

## ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 57.02:615.21/26

### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА УРОВЕНЬ ХОЛЕСТЕРИНА В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

*А.Н. Фаттахова, О.А. Кравцова*

#### Аннотация

Атеросклероз рассматривается как реакция стенки эндотелия сосудов на инвазию активированных макрофагов и моноцитов. Повышение уровня холестерина признано отягчающим фактором при развитии атеросклероза. В кратком обзоре освещено современное состояние фармацевтического рынка лекарственных препаратов, регулирующих метаболизм холестерина и триглицеридов в организме человека. Представлены новые статины, а также ингибиторы образования частиц холестерина, ингибиторы ацил-холестерин трансферазы, ингибиторы абсорбции липидов и холестерина и антагонисты X-рецепторов печени.

**Ключевые слова:** атеросклероз, холестерин, лекарственные препараты.

---

#### Введение

Вопрос о регуляции уровня холестерина в организме человека является ключевым при дизайне лекарственных препаратов для лечения пациентов с атеросклерозом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и патологиями кожи, такими, как псориаз и акне.

По данным ряда организаций, которые учитывают показатели смертности среди пациентов, перенесших инфаркт миокарда, таких, как «Treating to New Targets (TNT)», «Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)», «Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)», «Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)», 25% мужчин и 38% женщин умирают в течение первого года после инфаркта [1]. Исследование в течение 2001–2006 гг. смертности среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, проведенное по программе США «National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III)», показало, что интенсивная предварительная терапия лекарственными препаратами, понижающими уровень липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и триглицеридов в плазме, увеличивала выживаемость пациентов на 81% [2]. Предварительная интенсивная терапия пациентов с помощью новых препаратов, снижающих уровень триглицеридов и холестерина, считается наиболее важным фактором, улучшающим качество жизни этой группы больных [3].

Табл. 1

Анализ результатов терапии статинами (данные взяты из [4])

Источник данных	Препарат	Муж. (n)	Жен. (n)	% (-) ЛНП	% (-) ТГ	СМ (чел.)
LRC	Колестирамин	10627		8	3	20
WHO	Клофибрат	3806		9		19
NHS	Гемфиброзил	4081		11	35	37
VA-NIT	Гемфиброзил	2531		0	25	22
4S	Симвастатин	3617	827	35	10	42
CARE	Правастатин	3583	576	28	14	24
LIPID	Правастатин	7498	1516	25	11	22
WOSCOPS	Правастатин	6595		26	12	32
AF/TEXCAP	Ловастатин	5608	997	25	15	
Post-CABG	Ловастатин + Колестирамин	1243	108	14/38		10
HPS	Симвастатин	15454	5082	31	23	13
GREACE	Аторвастатин	1256	344	46	31	43
ASCOT	Аторвастатин	8437	1956	35	17	13

**Условные обозначения:** СМ – смертность; % (-) ЛНП – процент снижения содержания липопротеинов низкой плотности, % (-) ТГ – процент снижения содержания триглицеридов в плазме, LRC – данные исследования первичного предотвращения накопления липидов: WHO – данные Всемирной организации здравоохранения; NHS – данные о состоянии сердечно-сосудистых болезней в Хельсинки; VA-NIT – данные об уровне ЛВП у ветеранов США при лечении; 4S – данные о выживаемости при лечении симвастатином в Скандинавии; CARE – данные об уровне холестерина и выживании в Великобритании; LIPID – результаты длительного лечения правастатином при ишемической болезни в США; WOSCOPS – данные о профилактике коронарных болезней в Западной Шотландии; Post-CABG – данные о динамике состояния коронарных артерий в исследованиях организации PCABG в Великобритании; HPS – данные исследования о защите сердца Всемирной Организации Здравоохранения; GREACE – оценка применения аторвастатина для терапии сердечно-сосудистых болезней в Греции; ASCOT – заключение о коронарных болезнях в Англии и Скандинавии.

### Статины

Анализ современного рынка лекарственных препаратов показал, что самыми популярными и доступными препаратами на сегодняшний день являются ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) – статины, подавляющие реакцию образования мевалоновой кислоты и фарнезил пирофосфата [1, 4–6].

