

## **Применение ингибиторов АХАТ не привело к желаемому результату. Испытание АСТIVATE и дальнейшие перспективы направления.** \*

На протяжении многих лет считается, что потенциальным способом предупреждения атеросклероза является ингибирование образования в клетках эфиров холестерина (внутриклеточной эстерификации холестерина) из свободного холестерина [1, 2<sup>†</sup>]. Катализирует превращение внутриклеточного холестерина в эфиры холестерина фермент ацетил-коэнзим А холестерин ацилтрансфераза - АХАТ (acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase - АСАТ). Существуют две формы этого фермента - АСАТ1 и АСАТ2. АСАТ1 обнаруживается повсеместно. Уровень экспрессии этой изоформы высок в макрофагах, надпочечниках, сальных железах и пенистых клетках из пораженных атеросклерозом участков сосудистой стенки. В противоположность этому экспрессия АСАТ2 очевидно ограничена кишечником и печенью.

Реакции, катализируемые АСАТ, важны для абсорбции холестерина в кишечнике, синтеза и секреции липопротеинов, содержащих аполипопротеин В, и внутриклеточного отложения холестерина (создания внутриклеточных запасов холестерина). Поэтому ингибиторы АСАТ теоретически должны снижать уровень холестерина в плазме, блокируя абсорбцию холестерина, потребляемого с пищей, и уменьшая синтез липопротеинов очень низкой плотности в печени. Кроме того, ингибирование АСАТ может ограничивать накопление эфиров холестерина в цитоплазме макрофагов, уменьшая, таким образом, образование пенистых клеток.

Роль изоформ АСАТ в атерогенезе устанавливалась при изучении животных, искусственно лишенных генов АСАТ1 и АСАТ2. Устранение АСАТ2 обычно было атеропротективным, тогда как устранение АСАТ1 давало неоднозначные результаты. В частности у мышей с врожденной гиперхолестеринемией дефицит АСАТ1 приводил к более выраженному атеросклерозу при том же уровне липидов в плазме. Возможным объяснением этому является накопление свободного холестерина в бляшках.

В атеросклеротических поражениях (повреждениях), где макрофаги поглощают липопротеины, фрагменты клеток и капли липидов, способность эстерифицировать вновь захваченный холестерин важна для выживания клеток. Поэтому чрезмерное накопление холестерина, обусловленное ингибированием АСАТ1, может привести к нежелательным последствиям, связанным с дестабилизацией функции клеточных мембран, вплоть до гибели клеток.

АСАТ2 экспрессируется только в гепатоцитах и энтероцитах, где обеспечивает эфиры холестерина для транспорта в липопротеины. Эти два типа клеток имеют дополнительные механизмы удаления холестерина. Поэтому в них торможение АСАТ2 не сопровождается нежелательными эффектами.

### **Влияние ингибирования АСАТ на прогрессирование коронарного атеросклероза.**

Препараты, достигшие стадии клинического изучения у человека, очевидно, являются неселективными ингибиторами АСАТ. Опыт проведенных исследований показал, что они не оправдали возлагавшихся на них ожиданий.

---

\* Подготовлено Н.А.Грацианским

<sup>†</sup> Большая часть последующего текста является изложением некоторых разделов второго из этих источников.

В частности в ноябре 2005 года на научной сессии Американской Ассоциации Сердца сообщены результаты испытания ACTIVATE, в котором методом внутрисосудистой ультрасонографии изучались изменения выраженность атеросклероза коронарных артерий при применении ингибитора ацил-коэнзим А холестерин трансферазы [3-5]. Далее приводится перевод тезисов этого сообщения [4].

«**Предпосылки.** Фермент ацил-коэнзимА холестерин трансфераза (АХАТ) ответственен за эстерификацию холестерина в различных тканях. В некоторых, хотя и не во всех, моделях на животных применение ингибиторов АСАТ сопровождалось выраженными анти-атеросклеротическими эффектами.

