

Хорошо известно, что нарушения метаболизма липидов и липопротеинов плазмы крови являются причиной развития атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний. Рациональная терапия таких нарушений требует знания факторов, регулирующих метаболизм липидов плазмы крови, и понимания того, как аномалии таких факторов приводят к дислипидемии. На этом плакате указаны основные пути метаболизма липидов в организме, в том числе синтез их в тканях, взаимодействие и транспорт липидов в кишечнике, печени, крови и периферических тканях. Показаны основные классы липопротеинов, которые транс-

портируют липиды в плазме крови, а также факторы, участвующие в их сборке, взаимопревращениях и катаболизме. Определены гены, мутации в которых изменяют количество или функции белка, что (часто в сочетании с факторами образа жизни) приводит к дислипидемии. Благодаря этим сведениям, можно определить терапевтические мишени и понять, как существующие и разрабатываемые препараты, изменяющие метаболизм липидов, влияют на эти мишени, что позволит корректировать дислипидемию и снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний.^{1,2}

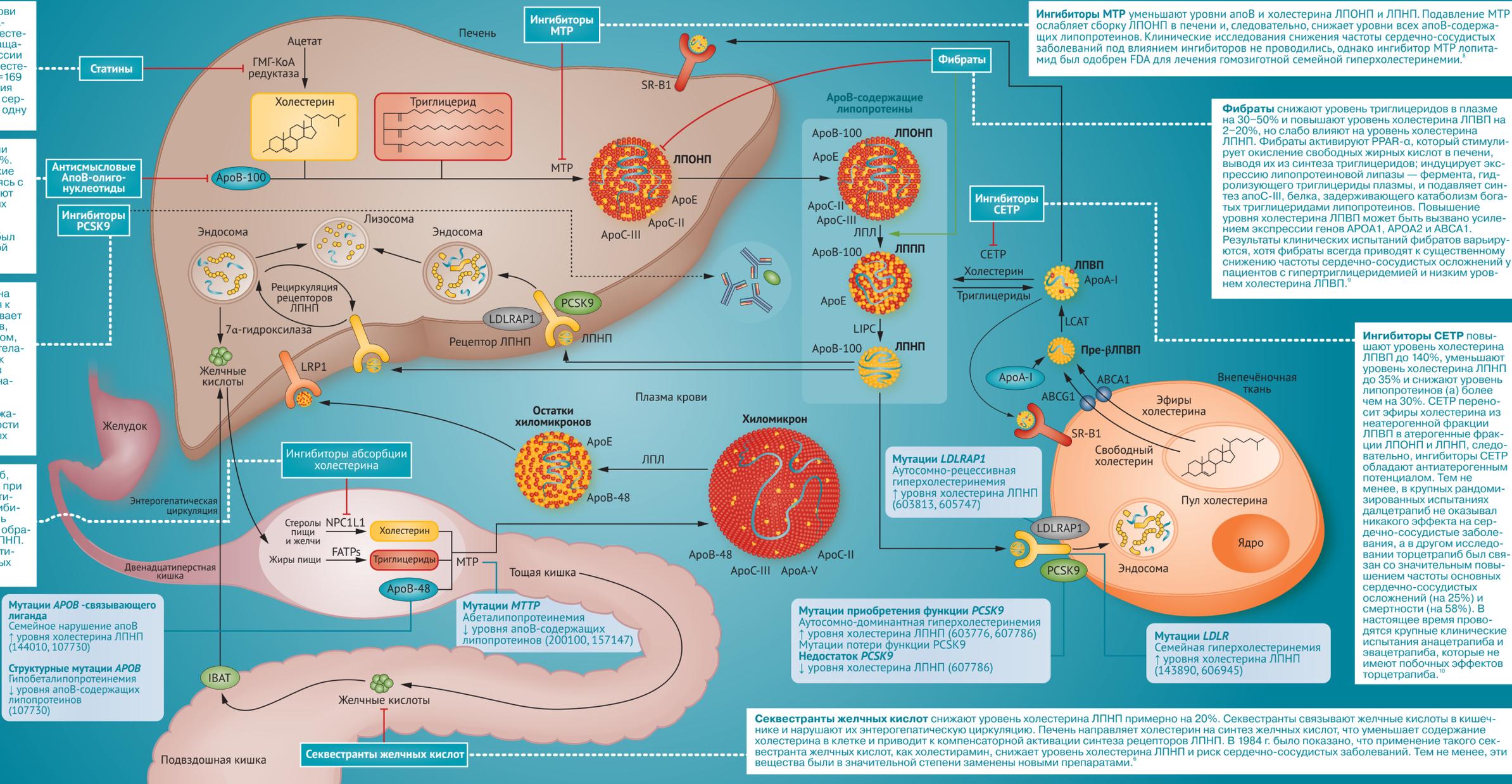
Статины снижают уровень холестерина ЛПНП в плазме крови не менее, чем на 55%. Эти препараты ингибируют ГМГ-КоА-редуктазу, фермент, определяющий скорость синтеза холестерина. В результате содержание холестерина в клетке сокращается, что приводит к компенсаторному увеличению экспрессии рецепторов ЛПНП и усилению поглощению клетками холестерина ЛПНП. Мета-анализ 26 клинических исследований (n=169 138) показал, что на каждый 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) снижения холестерина ЛПНП при терапии статинами риск серьезных сердечно-сосудистых заболеваний уменьшается примерно на одну пятую.³

