

PCSK9: НОВЫЕ ПОБЕДЫ И ГОРИЗОНТЫ

М.О. Смолина, К.С. Бенимецкая, Ю.И. Рагино, М.И. Воевода

*НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

В обзоре представлены последние данные мировой научной литературы о клинических исследованиях, посвященных ингибиторам пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9). Представлены результаты важнейших завершенных клинических исследований и анонсы перспективных клинических исследований, завершение которых ожидается в ближайшее время. Освещено место ингибиторов PCSK9 в современных рекомендациях Европейского и Российского кардиологических обществ. Приведены результаты исследований эффективности и безопасности ингибиторов PCSK9 у отдельных групп пациентов (семейная гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия). Дан обзор исследований, направленных на поиск новых механизмов ингибирования PCSK9, открывающих новые горизонты в лечении пациентов с дислипидемией.

Ключевые слова: ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9 типа, PCSK9, гиперхолестеринемия, семейная гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, алирокумаб, эволокумаб.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека	ХС ЛПНП	– холестерин липопротеинов низкой плотности
ДИ	– доверительный интервал	АpoB	– апопротеин В
ИБС	– ишемическая болезнь сердца	ASO	– антисенсорные олигонуклетиды
ИМ	– инфаркт миокарда	MACE	– (major adverse cardiovascular events) нежелательные сердечно-сосудистые события
Лп(а)	– липопротеин «а» малое	mRNA	– малая интерферирующая РНК
ЛПОНП	– липопротеины очень низкой плотности	PCSK9	– пропротеинконвертаза субтилизин/кексин 9 типа
ЛПНП	– липопротеины низкой плотности	PPAR	– (peroxisome proliferator-activated receptors) рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами
ОКС	– острый коронарный синдром	siRNA	– короткие интерферирующие РНК
ОР	– отношение рисков		
РНК	– рибонуклеиновая кислота		
СГХС	– семейная гиперхолестеринемия		
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания		
ТГ	– триглицериды		

В настоящее время прямая зависимость между уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) убедительно доказана

[1]. Использование статинов позволило беспрецедентно снизить риск и смертность от ССЗ: появление данной группы препаратов следует рассматривать как одно из основных достижений

Смолина Мария Олеговна – ординатор 2-го года по специальности «Кардиология» лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних болезней и лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: mary_mosk@mail.ru

Бенимецкая Ксения Сергеевна – младший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, e-mail: astramedicina@mail.ru

Рагино Юлия Игоревна – д-р мед. наук, проф., член-кор. РАН, зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, e-mail: ragino@mail.ru

Воевода Михаил Иванович – д-р мед. наук, проф., академик РАН, директор, e-mail: mvovoda@ya.ru

современной медицины. Однако значительное число пациентов не в состоянии достичь целевых уровней липидов крови, даже несмотря на высокоинтенсивную статинотерапию. Кроме того, имеет место непереносимость высоких доз статинов у определенного числа пациентов [2].

Открытие роли пропротеинконвертазы субтилизин/кексин-9 типа (proproteinconvertasesubtilisin/kexintype 9, или PCSK9) в регуляции уровня ХС ЛПНП в крови послужило триггером для рассмотрения его в качестве потенциальной фармакологической мишени и привело к созданию моноклональных антител (ингибиторов PCSK9) против свободно циркулирующего PCSK9 как средства управления уровнем ХС ЛПНП. В ряде исследований выявлено, что гетерозиготные формы специфичных миссенс-мутаций гена *PCSK9* вызывают ауtosомно-доминантную форму семейной гиперхолестеринемии (СГХС) [3].

Крупные клинические исследования показали, что при применении ингибиторов PCSK9 достигается снижение уровня ХС ЛПНП до 60 % от исходного уровня как в монотерапии у отдельных групп пациентов, так и в комбинированной терапии со статинами и/или эзетимибом у пациентов с высоким риском ССЗ. В данный момент завершился ряд клинических исследований, которые подтвердили эффективность алирокумаба и эволокумаба в снижении риска ССЗ и частоты конечных точек [4]. На основании результатов клинических исследований ингибиторы PCSK9 одобрены для применения у пациентов, нуждающихся в дополнительной липид-снижающей терапии на фоне высокого сердечно-сосудистого риска, и группам пациентов, которым не доступна статинотерапия по различным причинам. Немаловажным аспектом применения моноклональных антител является низкий процент побочных реакций [5].

