DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-81-88

Перспективные методы лечения дислипидемий у больных с НАЖБП

Звенигородская Л. А., Хомерики С. Г., Лычкова А. Э.

ГБУЗ Московский клинический научный центр им А. С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы, 111123, Москва, Россия

Promising methods for the treatment of dyslipidemia in patients with NAFLD

L. A. Zvenigorodskaya, S. G. Khomeriki, A. E. Lychkova

GBUZ Moscow Clinical Research Center named after A. S. Loginov DZM, 111123, Moscow, Russia

Для цитирования: Звенигородская Л. А., Хомерики С. Г., Лычкова А. Э. Перспективные методы лечения дислипидемий у больных с НАЖБП. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;163(3): 81–88. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-81-88

For citation: Zvenigorodskaya L. A., Khomeriki S. G., Lychkova A. E. Promising methods for the treatment of dyslipidemia in patients with NAFLD. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;163(3): 81–88. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-81-88

Звенигородская Лариса Арсентьевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник эндокринологической службы

Лычкова Алла Эдуардовна, д.м.н., зав. отделом по научной и патентно-изобретательской работе

Хомерики Сергей Германович, сотрудник эндокринологической службы

Larisa A. Zvenigorodskaya, Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher of the Endocrinological Service

Sergey G. Khomeriki, endocrinologist

Alla E. Lychkova, Doctor of Medicine, Head Department of Scientific and Patent Inventive Work

✉ *Corresponding author:*

Лычкова Алла Эдуардовна
Alla E. Lychkova
lychkova@mail.ru

Резюме

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), согласно прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2020 г. будет занимать 1-е место среди всех заболеваний печени. Трансплантация печени у пациентов с циррозом в исходе НАЖБП уже занимает 2-е место после циррозов печени вирусной этиологии. У больных НАЖБП смертность в 1-й месяц после операции значительно превышает данный показатель при циррозах печени другой этиологии, а также отмечается повышенный риск других осложнений трансплантации печени, таких как сепсис, отторжение трансплантата и развитие патологии со стороны сердечно-сосудистой системы.

Специфических диагностических критериев и стандартной терапии НАЖБП, практически, не существует, скорее всего, диагноз НАЖБП — «диагноз исключения». Несмотря на высокую распространенность НАЖБП до настоящего времени не решена проблема ее эффективной терапии. Ни один из применяемых препаратов в лечении НАЖБП не имеет высокой доказательной базы. Коррекция массы тела, изменение пищевой аддикции, физическая активность — наиболее эффективные меры, предупреждающие развитие НАЖБП и устранение тех негативных метаболических процессов, которые являются предикторами развития тяжелых форм СД 2 типа и высоких рисков сердечно-сосудистых заболеваний.

Summary

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), according to forecasts of the World Health Organization, by 2020 it will take the 1st place among all liver diseases., Liver transplantation in patients with cirrhosis in the outcome of NAFLD already takes 2nd place after liver cirrhosis of viral etiology. In patients with NAFLD, mortality in the 1st month after surgery significantly exceeds this indicator in case of liver cirrhosis of a different etiology, and there is an increased risk of other complications of liver transplantation, such as sepsis, transplant rejection and cardiovascular pathology.

Specific diagnostic criteria and standard therapy of NAFLD, in practice, does not exist, most likely the diagnosis of NAFLD — "diagnosis of exclusion." Despite the high prevalence of NAFLD to date, the problem of its effective therapy has

not been solved. None of the drugs used in the treatment of NAFLD has a high evidence base. Correction of body weight, changes in food addiction, physical activity are the most effective measures preventing the development of NAFLD and elimination of those negative metabolic processes that are predictors of development of severe forms of type 2 diabetes and high risks of cardiovascular diseases.

Keywords: fatty liver disease, diabetes mellitus, correction, receptors, monoclonal antibodies

Введение

НАЖБП, по современным представлениям, представляет собой поражение печени, включающее жировую дистрофию, жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов (неалкогольный/метаболический стеатогепатит) и фиброзом (с возможностью исхода в цирроз).

Гиперлипидемия (повышенное содержание холестерина) – это хорошо известный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Текущие руководства для врачей подчеркивают необходимость лечения таких пациентов с использованием статинов в дозах, доказавших свою эффективность для снижения риска. Тем не менее, существуют ограничения для пациентов, которые либо не переносят терапию статинами, либо сохраняют гиперхолестеринемию на фоне максимально возможных доз этих лекарственных средств.

Лечение больных с НАЖБП проводится препаратами, сочетающими в себе антиоксидантную защиту, стабилизацию мембран гепатоцитов, иммуномодуляцию, обеспечивающую противовоспалительную активность, гиполипидемическую терапию и инсулинорезистентность (ИР).