**Методы.** Мы выполнили внутрисосудистое ультразвуковое исследование у 408 больных с ангиографически документированной (подтвержденной) коронарной болезнью сердца. Все больные получали обычное лечение для вторичной профилактики, включая статины, когда они были показаны. Больные были в случайном порядке распределены к получению ингибитора АХАТ пактимайба (100 мг/сут) или соответствующего ему плацебо. Ультрасонография была повторена через 18 месяцев, чтобы оценить (измерить) прогрессирование атеросклероза (рис. 1).

### **Ингибирования АСАТ и прогрессирование коронарного атеросклероза у человека Испытание ACTIVATE**

Внутрисосудистое ультразвуковое исследование.

408 больных. Ангиографически подтвержденная КБС. Обычное лечение для вторичной профилактики, включая статины, когда показаны).

Рандомизация к ингибитору АСАТ пактимайбу (100 мг/сут) или плацебо.

Ультрасонография через 18 месяцев.

*Nissen SE, for the ACTIVATE Investigators, AHA Sci. Sessions, Nov. 2005*

**Результаты.** Первичный параметр эффективности (изменение в процентном объеме атеромы) оказался одинаковым в группах лечения пактимайбом и плацебо: Скорость прогрессирования была соответственно 0.69% и 0.59% ( $p=0.77$ ). Однако оба вторичные параметры эффективности продемонстрировали проатерогенный эффект лечения пактимайбом. Измерение нормализованного общего объема атеромы выявило регрессию в группе обычного лечения  $-5.6 \text{ mm}^3$  ( $p=0.001$  по сравнению с исходным) и отсутствие регрессии в группе пактимайба  $-1.3 \text{ mm}^3$  ( $p=0.39$  по сравнению с исходным). Значение  $p$  между группами было 0.035. Изменение объема атеромы в наиболее измененном подсегменте длиной 10 мм соответствовало регрессии в группе обычного лечения ( $-3.2 \text{ mm}^3$ ) и достоверно и существенно меньшей регрессии в группе пактимайма ( $-1.3 \text{ mm}^3$ ,  $p = 0.01$ ). Общая частота неблагоприятных сердечнососудистых исходов в группах пактимайба и плацебо была близкой ( $p = 0.53$ ).

**Заключение.** Лечение ингибитором АХАТ больных коронарной болезнью сопровождалось отсутствием благоприятного действия на первичный параметр эффективно-

сти (объем атеромы в процентах) и неблагоприятными изменениями двух основных вторичных показателей эффективности.

Ингибирование АХАТ не является эффективной стратегией для ограничения атеросклероза и может быть проатерогенным» (Рис. 2).

Рис.2

### Ингибирование АСАТ и прогрессирование коронарного атеросклероза у человека Испытание АСТIVАТЕ - результат

Изменение параметра эффективности	Плацебо	Пактимайб (ингибитор АСАТ)	p
Процентный объем атеромы	0.69% прогрессирование	0.59% прогрессирование	0.77
Общий объем атеромы	-5.6 мм <sup>3</sup> , p=0.001 <b>регрессия</b>	-1.3 мм <sup>3</sup> , p=0.39 <b>без изменений</b>	0.035
Объем атеромы в наиболее измененном подсегменте длиной 10 мм	-3.2 мм <sup>3</sup> <b>регрессия</b>	-1.3 мм <sup>3</sup> <b>меньшая регрессия</b>	0.01

**Заключение (приговор ?):** «Ингибирование АСАТ не является эффективной стратегией для ограничения атеросклероза и может быть проатерогенным».

*Steven E. Nissen, MD, for the ACTIVATE Investigators, AHA Sci. Sessions, Nov. 2005*