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭВОЛОКУМАБА

В настоящее время проводится большое количество исследований, посвященных терапии эволокумабом, результаты которых однозначно говорят об эффективности и безопасности применения данного препарата у различных групп пациентов. Ряд исследований (LAPLACE-TIMI, DESCARTES) оценивал эффективность применения эволокумаба в качестве дополнения к фоновой статинотерапии у пациентов, не достигших целевых уровней липидного профиля. Период наблюдения составлял от 12 до 58 недель, эволокумаб применялся в различном режиме дозирования (140 мг каждые 2 недели или 420 мг каждые 4 недели). Пациенты, получающие эволокумаб дополнительно к статинам, показали значи-

тельное снижение уровня ХС ЛПНП, достигая в подавляющем большинстве случаев целевых уровней липидов крови (86–94 %) по сравнению с группами контроля (статины + эзетимиб) (17–62 %) [6].

Не так давно опубликованы результаты исследования GLAGOV, включающего пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), которым показано проведение коронароангиографии, и уровнем ХС ЛПНП более 2 ммоль/л (80 мг/дл). Основной задачей исследования была оценка изменения объема атером на фоне двойной липид-снижающей терапии (эволокумаб+статины). Контроль и измерение атером осуществлялись с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования. Длительное применение (в течение 78 недель) данной терапии показало значительное снижение уровня ХС ЛПНП (среднее значение 0,93 ммоль/л (36,6 мг/дл)), что было ассоциировано с регрессированием объема и общего количества атером по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо (64,3 и 47,3 % соответственно) [7].

В международном многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании FOURIER показано, что назначение эволокумаба в дополнение к терапии статинами привело к снижению сердечно-сосудистых событий после медианы наблюдения (2,2 года). Отношение рисков (ОР) составило 0,85 (95 % доверительный интервал (ДИ), 0,79–0,92) для первичной конечной точки (включая сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации) и 0,80 (95 % ДИ 0,73–0,88) для вторичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт) [4]. Комбинированная терапия показала высокий гиполипидемический эффект: снижение уровня ХС ЛПНП на 59 % от исходных значений. Также стоит отметить, что эффективность терапии нарастала в ходе всего периода наблюдения. Немаловажным фактором исследуемой терапии является безопасность: количество нежелательных побочных явлений было равносильно в группах, получающих эволокумаб и плацебо (1,6 и 1,5 % соответственно прекратили терапию по различным причинам), за исключением побочных явлений в месте инъекций, которые в группе эволокумаба встречались незначительно чаще (2,3 и 1,6 % соответственно) [4].

В рамках исследования FOURIER проведено субисследование EBBINGHAUS, направленное на оценку нейрокогнитивных функций с помощью валидизированного планшетного метода CANTAB, в которое включено 1990 пациентов. Показано, что в течение всего периода исследования (20 недель) не наблюдалось ухудшения нейрокогнитив-

ных функций независимо от уровня ХС ЛПНП при использовании двойной липид-снижающей терапии [8].

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АЛИРОКУМАБА

Наиболее масштабным исследованием алирокумаба является программа ODYSSEY, включающая в себя 14 трехфазных клинических исследований, направленных на оценку эффективности и безопасности в монотерапии не только алирокумаба, но и его комбинации с другими липид-снижающими препаратами у различных групп пациентов. В большинстве случаев использовалась дозировка 75 мг каждые две недели или увеличение до 150 мг каждые две недели, если не достигались целевые значения уровня ХС ЛПНП после восьми недель терапии. Так, в исследовании ODYSSEY COMBO (I, II) оценивалась эффективность и безопасность применения алирокумаба у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и высокими уровнями ХС ЛПНП, несмотря на высокоинтенсивную статинотерапию. В исследовании COMBO I показано снижение уровня ХС ЛПНП на 48,2 % на 24-й неделе терапии по сравнению с 2,3 % в группе пациентов, получавших плацебо. Кроме того, основной частью пациентов (77,5 %) был достигнут целевой уровень ХС ЛПНП. COMBO II продемонстрировало высокую эффективность алирокумаба в сравнении с эзетимибом в достижении целевого уровня ХС ЛПНП в течение 104 недель терапии [6].