Основная цель лечения состоит в том, чтобы предотвратить развитие цирроза печени и его осложнений. Большинство мероприятий направлено на коррекцию метаболического синдрома (особенно преодоление инсулинорезистентности). Однако этого недостаточно для полноценного лечения НАЖБП, и требуется дополнительное введение антиокислительных или цитопротективных агентов, необходимых для регресса некровоспалительных повреждений гепатоцитов и фиброза.

Ведение пациента необходимо начинать с общих рекомендаций по режиму питания и физической активности, особенно на фоне ожирения и сахарного диабета. Снижение массы тела (500–1000 г в неделю) и нормализация углеводного обмена сопровождаются положительной динамикой клинико-лабораторных показателей и уменьшением индекса гистологической активности. В отличие от этого быстрая потеря веса может привести к ухудшению течения заболевания. При неэффективности этих методов могут быть использованы фармакологические препараты, используемые для лечения морбидного ожирения В некоторых случаях при наличии показаний возможно применение хирургических методов лечения ожирения.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени (European Association for the Study of the Liver, EASL), Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD), Европейской ассоциации по изучению ожирения (European Association for the Study of Obesity, EASO), фармакотерапия должна назначаться пациентам с НАСГ, особенно лицам с выраженным фиброзом печени (≥ F2). Пациентам с менее выраженной формой НАЖБП, однако с наличием маркеров, способствующих прогрессии заболевания (сахарный диабет, метаболический синдром, устойчивое повышение АЛТ), также может потребоваться назначение фармакотерапии [11, 16] и обязательная коррекция веса.

Согласно американским рекомендациям по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени от 2012г, у этого положения был самый высокий уровень доказательности – 1А. Для уменьшения выраженности стеатоза необходимо снизить вес на 3–5%, а для того чтобы уменьшить выраженность некро-воспалительных изменений, необходимо более выраженное снижение веса – на 10%. Уровень доказательности данного положения является уровнем 1В.

Хорошо известны и давно с успехом применяются в лечении НАЖБП препараты УДХК (УРСОСАН в дозе 15 мг\кг веса), которые показали свою эффективность в терапии НАСГ в отношении снижения уровня аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, а также уровня гамма-глютамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы. Препараты УДХК могут корректировать и повышенный уровень липидов, снижать уровень холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности. Выявлена базисная связь молекулы УДХК с метаболизмом липидов и углеводным гомеостазом, что является показанием для применения урсосана у больных с нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом [13].

Новым, высокоэффективным методом лечения и профилактики СД 2 типа, НАЖБП и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) может являться применение моноклональных антител. Одним из таких антител являются ингибиторы пропротеин конвертазы субтилин/кексина типа 9 (PCSK9) – регуляторы экспрессии рецепторов липопротеинов низкой плотности.

Что такое PCSK9?

В 2003 г. был открыт ген, мутации которого могли приводить как к семейной гиперхолестеринемии с ранним возникновением сердечно-сосудистых заболеваний, так и к сниженному содержанию атерогенных липопротеидов. Генетическая программа реализовывалась через уменьшение или увеличение активности пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9),

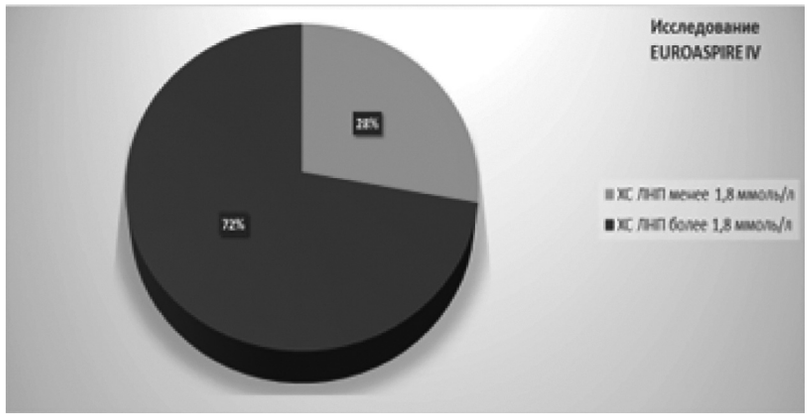


Рисунок 1.
В реальной клинической практике абсолютное большинство больных с ИБС и СД не достигают целевых показателей ХС ЛНП.