Считается, что статины являются эффективными и безопасными лекарствами, подавляющими образование ЛНП и вместе с тем снижающими содержание триглицеридов, вызывающими слабое возрастание уровня липопротеинов высокой плотности (ЛВП) [1]. Главным преимуществом статинов является то, что увеличение дозы в 2 раза приводит к снижению ЛНП только на 5–7% по сравнению с одной дозой, что предотвращает многие побочные действия, возникающие при превышении дозы. Однако следует отметить, что побочные эффекты могут наблюдаться при повышении дозы в результате взаимодействия лекарств в организме при одновременном приеме симвастатина и амиодарона [4]. Установлено, что снижение ЛВП и липопротеина А развивается вследствие повышения дозы аторвастатина, а протеинурия развивается в результате повышения дозы нового экспериментального препарата розувастатина. Доступные в аптечной сети и достигшие фазы клинических испытаний статины снижают содержание ЛНП в плазме не более чем на 50–60%. Анализ эффективности применения статинов

для предотвращения или лечения сердечно-сосудистых осложнений приводится в обзоре [4], данные из которого представлены в табл. 1.

Некоторые препараты, такие, как фибраты, также понижают содержание триглицеридов и повышают концентрацию холестерина в ЛВП. Существуют данные о том, что фибраты снижают проявление симптомов сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с низким содержанием ЛВП и высокими концентрациями триглицеридов, однако испытания фибратов на пациентах с повышенным уровнем ЛНП дали отрицательные результаты. Не у всех пациентов организм проявляет толерантность к побочным эффектам статинов и фибратов. Так, 5% пациентов, принимающих статины, и 30% пациентов, принимающих фибраты, страдают от побочных реакций. Все препараты снижают содержание ЛНП до 3 ммоль/л, тогда как, по данным Post-Coronary Artery Bypass Graft и согласно требованиям Heart Protection Study, содержание ЛНП не должно превышать 2 ммоль/л. Таким требованиям отвечают новые препараты [5] (табл. 2).

### Новые препараты, ингибиторы биосинтеза холестерина

Существует много химических соединений, механизм действия которых заключается в изменении уровня липидов в плазме (табл. 2, 3) [5, 6]. Современная терапия направлена в основном на снижение уровня холестерина ЛНП. На фармацевтическом рынке представлены 5 наиболее активных по своему действию препаратов, снижающих уровень холестерина ЛНП путем подавления активности ГМГ-КоА-редуктазы. Новым препаратом этой группы является розувастатин, препарат с более высоким значением периода полураспада  $T_{1/2}$  (19 ч). Клинические испытания нового препарата показали, что, в отличие от аторвастатина, розувастатин в дозе 40 мг снижал уровень ЛНП в плазме на 57%. В отличие от симвастатина, розувастатин в дозе 120 мг не вызывал у пациентов миалгии [6]. Однако установлено, что розувастатин индуцировал развитие клубочковой протеинурии у пациентов с нормальными функциями почек. Возможно, это происходило потому, что розувастатин ингибировал белки эндотелиоза в проксимальном канальце нефронов [7].

Несмотря на то что начальные и конечные стадии синтеза холестерина происходят в пероксисомах, одна из лимитирующих реакций протекает в каналах эндоплазматической сети клеток, а именно стадия, катализируемая сквален-синтазой. По-видимому, ингибиторы сквален-синтазы будут подавлять биосинтез холестерина, но не будут затрагивать синтез производных геранилпирофосфата, в том числе долихолов и коэнзима Q10. Развитие побочного эффекта статинов, такого, например, как миалгия, может быть связано с падением уровня митохондриального убихинона. Ингибиторы сквален-синтазы, находящиеся на стадии доклинических испытаний, снижали уровень холестерина и не вызывали миалгии. Некоторые единичные испытания показали, что новые препараты в минимальных дозах снижали уровень ЛНП на 70–80% [8]. Однако значительное снижение ЛНП приводит к дефициту витаминов А и Е и развитию липопротенемии, ритонопатии, атаксии и полинейропатии [9].