Немаловажным фактом является то, что пациенты, получающие комбинированную терапию алирокумабом и статинами, достигали не только целевых уровней ХС ЛПНП крови, но и демонстрировали снижение других показателей липидного обмена: уровня липопротеина «а» малое (Лп(а)), общего холестерина, апопротеина В (АpoB) [9].

Отдельное исследование ODYSSEY ALTERNATIVE посвящено изучению эффективности и безопасности применения алирокумаба у пациентов, не толерантных к терапии статинами. Результаты исследования показали, что алирокумаб эффективнее эзетимиба в отношении снижения уровня ХС ЛПНП (снижение на 45 и 14,6 % соответственно от исходных значений на 24-й неделе терапии). Также показано, что большинство пациентов достигали целевых значений ХС ЛПНП (41,9 % против 4,4 % при терапии эзетимибом). Кроме этого применение алирокумаба было ассоциировано с наименьшим числом возникновения мышечных симптомов по сравнению с остальными группами [10].

В рамках 67-й Ежегодной научной сессии Американского колледжа кардиологии (март 2018 г.) в Орландо, Флорида, представлены результаты исследования ODYSSEY OUTCOMES. В исследование было включено 18 924 пациента, перенесших в течение последнего года острый коронарный синдром (ОКС) (медиана 2,6 месяца), которые до включения в исследование уже принимали статины в максимально переносимой дозе. Основной задачей исследования была оценка риска развития крупных нежелательных сердечно-сосудистых событий (major adverse cardiovascular events, MACE) у пациентов после недавно перенесенного ОКС – ИМ или нестабильной стенокардии. Первичная конечная точка включала в себя нестабильную стенокардию, которая требовала госпитализацию, ИМ, смерть вследствие ИБС и ишемический инсульт. Согласно полученным результатам дополнительная терапия алирокумабом снижала риск возникновения MACE на 15 % (ОР = 0,85; ДИ 0,78–0,93; $p = 0,0003$), а также общей смертности (ОР = 0,85; ДИ 0,73–0,98; $p = 0,028$). В рамках данного исследования подтверждена безопасность длительного применения алирокумаба. Как и при применении эволокумаба, достоверных различий в группах применения алирокумаба и плацебо получено не было, за исключением побочных явлений в месте инъекций, которые встречались незначительно чаще в группе алирокумаба (3,8 и 2,1 % соответственно) [11].

Согласно метаанализу, который включил в себя 24 рандомизированных клинических исследования ($n = 10\,159$), посвященных ингибиторам PCSK9, показано, что применение ингибиторов PCSK9 значительно снижает риск смертности от всех причин (ОР 0,45, 95 % ДИ 0,23–0,86), а также частоту возникновения ИМ (ОР 0,49; ДИ 0,26–0,93) и смертности от ССЗ (ОР 0,50; ДИ 0,23–1,10) [12].

МЕСТО ИНГИБИТОРОВ В ЛЕЧЕНИЕ ТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ

Повышенный уровень триглицеридов (ТГ) крови является независимым фактором риска ССЗ. Одной из первых предпосылок к рассмотрению влияния PCSK9 на уровень ТГ была выявленная положительная связь между концентрацией уровня PCSK9 крови и уровнем ТГ натощак в здоровой популяции взрослых и подростков. В последующем такая же тенденция отмечалась у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов, хронической болезнью почек, ВИЧ-ассоциированных пациентов и в группе лиц с дислипидемией III типа по Фредериксону. Многофактор-

ный регрессивный анализ данных групп пациентов показал, что уровень PCSK9 независимо связан с липопротеидами промежуточной плотности (субфракция ТГ-богатых частиц липопротеидов низкой плотности (ЛПНП)), но не с липопротеидами очень низкой плотности (ЛПОНП) [13].