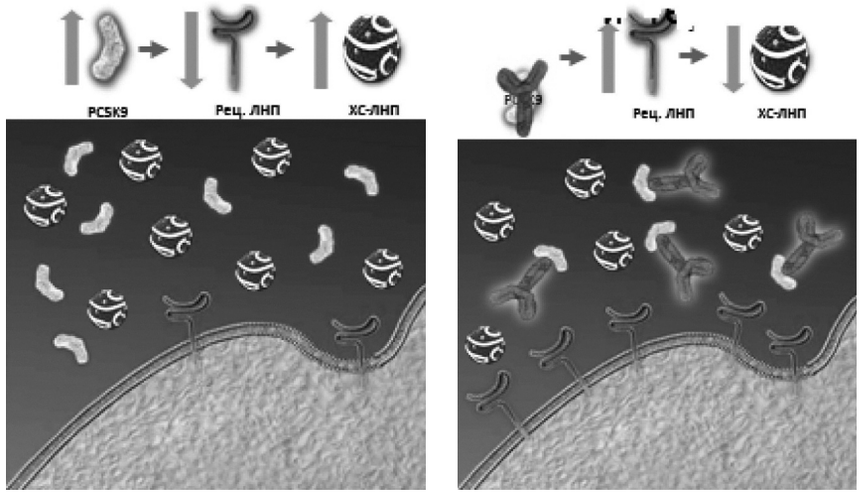
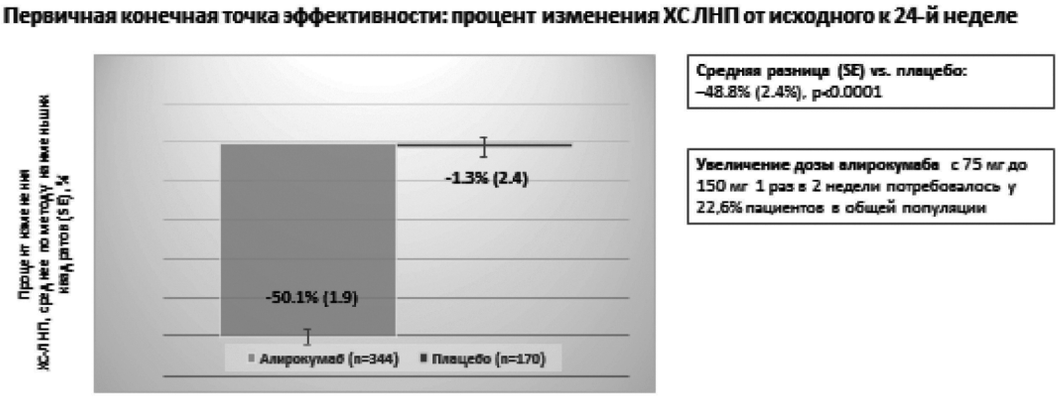


Рисунок 2.
Ингибирование PCSK9 является принципиально новым подходом в липидснижающей терапии.



ITT анализ – анализ в соответствие с назначенным лечением; SE – стандартная ошибка; *максимально переносимые дозы статинов ±другая липидснижающая терапия, включались также пациенты с непереносимостью статинов; СД – сахарный диабет; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.
Leiter LA, Cariou Bet al., Diabetes Obes Metab. 2017 Sep 14. doi: 10.1111/dom.13114. [Epub ahead of print]

Рисунок 3.
Добавление алирокумаба к пероральной липидснижающей терапии* позволяет значимо снижать уровень ХС ЛНП у пациентов с СД1 и СД2, получающих инсулинотерапию.

печеночного фермента, играющего важную роль в обмене холестерина. Это открытие обусловило высокий интерес к разработке способов воздействия на PCSK9. Были использованы различные подходы к блокированию PCSK9, наиболее эффективным оказалось применение моноклональных антител. В настоящее время разработаны или разрабатываются по меньшей мере шесть моноклональных антител алирокумаб (ранее называемый SAR236553 / REGN727), эволокумаб (ранее называвшийся AMG145), RG7652, LGT209 (NCT01979601, NCT01859455), 1B20 и бококизумаб (ранее называвшийся RN316 / PF-04950615). В 2015 г. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) одобрило два новых лекарственных средства для снижения уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) у пациентов с наследственной гиперхолестеринемией или пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, демонстрирующих высокие уровни ЛПНП, несмотря на соблюде-

ние диеты и назначение максимально возможных доз статинов: эволокумаб и алирокумаб из класса ингибиторов PCSK9 (48–50). Под воздействием ингибиторов PCSK9 уровни ЛПНП могут быть на 50–60% ниже, чем при терапии статинами [1–7] (рис. 1–3).

Особенности применения ингибиторов PCSK9

Алирокумаб применяется путем подкожных инъекций и достигает максимальных концентраций независимо от места введения (живот, руки или бедра). Стабильная концентрация в крови достигается после введения 3–4 доз (75–150 мг каждая). Интервал между уколами – 2 недели. Максимальное снижение ЛПНП регистрируется в срок от 3 до 15 дней. Легкое или среднее нарушение функции почек или печени не препятствует использованию лекарства и не требует изменения дозы. Данные об использовании алирокумаба у пациентов с тяжелой печеночной или почечной недостаточностью отсутствуют. Еврокомиссия одобрила алирокумаб. Лекарственное средство предназначено для снижения уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) или «плохого» холестерина у пациентов, страдающих гиперхолестеринемией.

