

Что после статинов? Вмешательства, направленные на холестерин липопротеинов высокой плотности.

Н.А.Грацианский

Центр атеросклероза НИИ Физико-химической медицины Росздрава.

(Разделы лекции, касающиеся ингибитора белка, переносчика эфиров холестерина, торцетрапиба)

В предупреждении и лечении атеросклеротических изменений сосудов основное внимание на протяжении последних лет уделялось воздействиям на уровни холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) в крови. Повышенные уровни ХСЛНП в крови способствуют избыточному проникновению липидов в сосудистую стенку и возникновению в ней атеросклеротических бляшек. В результате длительного изучения было установлено, что существенное снижение этих уровней сопровождается как уменьшением объема атеромы, так и выраженным клиническим эффектом. Лекарственные средства, при применении которых были получены эти данные, относятся к группе статинов [1].

В проведенных испытаниях использовались максимальные дозы статинов и достигались очень низкие уровни ХСЛНП. Тем не менее, число «не предупрежденных» неблагоприятных событий в этих испытаниях оставалось достаточно высоким. Последнее явилось дополнительным стимулом к усилению всегда существовавшего интереса к методам воздействия на атеросклеротический процесс, непосредственно не направленным на модификацию уровней ХСЛНП. В качестве потенциального объекта лечебных вмешательств, способствующих уменьшению накопления липидов в сосудистой стенке, давно рассматривается естественный процесс удаления из нее холестерина. Основным участником этого процесса являются липопротеины высокой плотности (ЛВП) (**Рис. 1**).

В эпидемиологических исследованиях давно установлено, что сниженный уровень ЛВП (ХС, находящегося в их составе) связан с повышенным риском атеросклеротических заболеваний сосудов, в частности коронарных, и их осложнений [2-6]. Причем это повышение риска проявляется при любом, в том числе и не повышенном, уровне ХСЛНП. С другой стороны, более высокий уровень ХСЛНП явно ассоциируется с менее выраженным риском. Этот факт стал предпосылкой для того, чтобы рассматривать ЛВП как фактор, «защищающий» от атеросклероза, и признать высокий (60 мг/дл или 1.55 ммоль/л и более) «отрицательным фактором риска» [7,8].

В многочисленных экспериментальных и клинических работах получены указания на то, что кроме вероятной способности усиливать выход холестерина из макрофагов/пенистых клеток сосудистой стенки и уменьшать содержание холестерина в атеросклеротических бляшках*¹, ЛВП обладают разнообразными другими положительными эффектами (рис. 2) [9].



Рис. 2

Таким образом, есть основания предполагать, что вмешательства, избирательно повышающие уровень ХСЛВП, должны способствовать уменьшению вероятности возникновения атеросклеротических заболеваний и их осложнений. Однако до настоящего времени доказательства правильности этого предположения отсутствуют. Соответственно, основные современные рекомендации по модификации уровней липидов в профилактике атеросклеротических заболеваний не предусматривают специфических вмешательств при сниженном ХСЛВП (низким признан уровень ХСЛВП <40 мг/дл [8], или 1.0 ммоль/л для мужчин и 1.2 ммоль/л для женщин [10]). Не установлены и какие-либо целевые уровни ХСЛВП, к которым следовало бы стремиться в процессе терапии [8,10].

Распространенность низкого ХСЛВП достаточно велика. С точки зрения предмета этой статьи важна его частота во время применения гиполипидемических средств. Представление об этой частоте дают результаты специального Паневропейского опроса, согласно которым низкий ХСЛВП отмечен у 40% женщин и 33% мужчин, уже получающих специальное лечение по поводу дислипидемии [11].

¹ Очевидно подтверждена на человеке для искусственного ЛВП в испытании Апо А-1 Milano [29].

Повышению уровня ХСЛВП могут способствовать многие вмешательства. Благоприятными сдвигами показателя сопровождаются положительные изменения образа жизни - расширение физической активности и снижение веса тела за счет уменьшения отложений абдоминального жира [8]. Однако выраженного увеличения содержания в ХСЛВП крови изменениями образа жизни добиться трудно. Большой и более быстрый эффект дает применение специальных медикаментозных вмешательств.