Антисмысловые апоВ-олигонуклеотиды снижают уровни апоВ, холестерина ЛПНП и холестерина не-ЛПВП на 25–30%. Эти соединения представляют собой короткие синтетические аналоги природных нуклеиновых кислот, которые, связываясь с мРНК, ингибируют синтез апоВ и, следовательно, уменьшают секрецию апоВ-содержащих липопротеинов. В клинических исследованиях пока не проверено, уменьшают ли апоВ-олигонуклеотиды риск сердечно-сосудистых заболеваний, однако один из препаратов данного класса, мипомерсен, был одобрен FDA как орфанный препарат для больных семейной гомозиготной гиперхолестеринемией.⁴

Ингибиторы PCSK9 снижают уровень холестерина ЛПНП на 40–70%, как при монотерапии, так и в качестве дополнения к статинам. PCSK9 связывается с рецептором ЛПНП и усиливает его расщепление в лизосомах, уменьшая число рецепторов, вновь оказывающихся на поверхности клетки. Таким образом, ингибирование PCSK9, например, моноклоными антителами, повышает экспрессию рецептора ЛПНП, что приводит к повышенному потреблению холестерина ЛПНП в клетках (в первую очередь в гепатоцитах). PCSK9 активируется статинами, что ограничивает эффективность снижения фракции холестерина ЛПВП. Это делает ингибирование PCSK9 рациональным дополнением к терапии статинами. Продолжаются клинические исследования для проверки эффективности моноклональных антител к PCSK9 при сердечно-сосудистых заболеваниях.⁵

Ингибиторы абсорбции холестерина, такие как эзетимиб, снижают уровень холестерина ЛПНП примерно на 18%, как при монотерапии, так и в качестве дополнения к статинам. Эзетимиб уменьшает всасывание холестерина в кишечнике, ингибируя NPC1L1. Ослабление поступления холестерина в печень повышает экспрессию рецептора к ЛПНП в печени и таким образом усиливает выведение циркулирующего холестерина ЛПНП. В исследовании «IMPROVE-IT» продолжается изучение эзетимиба как препарата, снижающего риск сердечно-сосудистых заболеваний.⁶

Никотиновая кислота снижает уровень триглицеридов, холестерина ЛПНП и проатерогенных липопротеинов (а) плазмы на 30–40%, 10–15% и до 30%, соответственно, а также повышает уровень холестерина ЛПВП на 15–30%. Механизм действия никотиновой кислоты не установлен, но он включает подавление липолиза в жировой ткани и синтеза триглицеридов в печени. При монотерапии никотиновая кислота снижает частоту сердечно-сосудистых заболеваний, в сочетании со статинами способствует регрессии атеросклероза. Тем не менее, в клинических исследованиях с участием пациентов, получавших оптимальную дозировку статинов, никотиновая кислота не снижала уровень сердечно-сосудистых заболеваний. Возможности применения никотиновой кислоты пока не определены.⁷



Regeneron is a leading science-based biopharmaceutical company based in Tarrytown, New York, USA, that discovers, invents, develops, manufactures, and commercializes medicines for the treatment of serious medical conditions. Regeneron markets medicines for eye diseases, colorectal cancer, and a rare inflammatory condition, and has product candidates in development in other areas of high unmet medical need, including hypercholesterolaemia, oncology, rheumatoid arthritis, allergic asthma, and atopic dermatitis.

Sanofi, an integrated global health-care leader, discovers, develops, and distributes therapeutic solutions focused on patients' needs. Sanofi has core strengths in the field of health care with seven growth platforms: diabetes mellitus solutions, human vaccines, innovative drugs, consumer health care, emerging markets, animal health, and the new Genzyme.