Эффективность препарата в снижении ЛПНП была доказана в нескольких клинических исследованиях. Использование алирокумаб в комбинации с другими лекарственными средствами, предназначенными для лечения гиперхолестеринемии, в том числе и со статинами, позволяет снизить показатели «плохого» холестерина на 24 неделе терапии более эффективно, чем при приеме эзетимиба (ezetimibe) или плацебо. Исследователи отмечают, что алирокумаб обладает благоприятным профилем безопасности и эффективности.

Средство будет выпускаться в двух дозировках по 75 мг и 150 мг для самостоятельных инъекций один раз в две недели, а также в виде одноразовых предварительно заполненных шприц-ручек.

Алирокумаб получил одобрение FDA для лечения гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии в дополнение к диете и терапии статинами в максимально переносимых дозах.

Алирокумаб является полностью гуманизированным моноклональным антителом (изотип IgG1), мишенью которого является фермент пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9). Алирокумаб производится с помощью технологии рекомбинантной ДНК с использованием суспензионной культуры клеток яичника китайского хомячка.

Алирокумаб имеет молекулярную массу приблизительно 146 кДа.

Механизм действия. PCSK9 связывается с рецепторами ЛПНП (Р-ЛПНП) на поверхности гепатоцитов, способствуя деградации Р-ЛПНП в печени. Р-ЛПНП являются главными рецепторами, которые выводят из системного кровотока циркулирующие ЛПНП, поэтому уменьшение количества Р-ЛПНП при связывании их с PCSK9 приводит к повышению концентрации Хс-ЛПНП в крови. Ингибируя связывание PCSK9 с Р-ЛПНП, алирокумаб увеличивает количество Р-ЛПНП для выведения ЛПНП, снижая таким образом концентрации Хс-ЛПНП в крови. Р-ЛПНП также связывают богатые триглицеридами (ТГ) ремнантные ЛПОНП и липопротеины промежуточной плотности (ЛППП). Поэтому лечение алирокумабом может снижать концентрации этих ремнантных липопротеинов, о чем свидетельствует их уменьшение в аполипопротеине В (Апо В), Хс липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности (Хс-ЛПнеВП) и ТГ. Алирокумаб также снижает концентрации липопротеинов-а Лп(а), являющихся формой ЛПНП, которые связаны с Апо А. Однако было показано, что Р-ЛПНП имеют низкую аффинность к Лп(а), в связи с чем точный механизм, с помощью которого алирокумаб снижает Лп(а), полностью не установлен.

Генетические исследования

В генетических исследованиях, проведенных у человека, были выявлены разновидности гена PCSK9 с мутациями потери или повышения функции. У пациентов с одним аллелем PCSK9 с мутацией потери функции отмечались более низкие концентрации Хс-ЛПНП, которые коррелировали со значительно более низкой частотой развития ИБС. У некоторых пациентов были выявлены мутации потери функции в двух аллелях, и у них отмечались очень низкие концентрации Хс-ЛПНП в крови с концентрациями в крови Хс-ЛПВП и ТГ в нормальном диапазоне. Наоборот, мутации повышения функции в гене PCSK9 были выявлены у пациентов с повышенными концентрациями Хс-ЛПНП в крови и клиническим диагнозом семейной гиперхолестеринемии.

Анализ показал, что без лечения концентрации Хс-ЛПНП в крови у пациентов с мутациями повышения функции в гене PCSK9 находились в диапазоне, подобном наблюдавшемуся у пациентов с более часто встречающимися мутациями, вызывающими гетерозиготную форму семейной гиперхолестеринемии (такими как мутации в гене Р-ЛПНП), демонстрируя центральную роль фермента PCSK9 в метаболизме Хс-ЛПНП и его концентрациях в крови. В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (продолжительностью 14 нед) 13 пациентов с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии, связанной с мутацией повышения функции в гене PCSK9, были рандомизированы в 2 группы: группу, получающую алирокумаб в дозе 150 мг 1 раз в 2 нед, и группу, получающую плацебо.

Среднее значение концентрации Хс-ЛПНП в крови составляло 151,5 мг/дл. На 2-й неделе лечения среднее значение снижения исходной концентрации Хс-ЛПНП в крови составило 62,5% в группе пациентов, получавших алирокумаб, по сравнению с 8,8% у пациентов, получавших плацебо. На 8-й нед лечения среднее значение снижения концентрации Хс-ЛПНП в крови от исходного значения у всех пациентов, получавших алирокумаб, составило 72,4%.