Но, тем не менее, анализируя современные исследования, нельзя с полной уверенностью говорить о природе отношений между PCSK9 и ТГ крови. Саму связь можно объяснять общими регулирующими факторами, такими как инсулинорезистентность или действие рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (PPAR, peroxisome proliferator-activated receptors) например. Непосредственный механизм взаимодействия может заключаться в том, что PCSK9 внутри клетки взаимодействует с ЛПОНП, ТГ при секреции. Так или иначе, PCSK9 крови не был связан с секрецией ЛПОНП и ТГ, клиренсом ЛПОНП и ТГ и уровнями ЛПОНП и ТГ в крови в исследовании с участием мужчин и женщин с ожирением. Также PCSK9 крови не был связан со скоростью секреции ЛПОНП как у лиц с сахарным диабетом 2 типа, так и без него. Еще одна версия заключается в том, что циркулирующий PCSK9 модулирует уровень ТГ в крови посредством регуляции уровня рецепторов ЛПНП, где происходит обратный захват триглицерид-богатых частиц [14].

Клинические исследования ингибиторов PCSK9 показали достаточно скудные результаты в отношении снижения уровня ТГ крови. В исследовании FOURIER при применении эволокумаба отмечалось снижение уровня ТГ натощак лишь на 16,2 % [4]. Аналогичным образом терапия алирокумабом у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском показала снижение уровня ТГ крови только на 17,2 % от исходного уровня [15]. Таким образом, можно заключить, что влияние ингибиторов PCSK9 на уровень ТГ крови незначительно, однако, учитывая небольшое количество проведенных исследований и гетерогенный характер их результатов относительно влияния PCSK9 на уровень ТГ, важно продолжать исследования в данной области, что, возможно, прояснит молекулярные механизмы влияния PCSK9 на метаболизм ТГ [14].

ИНГИБИТОРЫ PCSK9 И СГХС

СГХС – аутосомно-доминантное заболевание, вызванное снижением скорости удаления ЛПНП из крови [16]. Уровень ХС ЛПНП при гетерозиготной СГХС может достигать 7–10 ммоль/л (270–390 мг/дл), при гомозиготной форме заболевания он может доходить до крайне высоких значений, вплоть до 12–31 ммоль/л (465–1200 мг/дл) [17].

Пациенты с СГХС имеют очень высокий сердечно-сосудистый риск. Это наследственное заболевание обусловлено группой генетических дефектов. К генам, мутации которых определяют фенотип аутосомно-доминантной СГХС, относится ген *PCSK9*, который встречается менее чем у 5 % пациентов с СГХС [18,19].

Несмотря на это, поскольку PCSK9 играет фундаментальную роль в метаболизме ЛПНП посредством посттранскрипционной регуляции рецепторов ЛПНП [20], открытие ингибиторов PCSK9 значительно расширило возможности в терапии данной группы пациентов.

Несколько исследований направлено на прицельное изучение влияния терапии ингибиторами PCSK9 у пациентов с гетерозиготной СГХС [21, 22]. В исследовании RUTHERFORD назначение эволокумаба в дополнение к стандартной терапии статинами продемонстрировало значительное снижение уровня ХС ЛПНП крови от исходного (43–55 %) уже на 12-й неделе терапии. Высокий процент пациентов, получавших дополнительную терапию эволокумабом в комбинации со статинами, а также с эзетимибом или без него, достигли уровня ХС ЛПНП менее чем 2,6 ммоль/л (100 мг/дл) (70 и 89 %) или ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л (70 мг/дл) (44 и 65 %). В целом, отмечалось улучшение липидного профиля, а также значительное снижение концентрации Лп(а) [21].

В третьей фазе исследования RUTHERFORD-2 продемонстрировано значительное снижение уровня ХС ЛПНП (до 60 % от исходного уровня) при добавлении эволокумаба к различной липид-снижающей терапии, причем достоверных различий при вариациях базовой липид-снижающей терапии не было получено. Уровень снижения ХС ЛПНП в группе гомозиготной СГХС был сопоставим с группой гетерозиготной СГХС, что, вероятно, связано со снижением рецепторной активности [22].

