

Механизм действия инклизирана

Image



Механизм действия инклизирана

Инклизиран является представителем инновационного класса гиполипидемических препаратов — его действие основано на высокоспецифичном посттранскрипционном сайленсинге гена, кодирующего синтез фермента, определяющего утилизацию липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) клетками печени^{1,2}.

Инклизиран представляет собой синтетическую малую интерферирующую РНК (миРНК), конъюгированную «трехантенным» N-ацетилгалактозамин (GalNAc)³⁻⁶, обеспечивающим таргетную доставку в печень. Кроме этого, препарат содержит 2'-фтор и 2'-О-метил модификации для повышения стабильности соединения. Фосфодиэфирные связи в скелете заменены фосфотиоатами для защиты молекулы от расщепления экзонуклеазами печени (рисунок 1).

Основные характеристики:

Image



Малая интерферирующая РНК для снижения уровня холестерина.

Image



Подкожная инъекция **два раза в год**.

Image



Благоприятный доклинический **фармакокинетический и токсикокинетический**

профиль.

Image



На сегодняшний день находится в фазе клинических исследований в рамках программы исследований **ORION**⁷.

Image



Рисунок 1 — Строение инклизирана

Механизм действия инклизирана

Мишень инклизирана — пропротеин-конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (*PCSK9*). Этот фермент в основном присутствует в печени, связывается с рецептором холестерина ЛПНП и разрушает его. *PCSK9* препятствует распознаванию клеткой холестерина ЛПНП и его метаболизму.

Инклизиран задействует естественный механизм РНК-интерференции для расщепления матричной РНК (мРНК) *PCSK9* и предотвращения ее трансляции в белковую молекулу. В отличие от молекул, подавляющих активность уже циркулирующей *PCSK9*, инклизиран подавляет ее синтез.

Конъюгирование с GalNAc способствует быстрому захвату инклизирана гепатоцитами посредством асиалогликопротеинового рецептора (ASGPR) — рисунок 2^{1,5}.