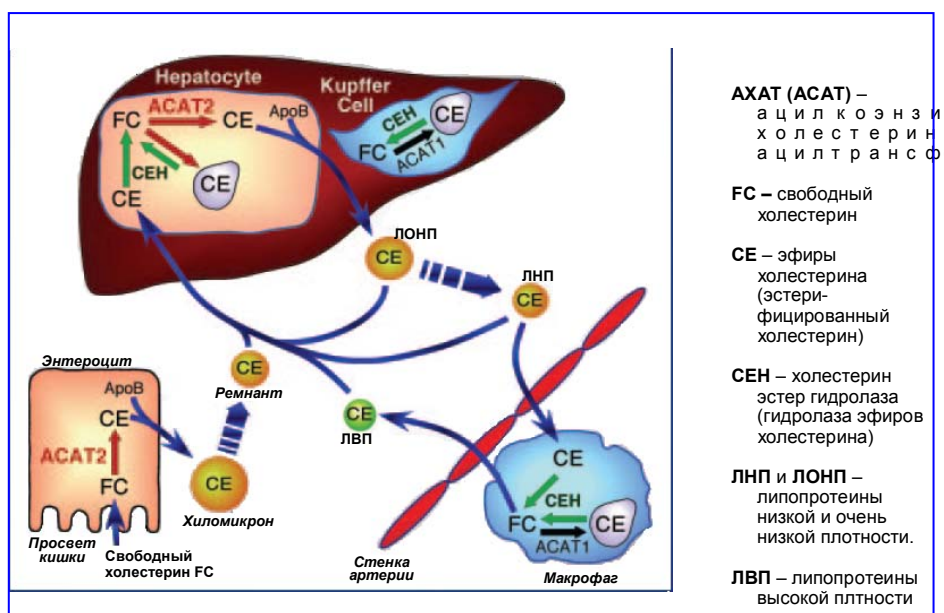
Ранее близкие отрицательные результаты были получены в испытании А-PLUS при изучении с помощью внутрисосудистой ультразвукографии влияния на течение коронарного атеросклероза другого ингибитора АХАТ – авазимайба [5]. Причем в этом испытании ингибирование АХАТ сопровождалось повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (на 8-11% в зависимости от дозы авзимайба).

### Перспектива направления - о целесообразности избирательного ингибирования АХАТ2 (по L.L.Rudel и соавт. [2])

Действие изоформ АСАЕ представлено на рис 3 [2].

**Рис. 3.** Различные роли АСАТ1 и АСАТ2 в обмене холестерина в печени, энтероците, и макрофагах в артериальной стенке. Типы клеток с АСАТ2 – энтероциты и гепатоциты, являющиеся клетками соответственно кишечника и печени, секретирующими липопротеины. Купферовские клетки печени и макрофаги артериальной стенки артерии являются клетками «мусорщиками», которые активно захватывают многие формы холестерина. Эти клетки экспрессируют АСАТ1, функция которого заключается в поддержании уровня свободного холестерина, достаточного для функционирования мембран.

## Роль АХАТ1 и АХАТ2



Rudel LL et al, ATVB 2005; 25:1112

Функция АСАТ2 заключается в эстерификации холестерина во время его абсорбции в энтероцит. Холестерин транспортируется в клетку, где часть его эстерифицируется АСАТ2, включается в хиломикроны и транспортируется в виде эфиров в организм человека.

Обмен хиломикронов в кровотоке ведет к образованию остатков – ремнантов липопротеинов, которые содержат эфиры холестерина. Эти эфиры холестерина, в конце концов, поступают в гепатоциты в печени. Происходящий здесь гидролиз эфиров холестерина холестерин эстер гидролазой (гидролазой эфиров холестерина) приводит к образованию свободного холестерина. Этот свободный холестерин может подвергнуться реэстерификации под действием АСАТ2. Образующиеся эфиры холестерина могут включаться в липидные «капли»-запасы в цитоплазме (из которых может образовываться свободный холестерин) или инкорпорироваться в липопротеины вместе с апопротеином В во время образования («сборки») и секреции частиц липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП).

Эфиры холестерина, секретированные в ЛОНП, или становятся частью эфиров холестерина в ЛНП (часть эфиров холестерина обеспечивается деятельностью фермента LСАТ (LХАТ - лецитин холестерин ацил трансфераза), или потенциально могут быть удалены из плазмы возвращением в гепатоциты. Эфиры холестерина в ЛНП могут также переноситься между липопротеинами белком, переносящим (транспортирующим) эфиры холестерина (СЕРТ) или могут фильтроваться в ткани, такие как интима артерий, где они в конце концов захватываются макрофагами и гидролизуются в свободный холестерин. Свободный холестерин или выводится из клетки, или в ситуациях, когда холестерин присутствует в избытке, как это бывает во время развития атеросклероза, может ресинтезироваться АСАТ1 и откладываться в липидных каплях. Процесс синтеза и гидролиза эфиров холестерина динамичен, и когда образовано много таких капель, макрофаги превращаются в то, что известно как пенные клетки. Таким образом, АСАТ1 играет ключевую роль в развитии раннего атеросклеротического повреждения, так как генерирует эфиры холестерина для пенных клеток в ответ на наличие избытка холестерина внутри клетки. Холестерин, который выводится из клеток,

