

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<sup>1,2</sup>.

Инклизиран представляет собой синтетическую малую интерферирующую РНК (миРНК), конъюгированную «трехантенным» N-ацетилгалактозамином (GalNAc)<sup>3-6</sup>, обеспечивающим таргетную доставку в печень. Кроме этого, препарат содержит 2'-фтор и 2'-O-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**.

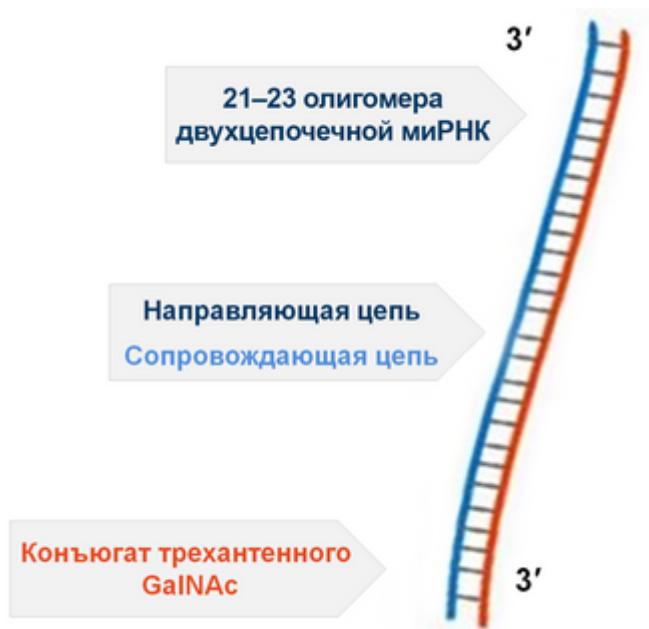
Image

Благоприятный доклинический **фармакокинетический и токсикокинетический** профиль.

Image

На сегодняшний день находится в фазе клинических исследований в рамках **программы исследований ORION<sup>7</sup>**.

Image



**Рисунок 1** — Строение инклизирана

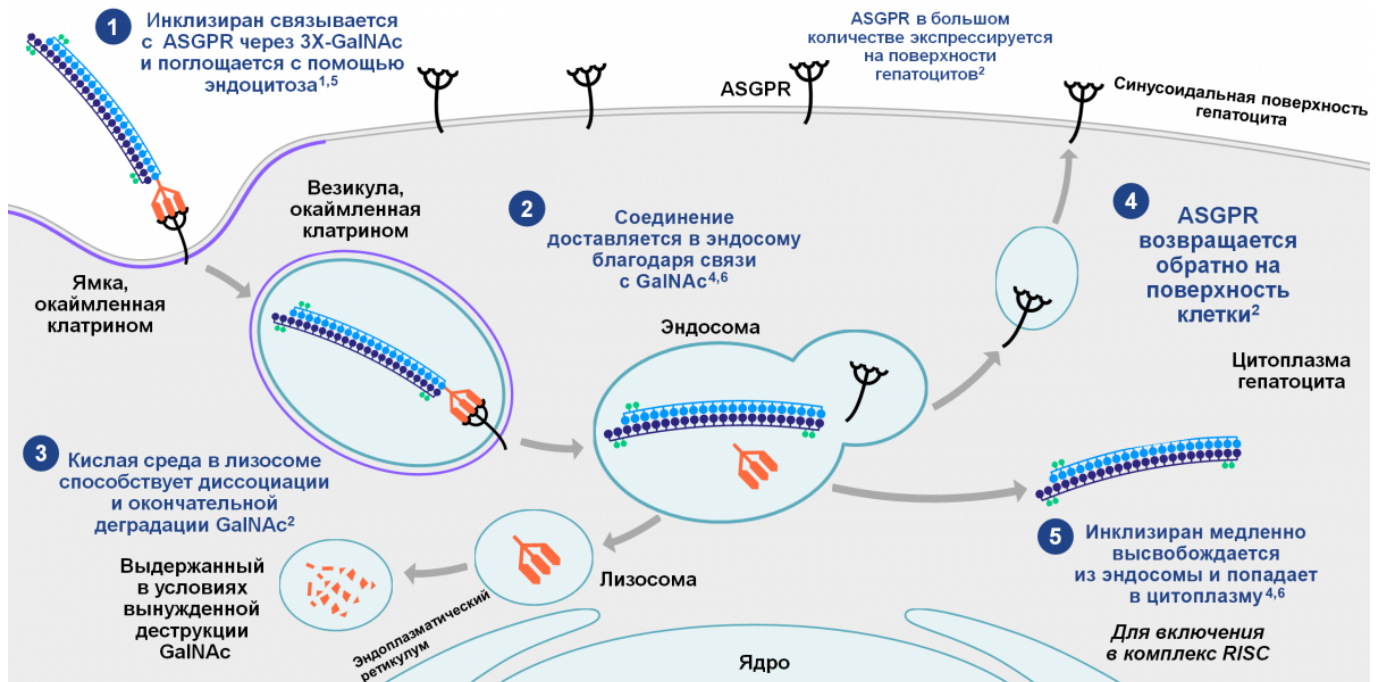
### Механизм действия инклизирана

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<sup>1,5</sup>.

