

Патогенетические основы эффектов бемпедоевой кислоты

Петросян А.С.¹, Рудь Р.С.², Поляков П.П.^{1*}, Каде А.Х.¹, Занин С.А.¹

¹Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Современная кардиология располагает широким спектром препаратов, воздействующих на различные звенья патогенеза атеросклероза, но даже лучшие из них всё ещё имеют недостатки, которые становятся причиной непереносимости и отмены. Разработка новых гиполипидемических средств позволит не только внедрить в практику кардиолога альтернативные методы лечения, но и максимально полно реализовать стратегию снижения остаточного риска, применяя рациональные комбинации лекарственных средств. Одной из таких альтернатив может стать бемпедоевая кислота, способная, как показали результаты исследований третьей фазы, положительно влиять на ряд конечных точек. Эти эффекты подтверждаются и в работах с использованием менделевской рандомизации. Механизм действия бемпедоевой кислоты связан, предположительно, с подавлением активности АТФ-цитрат-лиазы – фермента, отвечающего за расщепление цитрата на ацетил-КоА и оксалоацетат. Ацетил-КоА, в свою очередь, используется клеткой для синтеза холестерина и жирных кислот. Таким образом, бемпедоевая кислота влияет на тот же метаболический путь, что и статины, но на более раннем этапе. Основываясь на этом, можно предположить, что у препаратов этих классов будут обнаружены сходные побочные и плейотропные эффекты, связанные с модуляцией мевалонного пути, например, с пренилированием регуляторных белков (малых ГТФ-аз) или со снижением синтеза коэнзима Q. Однако нельзя забывать и о некоторых особенностях фармакодинамики и фармакокинетики бемпедоевой кислоты. В частности, после поступления в организм она должна быть активирована путем этерификации микросомальной ацил-КоА синтетазой длинноцепочечных жирных кислот 1. Требуемая для этого изоформа фермента экспрессируется тканеспецифично и, например, отсутствует в скелетных миоцитах. Кроме того, цитрат, оксалоацетат и ацетил-КоА являются важными регуляторами многих внутриклеточных процессов: метаболизма, роста и размножения, механотрансдукции, посттрансляционных модификаций гистонов и других белков. Уровень всех трёх веществ изменяется под действием бемпедоевой кислоты, хотя сделать однозначные выводы о последствиях этих изменений на данный момент нельзя. Упомянутые особенности, вероятно, оказывают существенное влияние на клинический профиль бемпедоевой кислоты и лежат в основе уже наблюдаемых в испытаниях третьей фазы отличия препарата от статинов, среди которых, например, снижение риска возникновения или ухудшения сахарного диабета на фоне приёма бемпедоевой кислоты.

Ключевые слова: бемпедоевая кислота, АТФ-цитрат-лиаза, дислипидемия, статины.

Для цитирования: Петросян А.С., Рудь Р.С., Поляков П.П., Каде А.Х., Занин С.А. Патогенетические основы эффектов бемпедоевой кислоты. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(6):734-741. DOI:10.20996/1819-6446-2022-12-11.

The Pathogenetic Basis of the Action of Bempedoic Acid

Petrosyan A.S.¹, Rud' R.S.², Polyakov P.P.^{1*}, Kade A.Kh.¹, Zanin S.A.¹

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

The modern cardiology has a wide range of medications which affect various pathogenetic links of atherosclerosis, but even the best of them still obtain disadvantages causing intolerance and medicine discontinuation. The development of new hypolipidemic medications will allow not only to introduce alternative therapies into the cardiology practice, but also to completely execute the strategy of residual risk reduction by utilizing rational combinations of medications. One of such alternatives could be bempedoic acid, which can have a positive effect on a number of endpoints as the results of third phase trials have shown. These effects are also confirmed in Mendelian randomization studies.

The mechanism of action of bempedoic acid is presumably associated with inhibition of the activity of ATP citrate lyase – the enzyme responsible for the breakdown of citrate into acetyl-CoA and oxaloacetate. Acetyl-CoA, in turn, is used by the cell to synthesize cholesterol and fatty acids. Thus, bempedoic acid affects in the same metabolic pathway as statins, but at an earlier stage. According to this, it is possible that medications of these classes will have similar side effects and pleiotropic effects associated with modulation of the mevalonic pathway, such as prenylation regulatory proteins (small GTPases) or reduction of coenzyme Q synthesis. However, there are also some specific features of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of bempedoic acid to be considered. In particular, once entered the body, it must be activated via esterification by very long-chain acyl-CoA synthetase-1. The enzyme isoform required for this process is expressed in a tissue-specific manner and, for example, is absent in skeletal myocytes. In addition, citrate, oxaloacetate, and acetyl-CoA are important regulators of many intracellular processes: metabolism, growth and proliferation, mechanotransduction, posttranslational modifications of histones and other proteins. The levels of all three substances are altered by bempedoic acid, although no firm conclusions about the effects of these changes can be drawn at this time. The mentioned features probably have a significant impact on the clinical profile of bempedoic acid and underlie the differences from statins already observed in third phase trials, including, for example, a reduced risk of the onset or worsening of diabetes mellitus while taking bempedoic acid.

Keywords: bempedoic acid, ATP citrate lyase, dyslipidemia, statins

For citation: Petrosyan A.S., Rud' R.S., Polyakov P.P., Kade A.Kh., Zanin S.A. The Pathogenetic Basis of the Action of Bempedoic Acid. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(6):734-741. DOI:10.20996/1819-6446-2022-12-11.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): palpal.p@yandex.ru

Received/Поступила: 12.09.2021

Accepted/Принята в печать: 08.11.2021

Введение

Сердечно-сосудистые катастрофы, в большинстве случаев имеющие морфологическим субстратом атеросклероз, остаются главной причиной смерти в России и во всем мире [1]. Результаты крупнейших проспективных обсервационных исследований, работ с применением менделевской рандомизации, рандомизированных контролируемых испытаний говорят о каузальной связи дислипидемии и атеросклеротических заболеваний и о положительном влиянии гиполипидемической терапии [2,3].

