

СУЧАСНА ГІПОЛІПІДЕМІЧНА ТЕРАПІЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Ю.В. Боцюрко

Івано-Франківський національний медичний університет
76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2;
тел.0973017576, e-mail: botsurkoyuriy@gmail.com

Статини є високоефективними препаратами профілактики та лікування атеросклеротичних серцево-судинних захворювань. При тривалому застосуванні вони дозволяють знизити серцево-судинний ризик, зменшуючи вміст холестерину ліпопротеїнів низької щільності крові (ХС ЛПНЩ). Однак навіть при поєднанні високодозового режиму статинотерапії з прийомом езетімібу далеко не завжди вдається досягнути цільових показників ХС ЛПНЩ згідно сучасних рекомендацій. Таким чином, існує незадоволена клінічна потреба в нових ліпідзнижуючих препаратах, які можуть знижувати рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності та інші атерогенні ліпопротеїни. Протягом останнього десятиліття було розроблено низку нових препаратів для лікування дисліпідемії, що відображено в даному огляді.

Ключові слова: ХС ЛПНЩ, статини, інклісіран, інгібітори PCSK9, бемпедоева кислота.

Вступ

Метою ліпідознижуючої терапії є зниження ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Статини призначаються як препарати першої лінії для зниження рівня ХС ЛПНЩ у плазмі крові [1, 3]. Кілька клінічних і генетичних досліджень показали, що при підвищеному рівні ХС ЛПНЩ зростає серцево-судинний ризик, він знижується пропорційно ступеню і тривалості зниження рівня цих ліпопротеїнів [2].

Ряд результатів досліджень продемонстрував, що статини мають доведену ефективність у зниженні серцево-судинного ризику у якості первинної та вторинної профілактики [3]. Тому сучасні настанови щодо лікування холестерину в крові рекомендують призначати статини всім пацієнтам, які мають хронічну ІХС, перенесли інфаркт міокарду, пацієнтам з сімейною гіперхолестеринемією, пацієнтам у віці від 40 до 75 років з діабетом і рівнем ХС ЛПНЩ $\geq 1,8$ ммоль/л, а також з метою первинної профілактики пацієнтам, які не мають діабету, проте їх розрахунковий 10-річний ризик смерті згідно шкал SCORE2 та SCORE2-OP внаслідок серцево-судинних подій є високий та дуже високий [1, 4].

Постановка проблеми

Незважаючи на застосування великих доз статинів в поєднанні з езетимібом у значної частини пацієнтів груп високого та дуже високого ризику не вдається досягнути цільового рівня ХС ЛПНЩ [3]. Тому існує клінічна потреба в нових препаратах, які допоможуть ефективно знизити рівень ХС ЛПНЩ у плазмі крові та інших атерогенних частинок. У цьому огляді буде зосереджено увагу на нових середниках, спрямованих на зниження ХС ЛПНЩ та тригліцеридів (ТГ), які отримали доказову базу підчас клінічних випробовувань і схвалені для застосування в клінічній практиці Управлінням з харчових продуктів та медикаментів США (FDA).

Виклад основного матеріалу

Нові препарати, які знижують рівень ХС ЛПНЩ.

1. Інгібітори PCSK9. Пропротейнконвертаза субтилізин/кексин 9 типу (PCSK9) - фермент, який переважно виробляється в печінці, зв'язується з рецептором ЛПНЩ, присутнім на поверхні гепатоцитів, що призводить до його деградації і подальшого підвищення рівня ХС ЛПНЩ в плазмі [5]. Таким чином, інгібування PCSK9 викликає збільшення числа рецепторів ЛПНЩ і подальше зниження рівня ХС ЛПНЩ в плазмі крові. Серед декількох моноклональних антитіл, розроблених проти PCSK9, еволокумаб і алірокумаб були схвалені для клінічного застосування і широко оцінені в численних клінічних випробуваннях. Еволокумаб знижував рівень ХС ЛПНЩ у плазмі крові на 53%-75% у вигляді монотерапії, що застосовувалася разом із терапією статинами, вводилася пацієнтам з непереносимістю статинів або пацієнтам з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією [6]. У пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, еволокумаб знижував рівень ХС ЛПНЩ у плазмі крові на 31% [7]. Алірокумаб знижував рівень ХС ЛПНЩ у плазмі крові на 39–58% у пацієнтів з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією і на 11,9–34,3% у пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією [8]. Сучасні настанови рекомендують призначати інгібітори PCSK9 пацієнтам з рівнем ХС ЛПНЩ $\geq 1,8$ ммоль/л та високим серцево-судинним ризиком, на тлі терапії статинами та езетимібом [1,4].