В исследовании TESLA часть А, включались пациенты с гомозиготной СГХС (6 – с нарушением рецепторной функции и 2 – рецептор-отрицательных) со средним исходным уровнем ХС ЛПНП 11,4 ммоль/л (440 мг/дл). Терапия эволокумабом показала результаты у пациентов с нарушенной рецепторной функцией (снижение до 23 %), в то время как рецептор-отрицательные пациенты не отреагировали на терапию [23]. Данные результаты подтверждают, что механизм действия эволокумаба основан на регулировании активности рецепторов ЛПНП, но значительная генетическая вариабельность требует дальнейшего наблюдения.

В масштабном проекте ODYSSEY ряд исследований также был посвящен пациентам с СГХС.

Так, в субисследовании ODYSSEY FH I и FH II у пациентов с гетерозиготной СГХС добавление к максимально переносимой дозе статинов алирокумаба уже на 8-й неделе показало значительное снижение уровней ХС ЛПНП на 57,9 % (FH I) и 51,4 % (FH II) по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо. Эта тенденция прослеживалась и на 78-й неделе терапии. Наиболее толерантные к терапии алирокумабом пациенты достигли уровней ХС ЛПНП крови менее 1,8 ммоль/л (70 мг/дл). Помимо этого наблюдалось снижение уровней ApoB и Лп(а) [24]. Результаты подтверждены также и в других исследованиях семейства ODYSSEY – ODYSSEY JAPAN, ODYSSEY HIGH FH [5].

Исследование ODYSSEY ESCAPE показало, что у пациентов с гетерозиготной СГХС, проходивших регулярные процедуры афереза, добавление алирокумаба к стандартной липид-снижающей терапии привело к прекращению использования афереза в 63,4 % случаев, а в 23,9 % случаев снизило необходимость проведения афереза в 2 раза [25].

Благодаря этим данным ингибиторы PCSK9 прочно заняли свои лидирующие позиции в терапии пациентов с СГХС.

МЕСТО ИНГИБИТОРОВ PCSK9 В СОВРЕМЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ

В 2016 г. ингибиторы PCSK9 вошли в клинические рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению дислипидемий как препараты для групп пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и устойчивыми высокими показателями ХС ЛПНП, несмотря на высокоинтенсивную терапию статинами в комбинации с эзетимибом, либо при непереносимости терапии статинами (класс Ib, уровень доказательности C) [26].

Согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества и Национального общества по изучению атеросклероза по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (VI пересмотр, 2017 г.), для лиц с очень высоким сердечно-сосудистым риском определен более низкий целевой порог уровня ХС ЛПНП – менее 1,5 ммоль/л. Ингибиторы PCSK9 были также рекомендованы к применению для групп пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и устойчивыми высокими показателями ХС ЛПНП, несмотря на высокоинтенсивную терапию статинами в комбинации с эзетимибом, либо при непереносимости терапии статинами с более высоким уровнем доказательности (класс Ia, уровень доказательности B) (таблица) [26, 27].

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ PCSK9

На сегодняшний день большое внимание уделяется безопасности липид-снижающей терапии и изучению моноклональных антител к PCSK9, так как на фоне стандартной липид-снижающей терапии далеко не всегда достигаются целевые уровни липидов крови, особенно у пациентов с СГХС. Например, продолжающееся клиническое исследование TAUSSIG направлено на изучение эффективности и безопасности долгосрочного применения эволокумаба у пациентов с гомозиготной СГХС (дата завершения – март 2020 г.). Промежуточный анализ результатов на 48-й неделе терапии показал снижение уровней ХС ЛПНП крови на 20,6 %, причем достоверных различий с группой пациентов, получающих аферез, получено не было [28]. Завершается третья фаза исследования ODYSSEY OLE, которое объединяет в себе четыре субисследования (FH I, FH II, LONG TERM, HIGH FH), направленные на долгосрочное изучение эффективности и безопасности терапии алирокумабом у пациентов с гетерозиготной СГХС. Предварительные данные показывают снижение уровня ХС ЛПНП на 46,9 % по сравнению с исходным уровнем на 48-й неделе терапии, также отмечается значительное снижение концентрации Лп(а) и ApoB [29].

