

УДК 616.13–004.6+616.153.922]–085
DOI: 10.35693/2500-1388-2021-6-1-54-60

Новые группы гиполипидемических препаратов, основанные на ингибировании пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9). Часть 1

А.М. Чаулин^{1,2}, Н.А. Свечков^{1,2}, Д.В. Дупляков^{1,2}

¹ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер» (Самара, Россия)

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Аннотация

Гиполипидемическая терапия является одним из неотъемлемых компонентов для ведения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В связи с этим основной задачей современных исследований является поиск новых мишеней для создания дополнительных эффективных групп гиполипидемических препаратов. В 2003 году канадские и французские исследовательские группы под руководством N. Seidah и M. Abifadel открыли новый фермент – пропротеиновую конвертазу субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9), которая играет важную роль в обмене липидов.

Основной механизм действия PCSK9 заключается в регулировании плотности рецепторов липопротеинов низкой плотности (рЛПНП) в клеточной мембране гепатоцитов. Повышенная активность PCSK9 значительно ускоряет деградацию рЛПНП и приводит к увеличению концентрации атерогенных классов липопротеинов – липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). А пониженная активность PCSK9, напротив, сопровождается уменьшением концентрации ЛПНП и снижением риска развития атеросклероза и ССЗ. Второй недавно обнаруженный и менее изученный механизм протеарогенного действия PCSK9 заключается в усилении воспалительных процессов в атеросклеротической бляшке. Учитывая данный неблагоприятный вклад PCSK9 в развитие и прогрессирование атеросклероза и ССЗ, основной задачей исследователей стала разработка препаратов, ингибирующих этот фермент. К настоящему моменту времени было разработано несколько новых групп препаратов, нацеленных на этапы биосинтеза и функцию PCSK9.

В этой статье мы подробно сосредоточимся на обсуждении механизмов действия и эффективности следующих групп гиполипидемических препаратов: анти-PCSK9 моноклональных антител (алирокумаб, эволокумаб), малых интерферирующих

рибонуклеиновых кислотах (инклизирин) и антисмысловых нуклеотидах.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, гиполипидемические препараты, пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9, ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9, алирокумаб, эволокумаб, инклизирин.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Чаулин А.М., Свечков Н.А., Дупляков Д.В. Новые группы гиполипидемических препаратов, основанные на ингибировании пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9). Часть 1. *Наука и инновации в медицине*. 2021;6(1):54-60. doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-1-54-60

Сведения об авторах

Чаулин А.М. – аспирант, ассистент кафедры гистологии и эмбриологии; врач. ORCID: 0000-0002-2712-0227
E-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

Свечков Н.А. – ассистент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии; врач. ORCID: 0000-0001-6568-6136

Дупляков Д.В. – д.м.н., профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии; заместитель главного врача. ORCID: 0000-0002-6453-2976
E-mail: d.v.duplyakov@samsmu.ru

Автор для переписки

Чаулин Алексей Михайлович
Адрес: Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.
E-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание; рЛПНП – рецептор липопротеинов низкой плотности; ГМГКоА – гидрокси-метил-глутарил-коэнзим А; PCSK9 – пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9; ИБС – ишемическая болезнь сердца; мРНК – малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота; мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота.

Рукопись получена: 30.11.2020

Рецензия получена: 17.02.2021

Решение о публикации принято: 21.02.2021

New groups of hypolipidemic drugs based on inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). Part 1

Aleksei M. Chauhin^{1,2}, Nikolai A. Svechkov^{1,2}, Dmitrii V. Duplyakov^{1,2}

¹Samara Regional Cardiology Dispensary (Samara, Russia)

²Samara State Medical University (Samara, Russia)

Abstract

The hypolipidemic therapy is one of the essential components for the management of patients with cardiovascular diseases (CVD). In this regard, the main task of modern research is to find new targets for creating additional effective groups of lipid-lowering drugs. In 2003, a Canadian and French research team led by N. Seidah and M. Abifadel discovered a new enzyme, proprotein convertase subtilisin-kexin type 9

(PCSK9), which plays an important role in lipid metabolism.