В настоящем сообщении приведены данные о вмешательствах, использование которых у человека уже возможно. Одни из них уже давно внедрены в клиническую практику, другие только недавно стали изучаться в испытаниях на больных (рекомбинантный апопротеин А-I; ингибиторы протеина, транспортирующего эфиры холестерина).

Среди существующих медикаментозных вмешательств более или менее выраженное повышение уровня ХСЛВП вызывают фибраты и никотиновая кислота. Однако эти средства обладают гипохолестеринемическим и гипотриглицеридемическим действием. Полученные довольно давно в испытаниях этих средств положительные клинические и ангиографические данные связывали именно с их влиянием на общий холестерин или ХСЛНП [12-18]. В специально выполненном на больных КБС со сниженным ХСЛВП испытании VАНIT изменения уровня ХСЛВП были небольшими и не сопоставимыми с существенным снижением триглицеридов (**рис.3**) [19]. Соответственно, результат этого испытания, в котором оценивался эффект фибрата гемфиброзила (**рис. 4**) трудно отнести только на счет повышения ХСЛВП. Тем не менее, так как критерием включения в VАНIT был сниженный уровень ХСЛВП, его итог рассматривают, как основание считать низкий ХСЛВП у больных КБС показанием к применению гемфиброзила.

Никотиновая кислота.

...

Ингибиторы белка (протеина), переносящего (транспортирующего) эфиры холестерина (ПЭТХ).

ПЭТХ – гликопротеин плазмы, вырабатываемый печенью. Он циркулирует в крови, связываясь преимущественно с ЛВП. Первичное действие ПЭТХ – осуществлять перенос эфиров холестерина с ЛВП на ЛОНП и ЛНП (т.е. на апо-В содержащие липопротеины) в обмен на триглицериды (**рис.12**). Кроме того, ПЭТХ способствует трансформации ЛВП₂ в ЛВП₃. Это также важно для обратного транспорта холестерина.

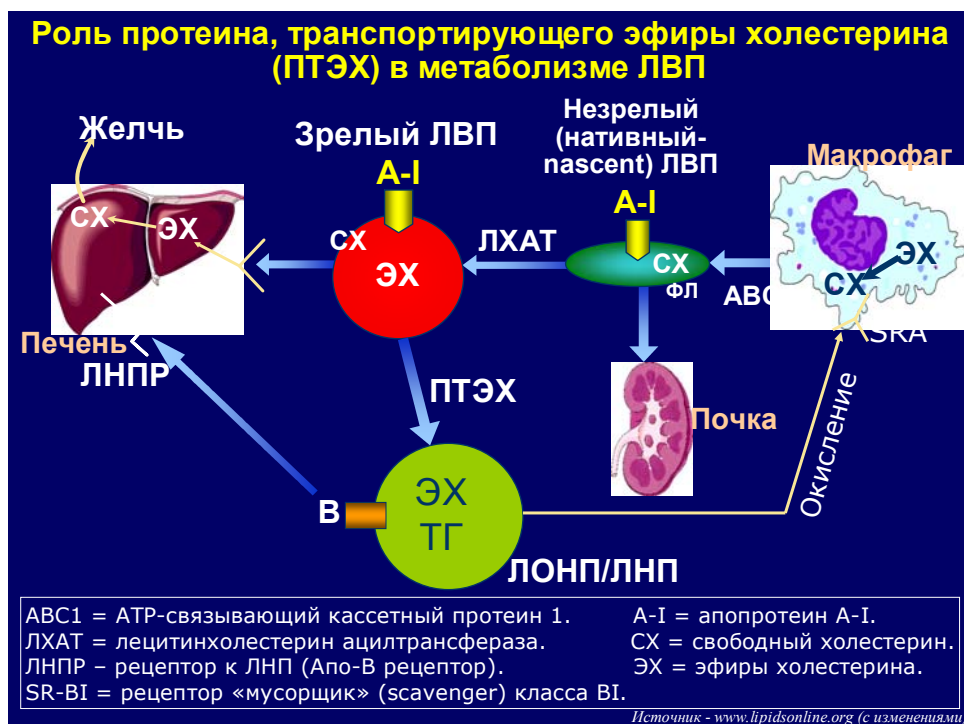


Рис. 12.