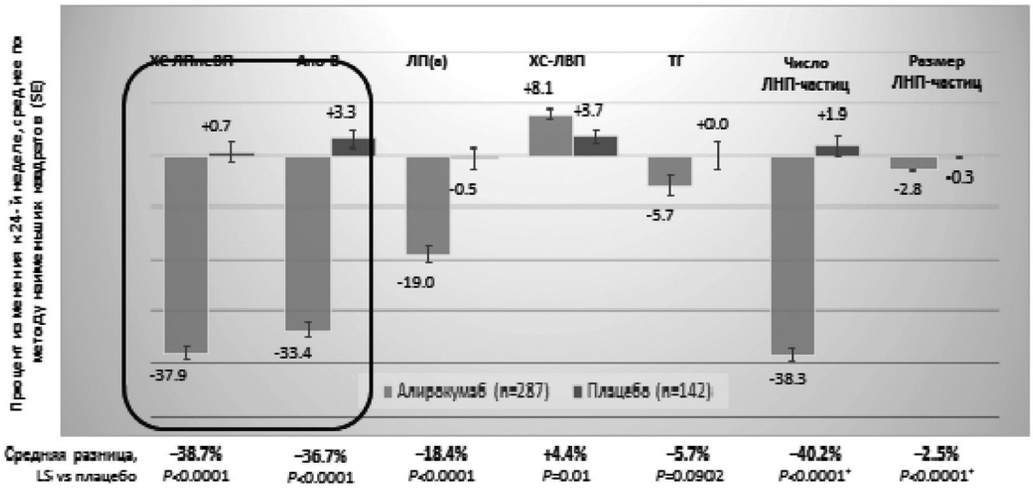


Рисунок 4.
Алирокумаб значимо снижает показатели ХС ЛПнеВП и АпоВ, являющиеся рекомендуемыми вторичными целями липидснижающей терапии при СД (популяция пациентов с СД2).

LS – метод наименьших квадратов; ХС ЛПнеВП- холестерин липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности; ЛП (а) – липопротеин (а); ТГ – триглицериды; СД – сахарный диабет
*Учитывая иерархическую структуру статистического анализа данная разница не расценивается как статистически значимая.
Leiter LA, Cariou Bet al., Diabetes Obes Metab. 2017 Sep 14. doi: 10.1111/dom.13014. [Epub ahead of print]

Фармакодинамические свойства

Алирокумаб является полностью гуманизированным моноклональным антителом, которое подавляет активность PCSK9 как в исследованиях in vitro, так и в системах моделей in vivo. Большое количество исследований, проведенных у человека и животных, продемонстрировали центральную роль, которую играют повышенные концентрации Хс-ЛПНП в крови в возникновении и прогрессировании атеросклероза. Другие липопротеины, содержащие Апо В-100, особенно богатые триглицеридами ремнантные липопротеины (образовавшиеся из ЛПОНП и ЛПИП) и Лп(а), также считаются способствующими развитию атеросклероза. Однако проведенные до настоящего времени исследования не выявили независимого влияния снижения концентраций этих липопротеинов на заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний.

В исследованиях in vitro, алирокумаб не индуцировал антителозависимую клеточноопосредованную токсичность и комплементзависимую цитотоксичность (Fc-опосредованную эффекторную функцию), как в присутствии, так и в отсутствии PCSK9. У алирокумаба, связанного с PCSK9, не наблюдалось образования нерастворимых иммунных комплексов, способных связывать протеины комплемента.

Клиническая эффективность/клинические исследования

Эффективность алирокумаба была изучена в 10 исследованиях III фазы (5 плацебо-контролируемых и 5 эзетимиб-контролируемых исследований), включавших 5296 рандомизированных пациентов с гиперхолестеринемией (несемейной и гетерозиготной формой семейной) или смешанной гиперхолестеринемией, из них 3188 пациентов были рандомизированы для приема алирокумаба. Три из этих 10 исследований были проведены исключительно у пациентов с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии. Большинство пациентов в программе клинических исследований III фазы принимали одновременно липидмодифицирующую терапию, состоящую из максимально переносимых доз статинов в сочетании или без сочетания с другими липидмодифицирующими видами лечения и имели высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск. Два исследования были проведены у пациентов, которые не получали одновременно статины, включая одно исследование у пациентов с документированной непереносимостью статинов.

Два исследования (LONG TERM и HIGH FH), включающие в общей сложности 2416 пациентов, были проведены только с дозой 150 мг 1 раз в 2 нед. Восемь исследований были проведены с дозой 75 мг 1 раз в 2 нед и критерием для повышения дозы до 150 мг 1 раз в 2 нед, на 12-й нед было недостижение пациентами целевого значения концентрации Хс-ЛПНП в крови, основанного на степени их сердечно-сосудистого риска на 8-й неделе лечения.

Исходные демографические характеристики были хорошо сбалансированными между группами алирокумаба и контроля. Возраст пациентов во всех исследованиях находился в диапазоне от 18 до 89 лет (средний возраст составлял 60 лет); 38% пациентов были женского пола, большинство пациентов – белой расы, 5% – негроидной расы, 2% – представители азиатской расы; среднее значение ИМТ составляло 30 кг/м^2. В клинических исследованиях III фазы 31% пациентов имели сахарный диабет типа 2, и 64% пациентов имели в анамнезе ИБС.