2. Інклісіран. Інклісіран є дволанцюговим ланцюгом рибонуклеїнової кислоти (РНК), кон'югованим з триантенними вуглеводами. Він зв'язується з РНК-індукованим комплексом глушіння (RNA-induced silencing complex), який має властивості рибонуклеази та дозволяє йому розщеплювати мРНК для PCSK9. У результаті інклісіран знижує синтез PCSK9 у рибосомах, збільшує кількість рецепторів для ЛПНЩ на поверхні гепатоцитів і знижує концентрацію ХС ЛПНЩ [9]. У дослідженні ORION-10, в якому взяли участь загалом 1,560 пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями, інклісіран в дозі 284 мг був введений на 1, 90, 270 та 450 день. На 510 день інклісіран знизив рівень ХС ЛПНЩ в плазмі крові на 52,3%. У дослідженні

ORION-11, в якому взяли участь загалом 1,617 пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями, інклісіран знизив рівень ХС ЛПНЩ у плазмі крові на 49,9% на 510 день. Мета-аналіз основних досліджень серцево-судинних подій за участю інгібуючих PCSK9 моноклональних антитіл або інклісірану показав, що результати досліджень ORION 10–11 узгоджуються з результатами 7 досліджень за участю інгібуючих PCSK9 моноклональних антитіл [10]. Інклісіран застосовується парентерально, його характерною ознакою є тривала дія, що дозволяє застосовувати препарат кожні 6 міс. У свою чергу, інгібітори PCSK9 - алірокумаб і еволокумаб зазвичай вводять 1 раз на 2 тижні.

3. *Бемпедоева кислота.* Бемпедоева кислота пригнічує синтез холестерину і жирних кислот у печінці за допомогою інгібування АТФ-цитратліази. Ефективність та безпечність бемпедоевої кислоти в дозі 180 мг 1 раз на добу були підтверджені в ході двох клінічних випробувань за участю 3009 пацієнтів з сімейною гетерозиготною гіперхолестеринемією та атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), які одночасно приймають статини. Прийом бемпедоевої кислоти знижував рівень ХС ЛПНЩ на 17-18% в порівнянні з плацебо через 12 тижнів після початку терапії [11]. На відміну від статинів, вона не накопичується в м'язах, що знижує ймовірність виникнення болю і рабдоміолізу. Це створює передумови для застосування бемпедоїдної кислоти в якості альтернативи статинам у випадку їх непереносимості.

Нові препарати, що знижують вміст тригліцеридів (ТГ).

Епідеміологічні, генетичні та клінічні дослідження послідовно демонстрували, що підвищений рівень ТГ у плазмі крові пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань [12]. Ізольована гіпертригліцеридемія не вважається причиною атеросклерозу. Проте ліпопротеїни, багаті на ТГ, сприяють утворенню бляшок, що в кінцевому підсумку призводить до високого ризику розвитку серцево-судинних захворювань [13].