При обследовании японцев с ХСЛВП, равным или превышавшем 100 мг/дл, были обнаружены дефекты гена ПТЭХ, при которых практически отсутствовали признаки наличия этого белка в плазме [27]. Затем был проведен поиск соответствующих мутаций в выборке населения. В случаях, когда эти мутации были найдены, уровни ХСЛВП и апопротеина А-1 оказывались высокими. На этом основании было высказано предположение, что устранение активности ПТЭХ сможет быть использовано для повышения содержания ХСЛВП в крови человека и, следовательно, для ускорения транспорта холестерина в печень липопротеинами высокой плотности.

Эфиры холестерина в плазме находятся преимущественно в ЛВП, триглицериды – в ЛОНП. ПТЭХ переносит эфиры холестерина с антиатерогенного ЛВП на проатерогенные ЛОНП и ЛНП. Когда происходит ингибирование ПТЭХ, увеличивается содержание ХС в ЛВП и соответственно возрастает захват холестерина печенью посредством рецепторов-мусорщиков (скавенджер-рецепторов) В-1 (SRB-1) (рис. 13).

Кроме того, ингибирование ПТЭХ должно сопровождаться уменьшением эфиров холестерина ЛНП.

Некоторые последствия подавления активности ПТЭХ создаваемыми специфическими ингибиторами препаратами были непредсказуемыми. В частности, оставались сомнения, не окажется ли измененный, нагруженный эфирами холестерина ЛВП функционально неполноценным, не нарушатся ли его способность захватывать холестерин, поставляемый из клеток разными белками-переносчиками.

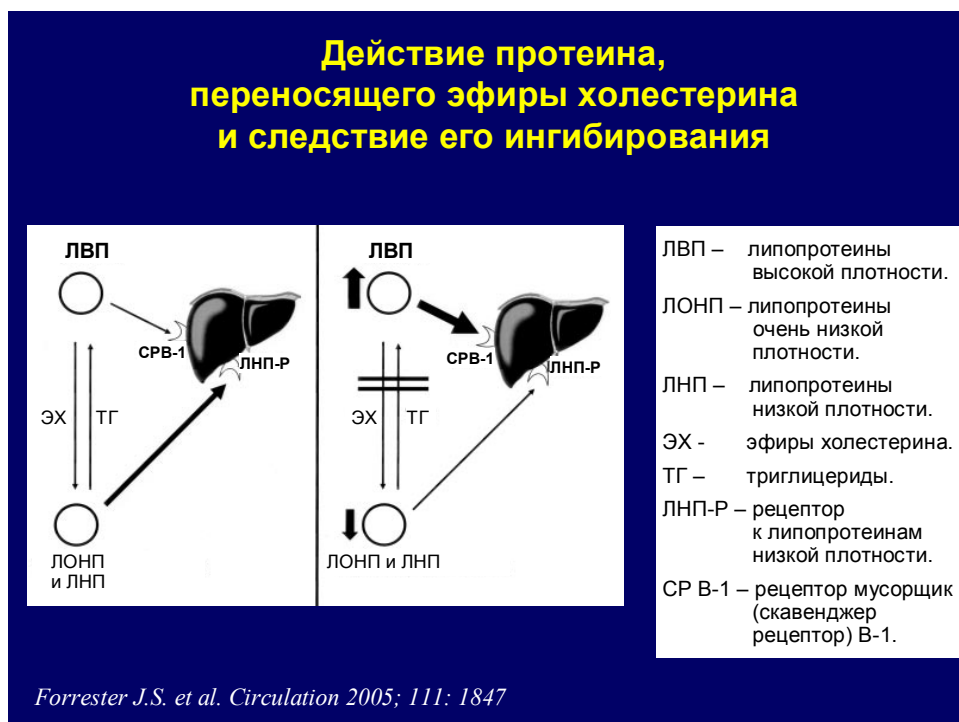


Рис. 13.