Главной конечной точкой эффективности во всех клинических исследованиях III фазы было среднее значение снижения концентрации Хс-ЛПНП в крови на 24-й нед по сравнению с плацебо и эзетимибом. Все исследования соответствовали их главной конечной точке (рис. 4)

В целом, применение алирокумаба приводило также к статистически значимо большему значению процента снижения концентрации общего Хс (ОХ), Хс-ЛПнеВП, Апо В и Лп(а) по сравнению с плацебо/эзетимибом, независимо от того получали или нет пациенты статины. Алирокумаб также

снижал концентрацию ТГ и увеличивал концентрации Хс-ЛПВП и Апо А-1 по сравнению с плацебо.

Снижение концентрации Хс-ЛПНП в крови наблюдалось во всех возрастных группах, у лиц обоего пола, при разных показателях ИМТ, у лиц разных рас и с разными исходными концентрациями Хс-ЛПНП в крови.

Результаты по эффективности были единообразными у пациентов с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии, без гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии, у пациентов со смешанной дислипидемией и пациентов с сахарным диабетом. Снижение концентрации Хс-ЛПНП в крови было единообразным, независимо от того, принимались или не принимались пациентами одновременно статины, и от доз последних.

В группе алирокумаба по сравнению с группами плацебо или эзетимиба на 12-й и 24-й нед статистически значимо у более высокого процента пациентов была достигнута концентрация Хс-ЛПНП в крови, составившая <70 мг/дл.

В исследованиях с использованием схем титрования дозы, основанных на соответствующих критериях, большинство пациентов достигали целевого значения концентрации Хс-ЛПНП в крови (основанного на их степени сердечно-сосудистого риска) на дозе 75 мг 1 раз в 2 нед, и большинство пациентов продолжали лечение в дозе алирокумаба 75 мг 1 раз в 2 нед. Липидоснижающий эффект алирокумаба наблюдался в пределах 15 дней после введения первой дозы, достижение максимального эффекта наблюдалось приблизительно на 4-й нед. Эффективность сохранялась на протяжении всей продолжительности исследуемого лечения (до 78 нед в исследовании LONG TERM).

После прекращения введения алирокумаба не наблюдалось синдрома отмены, и концентрация Хс-ЛПНП в крови постепенно возвращалась к исходным показателям.

В лечении больных с НАЖБП применяются препараты S-аденозилметионина. По механизму действия S-аденозилметионина, который является донором метильных групп и предшественником глютатиона, важного внутриклеточного антиоксиданта, можно предположить, что это является доказательной базой для его применения при НАЖБП.В ряде работ отечественных и зарубежных авторов показано снижение уровня трансаминаз и уменьшение выраженности стеатоза у больных с НАЖБП на фоне приема S-аденозилметионина.

Широко применяются в лечении НАЖБП инсулиносенситайзеры, такие, как метформин, уменьшающие инсулинорезистентность. Было также, что метформин одинаково эффективен в отношении трансаминаз и в отношении гистологической картины у больных с неалкогольной жировой болезнью печени в комбинации с изменением образа жизни, по сравнению с изменением только образа жизни. Однако в отношении этого препарата пока не существует универсальная доказательная платформа, которая говорит о доказанной эффективности данного препарата у больных с НАЖБП.

В связи с тем, что у больных с НАЖБП в 80% случаев имеется различная степень выраженности дислипидемии, целесообразно применение статинов [13]. В то же время ряд исследователей очень осторожно относятся к назначению статинов, поскольку есть сообщения об их гепатотоксичности. Существуют различные точки зрения, насколько безопасно применение статинов: можно ли назначить больным статины, если уже имеет место повышение уровня трансаминаз, и до какого уровня может быть это повышение.

Согласно рекомендациям Американской ассоциации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени статины могут быть использованы для лечения дислипидемии при стеатозе и неалкогольном стеатогепатите, если уровень трансаминаз не превышает 3 норм. Уровень доказательности данного положения –1В.

В настоящее время разрабатываются новые препараты для лечения НАЖБП. Среди них можно отметить: GS9450, пероральный ингибитор каспаз – ферментов, обеспечивающих апоптоз; ингибитор апоптоза – TRO19622, лекарственного средства, способного увеличивать продолжительность жизни. После п/к введения алирокумаба в дозе от 50 до 300 мг среднее время достижения C_{max} алирокумаба в сыворотке крови составляло 3–7 дней.