Бесспорными лидерами среди препаратов данной группы являются статины. К другим доступным практикующему врачу или изучаемым опциям гиполипидемической терапии относятся ингибиторы холестерина транспортера (эзетимиб), ингибиторы PCSK9 (инклизиран), агонисты рецептора, активируемого пролифератором пероксисом-альфа (PPAR α), ингибиторы ANGPTL-3 (эвинакумаб), ингибиторы микросомального триглицеридного белка (ломитапид), липопротеин высокой плотности (ЛВП)/аполипопротеин AI-миметики, антисмысловые ингибиторы синтеза аполипопротеина (a) и Lp(a), синтез аполипопротеина B (мипомерсен), аполипопротеин CIII (воланесорсен) и др. [2,4].

Мнение современного научного сообщества о значении статинотерапии кратко можно выразить, процитировав экспертов Американской кардиологической ассоциации (2019 г.): «Для пациентов, которым статин показан в соответствии с текущими рекомендациями, преимущества (такого лечения – примечания авторов) значительно перевешивают риски» [5]. Однако, как и любое лекарство, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы имеют побочные эффекты, являющиеся причиной непереносимости и отмены препарата. Среди них миопатия, повреждение печени (тяжелое в 0,001% случаев), сахарный диабет (0,2% в год), вероятно, повышение риска геморрагического инсульта [5,6]. Частота возникновения самого распространенного побочного эффекта – миопатии – все еще является дискуссионным вопросом, на который особенно сложно ответить, учитывая роль эффекта ноцебо, недостаточную внешнюю валидность клинических исследований (более или менее жесткие критерии включения) и публикационное смещение [7,8]. Отдельную проблему представляет собой фармакокинетика статинов, метаболизируемых при участии изоформ CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 цитохрома P450 и транспортируемых переносчиками OATP1B1, 1B3, 2B1, MRP2 и др. Не менее сложна фармакогенетика препаратов [9,10]. На результаты статинотерапии, согласно данным генно-кандидатных исследований и полногеномных анализов ассоциаций, могут оказывать влияние варианты нуклеотидной последовательности («по-

лиморфизмы») многочисленных генов (апопротеинов, сортилина, холестерина транспортера, микросомальных ферментов, АТФ-зависимых кассетных переносчиков, ферментов биосинтеза коэнзима Q, представителей кинезинов и др.) [11,12].

Некоторые из данных проблем может решить внедрение в практику новых гиполипидемических препаратов с другими механизмом действия и фармакокинетикой. Подобные лекарства не обязательно должны стать альтернативой статинам во всех ситуациях. Напротив, исключительного внимания заслуживает стратегия максимального снижения остаточного риска, клиническим выражением которой является применение рациональных комбинаций лекарственных средств [13].

Перспективным, первым в своем классе гиполипидемическим препаратом является бемпедоевая или 8-гидрокси-2,2,14,14-тетраметилпентадеканedioевая кислота (ESP-55016 или ETC-1002). Механизм ее действия у грызунов, вероятно, связан с конкурентным ингибированием аденозинтрифосфат-цитрат-лиазы (АЦЛ) и стимуляцией АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК). В человеческой клетке, по-видимому, актуален только первый механизм [14]. Бемпедоевая кислота (БК) показала способность благоприятно влиять на ряд суррогатных конечных точек в исследованиях, проведенных разработчиком [15,16].

Негативными эффектами приема БК, по доступным в настоящий момент обобщенным данным (весьма гетерогенным) исследований 3 фазы, являются повышение плазменного уровня мочевой кислоты, трансаминаз, развитие подагры, снижение скорости клубочковой фильтрации. Согласно этим же исследованиям, частота возникновения сахарного диабета в группах БК была меньше, чем в контрольных [17,18]. В исследовании CLEAR Harmony количество летальных случаев в группе БК было выше, чем в контрольной, однако статистической мощности работы недостает для какого-либо вывода [19]. Требуются дальнейшие исследования и постмаркетинговое наблюдение, чтобы оценить влияние БК на наиболее значимые конечные точки.

Функции АТФ-цитрат-лиазы в норме и при патологии.

Аденозинтрифосфат-цитрат-лиаза (КФ 2.3.3.8), активно экспрессируемая клетками млекопитающих, особенно в тканях с активным липогенезом (печень, адипоциты, бета-клетки поджелудочной железы, мозг, молочные железы), катализирует превращение цитрата, образующегося в цикле Кребса и транспортируемого из митохондрии переносчиком CiC (citrate transport protein, кодируется геном *SLC25A1*), в оксалоацетат и ацетилкоэнзим А (ацетил-КоА), которые участвуют в

биосинтезе жирных кислот (ЖК), холестерина, ацетилхолина [14]. Фермент представляет собой гомотетрамер из 1101-аминокислотных субъединиц молекулярной массой 480 кДа [20]. «Обходной» путь биосинтеза ацетил-КоА из цитоплазматического ацетата, обеспечиваемый ацетил-КоА синтазой 2, по-видимому, количественно уступает описанному выше и не играет ключевой роли в физиологическом *de novo* липогенезе [14]. Функционирование АЦЛ связано не только с многообразными функциями ЖК и холестерина (в том числе в нервной ткани), но и с посттрансляционными модификациями (ацелированием, пренилированием, гликозилированием) протеинов и ацелированием гистонов, а, следовательно, с регуляцией апоптоза, воспаления, работой митохондрий, репарацией ДНК и т.д. [21]. Гиперфункция АЦЛ, таким образом, приводит к снижению уровня цитрата и повышению уровня оксалоацетата (рис. 1). Понижение уровня цитрата усиливает активность фосфофрукто-

киназ, что имеет метаболические и неметаболические последствия. Некоторые из них – активация Ras-МАРК- (клеточный рост и размножение), YAP/TAZ-сигнальных каскадов (механотрансдукция, клеточная подвижность, метастазирование), протеинкиназы В (анаболизм), гликолиза. Повышение концентрации оксалоацетата усиливает синтез аспартата (необходимого для производства нуклеотидов), восстановление никотинамидадениндинуклеотидфосфата, стимулирует глюконеогенез. Этими механизмами, вероятно, объясняется проканцерогенная роль АЦЛ. Например, гиперфункция фосфофруктокиназы и протеинкиназы В лежат в основе эффекта Варбурга [20,21]. Подавление АЦЛ обсуждается в качестве противоопухолевой стратегии (находится на стадии доклинического изучения) [20,22].