The main mechanism of action of PCSK9 is to regulate the density of low-density lipoprotein receptors (LDLR) in the cell membrane of hepatocytes. The increased activity of PCSK9 significantly accelerates the degradation of LDLR and leads to an increase in the concentration of atherogenic classes of lipoproteins – the low-density

lipoproteins (LDL). A reduced activity of PCSK9, on the contrary, is accompanied by a decrease in the concentration of LDL and a decrease in the risk of developing atherosclerosis and CVD. The second, recently discovered and less studied, mechanism of the protearogenic action of PCSK9 is the enhancement of inflammatory processes in the atherosclerotic plaque. Given this unfavorable contribution of PCSK9 to the development and progression of atherosclerosis and CVD, the main task of the researchers was to develop drugs that inhibit this enzyme. To date, several new drug groups have been developed that target the biosynthesis steps and the function of PCSK9.

In this article, we will focus in detail on the discussion of the mechanisms of action and effectiveness of the following groups of lipid-lowering drugs: anti-PCSK9 monoclonal antibodies (alirocumab, evolocumab), small interfering ribonucleic acids (inclirican) and antisense nucleotides.

Keywords: cardiovascular diseases, lipid-lowering drugs, protein convertase subtilisin-kexin new type 9, proprotein convertase inhibitors subtilisin-kexin type 9, alicumab, evolocumab, inclirican.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Chaulin AM, Svechkov NA, Duplyakov DV. **New groups of hypolipidemic drugs based on inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9).** Part 1. *Science & Innovations in Medicine*. 2021;6(1):54-60. doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-1-54-60

Information about authors

Aleksei M. Chaulin – postgraduate student, assistant of the Department of Gistology and embryology; doctor. ORCID: 0000-0002-2712-0227
E-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

Nikolai A. Svechkov – MD, Assistant of the Department of Cardiology and cardiovascular surgery; doctor. ORCID: 0000-0001-6568-6136

Dmitrii V. Duplyakov – PhD, Professor of the Department of Cardiology and cardiovascular surgery; Deputy Chief Physician.

ORCID: 0000-0002-6453-2976

E-mail: d.v.duplyakov@samsmu.ru

Corresponding Author

Aleksei M. Chaulin

Address: Samara State Medical University,
89 Chapaevskaya st., Samara, Russia, 443099.
E-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

Received: 30.11.2020

Revision Received: 17.02.2021

Accepted: 21.02.2021

■ КРАТКАЯ ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ СТАТИНОВ И ИНГИБИТОРОВ PCSK9

Поиск новых биомаркеров для ранней диагностики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также мишеней для терапевтического воздействия с целью улучшения лечебно-профилактических мероприятий при ведении пациентов с ССЗ уже давно является одним из самых приоритетных научно-исследовательских направлений здравоохранения [1–3]. Основопологающие сведения о роли липидов в патогенезе атеросклероза были получены русскими исследователями А.И. Игнатовским, Н.Н. Аничковым и С.С. Халатовым в начале XX века [4, 5]. Эти работы послужили фундаментом последующих разработок методов определения холестерина в сыворотке крови, изучению метаболизма холестерина и изучению препаратов, понижающих его содержание в организме [6, 7]. История создания гиполлипидемических средств является весьма насыщенной, хотя до открытия статинов ни один из разработанных препаратов так и не был одобрен для практического использования из-за малой эффективности и высокой токсичности [8]. Во второй половине XX века многие исследователи и фармацевтические компании активно сосредоточились на изучении терапевтических свойств соединений, продуцируемых грибами и микроорганизмами. В результате подобных исследований японский ученый А. Endo обнаружил, что продукты жизнедеятельности грибов *Penicillium citrinum* ингибируют биосинтез холестерина посредством угнетения энзима 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГКоА)-редуктазы [8]. В последующем в ряде крупных клинических исследований была продемонстрирована высокая лечебно-профилактическая эффективность статинов в отношении ССЗ, и они стали основными гиполлипидемическими препаратами [9–11]. Помимо своего основного гиполлипидемического действия, статины проявляют ряд дополнительных как полезных (плейотропных), так и побочных эффектов. В ряде случаев выраженная миотоксичность и гепатотоксичность статинов обуславливает необходимость снижения дозы или