Фармакокинетика алирокумаба после однократного п/к введения в дозе 75 мг в область живота, бедра или плеча была сходной. По данным популяционного анализа фармакокинетических показателей, абсолютная биодоступность алирокумаба после п/к введения составляла 85%. Незначительно большее (2,1–2,7-кратное), чем пропорциональное дозе, увеличение концентраций алирокумаба, наблюдалось при двукратном увеличении дозы с 75 до 150 мг 1 раз в 2 нед.

Распределение. После в/в введения V_d алирокумаба составлял 0,04–0,05 л/кг, что указывает на распределение алирокумаба, главным образом, в системе кровообращения.

Алирокумаб, являясь белком, расщепляется на небольшие пептиды и отдельные аминокислоты. У алирокумаба наблюдались 2 фазы выведения. В низких концентрациях элиминация происходит преимущественно через насыщаемую связь с мишенью (PCSK9), в то время как при более высоких концентрациях элиминация алирокумаба происходит преимущественно через ненасыщаемый протеолитический путь. По данным популяционного анализа фармакокинетических показателей, средний T1/2 алирокумаба составлял 17–20 дней у пациентов, получавших алирокумаб в монотерапии п/к в дозах 75 мг 1 раз в 2 нед или 150 мг 1 раз в 2 нед. При одновременном применении со статинами средний T1/2алирокумаба составлял 12 дней.

Особые группы пациентов

Пожилой возраст. По данным популяционного анализа фармакокинетических показателей, возраст ассоциировался с небольшим различием в системной экспозиции алирокумаба в равновесном

состоянии без влияния на его эффективность и безопасность.

Пациенты с нарушением функции печени. В клиническом исследовании I фазы при однократном п/к введении алирокумаба в дозе 75 мг фармакокинетические показатели алирокумаба у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести были аналогичными таковым у пациентов с нормальной функцией печени. Данные по фармакокинетике алирокумаба у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции почек. Так как нет сведений о том, что моноклональные антитела выводятся почками, не ожидается, что функциональное состояние почек повлияет на фармакокинетику алирокумаба.

Популяционный анализ фармакокинетических показателей продемонстрировал, что нарушение функции почек легкой и средней степени тяжести не оказывало значимого воздействия на фармакокинетику алирокумаба. Данные по фармакокинетике алирокумаба у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек ограничены.

Алирокумаб показан для длительного лечения взрослых пациентов с первичной гиперхолестеринемией (несемейной и гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии) или смешанной дислипидемией, включая пациентов с сахарным диабетом типа 2, в дополнение к диете, для снижения концентрации Хс-ЛПНП, общего Хс, Хс-ЛПне-ВП, Апо В, ТГ и ЛП(а) и повышения концентраций Хс-ЛПВП и Апо А-1.

Алирокумаб может применяться в комбинации со статинами (ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы) в сочетании или без сочетания с другой липидмодифицирующей терапией при невозможности достижения у пациентов целевой концентрации Хс-ЛПНП при приеме максимально допустимой дозы статинов; в монотерапии или как дополнение к другой, не содержащей статинов липидмодифицирующей терапии, у пациентов с непереносимостью статинов или при наличии противопоказаний к их применению.

Влияние алирокумаба на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность в настоящее время не установлено.

Представленные ниже данные по безопасности отражают применение алирокумаба у 3340 пациентов, большинство из которых имели высокий или очень высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, получали алирокумаб в дозе 75 или 150 мг в виде п/к инъекций 1 раз в 2 нед с продолжительностью лечения до 18 мес (включая 2408 пациентов, получавших лечение алирокумабом в течение 52 нед, и 639 пациентов, получавших лечение алирокумабом в течение не менее 76 нед). Данные по безопасности основаны на объединенных результатах 9 плацебо-контролируемых исследований (4 исследования II фазы и 5 исследований III фазы (все исследования у пациентов, одновременно принимающих статины), и 5 контролируемых эзетимибом исследований III фазы (в 3 из которых пациенты одновременно принимали статины).

Наиболее частыми нежелательными реакциями (>1% пациентов, получавших алирокумаб) были реакции в месте введения препарата, субъективные симптомы и объективные признаки со стороны верхних дыхательных путей и кожный зуд. Нежелательными реакциями, приводящими к прекращению лечения у пациентов, получавших алирокумаб, были реакции в месте введения препарата.

Нежелательные реакции представлены в соответствии с частотой, классификация которой рекомендована ВОЗ: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10000 до <1/1000); очень редко (<1/10000); частота неизвестна (частота не может быть определена на основании имеющихся данных).

В контролируемых исследованиях возраст 1158 пациентов (34,7%), получавших алирокумаб, составлял >65 лет, и возраст 241 пациента (7,2%), получавшего алирокумаб, составлял >75 лет.

Начальная доза алирокумаба составляла 75 мг, которую вводили 1 раз в 2 нед. У пациентов, которым требуется большее снижение концентрации Хс-ЛПНП (>60%), начальная доза алирокумаб может также составлять 150 мг, которую также вводят 1 раз/нед.