Пемафібрат. Фібрати є добре відомими препаратами, що знижують ТГ і є агоністами пероксисомного проліфератора-активованого рецептора альфа (PPAR α). До них відносяться фенофібрат, безафібрат і гемфіброзил [14]. Мета-аналіз продемонстрував, що фібрати знижують ризик серцево-судинних подій в підгрупі пацієнтів з високим вихідним рівнем ТГ в плазмі крові [15]. Пемафібрат є новим фібратом та першим селективним модулятором PPAR α . Він показує більш ніж в 2500 разів сильнішу активацію PPAR α в порівнянні з фенофібриновою кислотою, активною формою фенофібрату. У порівняльному дослідженні фази 3 за участю японських пацієнтів з рівнем ТГ у плазмі крові від 150 до 500 мг/дл пемафібрат і фенофібрат значно знижували рівні ТГ у плазмі на 46% та 39% відповідно. У групі пемафібрату спостерігалися менш часті побічні явища в порівнянні з групою фенофібрату (2,7% проти 6,8%) [16]. У клінічних випробуваннях, проведених в Японії, в пацієнтів з рівнем ТГ плазми крові ≥ 150 або 200 мг/дл під час прийому терапії статинами пемафібрат знижував рівень ТГ у плазмі крові на 50% від вихідного рівня [17]. Враховуючи, що пемафібрат може запобігти прогресуванню захворювання

у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) з гіпертригліцеридемією, зберігається можливість зниження ризику серцево-судинних захворювань за допомогою пемафібрату у пацієнтів з НАЖХП [18].

Евінакумаб - інгібітор ангіопоединподібного білку-3 (ANGPTL3). Ангіопоединподібний білок-3 регулює рівні ТГ і ХС ЛПВЩ в плазмі шляхом інгібування ЛПЛ і ендотеліальної ліпази. Евінакумаб - моноклональне антитіло людини, яке інгібує ANGPTL3. При застосуванні евінакумабу у пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією (дослідження ELIPSE) на тлі застосування статинів внутрішньовенна інфузія евінакумабу (15 мг/кг маси тіла) кожні 4 тижні знижувала рівень ХС ЛПНЩ у плазмі крові на 49% та рівень ТГ у плазмі крові на 50%. [19]. У дослідженні за участю пацієнтів з рефрактерною гіперхолестеринемією, незважаючи на прийом інгібіторів PCSK9 та при максимальній переносимій дозі статинів, з або без езетимібу (середнє значення ХС ЛПНЩ 150 мг/дл), евінакумаб знижував рівень ХС ЛПНЩ у плазмі крові більш ніж на 50% у максимальній дозі (450 мг/тиждень вводиться підшкірно в дозі 15 мг/кг маси тіла, що вводиться внутрішньовенно з інтервалом 4 тижні) [20].

Висновки

Метою ліпідознижуючої терапії є зниження ризику розвитку та прогресування серцево-судинних захворювань. Статини та езетиміб є препаратами першої та другої лінії для зниження рівня ХС ЛПНЩ у плазмі, важливого фактора серцево-судинного ризику згідно сучасних рекомендацій. Однак навіть при оптимальній терапії цими препаратами не вдається досягнути цільових показників ХС ЛПНЩ. Тому розробка та застосування препаратів, здатних посилити ефект статинів та езетимібу, є перспективним та важливим напрямком. Інклісіран, блокатор синтезу PCSK9, показує порівнянні ефекти з моноклональними антитілами PCSK9 щодо зниження рівнів ХС ЛПНЩ, проте має перевагу щодо тривалості дії (можливість парантерального введення 1 раз на 6 місяців). Бемпедоева кислота, інгібітор АТФ-цитратліази, суттєво знижує рівень ХС ЛПНЩ у плазмі крові та може використовуватись в лікуванні пацієнтів з непереносимістю статинів. Пемафібрат, перший селективний модулятор PPAR α , показує сприятливий баланс користі та ризику порівняно з фенофібратом. Евінакумаб, моноклональне антитіло-інгібітор ангіопоединподібного білку-3, знижує рівень ХС ЛПНЩ у плазмі крові у пацієнтів з рефрактерною гіперхолестеринемією, які лікувалися максимально переносимими дозами статинів та інгібіторами PCSK9. Є всі передумови того, що ці нові ліпідознижуючі препарати можуть бути використані в клінічній практиці в Україні найближчим часом.