Уровень ацетил-КоА, производство которого является «бутылочным горлышком» углеводного и липидного обмена, используется клеткой для детекции собственного нутритивного статуса и координации ме-

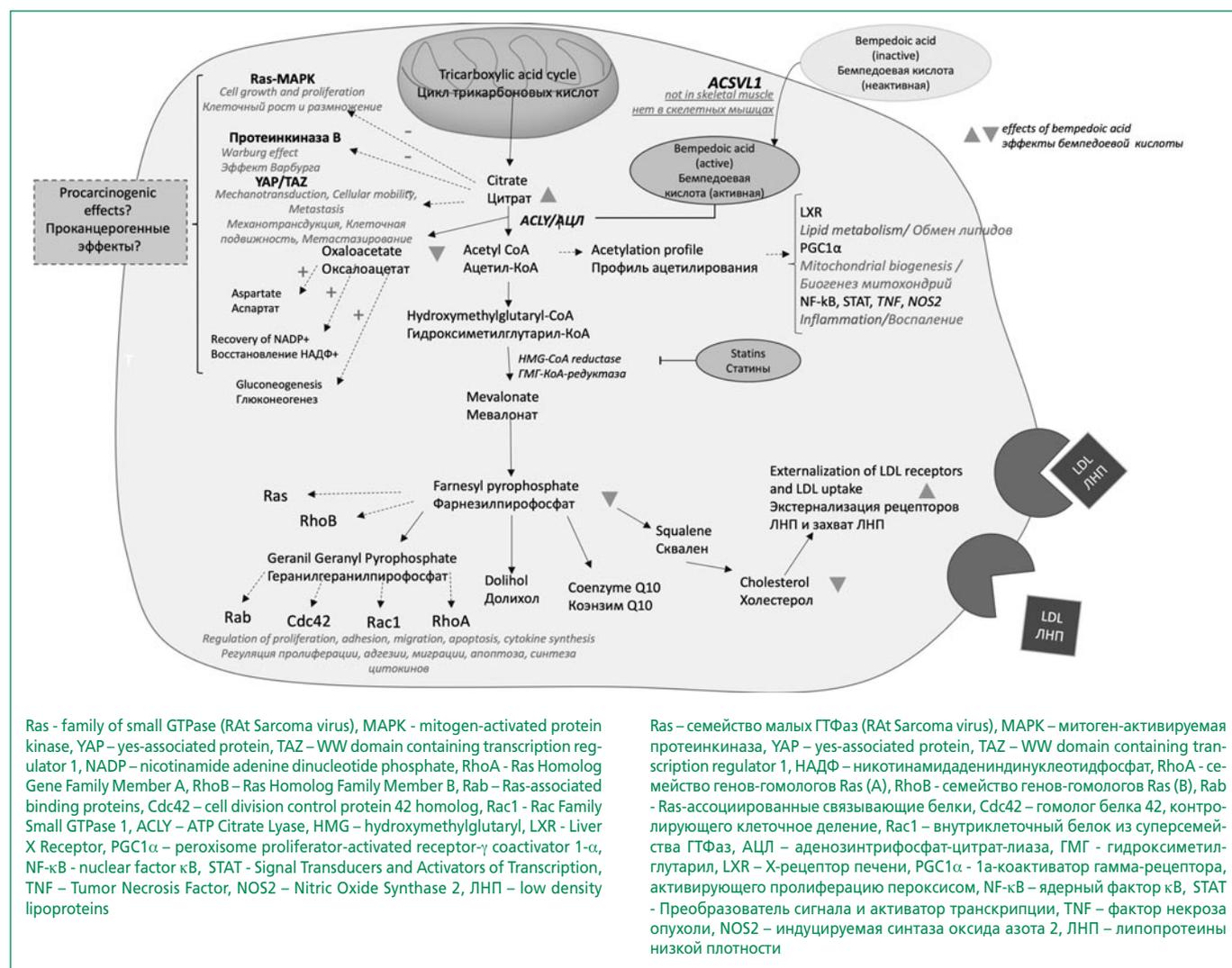


Figure 1. The effects of bempedoic acid
Рисунок 1. Эффекты бемпедоевой кислоты

таболических процессов [14]. Аналогичные функции выполняет АМФК-сиртуиновая система, которая также является мишенью БК (по крайней мере, у грызунов) и будет обсуждаться ниже.

Описанные функции АЦЛ важны для глюкоза-зависимой секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы. Поступление глюкозы и ее катаболизм повышает выход цитрата из митохондрии (катаплероз), превращение его в ацетил-КоА (АТФ-цитрат-лиаза) и далее в малонил-КоА. Это тормозит бета-окисление и «сдвигает» метаболизм ЖК к производству метаболитов, стимулирующих секрецию инсулина [23].

Поступление глюкозы в печень и образование ацетил-КоА (при помощи АЦЛ) в постпрандиальном периоде ведет к эпигенетической стимуляции (путем ацетилирования гистонов) экспрессии гена карбоксиэстеразы-1, важного регулятора липидного и углеводного обмена. «Выключение» печеночных АЦЛ или карбоксиэстеразы-1 нарушает постпрандиальный контроль уровня глюкозы, липидов и чувствительность к инсулину [24]. Опираясь на эту информацию, можно предположить, что угнетение АЦЛ нарушит постпрандиальную секрецию инсулина, что, действительно, наблюдается в инсулоцитах крыс [21]. MacDonald M.J. и соавт. описали снижение активности АЦЛ в бета-клетках пяти пациентов с сахарным диабетом 2 типа по сравнению с четырьмя добровольцами [25].