Терапия моноклональными антителами к PCSK9 с каждым годом укрепляет свою позицию в группе препаратов для коррекции липидных нарушений. Однако, к сожалению, является менее экономически доступной в сравнении со статинами. Этот аспект объясняется достаточно сложной структурой и большим молекулярным размером моноклональных антител, что приводит к увеличению производственных затрат, а также объема вводимого под кожу препарата. В связи с этим проводится ряд работ по поиску ингибиторов PCSK9 меньшего молекулярного размера [6].

Одной из таких молекул является аднектин (размером менее 12 кДа) – белок, который не имеет гомологичной последовательности к иммуноглобулинам, но обладают β-листами, подобно переменным областям на антителах. Преимущество аднектинов над моноклональными антителами заключается в отсутствии дисульфидных связей, а также они не гликозилированы и обладают высокой термической стабильностью, в связи с чем могут быть получены с использованием систем бактериальной экспрессии [30].

Другой альтернативный подход влияния на PCSK9 заключается в разработке способов уменьшения синтеза внутриклеточного PCSK9 и выхода его из гепатоцита. В настоящий момент раз-

Основные положения терапии ингибиторами PCSK9

Применение терапии	Европейские рекомендации		Российские рекомендации	
	Класс	Уровень	Класс	Уровень
У пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском, у которых несмотря на применение максимальной переносимой дозы статинов в комбинации с эзетимибом или без него сохраняется уровень ХС ЛПНП > 1,8 ммоль/л	IIb	B	—	—
У пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском, у которых несмотря на применение максимальной переносимой дозы статинов в комбинации с эзетимибом или без него сохраняется уровень ХС ЛПНП > 1,5 ммоль/л	—	—	IIa	B
У пациентов с очень высоким риском, у которых несмотря на применение максимальной переносимой дозы статинов в комбинации с эзетимибом или без него имеет быстрое прогрессирование заболевания, обусловленное атеросклеротическим поражением, вне зависимости от уровня ХС ЛПНП	IIb	C	—	—
Всем пациентам с гомозиготной СГХС	IIb	C	IIb	C
У лиц старше 18 лет с гетерозиготной СГХС при недостаточной эффективности статинов в максимально переносимых дозах, а также наличии таких факторов риска, какотягощенный семейный анамнез, высокий уровень Лп(а) с целью достижения рекомендованных целевых уровней ХС ЛПНП должны дополнительно назначаться ингибиторы PCSK9	IIb	C	IIa	C

работаны два олигонуклеотидных препарата для снижения экспрессии целевых генов: антисенсорные олигонуклеотиды (ASO) и короткие интерферирующие РНК (siRNA). Конечным результатом действия данных препаратов является снижение посттранскрипционной экспрессии генов без изменения генетического фонда. В настоящее время проводятся исследования на мышах, в которых было показано снижение экспрессии PCSK9 и снижение уровня ХС ЛПНП на 38 % [31].

Инклизирин – таргетный для PCSK9 препарат, представляющий собой синтезированную малую интерферирующую РНК (mRNA), которая влияет на слайсинг РНК. Итогом действия препарата является снижение уровня, циркулирующего PCSK9, повышение экспрессии рецепторов к ЛПНП на гепатоците и, как следствие, снижение уровня ХС ЛПНП более чем на 50 % у здоровых лиц (I фаза клинического исследования) и у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском и повышенным уровнем ХС ЛПНП (II фаза ORION-1) [32, 33]. В настоящее время ожидается завершение III фазы исследования с участием групп пациентов, имеющих атеросклеротические поражения (ORION-10, ORION-11) а также пациентов с гетерозиготной СГХС (ORION-9).

В будущем планируется провести исследование (ORION-4), оценивающее влияние терапии инклизиринаном на сердечно-сосудистые исходы.