Новые лекарственные препараты снижают уровень ЛНП не более чем на 20% и не вызывают липопротенемии, что подтвердилось в опытах на животных и клеточных линиях человека. Некоторые новые препараты являются ингибиторами

Табл. 2

Новые препараты, модулирующие липидный обмен, фирмы производители и фазы разработки (данные взяты из [1, 4, 8])

Препарат	Класс	Фирма	Фаза разработки препарата
Питавастатин	Статин	Nissan/Novartis	3
Розувастатин	Статин	Astra Zeneca	4
Симвастатин+ эзетимиб	Статин / ингибитор абсорбции холестерина	Merck, Schering-Plough	3
Аторвастатин + амлодипин	Статин/ССВ	Pfizer	3
Имплтамид	Ингибитор МТР – транспортера эфира холестерина в ЭПР	Bayer	неизвестно
BMS-201038	Ингибитор МТР – транспортера эфира холестерина в ЭПР	Bristol-Myers-Squibb	2
ТАК-475	Ингибитор сквален-синтазы	Takeda	3
ВІВВ-1464	Ингибитор сквален-циклазы	Boehringer Ingelheim	2
СЕТi-1	Вакцина против СЕТР – белка переносчика эфира холестерина от ЛВП к ЛНП	AVANT	4
ЈТТ-705	Ингибитор СЕТР – белка переносчика эфира холестерина от ЛВП к ЛНП	Japan Tobacco / Pfizer	3
СР-529/414 торцетрамиб	Ингибитор СЕТР – белка переносчика эфира холестерина от ЛВП к ЛНП	Pfizer	1 (снято)
ЕТС-588	Миметик Аро А1 – ЛВП	Esperion	3
ЕТС-216	Миметик Аро А1 – ЛВП	Esperion	2
Авасимиб	Ингибитор АХАТ	Pfizer	3
СS-505	Ингибитор АХАТ	Sankyo	2
NO-1886	Фибрат	Otsuka/TAB	1
SB-480848	Ингибитор фосфолипазы А2	GlaxoSmithKline	2
Эзетимиб	Ингибитор абсорбции холестерина (антагонист комплекса [подобный аннексину Niemann-Pick белок-1 + 2-кавеолина + транспортер стеролов])	Merck, Schering-Plough	4
Памаквезид	Ингибитор абсорбции холестерина (станол)	Pfizer	1
FM-VP4	Ингибитор абсорбции холестерина	Forbes Meditech	1
GT-102-279	Ингибитор абсорбции холестерина	Gel Tech	3
HBS-107	Секвестрант желчных кислот	Hisamitsu/Banyu	2
S-8921	Ингибитор ІВАТ транспортера желчных кислот	Shionogi	2
BARI-1453	Ингибитор ІВАТ транспортера желчных кислот	Aventis	2
KRP-297 (МК-767)	Агонист PPAR- $\alpha$ и PPAR- $\gamma$	Kyorin / Banyu / Merck	4
Тезаглитазар	Агонист PPAR- $\alpha$ и PPAR- $\gamma$	Astra Zeneca	1
AGI-1067	Протектант эндотелия сосудов	Atherogenics	3

**Примечание:** фазы разработки препаратов: 1 – исследования воздействия препаратов на клеточные и бесклеточные системы, 2 – исследования поведения препаратов в опытах in vivo на животных моделях, 3 – установление молекулярной мишени препарата в организме человека и прогноз побочных эффектов, 4 – предклинические и клинические испытания препаратов в группах риска или в группах пациентов.

Табл. 3

Новые препараты для лечения больных атеросклерозом, фирмы производители и фазы разработки (данные взяты из [6])

Препарат	Класс	Фирма	Фаза
AGI-1067	Антагонист васкулярного фактора адгезии	Atherogenics / Astra Zeneca	3
Терутробан натрий	Антагонист тромбоксана А2	Servier	3
МК-0524А	Антагонист рецептора простагландина G2	Merck & Co	3
Римонабант	Антагонист СВ1-каннабиноидных рецепторов	Sanofi-Aventis	3
JTT-705	Ингибитор СЕТР – белка переносчика эфира холестерина от ЛВП к ЛНП	Japan Tobacco / Roche	2
SB 681323	Ингибитор р38 МАРК-киназы	GlaxoSmithKline	2
MLN1202	Антагонист рецепторов хемокинов СС2	Milennium Pharmaceuticals	2
Дараплатиб	Ингибитор фосфолипазы А2	GlaxoSmithKline	2
LY 518674	Агонист РРАР-α	Eli Lilly	2
МК-0859	Ингибитор СЕТР – белка переносчика эфира холестерина от ЛВП к ЛНП	Merck & Co	2
Рифалазил	Ингибитор РНК-полимеразы	Kaneca/ActivBiotics	2
LY 333013	Ингибитор фосфолипазы А2	Eli Lilly / Shionogi / Anthera Pharmaceuticals	2
VIA 2291	Ингибитор синтеза лейкотриенов	VIA Pharmaceuticals	2

**Примечание:** фазы разработки препаратов: 1 – исследования воздействия препаратов на клеточные и бесклеточные системы, 2 – исследования поведения препаратов в опытах *in vivo* на животных моделях, 3 – установление молекулярной мишени препарата в организме человека и прогноз побочных эффектов, 4 – предклинические и клинические испытания препаратов в группах риска или в группах пациентов.