Диабетогенные эффекты статинов, предположительно, связаны с угнетением синтеза фарнезилпирофосфата, долихола (снижает транслокацию инсулиновых рецепторов на мембрану), коэнзима Q (гистотоксическая гипоксия, гипопродукция АТФ, дисфункция АТФ-чувствительных K-каналов и пр.), геранилгеранилпирофосфата (ведет к гипофункции GLUT4) и др. [26]. Вероятно, блокирование той же самой цепи процессов на более раннем этапе (БК – на уровне АЦЛ, статины – на уровне ГМГ-КоА-редуктазы) приведет к сходным последствиям. Однако исследования 3 фазы свидетельствуют об обратном – прием БК, по-видимому, сопряжен с уменьшением риска возникновения или ухудшения диабета [отношение шансов (ОШ) 0,66; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,48-0,90] [27]. Объяснить это на сегодняшний день сложно. Ответ может быть связан с фармакокинетическими отличиями (как в случае со скелетными мышцами, будет обсуждаться ниже), тканеспецифическими функциями АЦЛ или характерными только для БК механизмами, например, ацетилированием регуляторных протеинов и гистонов. Как показали Q. Wang и соавт., у мышей с гипофункцией лептинового рецептора (модель диабета 2 типа) экспрессия АЦЛ усилена в печени, но не в жировой ткани. Подавление АЦЛ у данных животных ингибирует работу PPAR-γ, глюконеогенез, печеночный липогенез (не воздействуя, впрочем, на

уровень триглицеридов) и развитие стеатоза, напротив, повышает инсулиночувствительность [28].

Продукция «набора» необходимых для липидного обмена ферментов (в т.ч. АЦЛ) контролируется в гепатоците несколькими факторами транскрипции: SREBP-1c (sterol regulatory element binding protein 1c), ChREBP (carbohydrate-response element binding protein), LXRs (liver X receptors), сопрягающими метаболизм глюкозы с липогенезом при воздействии на клетку инсулина и поступлении углеводов (т.е. в постпрандиальный период). Фактор транскрипции SREBP-2 регулирует синтез холестерина, реагируя на уменьшение внутриклеточной концентрации последнего. Это происходит, например, при ингибировании ГМГ-КоА-редуктазы статинами, что ведет к усилению SREBP-2-зависимой продукции и экстернализации печеночных рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и повышению клиренса данных частиц [21]. Значение для липидного метаболизма *in vivo* известных посттрансляционных изменений АЦЛ (фосфорилирования, в том числе протеинкиназами A и B (Akt), серина в 450 и 454 и тирозина в 446 положениях) до конца не ясно [21].

Каузальные мутации гена АЦЛ (*ACLY*, 17q21.2, OMIM 108728) не описаны [29]. В полногеномных анализах ассоциаций, посвященных дислипидемии, ожирению, сахарному диабету не было обнаружено связи данных признаков с полиморфизмами *ACLY* (любопытно, что такая связь была выявлена при изучении синдрома гиперактивности с дефицитом внимания, возможно, какую-то роль играет участие фермента в биосинтезе ацетилхолина) [21, 30]. Известна прогностическая значимость ряда однонуклеотидных полиморфизмов *ACLY* при опухолях толстой кишки, легкого, печени и др. SREBP-зависимая гиперэкспрессия гена *ACLY* и aberrантное фосфорилирование его белкового продукта, вероятно, являются ключевыми механизмами приобретения морфологического и биохимического атипизма (см. выше) [20, 21]. Подавление данной экспрессии, напротив, способствует клеточному старению атипичных клеток, утрате стволовыми клетками опухолей характерных свойств и т.п. [21].

Моделирование полной утраты АЦЛ у грызунов приводит к гибели *in utero*, гаплонедостаточность *ACLY* фенотипически (в том числе изменением уровня холестерина и триглицеридов) не проявляется [21]. Как было описано выше, подавление имеющей место у лептин-дефицитных мышей гиперфункции АЦЛ в печени ингибирует экспрессию PPAR-γ, глюконеогенез, печеночный липогенез и формирование стеатоза [28]. Подобные находки позволяют спекулятивно предполагать возможность использования ингибиторов АЦЛ при метаболическом синдроме [21]. С другой стороны, при моделировании диета-индуцированного ожирения у C57BL/6 мышей подавление функции АЦЛ в печени

снижало секрецию липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) и уровень триглицеридов, но способствовало развитию стеатоза [31].

Наличие вариантов нуклеотидной последовательности, «имитирующих» подавление АЦЛ бемпедоевой кислотой, как показывает исследование с использованием менделевской рандомизации [32], сопряжено со снижением ХС ЛНП и сердечно-сосудистого риска (ОШ 0,823; 95% ДИ 0,78-0,87; $p=4,0 \times 10^{-14}$). Для сравнения – при сниженной активности ГМГ-КоА-редуктазы (имитация эффекта статинов) данный показатель равен 0,836 (95% ДИ 0,81-0,87; $p=3,9 \times 10^{-19}$). Согласно результатам этой же работы, варианты нуклеотидной последовательности, связанные с врожденной постоянной гипофункцией какого-либо из двух ферментов, не повышают риск возникновения опухолей [32]. Ряд авторов, впрочем, высказывают сомнения методологического характера относительно данного исследования (читатель может ознакомиться с аргументами и ответом исследователей в [33]).

Доклинические испытания ингибиторов АЦЛ. Предполагаемый механизм действия бемпедоевой кислоты.

Благодаря описанному выше ключевому положению на метаболической карте АЦЛ давно рассматривалась в качестве привлекательной мишени фармакотерапии. Исследования, посвященные данному вопросу, восходят к работам J.A. Watson и соавт., которые идентифицировали (-)-гидроксидитрат в качестве ингибитора АЦЛ [34]. Его применение было лимитировано низкой биодоступностью, плохим проникновением в клетки-мишени, низкой аффинностью к АЦЛ *in vivo*, высокой частотой побочных эффектов, малой эффективностью (одним из возможных показаний к тому же считалось ожирение) [14]. Эти же недостатки в той или иной степени унаследовали и прочие «ранние» (до БК) ингибиторы АЦЛ, пик изучения которых пришелся на 1980-90-х гг., после чего интерес к этой проблеме стал угасать [14]. Предпринимались попытки улучшить биодоступность и проникновение через мембраны (путем уменьшения полярности) «ранних» ингибиторов АЦЛ, некоторые из которых (SB-204990, BMS 303141) демонстрировали способность понижать синтез холестерина и ЖК в HepG2 культуре, гиполипидемический и антигипергликемический эффект на моделях диета-индуцированного ожирения грызунов [14]. Эти ранние работы, хотя и не были продолжены клиническими испытаниями, позволили глубже понять роль АЦЛ и терапевтический потенциал воздействия на эту мишень.