Наконец, самым передовым достижением является использование технологии CRISPR для целенаправленного изменения генов. Редактирование генома изменяет генетический код, поэтому полное устранение функции генов может привести к постоянному снижению уровня PCSK9 без необходимости повторного введения препарата [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Белок PCSK9 – перспективная молекула, ингибирование которой показывает впечатляющие результаты в гиполипидемической терапии. На данный момент доступны препараты, направленные на ингибирование циркулирующего белка, показывающие высокую эффективность в снижении концентрации ХС ЛПНП с высоким профилем безопасности у различных групп пациентов. Проводятся клинические исследования, способные в перспективе еще больше расширить круг показаний к применению моноклональных антител к PCSK9. В то же время ведутся разработ-

ки и других механизмов влияния на белок PCSK9, что может значительно преобразить существующую повседневную практику.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 18-34-00763.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Eerence B.A., Ginsberg H.N., Graham I. et al.** Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel // *Eur. Heart J.* 2017. Vol. 38, N 32. P. 2459–2472.
2. **Stoekenbroek R.M., Hartgers M.L., Rutte R. et al.** PCSK9 inhibitors in clinical practice: Delivering on the promise // *Atherosclerosis*. 2018. Vol. 270. P. 205–210.
3. **Abifadel M., Varret M., Rabes J.P. et al.** Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia // *Nat. Genet.* 2003. Vol. 34. P. 154–156.
4. **Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C. et al.** Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease // *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 376, N 18. P. 1713–1722.
5. **Orringer C.E., Jacobson T.A., Saseen J.J. et al.** Update on the use of PCSK9 inhibitors in adults: recommendations from an Expert Panel of the national lipid association // *J. Clin. Lipidol.* 2017. Vol. 11. P. 880–890.
6. **Pirillo A., Catapano A.L.** Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin 9 Inhibitors // *Cardiol. Clin.* 2018. Vol. 36. P. 241–256.
7. **Nicholls S.J., Puri R., Anderson T. et al.** Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial // *JAMA*. 2016. Vol. 316, N 22. P. 2373–2384.
8. **Giugliano R.P., Mach F., Zavitz K.V. et al.** Design and rationale of the EBBINGHAUS trial: A phase 3, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to assess the effect of evolocumab on cognitive function in patients with clinically evident cardiovascular disease and receiving statin background lipid-lowering therapy—A cognitive study of patients enrolled in the FOURIER trial // *Clin. Cardiol.* 2017. Vol. 40, N 2. P. 59–65. DOI: 10.1002/clc.22678. Epub 2017 Feb 16.
9. **McKenney J.M., Koren M.J., Kereiakes D.J. et al.** Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012. Vol. 59, N 25. P. 2344–2353.
10. **Moriarty P.M., Thompson P.D., Cannon C.P. et al.** Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: the ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial // *J. Clin. Lipidol.* 2015. Vol. 9, N 6. P. 758–769.
11. **Schwartz G.G., Szarek M., Bhatt D.L. et al.** The ODYSSEY OUTCOMES Trial: Topline results. Alirocumab in patients after acute coronary syndrome. Clinical Latebreaker // 67th Scientific Sessions of the American College of Cardiology. Florida, 2018.
12. **Navarese E.P., Kolodziejczak M., Schulze V. et al.** Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis // *Ann. Int. Med.* 2015. Vol. 163, N 1. P. 40–51.
13. **Kwakernaak A.J., Lambert G., Dullaart R.P.** Plasma proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 is predominantly related to intermediate density lipoproteins // *Clin. Biochem.* 2014. Vol. 47. P. 679–682.
14. **Dijk W., Le May C., Cariou B., Beyond L.D.L.** What Role for PCSK9 in Triglyceride-Rich Lipoprotein Metabolism? // *Trends Endocrinol. Metab.* 2018. Vol. 29, N 6. P. 420–434.
15. **Robinson J.G., Farnier M., Krempf M. et al.** Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372. P. 1489–1499.
16. **Austin M.A., Hutter C.M., Zimmern R.L., Humphries S.E.** Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia // *A HuGE prevalence rev. Am. J. Epidemiol.* 2004. Vol. 160. P. 402–407.
17. **Титов В.Н., Алиджанова Х.Г., Малышев П.П.** Семейная гиперхолестеринемия. М.: БИНОМ, 2011. С. 624.
18. **Humphries S.E., Whittall R.A., Hubbart C.S. et al.** Genetic causes of familial hypercholesterolemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk // *J. Med. Genet.* 2006. Vol. 43, N 12. P. 943–949.
19. **Marduel M., Carrié A., Sassolas A. et al.** Molecular Spectrum of Autosomal Dominant Hypercholesterolemia in France // *HUMAN MUTATION Mutation in Brief*. 2010. Vol. 31. P. 1811–1824.
20. **Poirier S., Mayer G., Poupon V. et al.** Dissection of the endogenous cellular pathways of PCSK9-induced low density lipoprotein receptor degradation: evidence for an intracellular route // *J. Biol. Chem.* 2009. Vol. 284, N 42. P. 28856–28864.
21. **Raal F., Scott R., Somaratne R. et al.** Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the reduction of LDL-C with PCSK9 inhibition in heterozygous familial hypercholesterolemia disorder (RUTHERFORD) randomized trial // *Circulation*. 2012. Vol. 126, N 20. P. 2408–2417.
22. **Raal F., Stein E.A., Dufour R. et al.** PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet*. 2015. Vol. 385, N 9965. P. 331–340.
23. **Stein E.A., Honarpour N., Wasserman S.M. et al.** Effect of the proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody, AMG 145, in homozygous familial hypercholesterolemia // *Circulation*. 2013. Vol. 128, N 19. P. 2113–2120.
24. **Kastelein J.J., Ginsberg H.N., Langslet G. et al.** ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolemia // *Eur. Heart J.* 2015. Vol. 36, N 43. P. 2996–3003.
25. **Moriarty P.M., Parhofer K.G., Babirak S.P. et al.** Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia undergoing lipoprotein apheresis:

- the ODYSSEY ESCAPE trial // Eur. Heart. J. 2016. Vol. 37, N 48. P. 3588–3595.
26. **Catapano A.L., Graham I., De Backer G. et al.** ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // Eur. Heart J. 2016. Vol. 253. P. 281–344.
27. **Ежов М.В., Сергиенко И.В., Кухарчук В.В. и др.** Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (VI пересмотр). М., 2017.
28. **Raal F.J., Hovingh G.K., Blom D. et al.** Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study // Lancet Diabetes Endocrinol. 2017. Vol. 5, N 4. P. 280–290.
29. **Farnier M., Hovingh G.K., Langslet G. et al.** Durability of alirocumab effect: data from an open-label extension to the ODYSSEY program for patients with heterozygous familial hypercholesterolemia // J. Clin. Lipidol. 2017. Vol. 11, N 3. P.840.
30. **Mitchell T., Chao G., Sitkoff D.** Pharmacologic profile of the adnectin BMS-962476, a small protein biologic alternative to PCSK9 antibodies for LDL lowering // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2014. Vol. 350, N 2. P. 412–424.
31. **Graham M.J., Lemonidis K.M., Whipple C.P. et al.** Antisense inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces serum LDL in hyperlipidemic mice // J. Lipid. Res. 2007. Vol. 48. P. 763–767.
32. **Fitzgerald K., White S., Borodovsky A. et al.** A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9 // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 376. P. 41–51.
33. **Ray K.K., Landmesser U., Leiter L.A. et al.** Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 376. P. 1430–1440.
34. **Raal D.** New Approaches to PCSK9 inhibition. Печать доступна: <https://www.pcsk9forum.org/new-approaches-pcsk9-inhibition/>

PCSK9: NEW VICTORY AND HORIZONS

М.О. Smolina, К.С. Benimetskaya, Yu.I. Ragino, М.И. Voevoda

*Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of Federal Research
Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

The review presents the latest data from the world scientific literature of clinical studies of inhibitors of proprotein convertase subtilisin/kexin 9 type (PCSK9). The results of the most important completed clinical trials and announcements of prospective clinical trials are presented, the completion of which is expected in the near future. The place of PCSK9 inhibitors in modern recommendations of the European and Russian Cardiological Society is highlighted. The results of studies on the efficacy and safety of PCSK9 inhibitors in selected patient groups (familial hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia) are presented. A review of the research aimed at finding new inhibition mechanisms for PCSK9, opening new horizons in the treatment of patients with dyslipidemia.

Keywords: inhibitors of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9, Familial Hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, alirocumab, evolocumab.

*Статья поступила 15 июня 2018 г.,
принята в печать 8 сентября 2018 г.*