Результаты применение ингибитора ПЭТХ торцетрапиба у человека

Из двух ингибиторов ПТЭХ подвергнутых интенсивному изучению, наиболее близким к клиническому применению оказался торцетрапиб. Первые сообщения о результатах его кратковременного применения у человека появились в 2004 г. В испытании 1-й фазы на здоровых добровольцах была продемонстрировано, что препарат действительно быстро снижал активность ПТЭХ вплоть до 100% ингибирования. Достоверное повышение ХСЛВП происходило при применении всех испытывавшихся доз (10-120 мг 1 р. и 120 мг 2 р/сут) и колебалось от 16 до 91%. Повышение уровня ХСЛВП сочеталось с увеличением содержания апопротеина А-1 [28].

Данные об эффектах торцетрапиба у пациентов с низким уровнем ХСЛВП (<40 мг/дл или 1.0 ммоль/л) опубликованы в том же году [29]. Длительность приема препарата составила 4, а у некоторых пациентов – 8 недель. У половины испытуемых (9 из 19) препарат применялся на фоне лечения аторвастатином. Полученный результат представлен на **рис. 14**.

Торцетрапиб приводил к выраженному дозозависимому повышению уровня ХСЛВП и некоторому снижению уровня ХСЛНП у пациентов, одновременно принимавших аторвастатин.

В последующее время накапливался материал об использовании препарата у большего числа пациентов на протяжении большего времени.

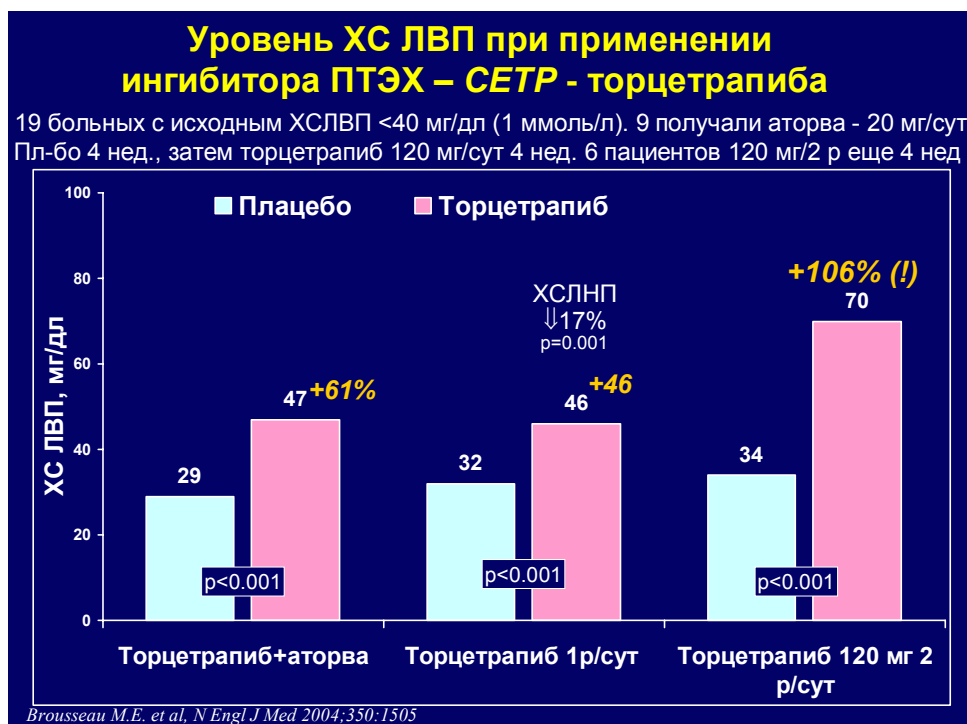


Рис. 14.