биосинтеза изопреноидов, подавляя, таким образом, биосинтез холестерина. Известно, что метронидазол снижает уровень ЛНП на 10–20%. В то же время дериваты метронидазола не исследованы как возможные препараты для монотерапии [9].

### Ингибиторы образования частиц холестерина

Образование комплексов липопротеинов зависит от уровня экспрессии сенсора холестерина, белка активатора регуляторного элемента стеринов в ЭПР. Данный сенсор регулирует экспрессию гена *Apo B* и высвобождает протеин-2, связывающий регуляторный элемент стеринов (SREBR-2). Комплекс регулирует размер и количество частиц аполипопротеина В путем деградации и индукции синтеза [4, 9]. Прямую корреляцию размера частиц холестерина в ЭПР и в плазме обеспечивает микросомальный транспортный белок (МТР). Разработаны специфические ингибиторы МТР, которые находятся в фазе 1 доклинических испытаний. Показано, что ингибиторы МТР снижали активность ЛНП на 70–80% одновременно со снижением уровня триглицеридов на 30–40%. Пока ни один препарат этого типа не проходил клинических испытаний. К сожалению, похоже, что ингибирование МТР приводит к повышению пула частиц холестерина в гепатоцитах и развитию ожирения печени или неалкогольному гепатиту. Данную

проблему можно преодолеть путем совмещения ингибиторов МТР с ниацином, блокирующим синтетазу жирных кислот [9].

### **Ингибиторы ацил-холестерин-ацилтрансферазы**

Одним из ключевых моментов развития атеросклероза при поступлении экзогенного холестерина или суперпродукции эндогенного холестерина является реакция этерификации молекулы холестерина. В макрофагах реакция этерификации является триггером образования активированных клеток. В гепатоцитах или энтероцитах реакция этерификации зависит от синтеза липопротеинов. Реакцию этерификации катализирует ацил-холестерин-ацилтрансфераза (АХАТ). Фермент присутствует в 2 формах: АХАТ-1 обнаруживается во многих клетках, АХАТ-2 обнаруживается только в гепатоцитах и слизистой тонкого кишечника. Ингибитор АХАТ азасимиб находится на стадии доклинических испытаний. Показано, что препарат препятствует образованию жировых клеток и снижает площадь атеросклеротических бляшек у кроликов с повышенным синтезом холестерина, но не влияет на уровень ЛНП в плазме. Активность препарата повышалась при совместном его применении со статинами. Новый ингибитор АХАТ авасимиб проходит клинические испытания на пациентах [10].

### **Ингибирование интестинальной абсорбции липидов**

Около 25% ЛНП попадает в плазму благодаря абсорбции липидов в кишечнике. Испытания маргаринов типа «ситостанол/ситостерол» показали, что маргарины в дозе 20 г/сут действовали как конкурентные ингибиторы абсорбции холестерина в интестинальной стенке, что приводило к снижению уровня ЛНП в плазме на 8–14%. Применение дериватов желчных кислот также приводит к снижению уровня ЛНП на 10–15%. Препараты этого типа лучше совмещать со статинами, поскольку при изолированном применении они нарушают функцию ЖКТ у 30% пациентов [2].

### **Ингибиторы абсорбции холестерина**

Препарат эзетимиб – специфический ингибитор захвата холестерина. Установлено, что мишенью препарата является комплекс Niemann-Pick C1-подобного протеина-1 с аннексином, 2-кавеолином и транспортером стеролов. В отличие от статинов, препарат не влияет на уровень содержания витамина Е и при ежедневной дозе 10 мг, получаемой пациентом вместе со статинами или без них, снижает захват холестерина на 14%. Некоторые клинические испытания показали, что эзетимиб особенно активен при гомозиготной наследственной гиперхолестеринемии. Статины в максимальной дозе снижают уровень ЛНП только на 30%, тогда как эзетимиб в низкой дозе снижает уровень ЛНП также на 30%. Кроме того, препарат не оказывал побочных действий на желудочно-кишечный тракт [11].