В первой половине 2000-х гг. появились первые сообщения о преклинических испытаниях ESP-55016, проведенных разработчиками [35]. До этого были из-

вестны несколько производных жирных кислот, благоприятно влияющих на липидный профиль грызунов, в том числе гемкабен (предположительно, блокирующий ацетил-КоА карбоксилазу), который продолжает изучаться как гиполипидемическое средство [2, 36].

Среди эффектов БК были описаны, в частности, усиление бета-окисления и подавление синтеза ЖК и стеролов в изолированных гепатоцитах крыс, влияние на липидные углеводные параметры (снижение инсулина, глюкозы) у тучных крыс линии Zucker fa/fa (модель диабетической дислипидемии, обусловленной гипофункцией лептинового рецептора), ЛНП-рецептор-дефицитных и КК-А^v (модель диабета, гиперинсулинемии, ожирения, предрасположенности к метаболически-ассоциированной болезни печени) грызунов, противовоспалительный эффект (посттранскрипционное подавление макрофагальной киназы LKB1 (liver kinase B1), снижение продукции хемокинов, интерлейкина-6 и выраженности острофазной реакции, регуляция хоминга лейкоцитов), торможение атерогенеза у ЛНП-рецептор-дефицитных (*LDLR*^{-/-}) мышей, повышение активности ЛНП рецепторов в изолированных гепатоцитах человека и печени *APOE*^{-/-} мышей. [37]. Недавно были представлены любопытные с точки зрения трансляционной медицины результаты применения БК (максимальная доза составила 240 мг/сут) в течение 160 дней на гетеро- (*LDLR*^{+/-}) и гомозиготной моделях (*LDLR*^{-/-}) семейной гиперхолестеринемии у юкатанской миниатюрной свиньи (n=24) на фоне диеты с высоким содержанием холестерина: снижение общего холестерина и ХС ЛНП на 40% и 61% соответственно, размеров атеросклеротической бляшки в аорте на 58%, в коронарных сосудах на 40% у *LDLR*^{+/-} животных; уменьшение общего холестерина и ХС ЛНП на 27% и 29% соответственно, размеров атеросклеротической бляшки в аорте на 47% и в коронарных сосудах на 48% у *LDLR*^{-/-} свиней по сравнению с группой плацебо. На профиль экспрессии генов *SREBF2*, *SREBF1C*, *HMGCR*, *NPC1L1*, *APOB*, *CYP7A1*, *MTTP*, *ABCA1* БК не воздействовала (за исключением усиления транскрипции PCSK9 в гомозиготной группе, получавшей 120 мг/сут, но не 240 мг/сут). Количество мРНК *LDLR* (но не уровень его белкового продукта) было незначительно меньше в гетерозиготных группах БК по сравнению с плацебо. Данный вывод, плохо согласующийся с описанными выше результатами и имеющимися представлениями о механизме действия БК, исследователи прелиминарно объясняют длительностью воздействия препарата, индуцировавшего переход гепатоцита в «новое устойчивое состояние» метаболизма стеролов. БК не оказывала влияния на уровень триглицеридов, ХС ЛВП, глюкозы натощак, инсулина, печеночных липидов, а также общего билирубина, аланиновой трансаминазы, креатинина. Гибель

двух животных, по мнению исследователей, не была связана с эффектами БК (катетер-индуцированный инфекционный эндокардит у *LDLR*^{+/−} животного, получавшего 240 мг/сут, и осложнение при заборе крови у *LDLR*^{−/−} свиньи из группы плацебо) [38]. Описанные исследования финансировались компанией-разработчиком.

В случае успеха БК группа ингибиторов АЦЛ, вероятно, пополнится новыми представителями, о чем говорят результаты фармакофорного скрининга [39].

Перечисленные эффекты были объяснены конкурентным ингибированием АЦЛ и активацией АМФК [14]. В частности, была показана способность эфира БК – ETC-1002-КоА – модулировать активность рекомбинантной человеческой АЦЛ и гетеротримера АМФК $\alpha_1\beta_1\gamma_1$ в бесклеточной системе [40]. В дальнейшем было подтверждено, что для реализации подобного эффекта бемпедоевая кислота (являющаяся, таким образом, пролекарством) нуждается в «активации» микросомальной ацил-КоА-синтетазой длинноцепочечных ЖК 1 (very long-chain acyl-CoA synthetase-1, ACSVL1; иное название – белок-переносчик жирных кислот 2, fatty acid transport protein 2, FATP2) (см. рис. 1), относящейся к 27 семейству транспортеров растворенных веществ (Solute carrier 27, SLC27) и кодируемой геном *SLC27A2* (15q21.2, OMIM 603247). Данная изоформа не экспрессируется в скелетных миоцитах, что позволяет спекулятивно предполагать отсутствие у БК миотоксичности [14,40]. Данный тезис, впрочем, является дискуссионным, а сравнение со статинами затруднено, так как несравненно лучше изученный механизм миотоксичности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы все еще остается не вполне понятным. Вероятно, снижение биосинтеза холестерина играет в патогенезе осложнения как минимум не единственную роль, о чем говорят результаты экспериментов с «выключением» ГМГ-КоА-редуктазы или сквален-синтазы (при этом сохраняются все «вышележащие» метаболиты мевалоната) [10,41]. Среди других механизмов – недостаточная продукция мевалоната, фарнезилпирофосфата, геранилгеранилпирофосфата (см. рис. 1), с чем связаны гипофункция коэнзима Q, митохондриальная дисфункция, гистотоксическая гипоксия, аберрантное пренилирование белков, в том числе регуляторных (малых ГТФ-аз Ras, Rac 1, RhoA, RhoB, CDC42), угнетение трансляции протеинов, индукция апоптоза, мальадаптивной аутофагии. Смежные с данными, прочие механизмы обусловлены также гиперактивацией убиквитин-зависимой деградации белков, нарушением контроля внутриклеточной концентрации кальция и кальций-зависимой трансдукции сигнала, индукцией аутоиммунного ответа, например, выработкой антител против ГМГ-КоА-редуктазы (2-3 случая на 100 000 пациентов) скелетных мышц и сердца (с развитием

кардиомиопатии) [7,10,12,41-45]. За пределами настоящего обзора находятся обсуждение эффекта ноцебо и значения некомпетентного информирования пациентов о негативных последствиях приема статинов [46-48].