Since 2007, the Regeneron and Sanofi collaboration has been at the forefront of developing innovative new therapies that seek to address current unmet medical needs. The collaboration brings forth the best of both companies—technology, scientific expertise, commercial experience, and a focus on patient needs.

Сокращения
 ABCA1 белок 1 подсемейства А АТФ-связывающих кассетных белков
 ABCG1 белок 1 подсемейства G АТФ-связывающих кассетных белков
 Апо липопротеин
 CETP белок-переносчик эфиров холестерина
 FATPs транспортные белки жирных кислот
 ЛПВП липопротеины высокой плотности
 ГМГ-КоА 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А
 ИВАТ Na⁺-зависимый котранспортер желчных кислот в подвздошной кишке
 ЛПНП липопротеины низкой плотности
 LCAT фосфатидилхолин-стерол-ацилтрансфераза
 ЛПНП липопротеины низкой плотности
 LDLRAP1 белок-адаптер 1 рецепторов к липопротеинам низкой плотности
 LIPC печёночная триацилглицерол-липаза
 ЛПЛ липопротеинлипаза
 LRP1 белок 1, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности
 MTP микросомальный белок-переносчик триглицеридов
 NPC1L1 белок 1, схожий с белком Ниманна-Пика типа С1

PCSK9 пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинного типа 9
 PPAR-α альфа-фасцилируемый пролифератором пероксисом сканджер-рецептор класса В-1
 SR-B1 сканджер-рецептор класса В-1
 ЛПОНП липопротеины очень низкой плотности

Информация о моногенных дислипидемиях показана следующим образом:
 Название гена | Заболевание
 Первичные биохимические нарушения (номер в OMIM®)

References
 1. Gotto, A. M. Jr & Moon, J. E. Pharmacotherapies for lipid modification: beyond the statins. *Nat. Rev. Cardiol.* 10, 560–570 (2013).
 2. Watts, G. F., Ooi, E. M. M. & Chan, D. C. Demystifying the management of hypertriglyceridaemia. *Nat. Rev. Cardiol.* 10, 648–661 (2013).
 3. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 376, 1670–1681 (2010).
 4. Marais, A. D. & Blomm, D. J. Recent advances in the treatment of homozygous familial hypercholesterolaemia. *Curr. Opin. Lipidol.* 24, 288–294 (2013).
 5. Petrides, F. et al. The promises of PCSK9 inhibition. *Curr. Opin. Lipidol.* 24, 307–312 (2013).
 6. Couture, P. & Lamarche, B. Ezetimibe and bile acid sequestrants: impact on lipoprotein metabolism and beyond. *Curr. Opin. Lipidol.* 24, 227–232 (2013).
 7. Lavigne, P. M. & Karas, R. H. The current state of niacin in cardiovascular disease prevention: a systematic review and meta-regression. *J. Am. Coll. Cardiol.* 61, 440–446 (2013).
 8. Cuchel, M. & Rader, D. J. Microsomal transfer protein inhibition in humans. *Curr. Opin. Lipidol.* 24, 246–250 (2013).
 9. Jun, M. et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 375, 1875–1884 (2010).
 10. Barter, P. J. & Rye, K. A. Cholesteryl ester transfer protein inhibition as a strategy to reduce cardiovascular risk. *J. Lipid Res.* 53, 1755–1766 (2012).

Affiliations and competing interests
 Blackburn Cardiovascular Genetics Laboratory, Roberts Research Institute, 100 Perth Drive, London, ON N6A 5K8, Canada (R. A. Hegele).
 Centre for Vascular Research, Department of Medicine, University of New South Wales, High Street, Kensington, Sydney, NSW 2052, Australia (P. Barter).
 R. A. Hegele declares that he has received research support from Amgen and Merck; and received honoraria from, and is an advisory board member for, Aegerion, Amgen, Genzyme, Merck, and Valeant. P. Barter declares that he has received research support from Merck and Pfizer; honoraria from Amgen, AstraZeneca, Kowa, MSD, Novartis, Pfizer, and Roche; and is an advisory board member for AstraZeneca, CSL, Kowa, Lilly, Merck, Pfizer, and Roche.

Edited by Gregory B. S. Lim; designed by Laura Marshall.
 The poster content is peer-reviewed and editorially independent.

© 2013 Nature Publishing Group.
<http://www.nature.com/nrcardio/posters/dyslipidaemia/>