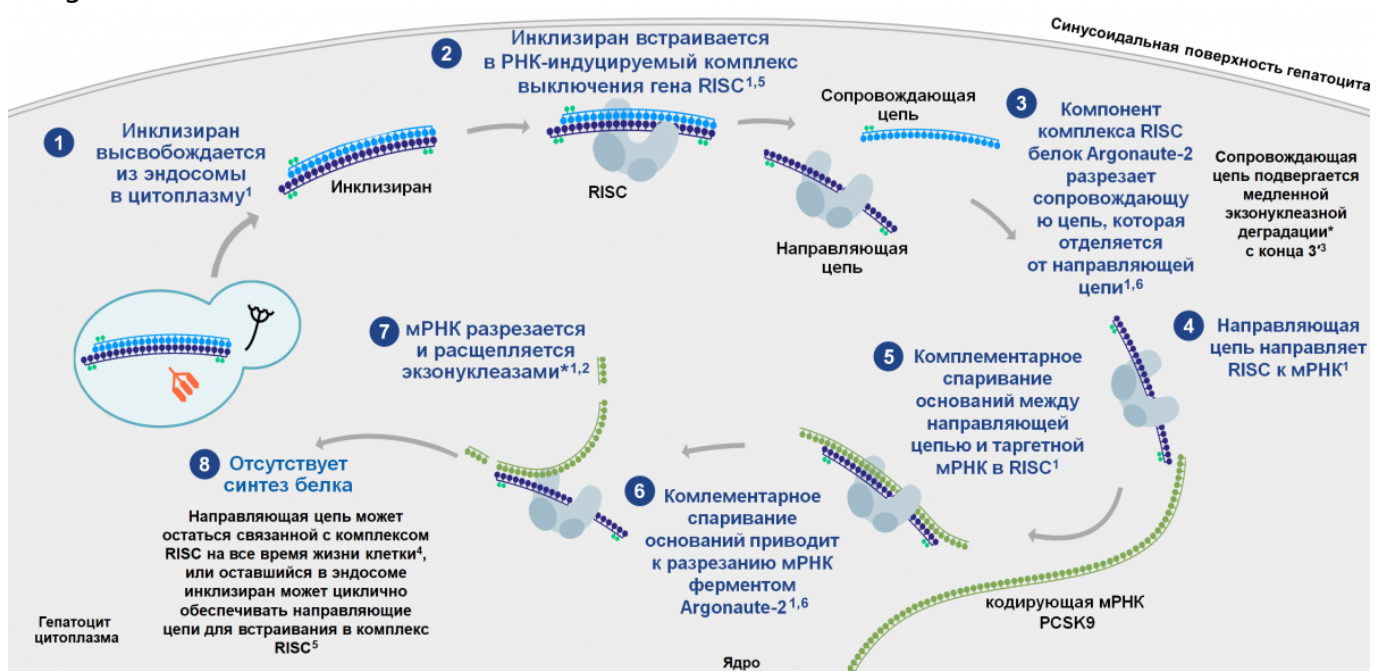
Image



**Рисунок 2** — Механизм действия инклизирана

В составе инклизирана миРНК конъюгирована с углеводородом N-ацетилгалактозамин — 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.