полной отмены статиновых препаратов [12–14]. Статины также были малоэффективны для лечения пациентов, страдающих семейной гиперхолестеринемией. Американские исследователи М. Браун и Д. Гольдштейн за изучение наследственной гиперхолестеринемии, обусловленной мутациями в гене, кодирующем рецептор липопротеинов низкой плотности (рЛПНП), в 1985 году были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине. Эти исследователи также предположили существование важного механизма регуляции плотности рЛПНП в клеточной мембране гепатоцитов, однако им тогда не удалось полностью раскрыть данные аспекты. В 2003 году канадская исследовательская группа под руководством N. Seidah [15] открыла новый фермент, относящийся к классу пропротеиновых конвертаз, или субтилаз. По порядку открытия он оказался 9 членом данного класса ферментов, в связи с чем и получил название – пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9). В том же году французский исследователь М. Abifadel с соавт. обнаружил, что мутации в гене, кодирующем PCSK9, могут отвечать за развитие наследственной гиперхолестеринемии [16]. Эти наблюдения положили начало пристальному изучению структурно-функциональных особенностей PCSK9. Исследователи обнаружили, что сверхэкспрессия PCSK9 у лабораторных животных вызывает уменьшение плотности рЛПНП в клеточной мембране гепатоцита и повышение концентрации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови, тогда как при нокаутировании гена PCSK9 отмечаются прямо противоположные эффекты [17–19]. Весьма примечательны также наблюдения J. Cohen [20] и M. Scartezini [21], согласно которым у некоторых людей обнаруживаются мутации, снижающие активность фермента PCSK9, что в свою очередь приводит к снижению уровней ЛПНП и холестерина в сыворотке крови, а также к уменьшению риска развития ССЗ, в частности ишемической болезни сердца (ИБС) [20, 21]. Таким образом, стало понятно, что PCSK9 является важным регулятором метаболизма липопротеинов за

счет усиления деградации рЛПНП. Механизм действия PCSK9 заключается в ее связывании с рЛПНП, находящимся на поверхности гепатоцита, после чего образующийся молекулярный комплекс погружается внутрь клетки, где впоследствии сливается с лизосомами, в которых происходит деградация рЛПНП. А снижение плотности рЛПНП в клеточной мембране гепатоцита вызывает рост концентрации ЛПНП в сыворотке крови и повышение риска развития атеросклероза и ССЗ. Тем самым фермент PCSK9 стал рассматриваться в качестве одной из новых мишеней при создании терапевтических агентов. А специалисты, занимающиеся проблемами лабораторной диагностики, стали рассматривать PCSK9 в качестве раннего биомаркера атеросклероза и ССЗ [22–24].

К настоящему моменту существует целый ряд различных препаратов, которые отличаются по механизму ингибирования PCSK9. Учитывая эти различия в механизме действия, можно выделить следующие группы препаратов, основанные на ингибировании PCSK9: анти-PCSK9 моноклональные антитела, малые интерферирующие рибонуклеиновые кислоты (миРНК), антисмысловые нуклеотиды, малые молекулы, миметические пептиды, аднектин, вакцина и ряд других [22, 25]. По ходу данной первой части статьи мы последовательно рассмотрим механизмы действия и клиническую эффективность первых трех групп препаратов.

■ АНТИ-PCSK9 МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА

Первыми разработанными препаратами, ингибирующими PCSK9, стали анти-PCSK9 моноклональные антитела (алирокумаб Regeneron Pharmaceuticals/Sanofi и эволокумаб от Amgen) [26]. Относительно недавно они были одобрены для практического использования Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) [22]. Механизм действия анти-PCSK9 моноклональных антител основан на взаимодействии с каталитическим доменом фермента PCSK9, что приводит к блокированию взаимодействия PCSK9 и рЛПНП, в результате чего PCSK9-индуцированная деградация рЛПНП нарушается [26]. Было показано, что подкожная инъекция анти-PCSK9 моноклональных антител вызывает быстрое и стойкое снижение сывороточных уровней холестерина и ЛПНП. По данным ряда крупных клинических испытаний и метаанализов, анти-PCSK9 моноклональные антитела снижают уровень ЛПНП в среднем на 50–60% без каких-либо выраженных и умеренных побочных эффектов, требующих внимания врачей [27–33]. При длительном наблюдении за пациентами было установлено, что анти-PCSK9 улучшают сердечно-сосудистые исходы у пациентов, страдающих ССЗ [27–29, 32, 33].