Image

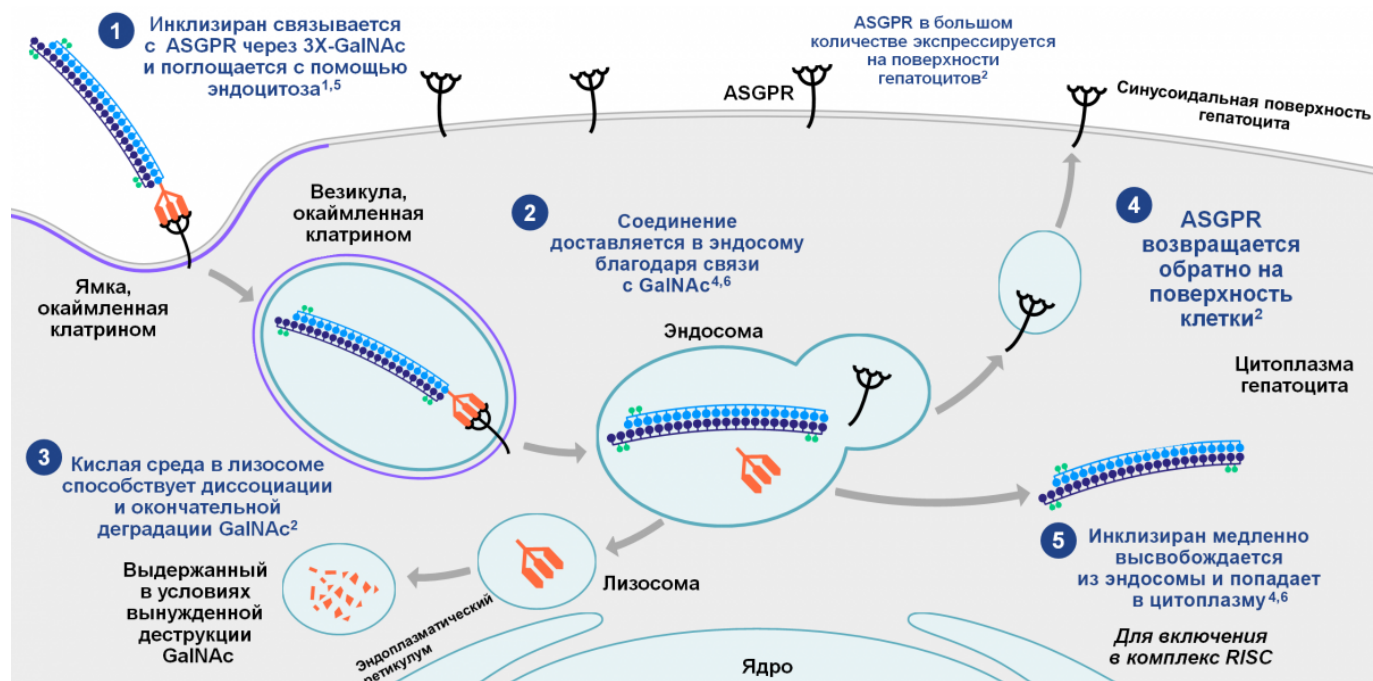


Рисунок 2 — Механизм действия инклизирана

В составе инклизирана миРНК конъюгирована с углеводородом N-ацетилгалактозамином — аминоксахарным производным галактозы, стабилизирующим, усиливающим и продлевающим терапевтическую химию миРНК. Кроме того, N-ацетилгалактозамин обладает высоким сродством к асиалогликопротеиновым рецепторам гепатоцитов, что обеспечивает избирательное поступление препарата в клетки печени. После эндоцитоза N-ацетилгалактозаминовый остаток отщепляется от активной молекулы в цитоплазматической эндосоме клетки, а миРНК инклизирана в чистом виде остается в цитоплазме, где и связывается с мРНК *PCSK9*. Инклизиран встраивается в РНК-индуцируемый комплекс (RISC) и направляет его для разрезания целевой мРНК, предотвращая синтез белка (рисунок 3).

Image



* Нуклеотиды возвращаются в депо печени или выводятся с желчью.

Рисунок 3 — Механизм действия инклизирана

Метаболизм инклизирана

Нуклеотиды подвергаются медленной деградации экзонуклеазами печени. GalNAc на 3'-конце защищает сопровождающую цепь от деградации.

В конечном счете утрата GalNAc и линкеров в эндосоме приводит к атаке экзонуклеаз с 3'-конца. Наблюдается медленная постоянная утрата нуклеотидов с 3'- и 5'-концов направляющей цепи (рисунок 4)³.