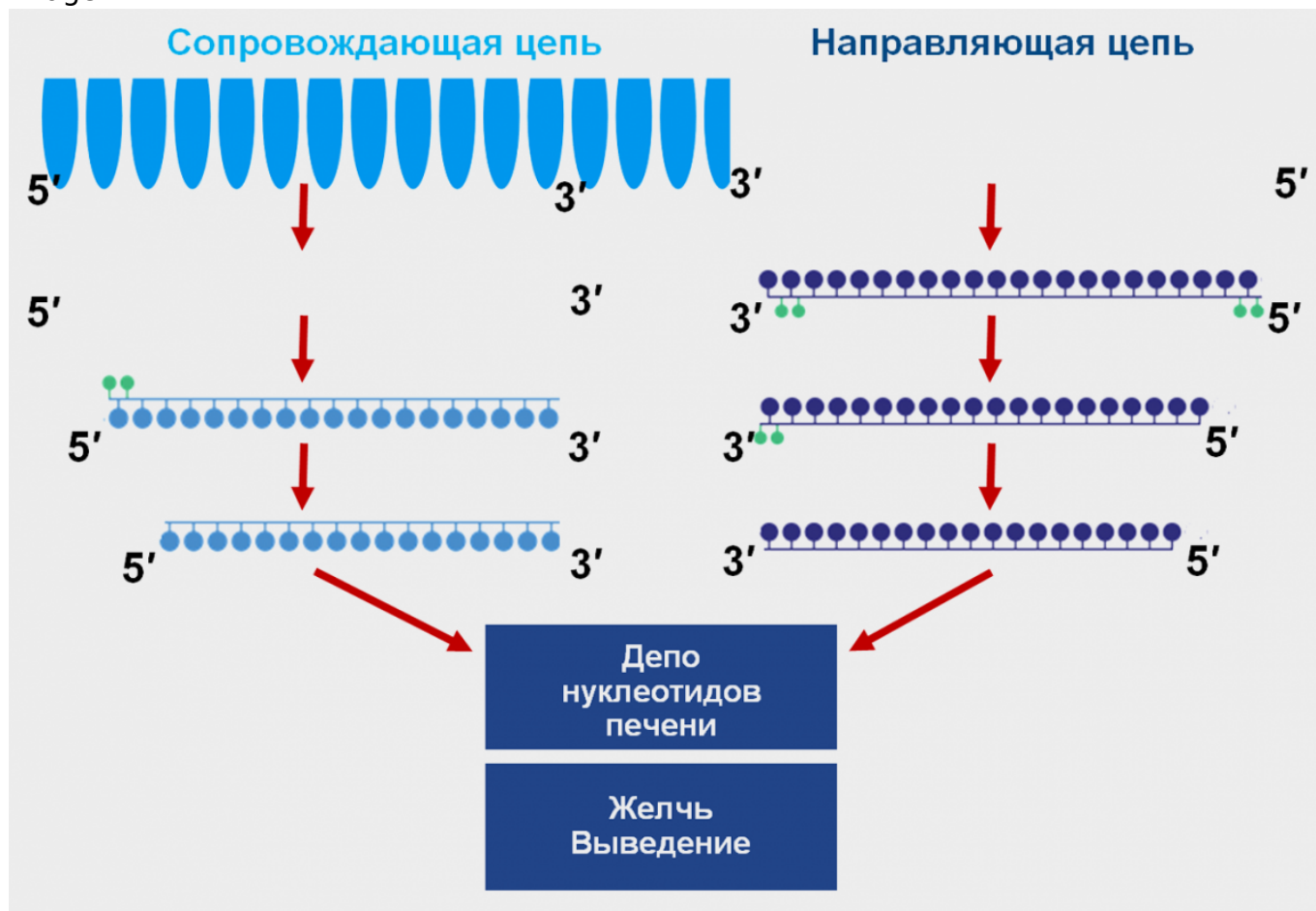
**Рисунок 3** — Механизм действия инклизирана

### 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)<sup>3</sup>.

Image



**Рисунок 4** — Метаболизм инклизирана

### Способ применения

Режим дозирования и способ применения инклизирана представлены на рисунке 5.

Image

Image

Image

Image

**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 часов<sup>3</sup>.
- Максимальные концентрации в плазме выявляются примерно через 4 часа после введения и держатся на этом уровне примерно до 12 часов после введения<sup>3,7</sup>.
- Концентрации в плазме крови быстро снижаются в течение 24 часов в связи с распределением препарата в ткани печени\* и в связи с почечным клиренсом<sup>3</sup>.
- Инклизиран обнаруживается в плазме крови в интервале 24–48 часов после введения независимо от состояния функции почек<sup>3</sup>.

\* Нуклеотиды возвращаются в депо печени или выводятся с желчью.

Image

### Печень

- Таргетная доставка инклизирана в печень посредством захвата ASGPR в течение 8 часов после введения<sup>3</sup>.
- В гепатоцитах инклизиран предотвращает трансляцию мРНК *PCSK9* посредством РНК-интерференции<sup>3</sup>.
- Сопровождающая и направляющие цепи инклизирана подвергаются медленной деградации экзонуклеазами<sup>3</sup>.
- Не оказывает эффекта на основные изоформы цитохрома P450 (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<sup>3,7</sup>.

Image

### Почки

- Почки — главный орган элиминации инклизирана<sup>3</sup>.
- Концентрации инклизирана также обнаруживаются в почках, но они в 2–5 раз ниже, чем в печени<sup>3</sup>.
- 16% инклизирана выводится через почки, и его конечный период полувыведения около 9 часов<sup>7</sup>.

## Оценка безопасности

К концу 2019 года завершились три исследования III фазы с одинаковым дизайном, но разным контингентом<sup>7</sup>:

- 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 исследований<sup>7</sup>. 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 взаимодействия<sup>3</sup>.
- Совместное применение с аторвастатином не было связано с увеличением токсичности\*<sup>1</sup>.
- Отсутствуют дозозимитирующие токсические эффекты\*<sup>7</sup>.
- Не является генотоксичным или канцерогенным\*<sup>3,7</sup>.
- Ненаправленные действия не наблюдались\*<sup>3</sup>.
- Не оказывает влияния на фертильность или эмбриональное развитие\*<sup>3</sup>.
- Не требуется коррекция дозы для пациентов с нарушениями функций печени и почек<sup>7</sup>.
- Нежелательные явления в сравнении с плацебо — клинически значимые реакции в месте инъекции включали боль, эритему и сыпь примерно у 5% участников<sup>1</sup>.

\* 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-vsek-h-osnovnykh-kategorij-nuzhdayushchikhsya-v-gipolipidemicheskoy-terapii-ob-edinennyj-analiz-rezultatov-issledovanij-orion-9-orion-10-orion-11> (актуализация на 5.12.2020 год).

---

## Теги

- Кардиология

---

## Source URL:

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