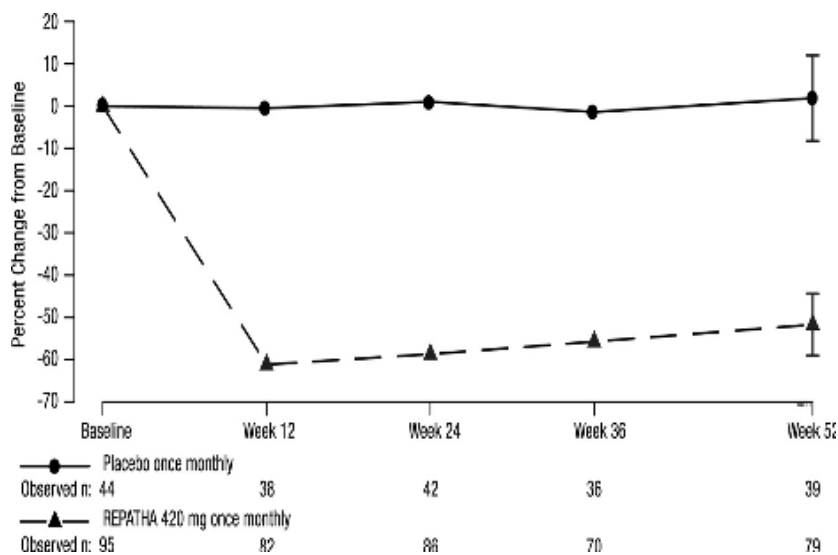


Рисунок 2. Для препарата Repatha (evolocumab); базовый уровень ЛПНП в сравнении препарата с плацебо

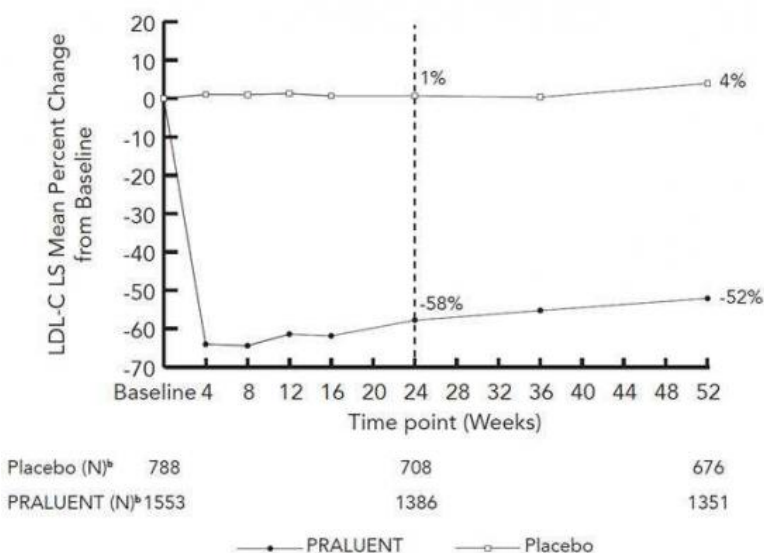


Рисунок 3. Для препарата Praluent (alirocumab); базовый уровень ЛПНП в сравнении препарата с плацебо

У других больных страдающих семейной хронической гиперхолестеринемией наоборот выявлена гиперпродукция белка — конвертазы 9. Связывание PCSK9 с EGF-A доменом рецептора липопротеинов низкой плотности приводит к деградации рецептора. Снижение количества рецепторов липопротеинов низкой плотности, в свою очередь, вызывает пониженный метаболизм липопротеинов низкой плотности в тканях и накоплению большого их числа плазмой крови, что и вызывало хроническую гиперхолестеринемиию.

Таким образом наличие большого количества LDL R рецепторов являющихся мембранными транспортерами значительно повышает метаболизм холестерина в тканях препятствуя его накоплению в сосудистом русле и образованию сосудистых бляшек. Данная форма патологии наиболее частая причина развития атеросклероза в пожилом возрасте, когда излишки холестерина, расходувавшиеся ранее на синтез стероидных половых гормонов, остаются свободными. У разных людей данная патология имеет различное фенотипическое проявление в виде уровня атерогенных липопротеинов крови, скорости прогрессирования атеросклеротической болезни. В 2015 году компаниями Санофи-Авентис (препарат Praluent, МНН - алирокумаб) и Амген (Repatha, МНН -эволюкумаб) независимо друг от друга FDA зарегистрированы 2 препарата для антительной терапии гиперхолестеринемии и профилактики атеросклеротической болезни. По механизму действия данные препараты отнесены к новой группе гипохолестеринемических средств - ингибиторы PCSK9 (пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9). Моноклональные антитела IgG, получаемые гибридной технологией, связывают белок PCSK9 не давая ему присоединится к EGF домену рецептора. Рандомизированные исследования с применением двойного слепого метода показали достоверное значительное снижение ЛПНП в крови и их стабильный низкий уровень на протяжении 52 недель. У алирокумаба и эволюкумаба сходные по эффективности результаты. Оба препарата до 50% устойчиво и длительно снижали уровень ЛПНП и ЛПОНП в крови. Также отметим, что в настоящее время в 4 фазе клинических исследований у данных препаратов не выявлены побочные эффекты, свойственные статинам, такие как запоры, диспепсия, миопатии. Данные препараты также безопасны для больных с поражениями печени и почек. Редкая частота применения повышает приверженность пациентов к лечению. Например, 420мг эволюкумаба применяют 1 раз в месяц, Алирокумаб применяют в дозировке 75мг 1 раз в две недели форма выпуска ручка-

инъектор. Не было достоверно показано преимущество одного препарата над другим. Применение данных препаратов достоверно снижало смертность пациентов, развитие осложнений, уменьшало частоту их госпитализаций. Антительные технологии это будущее фармакотерапии, препараты обладают высочайшей специфичностью, минимумом побочных эффектов и естественным путем элиминируются из организма. К недостаткам же стоит отнести высокую стоимость терапии по сравнению со статинами и другими средствами.

Литература

1. Затейщиков Д.А. Статины: наиболее актуальные вопросы применения // Фарматека. 2006. № 3. С.
2. Pasternak RC, Smith SC, Noel Bairey-Merz C, et al. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Circulation* 2002;106: 1024-28.
3. Impact of lipoproteins on the biological activity and disposition of hydrophobic drugs: implications for drug discovery Kishor M. Wasan, Dion R. Brocks, Stephen D. Lee, Kristina Sachs-Barrable & Sheila J. Thornton *Nature Reviews Drug Discovery* 7, 84-99 (January 2008)
4. Zhang DW, Garuti R, Tang WJ, Cohen JC, Hobbs HH (2008). "Structural requirements for PCSK9-mediated degradation of the low-density lipoprotein receptor". *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 105 (35): 13045–50
5. Amgen corp, HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION REPATHA (evolocumab) Initial U.S. FDA Approval: 2015
6. Sanofi - Aventis LLC. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION Pralent (alirocumab) Initial U.S. FDA Approval: 2015