### **Ингибиторы транспорта пузырных желчных кислот**

Препараты, способные ингибировать транспорт желчных кислот (ЖК), разрабатываются давно, поскольку показано, что транспорт ЖК связан с уровнем холестерина. Однако известно, что препараты этого ряда оказывают побочные

действия на желудочно-кишечный тракт. Мишенью новых препаратов является транспортер пузырных желчных кислот (IBAT – **I**ndicible **B**ile **A**cids **T**ransporter), который обеспечивает поступление желчи в портальную вену печени. Снижение транспорта ЖК в портальную вену приводит к индукции ферментов синтеза желчных кислот из холестерина. Индукция 7- $\alpha$ -гидроксилазы вследствие активации рецептора холестерина, зависящего от фарнезила, предшественника сквалена, является примером влияния транспорта желчных кислот на биосинтез холестерина. Интересно, что эзетимиб и статины, подобно желчным кислотам, циркулируют в печени, однако не известно, проникают они в портальную вену с помощью IBAT или нет [9].

#### **Увеличение обратного транспорта холестерина из ЛНП в ЛВП. Комбинирование активаторов рецептора пролиферации пероксисом и альфа- и гамма-агонистов**

Фибраты являются активаторами рецептора  $\alpha$  пролиферации пероксисом (PPAR- $\alpha$  – **P**eroxisome **P**roliferation **A**gonist **R**eceptor). В высоких дозах фибраты снижают уровень триглицеридов на 70%, увеличивают уровень ЛВП на 20% и снижают уровень ЛНП на 10–25%. Глитазоны являются агонистами рецепторов PPAR- $\gamma$  и увеличивают экспрессию рецепторов инсулина в мышцах, повышая таким образом чувствительность к инсулину. На практике оральные гипогликемические препараты снижают уровень триглицеридов на 5–15% и увеличивают уровень ЛВП. Однако клинические испытания комбинированной терапии не проводились. Нельзя отрицать синергичный эффект двух препаратов хотя бы по причине высокой гомологии PPAR- $\alpha$  и PPAR- $\gamma$ . По-видимому, будут синтезированы агонисты сразу обеих изоформ рецепторов [10].

#### **Агонисты X-рецепторов печени**

X-рецепторы печени (LXR – **L**iver **X** **R**eceptor) существуют в 2 изоформах:  $\alpha$ - и  $\beta$ -изоформы, определяющие внутриклеточные уровни холестерина. У человека LXR контролируют экспрессию транспортера холестерина ABC-A1, ABC-G1 и транспортного белка эфира холестерина CETP. Агонисты увеличивают уровень ЛВП, но в то же время активируют синтез липидов и повышают уровень триглицеридов, особенно LXR- $\beta$ . Индукторы CYP3A4 (cytochrome P450 3A4), такие, как фенобарбитал и карбамазепин, повышают уровень 4- $\beta$ -гидроксихолестерина, активного лиганда LXR. Индукторы увеличивают уровень триглицеридов и ЛВП. Напротив, антагонисты LXR, СЗ-жирные кислоты, понижают уровень триглицеридов, но не влияют на уровень ЛВП, поскольку ингибируют транспортер холестерина ABC-A1. Существуют некоторые данные о том, что СЗ-жирные кислоты снижают вероятность смерти от неожиданной остановки сердца, однако для подтверждения этой информации необходимы клинические испытания [6].

#### **Ингибиторы транспортного белка эфира холестерина (CETP)**

Эфир холестерина транспортируется белком CETP (**C**holesterol **E**ther **T**ransporter **P**rotein) в обмен на триглицериды. Известно, что этанол ингибирует CETP и увеличивает уровень ЛВП, что снижает риск развития атеросклероза. По мнению

авторов [7], ингибирование СЕТР должно предотвратить перенос эфира холестерина из ЛВП, увеличив таким образом уровень ЛВП, и снизить уровень ЛНП. С помощью вивальных моделей показано, что ингибирование СЕТР снижает риск развития атеросклероза.