В клинических исследованиях при применении алирокумаба в комбинации с аторвастатином или розувастатином не наблюдалось каких-либо значимых изменений концентраций статинов в крови при повторных введениях алирокумаба, что указывает на то, что алирокумаб не влияет на изоферменты цитохрома P450 (главным образом, изоферменты CYP3A4 и CYP2C9) и белки-транспортеры, такие как P-gp и OATP (белок транспортер органических анионов).

Статины и другая липидмодифицирующая терапия, как известно, повышают синтез PCSK9, белка, являющегося мишенью алирокумаба. Повышение концентрации PCSK9 может привести к уменьшению системной экспозиции алирокумаба. Однако это не влияет на продолжительность действия препарата при применении алирокумаба 1 раз в 2 нед.

Заключение

Таким образом, СД 2 типа и НАЖБП – метаболический тандем аккордно развивающихся событий, имеют однотипные патогенетические корни. Метаболические эффекты этого тандема являются причиной развития тяжелого течения ССЗ и их осложнений.

Новым, высокоэффективным методом лечения и профилактики СД 2типа, НАЖБП И ССЗ является применение моноклональных антител, открывающих новую эру в лечении этих заболеваний.

Литература | References

1. *Konrad R.J, Troutt J. S., Cao G.* Effects of currently prescribed LDL–Clowering drugs on PCSK9 and implications for the next generation of LDLC-lowering agents. // Lipids Health Dis.– 2011.– № 10.– P. 38. 87.
2. *Koren M. J., Giugliano R. P., Raal F. J., et al.* Efficacy and safety of longerterm administration of evolocumab (AMG 145) in patients with hypercholesterolemia: 52-week results from the open-label study of longterm evaluation against LDL–C (OSLER) randomized trial // Circulation.– 2014.– Vol.129.– № 2.– P. 234–43
3. *Koren M. J., Lundqvist P., Bolognese M., et al.* Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia – the MENDEL-2 randomized, controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. // J Am Coll Cardiol.– 2014.– № 63(23).– P. 2531–40.
4. *Kotowski, I. K., Pertsemlidis, A., Luke, A., Cooper, R. S., Vega, G. L., Cohen, J. C., & Hobbs, H. H.* A spectrum of PCSK9 alleles contributes to plasma levels of low-density lipoprotein cholesterol. Am J Hum Gen 2006;78(3), 410–422.
5. *Benjannet S., Rhainds D., Essalmani R., et al.* NARC-1/PCSK9 and Its natural mutants: Zymogen cleavage and effects on the low density lipoprotein (LDL) receptor and LDL cholesterol. // J Biol Chem.– 2004.– № 279 (November (47)).– P. 48865–75.
6. *Benn M., Nordestgaard B. G., Grande P., et al.* PCSK9 R46L, lowdensity lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease: 3 independent studies and meta-analyses. // J Am Coll Cardiol.– 2010.– № 55.– P. 2833–42.
7. *Berthold H. K., Seidah N. G., Benjannet S., Gouni-Berthold I.* Evidence from a randomized trial that simvastatin, but not ezetimibe, upregulates circulating PCSK9 levels. // PloS One.– 2013.– № 8 – P. 60095.
8. *Blanchet, M., Le, Q. T., Seidah, N. G., & Labonte, P.* Statins can exert dual, concentration dependent effects on HCV entry in vitro. Antivir Res *2016; 128:* 43–48.
9. *Bridge S.H., Sheridan D. A., Felmlee D. J., et al.* PCSK9, apolipoprotein E and lipoviral particles in chronic hepatitis C genotype 3: evidence for genotype-specific regulation of lipoprotein metabolism. // J Hepatol.– 2015.– № 6 -P.763–770.
10. *Cui Q., Ju X., Yang T., et al.* Serum PCSK9 is associated with multiple metabolic factors in a large Han Chinese population. // Atherosclerosis.– 2010.– № 213 (2).– P. 632–636.
11. *Dadu R. T., Ballantyne C. M.* Lipid lowering with PCSK9 inhibitors. // Nat. Rev. Cardiol.– 2014.– Vol. 84.– P. 1–13.
12. *Davignon J., Dubuc G., Seidah N. G.* The influence of PCSK9 polymorphisms on serum low-density lipoprotein cholesterol and risk of atherosclerosis. // Curr Atheroscler Rep.– 2010.– № 12.– P. 308–15.
13. *Л. А. Звенигородская.* Неалкогольная жировая болезнь печени: эволюция представлений, патогенетические акценты, подходы к терапии. Трудный пациент. 2015; 10–11: 37–43

    Zvenigorodskaya L. A. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Evolution of Concepts, Pathogenetic Accents Approaches to Therapy. Difficult patient. 2015;10–11:37–43.