таких как макрофаги, появляется в находящемся в кровотоке ЛВП, где он может быть эстерифицирован ферментом плазмы LCAT для окончательного возвращения эфиров холестерина в гепатоциты печени.

Роль ACAT1 – поддерживать необходимый уровень свободного холестерина внутри клеток, предположительно в ответ на потребности функционирования мембран. Присутствие этого фермента представляется особенно важным в клетках «мусорщиках», так как осуществляя свою нормальную функцию эти клетки становятся перегруженными избыточными количествами холестерина. Ограничение роли ACAT1 в этих клетках может способствовать ухудшению их функционирования, приводящему к многим последствиям, не все из которых благоприятны (полезны).

Интересно, что два типа клеток, которые обычно (нормально) обеспечивают даже большие потребности в переработке холестерина – энтероциты и гепатоциты – экспрессируют другую форму фермента, эстерифицирующего холестерин – ACAT2. Функцией этого фермента является обеспечение эфиров холестерина для секреции в составе липопротеинов, так же как и образование запасов в цитоплазматических липидных каплях

Именно селективное ингибирование ACAT2 может обеспечить полезное уменьшение наличия эфиров холестерина в плазме крови.

Хорошее состояние здоровья мышей, не имеющих ACAT2 (с «выбитым» ACAT2) позволяет предполагать, что энтероциты и гепатоциты имеют достаточно обходных (других) путей для обмена холестерина, которые компенсируют отсутствие этого фермента. Такого не наблюдается у мышей с «выбитым» ACAT1.

Представляется целесообразным идентифицировать селективные ингибиторы ACAT2 для лечения преждевременного коронарного атеросклероза. В отсутствие ACAT2 можно ожидать уменьшения атерогенности липопротеинов плазмы, в то время как большинство типов клеток в организме сохраняют нормальное функционирование мембран, благодаря сохранению адекватно функционирующей ACAT1.

## Литература и другие источники информации

1. Alegret M., Llaverias G., Silvestre J.S. Acyl coenzyme A:cholesterol acyltransferase inhibitors as hypolipidemic and antiatherosclerotic drugs. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2004; 26: 563-586.
2. Rudel L.L., Lee R.G., Parini P. ACAT2 Is a Target for Treatment of Coronary Heart Disease Associated With Hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1112-1118.
3. O'Riordan M. ACTIVATE: ACAT inhibitor fails to reduce the progression of atherosclerotic coronary disease. [www.theheart.org](http://www.theheart.org)
4. Nissen S.E., for the ACTIVATE Investigators. Effect of ACAT Inhibition on the Progression of Coronary Atherosclerosis (abstr). *Circulation* 2005; 112: 3363.
5. Nissen S.E., for the ACTIVATE Investigators. Effect of ACAT Inhibition on the Progression of Coronary Atherosclerosis: a Randomized, Controlled Trial. [www.abstractsonline.com/arch/RecordView.aspx?LookupKey=12345&recordID=20141](http://www.abstractsonline.com/arch/RecordView.aspx?LookupKey=12345&recordID=20141).
6. J.-C.Tardif J.-C., Grégoire J., L'Allier P.L., Anderson T.J., Bertrand O., Reeves F., Title L.M., Alfonso F., Schampaert E., Hassan A., McLain R., Pressler M.L., Ibrahim R., Lespérance J., Blue J., Heinonen T., Rodés-Cabau J., for the Avasimibe and Progression of Lesions on UltraSound (A-PLUS) Investigators. Effects of the Acyl Coenzyme A:Cholesterol Acyltransferase Inhibitor Avasimibe on Human Atherosclerotic Lesions. *Circulation* 2004; 110: 3372-3377.