Вторая точка приложения БК в клетках грызунов – АМФК – представляет собой весьма привлекательную мишень фармакотерапии. Активируемый многообразными каноническими нуклеотид-зависимыми (снижение АТФ, рост концентрации АДФ и АМФ) и неканоническими (например, кальмодулиновыми киназами или сиртуин-1, деацетилирующим LKB1) путями, фермент регулирует колоссальное количество процессов (полноценный обзор см. в [49], [50]). Основным вектором его работы является обеспечение потребностей клеток (будь то работающий миоцит или получающий орексигенный сигнал нейрон гипоталамуса) в условиях энергодифицита [49,50]. С этой задачей, в частности, сопряжены торможение синтеза холестерина (путем фосфорилирования ГМГ-КоА-редуктазы; далее в скобках – некоторые прямые или опосредованные эффекторные мишени АМФК), ЖК (ацетил-КоА карбоксилаза 1 и SREBP1c), белка (mTOR1/p70S6K, eEF2K), подавление глюконеогенеза (HNF4, CRTCL2, деацетилазы гистонов класса IIa), усиление захвата глюкозы (GLUT4) и гликолиза (6-фосфофрукто-2-киназы/фруктоза-2,6-бисфосфатазы 2/3), изменение редокс-статуса (смещение равновесия между бета-окислением и синтезом ЖК, синтез супероксиддисмутазы), противовоспалительный эффект (сиртуин-1, FOXO, PGC1 α , NF- κ B), регуляция аутофагии и митофагии (ULK1, mTOR1, PGC1 α) и пр. [49]. Наиболее известный активатор АМФК – метформин (предположительно, подавляющий работу I митохондриального комплекса) – обладает многочисленными плейотропными эффектами: кардиопротекторным, противовоспалительным, геропротекторным, благоприятным влиянием на энтероциты, микробиом, функционирование оси кишечник – мозг – печень и пр. [52-54].

Однако индуцируемая БК активация бета-1 (но не бета-2) АМФК, имеющая место в клетках грызунов, по-видимому, не характерна для человеческих гепатоцитов (располагающих преимущественно бета-2 изоформой) [21,40]. В работах, которые использовали новую модель мышей, объединяющую гомозиготную утрату *APOE* и *PRKAB1* (кодирует бета-1 субъединицу АМФК), было показано, что «липидные» эффекты БК сохраняются вне зависимости от функциональной активности АМФК [40].

Заключение

Таким образом, механизм действия БК в человеческой клетке, не известный на момент написания данной работы, вероятно, связан с конкурентным ин-

гибированием АТФ-цитрат-лиазы сложным тиоэфиром ETC-1002-КоА, что способствует снижению синтеза холестерина и усилению клиренса ЛНП вследствие экстернализации ЛНП рецепторов (последнее, возможно, длится в течение непродолжительного времени до перехода гепатоцита на новый функциональный уровень метаболизма стеролов). БК является пролекарством и требует внутриклеточной активации ферментом ACSVL1, отсутствующим в скелетных миоцитах.

Весьма интересно узнать, сохраняют ли ингибиторы АЦЛ побочные/плейотропные эффекты статинов, связанные с угнетением продукции мевалоната, фарнезилпирофосфата, геранилгеранилпирофосфата, пре-

нилирования протеинов и т.д. Спекулятивно можно предполагать у БК также эффекты, связанные с модификациями генов и белков-регуляторов метаболизма, апоптоза, митогенеза, воспаления, фиброза (LXR, NF-κB, STAT, PGC1α, TNF, NOS2) и др.

Ответы на данные вопросы и, что важнее, информацию о влиянии БК на долгосрочные прогнозы позволят получить дальнейшие качественные исследования и постмаркетинговое наблюдение.

Отношения и Деятельность: нет.
Relationships and Activities: none.