Особого внимания заслуживают два крупномасштабных исследования сердечно-сосудистых исходов для оценки эффективности алирокумаба и эволокумаба. В крупном исследовании сердечно-сосудистых исходов при ингибировании PCSK9 у субъектов с повышенным

риском FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 inhibition in Subjects with Elevated Risk) оценивалось влияние эволокумаба на сердечно-сосудистые исходы у 27 564 пациентов высокого риска со стабильным атеросклеротическим ССЗ. Комбинация эволокумаба со статинами привела к существенному снижению уровней ЛПНП на 59% по сравнению со средним исходным значением (92 мг/дл) до 30 мг/дл и к относительному снижению риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть от ССЗ, включая инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или коронарная реваскуляризация) после среднего периода наблюдения в 2,2 года (отношение шансов: 0,85, 95% доверительный интервал: 0,79–0,92) [34].

В исследование ODYSSEY OUTCOME было включено 18 924 пациента, недавно (от 1 до 12 месяцев назад) перенесших острый коронарный синдром и имеющих повышенные уровни холестерина и ЛПНП, несмотря на высокоинтенсивную терапию статинами [35]. Через год после терапии алирокумабом наблюдалось снижение уровней ЛПНП на 61% по сравнению с плацебо. Алирокумаб снизил количество серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть от ишемической болезни сердца, нефатальный инфаркт миокарда, фатальный или нефатальный ишемический инсульт и нестабильная стенокардия, требующая госпитализации) на 15% (отношение рисков: 0,85, 95% доверительный интервал: 0,78–0,93) и смертность от всех причин на 15% (отношение рисков: 0,85, 95% доверительный интервал: 0,73–0,98) [35]. В совокупности эти два исследования результатов демонстрируют высокую эффективность ингибирования PCSK9 в группах пациентов высокого риска (с ЛПНП > 70 мг/дл), несмотря на высокоинтенсивную терапию статинами.

Основные преимущества анти-PCSK9 моноклональных антител заключаются в том, что они сильнее снижают уровни холестерина и ЛПНП по сравнению с ингибиторами ГМГКоА-редуктазы. Кроме того, в отличие от последних, анти-PCSK9 моноклональные антитела не имеют нежелательных краткосрочных побочных эффектов в виде миотоксичности и гепатотоксичности [22, 33–35].

Однако есть некоторые проблемы, которые ограничивают широкое использование анти-PCSK9 моноклональных антител. Их необходимо вводить подкожно один или два раза в месяц. Частота дозирования низкая по сравнению с другими инъекционными методами лечения, такими как инсулинотерапия. В результате этого одной из проблем при использовании анти-PCSK9 моноклональных антител является приверженность к лечению (соблюдение рекомендаций). Так, в метаанализе шести клинических исследований ODYSSEY (n = 4212) только 45,7% пациентов полностью соблюдали рекомендации, у 20,4% пациентов дозировка препарата была ниже запланированной; 2,9 – выше запланированной, а 31,1% использовали дозу ниже и выше запланированной. Среднее процентное снижение уровня ЛПНП от исходного значения в зависимости от дозы алирокумаба составило от 45,8% до 61,9% и было

сопоставимым по категориям приверженности [36]. Тем самым эффективность анти-PCSK9 моноклональных антител может зависеть от приверженности к лечению, и для наиболее оптимального результата необходимо четко следовать рекомендуемому графику инъекций и дозированию в течение длительного времени.

Другая проблема заключается в рентабельности ингибиторов PCSK9. Так, по мнению ряда исследователей, ингибиторы PCSK9 вряд ли будут рентабельными для всех пациентов, учитывая их текущую высокую цену. По оценкам A. Arrieta с соавт., стоимость ингибиторов PCSK9 составляла 14 000–15 000 долларов в год на одного человека, проживающего в США. При данных ценах ингибиторы PCSK9 не добавляют ценности американской системе здравоохранения и их широкое использование является нерентабельным. По мнению исследователей, текущая стоимость ингибиторов PCSK9 должна быть снижена более чем на 70% [37]. Таким образом, ингибиторы PCSK9, несмотря на высокую эффективность и безопасность, пока доступны далеко не всем категориям граждан ввиду своей высокой стоимости.