Так как торцетрапиб в практической медицине планируется использовать совместно со статинами, ведется поиск оптимальных сочетаний этих средств. Компания Пфайзер предполагает создать фиксированную комбинацию торцетрапиба и аторвастатина. Поиск доз препаратов для включения в эту фиксированную комбинацию осуществлялся в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом испытании с параллельными группами с длительностью активной фазы 12 недель [30, 31]. Было включено 493 пациента без явного сердечнососудистого заболевания, которые или уже получали статин, или которым статин был показан в соответствии с рекомендациями ААТР-III [8]. Всего использовано 20 режимов лечения, состоявших из комбинаций различных доз торцетрапиба (0, 30, 60, 90 мг) и аторвастатина (0, 20, 40, 80 мг). Исходный уровень ХСЛНП 4.5 ммоль/л, ХС ЛВП 1.19 ммоль/л. Влияние комбинаций на ХСЛВП и ХС ЛНП представлено на таблицах (рис. 15, 16).

Что касается уровней триглицеридов, то торцетрапиб сам по себе их не изменял, но не влиял он и на действие аторвастатина, так что при применении комбинации ТГ снижались также как и при монотерапии аторвастатином.

Нежелательные явления, связанные с приемом комбинации торцетрапиб/аторвастатин, были обычными для монотерапии аторвастатином. Исключением было повышение систолического (С) АД на 0.8-5.2 мм рт.ст, которое выявлялось уже через 2 недели приема торцетрапиба.

Вообще повышение АД оказалось характерным для торцетрапиба. Согласно данным 10 испытаний 2-й фазы при применении 60 мг препарата среднее повышение САД составило 2 мм рт.ст. Примерно 4% пациентов отмечали повышение САД на 15 мм рт.ст и более или прекратили прием торцетрапиба из-за повышения АД. В испытаниях, в которых регистрировалось АД на протяжении 24 часов, среднее повышение САД составило 2.7 мм рт.ст. [31]. Постепенно выяс-

няется, что реакция АД может стать серьезным проблемой при определении места торцетрапиба в системе широко используемых профилактических вмешательств.

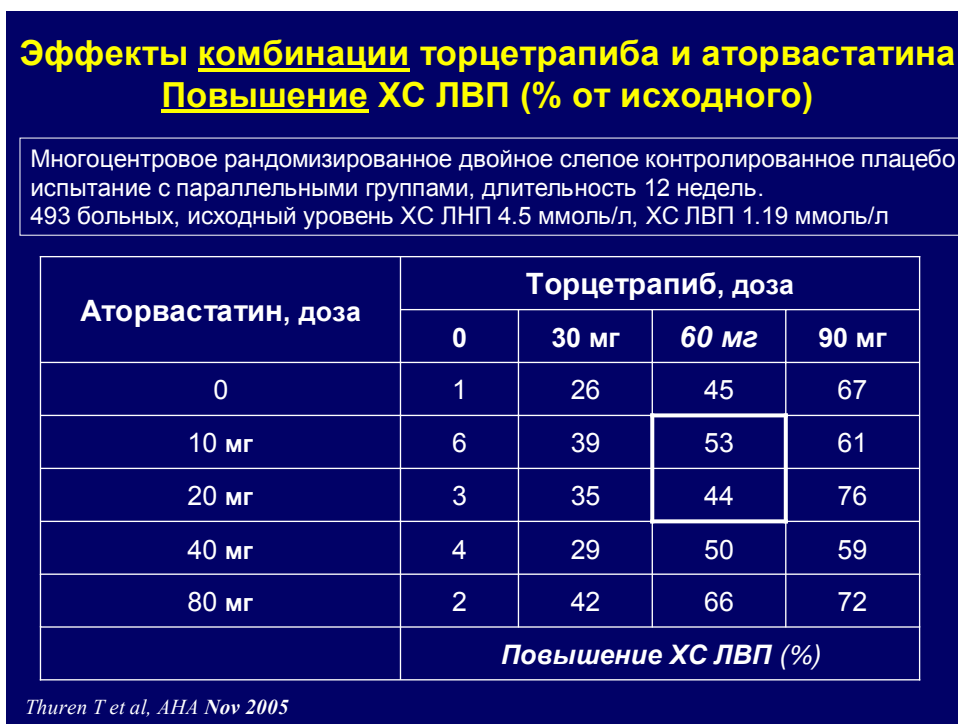


Рис. 15.