Image

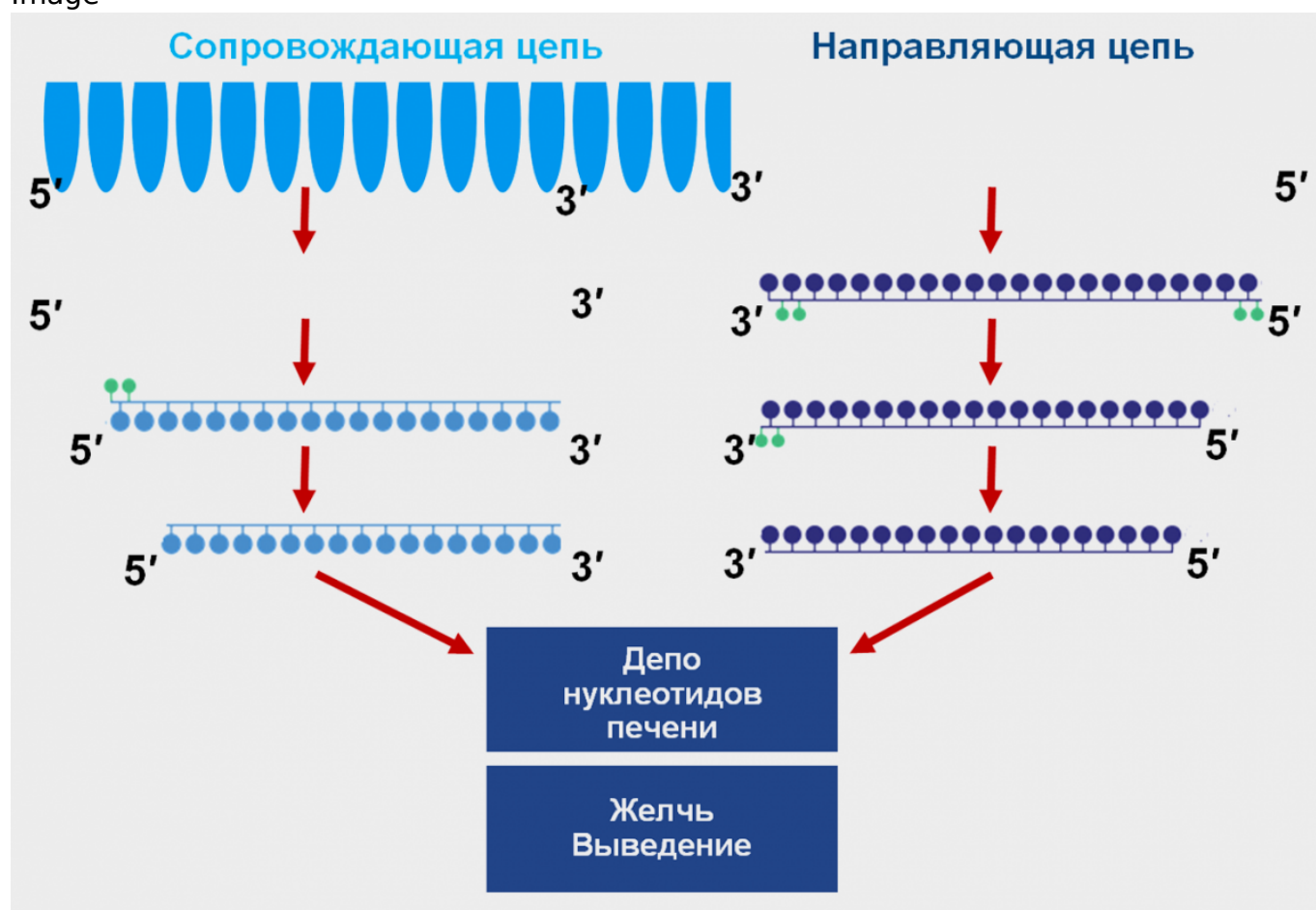


Рисунок 4 — Метаболизм инклизирана

Способ применения

Режим дозирования и способ применения инклизирана представлены на рисунке 5.

Image

Инъекция^{3,7}

1,5 мл раствора на 1 шприц:

- 300 мг натриевой соли инклизирана.
- Вода в качестве разбавителя.
- Натрия гидроксид и ортофосфорная кислота.
- Хранится при комнатной температуре.

Image

Режим дозирования^{3,7}



Image

Разработка³



Исследуется в рамках **программы исследований ORION⁷** для оценки эффективности, безопасности и переносимости.

Image

Введение^{3,7}

Подкожная
инъекция в живот
медицинскими
работниками.

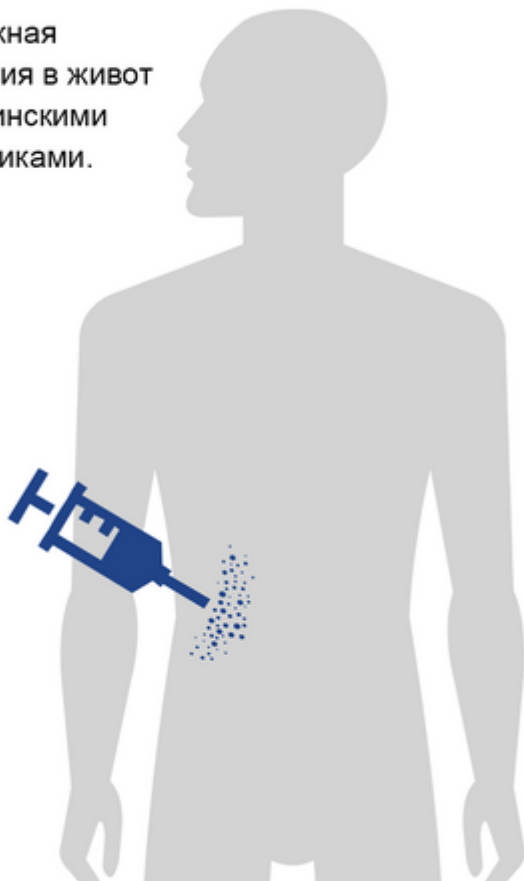


Рисунок 5 — Дозы и способ применения инклизирана

Фармакокинетические свойства

Image



Плазма крови

- Инклизиран выявляется в плазме крови примерно через 0,5 часа после введения, период полувыведения около 7,5 часов³.
- Максимальные концентрации в плазме выявляются примерно через 4 часа после введения и держатся на этом уровне примерно до 12 часов после введения^{3,7}.
- Концентрации в плазме крови быстро снижаются в течение 24 часов в связи с распределением препарата в ткани печени* и в связи с почечным клиренсом³.
- Инклизиран обнаруживается в плазме крови в интервале 24–48 часов после введения независимо от состояния функции почек³.