В конце 2006 г. компания Pfizer (США) объявила о неудаче и прекращении клинических испытаний ингибитора СЕТР торцетрамиба (torcetramib), который должен был снижать уровень ЛНП. Клинические испытания на 15000 пациентах были проведены с целью сравнения препарата со статинами. 82 пациента, использовавших в ходе терапии торцетрамиб, умерли, тогда как из больных, принимавших статины, умер 51 пациент. Причиной такого соотношения Дж. Чапмен (J. Charman), изучавший препарат в НИИ биомедицины INSERM (Франция), назвал влияние уровня ЛВП на состояние миокарда: «Снижение уровня ЛВП в миокарде приводит к более серьезным патологиям, чем уровень ЛНП» (цит по [7]). Показано, что пациенты со сниженным содержанием ЛВП в миокарде более подвержены риску смерти от остановки сердца. Случай с торцетрамибом выявил значение стабильности уровня ЛВП в плазме и миокарде [7].

### **Белки и пептиды ЛВП**

Полиморфизмы гена аполипопротеина А1 – главного компонента ЛВП – коррелируют с некоторыми патологическими фенотипами, такими, как амилоидоз, нефропатия и атеросклероз. Замены цистеин-аргинин в положении 151 и 173 альфа-спирали *Apo A1* приводят к снижению уровня ЛВП. Интересно, что только у мужчин мутации гена *Apo A1* снижают риск развития атеросклероза [11].

### **Ферменты ЛВП**

ЛВП содержат 20–30 белков, многие из которых являются факторами риска развития коронарного синдрома. Одним из таких белков является гидролаза тромбоцитарного фактора (фосфолипаза А2). Фосфолипаза А2 является антиатеросклеротическим фактором в составе ЛВП и проатеросклеротическим фактором в составе ЛНП. В основном фермент связан с ЛНП и синтезируется активированными макрофагами. Фермент является диагностическим маркером ЛНП и риска острого коронарного синдрома. Фосфолипаза А2 является мишенью ингибиторов, и некоторые новые ингибиторы находятся на стадии доклинических испытаний на животных [9].

### **Ингибиторы окисленных форм холестерина**

Окисленные формы холестерина являются главными промоторами атеросклероза, непосредственно активируют макрофаги и непрямо воздействуют на клетки через рецепторы холестерина. Антиокислитель пробукол существенно снижал развитие атеросклероза у животных и слабее у людей. В настоящее время проходят клинические испытания деривата пробукола AGI-1067 на 4000 пациентах [1].

### **Комбинированные препараты**

При болезни Альцгеймера пептиды Аβ (1-42) накапливаются в нейронах, индуцируют фосфолипазу А2, синтез простагландинов, которые вызывают повреж-

дение синапсов и снижают выживаемость нейронов. Испытание лекарственного коктейля, содержащего симвастатин (статины, проникающий через гематоэнцефалический барьер) и сквалестатин, специфический ингибитор сквален-синтазы в культуре нейронов, показало, что комплексный препарат предотвращал индукцию фосфолипазы А2 и аттенуировал экзогенный холестерин [9].

EP2306 и EP2302 – новые ингибиторы сквален-синтазы. Интересно, что в смеси с симвастатином данные препараты значительно подавляли синтез триглицеридов и секрецию Apo B, увеличивали экспрессию рецепторов ЛНП и транспорт ЛНП клетки. Испытания показали, что ингибиторы EP2306 и EP2302 в сочетании со статинами или сами по себе могут быть эффективными препаратами для снижения содержания холестерина и триглицеридов в крови. Установлено, что препараты подавляли биосинтез липидов, снижали содержание холестерина и улучшали антиоксидантные свойства крови. EP2306 и EP2302 повышали экспрессию NO-синтазы в клетках ВАЕ на 40% и 165% соответственно, а в клетках СРАЕ на 195% и 152% соответственно. Однако препараты не повышали активности NO-синтазы. То, что ингибиторы сквален-синтазы способствовали аккумуляции NO-синтазы в клетках эндотелия, проливает, по мнению авторов, свет на механизм подавления этими ингибиторами атеросклероза и связанных с ним патологий [10].

На основе сквалена создаются нанопрепараты с высоким сродством к мишеням на поверхности опухолевых клеток, нарушающих липидный метаболизм и регенерацию плазматической мембраны. В качестве примера можно привести гемцитабин-сквален (gemcitabine-squalene) [11] и лапаквистат ацетат (lapaquistat acetate), новый ингибитор сквален-синтазы [12].