■ МАЛЫЕ ИНТЕРФЕРИРУЮЩИЕ РНК

РНК-интерференция (англ. RNA interference) является эндогенным посттранскрипционным механизмом регуляции экспрессии генов. РНК-интерференция обнаружена во всех типах клеток организма человека и осуществляется благодаря молекулам малых интерферирующих рибонуклеиновых кислот РНК (миРНК). За изучение механизма РНК-интерференции американские исследователи A. Fire и C. Mello в 2006 году были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине [38–41]. Молекулы миРНК представляют собой двухцепочечные фрагменты РНК (длиной ~ 20–25 п.н.), состоящие из двух короткоцепочечных РНК с двумя неспаренными нуклеотидами на 3'-концах. В процессе РНК-интерференции фермент DICER разрезает длинные двухцепочечные молекулы РНК на короткие фрагменты, один из которых называется направляющей/антисмысловой цепью. Затем антисмысловая цепь соединяется с РНК-мультибелковым комплексом RISC, что приводит к последовательному угнетению экспрессии гена за счет каталитического расщепления матричной РНК [40, 41]. Образующийся комплекс — одиночная антисмысловая цепь-RISC — очень стабилен, что приводит к длительной репрессии гена. Молекулы миРНК относительно легко можно синтезировать и использовать для специфического подавления экспрессии определенных генов, что может быть использовано в лечении многих заболеваний. Так, для ингибирования образования PCSK9 был разработан препарат ALN-PCS, который специфически подавляет экспрессию гена PCSK9. При введении этого препарата происходит быстрое и стойкое снижение уровней матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) PCSK9 в печени и уменьшение концентрации ЛПНП в сыворотке крови. Самая высокая доза ALN-PCS, вводимая в клиническом исследовании здоровым добровольцам, снизила уровни мРНК PCSK9 и белка

PCSK9 примерно на 70% и уровни ЛПНП на 40% от исходных значений [42]. В последующем данный препарат был дополнительно модифицирован. Этот новый препарат получил название инклисиран (ALN-PCS от Alnylam/The Medicines Company). Он представляет собой полностью химически модифицированную стабилизированную миРНК, которая специфично блокирует экспрессию гена, кодирующего PCSK9. По химическому строению инклисиран состоит из одного 2'-дезоксидеокси, одиннадцати 2'-фтор- и тридцати двух 2'-О-метил-модифицированных нуклеотидов и «триантенного» N-ацетилгалактозамина (GalNAc). Последний необходим для специфического распознавания рецептора асиалогликопротеина, который обильно экспрессируется на поверхности гепатоцитов [43], что позволяет быстро и с высокой специфичностью «доставлять» инклисиран только в печень после небольшой по объему дозы препарата. В результате быстрого поглощения инклисирана гепатоцитами уровни данного препарата в плазме крови падают до неопределяемого уровня в течение 24 часов. Этот механизм эффективно предотвращает любые нецелевые эффекты, поскольку PCSK9 также присутствует во внепеченочных тканях [44].

В фазе II плацебо-контролируемого двойного слепого рандомизированного исследования (ORION-1) эффективность, безопасность и переносимость инклисирана оценивалась у пациентов, имеющих в анамнезе атерогенные ССЗ или высокий риск развития атеросклеротических ССЗ с повышенными уровнями холестерина и ЛПНП, несмотря на получение максимально переносимых доз гиполипидемической терапии [45, 46]. У пациентов, которые получали две дозы инклисирана (300 мг каждая) в 1-й и 90-й дни, наблюдалось среднее снижение уровней PCSK9 и ЛПНП на 180 день на 69,1% и 52,6% соответственно. Кроме того, не было выявлено никаких серьезных побочных эффектов, поэтому инклисиран был признан относительно безопасным и хорошо переносимым гиполипидемическим препаратом. Эти наблюдения позволяют предположить, что прием инклисирана пациентами всего лишь один или два раза в год может привести к выраженному и долгосрочному снижению уровней холестерина и ЛПНП и снизить риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В настоящее время продолжаются клинические исследования III фазы (ORION 4, 5, 9, 10 и 11) на более крупных популяциях пациентов, имеющих высокий риск развития атеросклеротических ССЗ или страдающих семейной гиперхолестеринемией [46]. Эти исследования позволят окончательно подтвердить высокую эффективность и безопасность инклисирана.