* Нуклеотиды возвращаются в депо печени или выводятся с желчью.

Image



Печень

- Таргетная доставка инклизирана в печень посредством захвата ASGPR в течение 8 часов после введения³.
- В гепатоцитах инклизиран предотвращает трансляцию мРНК *PCSK9* посредством РНК-интерференции³.
- Сопровождающая и направляющие цепи инклизирана подвергаются медленной деградации экзонуклеазами³.
- Не оказывает эффекта на основные изоформы цитохрома Р450 (CYP450) или молекулы-транспортеры, и, следовательно, ожидается, что препарат не будет вызывать лекарственных взаимодействий, и на него не будут влиять ингибиторы или индукторы ферментов CYP450 или транспортеры^{3,7}.

Image



Почки

- Почки — главный орган элиминации инклизирана³.
- Концентрации инклизирана также обнаруживаются в почках, но они в 2-5 раз ниже, чем в печени³.
- 16% инклизирана выводится через почки, и его конечный период полувыведения около 9 часов⁷.

Оценка безопасности

К концу 2019 года завершились три исследования III фазы с одинаковым дизайном, но разным контингентом⁷:

- ORION-9 — пациенты с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией;
- ORION-10 — больные с заболеваниями, обусловленными атеросклерозом;
- ORION-11 — пациенты с состояниями, которые по риску ССО приравниваются к сердечно-сосудистым.

Прочие критерии включения были одинаковыми: уровень ЛПНП более 70 мг/дл, несмотря на максимально переносимую дозу статинов или на фоне непереносимости

статинов.

На научной сессии ACC 2020 года были доложены результаты объединенного анализа всех трех исследований⁷. Анализ показал, что к 510 дню терапии уровень ЛПНП в группе инклизирана снизился на 51%, в группе плацебо увеличился на 4% ($p < 0,0001$). На фоне лечения инклизираном не было зарегистрировано увеличения частоты серьезных побочных эффектов, в том числе — со стороны мышц, почек и печени.

Заранее запланированный предварительный («разведочный», exploratory) анализ частоты сердечно-сосудистых осложнений показал, что в группе инклизирана она была ниже (7,1% vs 9,4%).

В настоящее время начат набор в исследование III фазы, в котором первичной конечной точкой будет являться частота сердечно-сосудистых осложнений. Завершение исследования ожидается к 2024 году.

Основные параметры профиля безопасности:

- Не ожидаются лекарственные взаимодействия³.
- Совместное применение с аторвастатином не было связано с увеличением токсичности^{*1}.
- Отсутствуют дозолимитирующие токсические эффекты^{*7}.
- Не является генотоксичным или канцерогенным^{*3,7}.
- Ненаправленные действия не наблюдались^{*3}.
- Не оказывает влияния на фертильность или эмбриональное развитие^{*3}.
- Не требуется коррекция дозы для пациентов с нарушениями функций печени и почек⁷.
- Нежелательные явления в сравнении с плацебо — клинически значимые реакции в месте инъекции включали боль, эритему и сыпь примерно у 5% участников¹.

* Испытание проводилось *in vitro* или с применением животных моделей.

Список литературы

1. Wang N. et al. Circ Res. 2017;120:1063-1065; 2. Fitzgerald K. et al. N Engl J Med. 2017;376:41-51.
2. Неопубликованные данные. Инклизиран. Брошюра исследователя. «Новартис Фармасьютиклз Корпорейшн», 2018 г.
3. Khorova A. et al. N Engl J Med. 2017;376:4-7.
4. Springer A.D. et al. Nucleic Acid Ther. 2018;28:109-118.
5. Tsouka A.N. et al. Curr Pharm Des. 2018;24:3622-3633.
6. Неопубликованные данные. Инклизиран. Базовая информация о препарате. «Новартис Фармасьютиклз Корпорейшн», 2020 г.
7. URL:
<https://cardioweb.ru/news/item/2115-inkliziran-snizhaet-lpnp-vdvoe-u-patsientov-vsekh-osnovnykh-kategorij-nuzhdayushchikhsya-v-gipolipidemicheskoy-terapii-ob-edinennyj-analiz-rezultatov-issledovanij-orion-9-orion-10-orion-11> (актуализация на 5.12.2020 год).

Source URL:

<https://www.pro.novartis.com/ru-ru/therapeutical-areas/cardiology/mehanizm-deystviya-inkl-izirana>