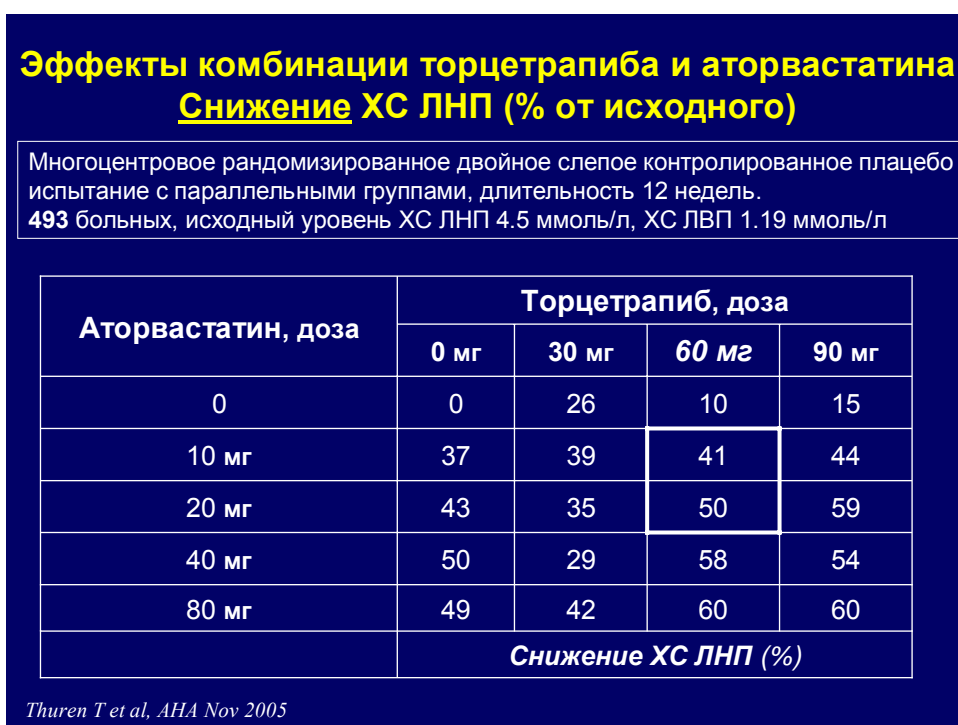


Рис. 16.

Ведущиеся крупные рандомизированные испытания комбинации торцетрапиб/аторвастатин

В любом случае заключение о целесообразности внедрения торцетрапиба в клиническую практику сможет быть сделано только после выполнения крупных испытаний с клиническими конечными точками и испытаний, и с суррогатными конечными точками, наиболее правильно характеризующими эффективность предлагаемого вмешательства. Для средства, повышающего уровень ХСЛВП в крови и предназначенного прежде всего для усиления выведения холестерина из сосудистой стенки, такой суррогатной точкой в настоящее время должно быть изменение атеромы по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования. Изучение влияния комбинации торцетрапиб/аторвастатин на прогрессирование коронарного атеросклероза в сравнении с аторвастатином по данным внутрисосудистого ультразвука осуществляется в испытании **ILLUSTRATE**. Включаются больные КБС (ожидаемое число 1200) со стенозами 20-50% просвета артерии. Испытание начато в 2003 году.

Оценка влияния торцетрапиба/аторвастатина на основные сердечно-сосудистые события в сравнении с аторвастатином выполняется в **ILLUMINATE**. Это многоцентровое рандомизированное двойное слепое испытание у больных КБС и ее эквивалентами (предполагаемое число 15000). **ILLUMINATE** начато в 2004 году, ожидаемая продолжительность 4-5 лет.

Острое воздействие на обратный транспорт холестерина.

...

Заключение

Ингибитор ПТЭХ торцетрапиб позволил совершить качественный скачок в отношении повышения уровня ХСЛВП. Имеющиеся эпидемиологические данные дают основания предполагать, что такое выраженное увеличение содержания ХСЛВП в крови не может не сказаться на риске осложнений атеросклеротических заболеваний сосудов. Однако сохраняются сомнения в полноценности образовавшихся в условиях сниженной активности ПТЭХ ЛВП. Кроме того, даже небольшое повышение АД, которое, как выясняется, характерно для торцетрапиба, может повлиять на результаты его длительного применения. В настоящее время момент исход крупных испытаний препарата, в которых сравнивается комбинация торцетрапиб-аторвастатин с аторвастатином, предсказать трудно.