### Заключение

Ингибиторы сквален-синтазы и сквален-2,3-эпоксидазы являются самыми востребованными препаратами на современном фармакологическом рынке. В настоящее время некоторые новые препараты этой группы находятся на начальной стадии разработки и доклинических испытаний в Японии (фирма Takeda) и в Германии (фирма Boehringer Ingelheim). Они, в отличие от ингибиторов начального этапа биосинтеза холестерина, таких, как статины, препараты, направленные на снижение уровня сквалена и метаболитов сквалена, не будут влиять на уровень гликолизирования и фенозилирования белков, на уровень долихоллов и убихинона Q10 и на синтез факторов воспаления. Ингибиторы сквален-синтазы и сквален-2,3-эпоксидазы не влияют на уровень мевалоната и фарнезил пирофосфата в клетках. Поиски новых ингибиторов синтеза сквалена продолжаются.

### Summary

*A.N. Fattakhova, O.A. Kravtsova.* The Medicines Decreasing Cholesterol Levels in Human Body.

Atherosclerosis is a vascular endothelium reaction to activated macrophages and monocytes invasion. Increasing cholesterol level is a burden factor in atherosclerosis pathogenesis. The short review regards the modern state of pharmaceutical market of medicines regulating cholesterol and lipids metabolism in human body. The new statins, cholesterol bodies prolif-

eration inhibitors, lipids and cholesterol absorption inhibitors and liver X-receptors antagonists are presented in the review.

**Key words:** atherosclerosis, cholesterol, medicines.

### Литература

1. *Singh V., Deedwania P.* Expanding roles for atorvastatin // *Drugs Today*. – 2008. – V. 44, No 6. – P. 455–460.
2. *Brown T.M., Sanderson B.K., Bittner V.* Drugs Are Not Enough: The Metabolic Syndrome-A Call for Intensive Therapeutic Lifestyle Change // *J. Cardiometab. Syndrome*. – 2009. – V. 4, No 1. – P. 20–25.
3. *Arora S., Nicholls S.J.* Atherosclerotic plaque reduction: Blood pressure, dyslipidemia, atherothrombosis // *Drugs Today*. – 2008. – V. 44, No 9. – P. 711–714.
4. *Wierzbicki A.S.* Lipid-altering agents: the future // *Int. J. Clin. Pract.* – 2004. – V. 58, No 11. – P. 1063–1072.
5. *Pretmar-Oblack J.* Influence of atorvastatin treatment on L-arginine cerebrovascular reactivity and flow-mediated dilatation in patients with lacunar infarction // *Stroke*. – 2006. – V. 37, No 2. – P. 2540–2545.
6. *Opar A.* Where now for new drugs for atherosclerosis? // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2007. – V. 6, No 3. – P. 333–335.
7. *Pearson H.* When good cholesterol turns bad // *Nature*. – 2006. – V. 444, No 14. – P. 794–795.
8. *Charlton-Menys V., Durrington P.N.* Human cholesterol metabolism and therapeutic molecules // *Exper. Physiol.* – 2008. – V. 93, No 1. – P. 27–42.
9. *Bate C., Williams A.* Squalenyl protects neurons and reduces the activation of cytoplasmic phospholipase A2 by Abeta(1-42) // *Neuropharm.* – 2007. – V. 53, No 2. – P. 222–231.
10. *Tavridou A., Megaritis G., Kourounakis A.P., Charalambous A., Manolopoulos V.G.* EP2306 and EP2302: Two Novel Squalene Synthase Inhibitors, Stimulate Endothelial Nitric Oxide Synthase Expression in Cultured Endothelial Cells // *Endothelium*. – 2007. – V. 14, No 4. – P. 239–243.
11. *Khoury H., Deroussent A., Reddy L.H., Couvreur P., Vassal G., Paci A.* Simultaneous determination of gemcitabine and gemcitabine-squalene by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in human plasma // *J. Chromatogr.* – 2007. – V. 858, No 1–2. – P. 71–78.
12. *Nishimoto T., Ishikawa E., Anayama H., Hamajyo H., Nagai H., Hirakata M., Tozawa R.* Protective effects of a squalene synthase inhibitor, lapaquistat acetate (TAK-475), on statin-induced myotoxicity in guinea pigs // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2007. – V. 223, No 1. – P. 39–45.

Поступила в редакцию  
17.09.09

---

**Фаттахова Альфия Нуримановна** – кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии Казанского (Приволжского) федерального университета.

E-mail: [afattakh@rambler.ru](mailto:afattakh@rambler.ru)

**Кравцова Ольга Александровна** – кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры биохимии Казанского (Приволжского) федерального университета.

E-mail: [okravts@mail.ru](mailto:okravts@mail.ru)