Література

1. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC).
2. Sabatine MS, Wiviott SD, Im K, Murphy SA, Giugliano RP. Efficacy and safety of further lowering of low-density lipoprotein cholesterol in patients starting with very low levels: a meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2018;3:823–8.
3. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376:1670–81.
4. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 HA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:3168–209.
5. Shapiro MD, Tavori H, Fazio S. PCSK9: from basic science discoveries to clinical trials. *Circ Res.* 2018;122:1420–38.
6. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;385:331–40.
7. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;385:341–50.
8. Hartgers ML, Defesche JC, Langslet G, Hopkins PN, Kastelein JJP, Baccara-Dinet MT, et al. Alirocumab efficacy in patients with double heterozygous, compound heterozygous, or homozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2018;12:390–6.
9. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020;382:1520–30.
10. Cordero A, Santos-Gallego CG, Facila L, Rodriguez-Manero M, Bertomeu-Gonzalez V, Castellano JM, et al. Estimation of the major cardiovascular events prevention with inclisiran. *Atherosclerosis.* 2020;313:76–80.
11. Bays HE, Banach M, Catapano AL, Duell PB, Gotto AM, Jr, Laufs U, et al. Bempedoic acid safety analysis: pooled data from four phase 3 clinical trials. *J Clin Lipidol.* 2020;14:649–59.
12. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J.* 2011;32:1345–61.
13. Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. *Circ Res.* 2016;118:547–63.

14. Kim NH, Kim SG. Fibrates revisited: potential role in cardiovascular risk reduction. *Diabetes Metab J*. 2020;44:213–21.
15. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:1875–84.
16. Ishibashi S, Arai H, Yokote K, Araki E, Suganami H, Yamashita S, et al. Efficacy and safety of pemafibrate (K-877), a selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulator, in patients with dyslipidemia: results from a 24-week, randomized, double blind, active-controlled, phase 3 trial. *J Clin Lipidol*. 2018;12:173–84.
17. Arai H, Yamashita S, Yokote K, Araki E, Suganami H, Ishibashi S, et al. Efficacy and safety of K-877, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulator (SPPARM α), in combination with statin treatment: two randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trials in patients with dyslipidaemia. *Atherosclerosis*. 2017;261:144–52.
18. Hatanaka T, Kosone T, Saito N, Takakusagi S, Tojima H, Naganuma A, et al. Effect of 48-week pemafibrate on non-alcoholic fatty liver disease with hypertriglyceridemia, as evaluated by the FibroScan-aspartate aminotransferase score. *JGH Open*. 2021;5:1183–9.
19. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P, et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;383:711–20.
20. Rosenson RS, Burgess LJ, Ebenbichler CF, Baum SJ, Stroes ES, Ali S, et al. Evinacumab in patients with refractory hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;383:2307–19.

Стаття надійшла до редакційної колегії 30.11.2022 р.

MODERN HYPOLIPIDEMIC THERAPY (LITERATURE REVIEW)

Y.V.Botsiurko

*Ivano-Frankivsk National Medical University
76000, Ivano-Frankivsk, str. Galytska, 2;
ph.0973017576, e-mail: botsurkoyuriy@gmail.com*

Statins are highly effective drugs for the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular diseases. With prolonged use, they can reduce cardiovascular risk by reducing the cholesterol content of low-density blood lipoproteins (LDL-C). However, even with a combination of a high-dose regimen of statin therapy with the use of ezetimib, it is not always possible to achieve the targets of LDL-C according to modern recommendations. Thus, there is an unmet clinical need for new lipid-lowering drugs that can lower cholesterol levels of low-density lipoproteins and other atherogenic lipoproteins. Over the past decade, a number of new drugs have been developed to treat dyslipidemia, which is reflected in this review.

Key words: *LDL cholesterol, statins, inclisiran, PCSK9 inhibitors, bempedoic acid.*