...

Следует признать, что пока данные изучения представленных в этом сообщении вмешательств не позволяют дать ответ на вопрос «что после статинов?» (т.е. какое «массовое» вмешательство, добавляемое к статинам, сможет существенно улучшить результаты профилактической терапии?). Однако не исключено, что ответ будет дан после окончания ведущихся в настоящее время и упомянутых здесь крупных испытаний.

...

Литература.

1. Грацианский Н.А. Современное состояние проблемы терапии статинами. В кн. «Актуальные вопросы кардиологии, неврологии и психиатрии». XII Российский национальный конгресс «Человек и Лекарство». Общероссийский общественный фонд «Здоровье человека». Москва. 2006. Стр. 8-51.
2. Kannel WB. High-density lipoproteins: epidemiologic profile and risks of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1983; 52: 9B–12B.
3. Castelli WP. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease – the Framingham Heart Study. *Can J Cardiol* 1988; 4(Suppl A):5A-10A.
4. Gordon D.J., Probstfield J.L., Garrison R.J. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8-15.
5. Assman G., Schulte H., von Eckardstein A., et al. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 1996; 124 (Suppl.): S11-S20.
6. Gotto A.M., Jr. Low High-Density Lipoprotein Cholesterol as a Risk Factor in Coronary Heart Disease. A Working Group Report. *Circulation* 2001; 103: 2213-2218.
7. National Cholesterol Education Program Expert Panel. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993; 269: 3015–3023
8. National Cholesterol Education Program Expert Panel. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
9. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). Executive summary. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601–1610.
10. Bruckert E.; Baccara-Dinet M.; McCoy F.; Chapman J. High prevalence of low HDL-cholesterol in a pan-European survey of 8545 dyslipidaemic patients. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1927-1934.
11. Barter P.J. Cardioprotective Effects of High-Density Lipoproteins. The Evidence Strengthens. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:1305-1306.
12. .
- 13.
- 14.
- 15.
- 16.
- 17.
- 18.
- 19.

- 20.
- 21.
- 22.
- 23.
24. M.O'Riordan. Trial testing benefits of raising HDL cholesterol to be launched by Oxford researchers. May 31, 2006. <http://www.theheart.org/article/708293.do>.
25. Forrester J.S., Makkar R., Shah P.K. Increasing High-Density Lipoprotein Cholesterol in Dyslipidemia by Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition. An Update for Clinicians. *Circulation* 2005; 111: 1847-1854.
26. Inazu, A., Jiang X.C., Haraki T., et al. Genetic cholesteryl ester transfer protein deficiency caused by two prevalent mutations as a major determinant of increased levels of high density lipoprotein cholesterol. *J Clin Invest* 1994; 94: 1872–1882.
27. Clark R.W., Sutfin T.A., Ruggeri R.B., Willauer A.T., Sugarman E.D., Magnus-Aryitey G., Cosgrove P.G., Sand T.M., Wester R.T., Williams J.A., Perlman M.E., Bamberger M.J. Raising High-Density Lipoprotein in Humans Through Inhibition of Cholesteryl Ester Transfer Protein: An Initial Multidose Study of Torcetrapib. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 490-497.
28. Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML, Bloedon LT, Digenio AG, Clark RW, Mancuso JP, Rader DJ. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. *N Engl J Med* 2004; 350: 1505–1515.
29. Thuren T, Longcore A, Powell C, et al. Torcetrapib combined with atorvastatin raises HDL-C, lowers LDL-C, and is well tolerated: Results from a phase 2 dose-ranging clinical trial. *Circulation*. 2005; 112 (17 Suppl): II-179. Abstract 942.
30. Brookes L. AHA-2005. Phase 2 Studies With Torcetrapib/Atorvastatin Combination. http://www.medscape.com/viewprogram/4739_pnt
- 31.
- 32.
- 34.
- 35.
- 36.
37. Brewer H.B.Jr. High-density lipoproteins: A new potential therapeutic target for the prevention of cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 387-391.
- 39.