References / Литература

- Boytsov SA, Shalnova SA, Deev AD. The epidemiological situation as a factor determining the strategy for reducing mortality in the Russian Federation. *Ter Arkhiv*. 2020;92(1):4-9 (In Russ.) [Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации. *Терапевтический Архив*. 2020;92(1):4-9]. DOI:10.26442/00403660.2020.01.000510.
- Hegele RA, Tsimikas S. Lipid-Lowering Agents. *Circ Res*. 2019;124(3):386-404. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.118.313171.
- Diagnosics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020;1(38):7-42 (In Russ.) [Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии* 2020;1(38):7-42]. DOI:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
- Afanasyeva OI, Ezhov MV, Pokrovsky SN. Antisense oligonucleotides and therapeutical monoclonal antibodies as a basement for novel biological lipidlowering drugs. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(8):99-109 (In Russ.) [Афанасьева О.И., Ежов М.В., Покровский С.Н. Антисмысловые олигонуклеотиды и терапевтические моноклональные антитела - как основа для создания новых поколений биологических липидснижающих препаратов. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(8):99-109]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-8-99-109.
- Newman CB, Preiss D, Tobert JA, et al. Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(2):e38-e81. DOI:10.1161/ATV.0000000000000073.
- Preiss D, Seshasai SRK, Welsh P, et al. Risk of Incident Diabetes With Intensive-Dose Compared With Moderate-Dose Statin Therapy: A Meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(24):2556-64. DOI:10.1001/jama.2011.860.
- Drapkina OM, Chernova EM. Myopathy as a side effect of statin therapy: mechanisms of development and prospects for treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(1):96-101 (In Russ.) [Драпкина О.М., Чернова Е.М. Миопатия как побочный эффект терапии статинами: механизмы развития и перспективы лечения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(1):96-101]. DOI:10.20996/1819-6446-2015-11-1-96-101.
- Goldacre B. Meta-analysis of side effects of statins shows need for trial transparency. *BMJ*. 2014;348:g2940. DOI:10.1136/bmj.g2940.
- Boutibir J, Sanvee GM, Panajatovic MV, et al. Mechanisms of statin-associated skeletal muscle-associated symptoms. *Pharmacol Res*. 2020;154:104201. DOI:10.1016/j.phrs.2019.03.010.
- Sahebkar A, Cicero AF, Di Giosia P, et al. Pathophysiological mechanisms of statin-associated myopathies: possible role of the ubiquitin-proteasome system. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11(5):1177-86. DOI:10.1002/jcsm.12579.
- Guan ZW, Wu KR, Li R, et al. Pharmacogenetics of statins treatment: Efficacy and safety. *J Clin Pharm Ther*. 2019;44(6):858-67. DOI:10.1111/jcpt.13025.
- Nikolic D, Banach M, Chianetta R, et al. An overview of statin-induced myopathy and perspectives for the future. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(5):601-15. DOI:10.1080/14740338.2020.1747431.
- Arytunov GP, Boytsov SA, Voevoda MI, et al. Correction of hypertriglyceridemia in order to reduce the residual risk in atherosclerosis-related diseases. *Expert Council Opinion*. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(9):44-51 (In Russ.) [Арытуннов Г.П., Бойцов С.А., Воевода М.И., и др. Коррекция гипертриглицеридемии с целью снижения остаточного риска при заболеваниях, вызванных атеросклерозом. Заключение Совета экспертов. *Российский Кардиологический Журнал*. 2019;24(9):44-51]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-9-44-51.
- Pinkosky SL, Groot PH, Lalwani ND, Steinberg GR. Targeting ATP-Citrate Lyase in Hyperlipidemia and Metabolic Disorders. *Trends Mol Med*. 2017;23(11):1047-63. DOI:10.1016/j.molmed.2017.09.001.
- Cicero AF, Fogacci F, Hernandez AV, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid for the treatment of hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2020;17(7):e1003121. DOI:10.1371/journal.pmed.1003121.
- Di Minno A, Lupoli R, Calcaterra L, et al. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(15):e016262. DOI:10.1161/JAHA.119.016262.
- Bays HE, Banach M, Catapano AL, et al. Bempedoic acid safety analysis: Pooled data from four phase 3 clinical trials. *J Clin Lipidol*. 2020;14(5):649-59.e6. DOI:10.1016/j.jacl.2020.08.009.
- Banach M, Duell PB, Gotto AM, et al. Association of Bempedoic Acid Administration With Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients With Hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol*. 2020;5(10):1124-35. DOI:10.1001/jamacardio.2020.2314.
- Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2019;380(11):1022-32. DOI:10.1056/NEJMoa1803917.
- Icard P, Wu Z, Fournel L, et al. ATP citrate lyase: A central metabolic enzyme in cancer. *Cancer Lett*. 2020;471:125-34. DOI:10.1016/j.canlet.2019.12.010.
- Burke AC, Huff MW. ATP-citrate lyase: genetics, molecular biology and therapeutic target for dyslipidemia. *Curr Opin Lipidol*. 2017;28(2):193-200. DOI:10.1097/MOL.0000000000000390.
- Montesdeoca N, López M, Ariza X, et al. Inhibitors of lipogenic enzymes as a potential therapy against cancer. *FASEB J*. 2020;34(9):11355-81. DOI:10.1096/fj.202000705R.
- Prentki M, Corkey BE, Madiraju SM. Lipid-associated metabolic signaling networks in pancreatic beta cell function. *Diabetologia*. 2020;63(1):10-20. DOI:10.1007/s00125-019-04976-w.
- Xu J, Yin L, Xu Y, et al. Hepatic carboxylesterase 1 is induced by glucose and regulates postprandial glucose levels. *PLoS One*. 2014;9(10):e109663. DOI:10.1371/journal.pone.0109663.
- MacDonald MJ, Longacre MJ, Langberg EC, et al. Decreased levels of metabolic enzymes in pancreatic islets of patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(6):1087-91. DOI:10.1007/s00125-009-1319-6.
- Brault M, Ray J, Gomez YH, et al. Statin treatment and new-onset diabetes: a review of proposed mechanisms. *Metabolism*. 2014;63(6):735-45. DOI:10.1016/j.metabol.2014.02.014.
- Masson W, Lobo M, Lavallo-Cobo A, et al. Effect of bempedoic acid on new onset or worsening diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;168:108369. DOI:10.1016/j.diabres.2020.108369.
- Wang Q, Jiang L, Wang J, et al. Abrogation of hepatic ATP-citrate lyase protects against fatty liver and ameliorates hyperglycemia in leptin receptor-deficient mice. *Hepatology*. 2009;49(4):1166-75. DOI:10.1002/hep.22774.
- ATP Citrate Lyase; ACLY. [cited by March 06, 2021]. Available from: <https://www.omim.org/entry/108728>.
- Lee YH, Song GG. Genome-wide pathway analysis in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurosci*. 2014;35(8):1189-96. DOI:10.1007/s10072-014-1671-2.
- Wang Q, Li S, Jiang L, et al. Deficiency in hepatic ATP-citrate lyase affects VLDL-triglyceride mobilization and liver fatty acid composition in mice. *J Lipid Res*. 2010;51(9):2516-26. DOI:10.1194/jlr.M003335.
- Ference BA, Ray KK, Catapano AL, et al. Mendelian Randomization Study of ACLY and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(11):1033-42. DOI:10.1056/NEJMoa1806747.
- Hólm H, Sulem P, Helgadóttir A, et al. Mendelian Randomization Study of ACLY and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(7):e50. DOI:10.1056/NEJMc1908496.
- Watson JA, Fang M, Lowenstein JM. Tricarballoylate and hydroxycitrate: substrate and inhibitor of ATP-citrate oxaloacetate lyase. *Arch Biochem Biophys*. 1969;135(1):209-17. DOI:10.1016/0003-9861(69)90532-3.
- Cramer CT, Goetz B, Hopson KL, et al. Effects of a novel dual lipid synthesis inhibitor and its potential utility in treating dyslipidemia and metabolic syndrome. *J Lipid Res*. 2004;45(7):1289-301. DOI:10.1194/jlr.M400018-JLR200.
- Okopień B, Bułdak Ł, Boldys A. Current and future trends in the lipid lowering therapy. *Pharmacol Rep*. 2016;68(4):737-47. DOI:10.1016/j.pharep.2016.03.016.
- Filippov S, Pinkosky SL, Lister RJ, et al. ETC-1002 regulates immune response, leukocyte homing, and adipose tissue inflammation via LKB1-dependent activation of macrophage AMPK. *J Lipid Res*. 2013;54(8):2095-108. DOI:10.1194/jlr.M035212.
- Burke AC, Telford DE, Sutherland BG, et al. Bempedoic Acid Lowers Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Attenuates Atherosclerosis in Low-Density Lipoprotein Receptor-Deficient (LDLR^{-/-}) and LDLR^{-/-} Yucatan Miniature Pigs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(5):1178-90. DOI:10.1161/ATVBAHA.117.310676.

39. Jha V, Galati S, Volpi V, et al. Discovery of a new ATP-citrate lyase (ACLY) inhibitor identified by a pharmacophore-based virtual screening study. *J Biomol Struct Dyn*. 2021;39(11):3996-4004. DOI:10.1080/07391102.2020.1773314.
40. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun*. 2016;7:13457. DOI:10.1038/ncomms13457.
41. Bitzur R, Cohen H, Kamari Y, Harats D. Intolerance to Statins: Mechanisms and Management. *Diabetes Care*. 2013;36(Suppl 2):S325-S330. DOI:10.2337/dcS13-2038.
42. Drapkina OM, Chernova EM, Korneeva ON. Statins and myopathy: molecular mechanisms. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;8(3):469-73 (In Russ.) [Драпкина О.М., Чернова Е.М., Корнеева О.Н. Статины и миопатия: молекулярные механизмы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2012;8(3):469-73]. DOI:10.20996/1819-6446-2012-8-3-469-473.
43. Arefieva TI, Filatova AY, Potekhina AV, Shchinova AM. Immunotropic Effects and Proposed Mechanism of Action for 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A Reductase Inhibitors (Statins). *Biochemistry*. 2018;83(8):1111-29 (In Russ.) [Арефьева Т.И., Филатова А.Ю., Потехина А.В., Щинова А.М. Иммунотропные эффекты и предполагаемые механизмы действия ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы (статинов). *Биохимия*. 2018;83(8):1111-29]. DOI:10.1134/S0006297918080023.
44. Pitlick M, Ernste F. Anti-HMGR myopathy presenting with acute systolic heart failure. *BMJ Case Rep*. 2019;12(5):e230213. DOI:10.1136/bcr-2019-230213.
45. Skibitskiy VV, Prasolova SA, Fendrikova AV. Comparative efficiency of rozuvastatin administration in patients with heart failure and with preserved and diminished left ventricular ejection fraction. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2011;(6):138-43 (In Russ.) [Скибицкий В.В., Прасолова С.А., Фендрикова А.В. Сравнительная эффективность использования розувастатина у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка. *Кубанский Научный Медицинский Вестник*. 2011;(6):138-43].
46. Matthews A, Herrett E, Gasparrini A, et al. Impact of statin related media coverage on use of statins: interrupted time series analysis with UK primary care data. *BMJ*. 2016;353:i3283. DOI:10.1136/bmj.i3283.
47. Nelson AJ, Puri R, Nissen SE. Statins in a Distorted Mirror of Media. *Curr Atheroscler Rep*. 2020;22(8):37. DOI:10.1007/s11883-020-00853-9.
48. Penson PE, Mancini GJ, Toth PP, et al. Introducing the 'Drucebo' effect in statin therapy: a systematic review of studies comparing reported rates of statin-associated muscle symptoms, under blinded and open-label conditions. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(6):1023-33. DOI:10.1002/jcsm.12344.
49. Jeon SM. Regulation and function of AMPK in physiology and diseases. *Exp Mol Med*. 2016;48(7):e245. DOI:10.1038/emm.2016.81.
50. Day EA, Ford RJ, Steinberg GR. AMPK as a Therapeutic Target for Treating Metabolic Diseases. *Trends Endocrinol Metab*. 2017;28(8):545-60. DOI:10.1016/j.tem.2017.05.004.
51. López M, Nogueiras R, Tena-Sempere M, Dieguez C. Hypothalamic AMPK: a canonical regulator of whole-body energy balance. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(7):421-32. DOI:10.1038/nrendo.2016.67.
52. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017;60(9):1577-85. DOI:10.1007/s00125-017-4342-z.
53. Piskovatska V, Stefanyshyn N, Storey KB, et al. Metformin as a geroprotector: experimental and clinical evidence. *Biogerontology*. 2019;20(1):33-48. DOI:10.1007/s10522-018-9773-5.
54. Ruyatkina LA, Ruyatkin DS. Multidimensional effects of metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(3):210-9 (In Russ.) [Руйаткина Л.А., Руйаткин Д.С. Многоплановые эффекты метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный Диабет*. 2017;20(3):210-9]. DOI:10.14341/DM2003458-64.

Сведения об Авторах / About the Authors

Петросян Альбина Сергеевна [Albina S. Petrosyan]

ORCID 0000-0002-9194-1302

Рудь Руслан Сергеевич [Ruslan S. Rud']

eLibrary SPIN 3324-0277, ORCID 0000-0001-8546-3634

Поляков Павел Павлович [Pavel P. Polyakov]

eLibrary SPIN 9349-9545, ORCID 0000-0002-9532-0626

Каде Азамат Халидович [Azamat Kh. Kade]

eLibrary SPIN 1415-7612, ORCID 0000-0002-0694-9984

Занин Сергей Александрович [Sergey A. Zanin]

eLibrary SPIN 7233-6883, ORCID 0000-0002-5667-0623