■ АНТИСМЫСЛОВЫЕ ОЛИГОНУКЛЕОТИДЫ

Антисмысловые олигонуклеотиды представляют собой короткие (длиной 12–25 п.н.) одноцепочечные последовательности нуклеотидов, которые мешают экспрессии генов, связываясь с мРНК определенного белка напрямую в ядре либо в цитоплазме клетки. Антисмысловые олигонуклеотиды, направленные против мРНК PCSK9, специфически ингибируют биосинтез белка

PCSK9, снижая концентрацию PCSK9 в сыворотке крови [47]. Было продемонстрировано, что введение высоких доз антисмысловых нуклеотидов первого поколения ISIS 394814/BMS 844421 от Bristol Myers Squibb снижает уровни мРНК PCSK9 на 92% и увеличивает численность рЛПНП на поверхности гепатоцита в 2 раза, что приводит к снижению сывороточных уровней ЛПНП на 38% *in vivo* [48]. Однако разработка этих антисмысловых нуклеотидов была прекращена из-за недостаточной аффинности (сродства) связывания. Впоследствии были разработаны антисмысловые нуклеотиды второго поколения (SPC4061/SPC5001 от Santaris Pharma A/S). Данные антисмысловые нуклеотиды имели более высокую аффинность связывания с мРНК PCSK9 и специфичность к мРНК PCSK9, что приводило к более сильному и устойчивому снижению концентрации PCSK9. Так, в экспериментальном исследовании показано, что уровни мРНК PCSK9 снижаются на 60% в течение 24 часов после инъекции, и этот эффект сохранялся более 16 дней [49]. У нечеловеческих приматов после введения данных антисмысловых нуклеотидов уровни мРНК PCSK9 в печени и уровни ЛПНП в плазме крови снизились на 85% и 50% соответственно [50]. В клиническом исследовании подкожное введение препарата SPC5001 здоровым добровольцам снижало уровни мРНК PCSK9 и ЛПНП дозозависимым образом примерно на 50% и 25% соответственно. Этот препарат также снизил уровень аполипопротеина В и повысил концентрацию аполипопротеина А1 [51]. Тем не менее, в связи с тем, что у одного из пациентов развился острый некроз канальцев нефрона, а также отмечались аллергические реакции в месте инъекции у 44% испытуемых, дальнейшие клинические исследования антисмысловых нуклеотидов SPC4061/SPC5001 были прекращены [51, 52]. Точная причина острого повреждения почек также осталась неясной. Предположительно это может быть обусловлено избыточной аккумуляцией данных препаратов в проксимальных канальцах нефрона, что является характерной чертой некоторых олигонуклеотидов [53]. В дополнение к этому N. Seidah с соавт. обнаружили, что в ряде органов (печени, почках, тонком и толстом кишечнике, а также

головном мозге) белок PCSK9 принимает участие в пролиферации и дифференцировке клеток [15]. Тем самым чрезмерное ингибирование PCSK9 в почках, обусловленное избирательным накоплением антисмысловых нуклеотидов, по всей видимости, связано с развитием нефротоксического действия данных препаратов. Уточнение механизмов аллергического и нефротоксического эффектов у антисмысловых нуклеотидов является важным для улучшения этих препаратов.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На данный момент группы препаратов, основанные на ингибировании фермента PCSK9, рассматриваются в качестве перспективных гиполипидемических средств. Существует множество механизмов ингибирования PCSK9, на основании чего можно выделить ряд новых групп гиполипидемических препаратов. Моноклональные антитела (алирокумаб и эволокумаб), продемонстрировавшие высокую клиническую эффективность и безопасность, уже получили одобрение для практического использования. Широкое распространение данных препаратов ограничено их высокой стоимостью. Что касается других групп гиполипидемических препаратов, рассмотренных в этой статье, — мРНК и антисмысловых олигонуклеотидов, то они на этапах доклинических и клинических исследований также показали высокую эффективность в отношении снижения холестерина и ЛПНП в сыворотке крови. Однако клинические исследования антисмысловых нуклеотидов были прерваны из-за обнаружения побочных эффектов (почечной токсичности и аллергических реакций). Вместе с тем препарат из группы малых интерферирующих РНК — инклисиран — имеет не только высокую клиническую эффективность, но и отличается хорошей безопасностью. Весьма вероятно, что в ближайшее время он также будет одобрен для использования в клинической практике. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chaulin AM, Grigoriyeva YuV, Suvorova GN, Duplyakov DV. Methods of modeling of atherosclerosis in rabbits. *Modern problems of science and education*. 2020;5. (In Russ.). [Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Суворова Г.Н., Дупляков Д.В. Способы моделирования атеросклероза у кроликов. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;5]. URL: <http://science-education.ru/article/view?id=30101>. doi: 10.17513/spno.30101
2. Chaulin AM, Karslyan LS, Grigoriyeva EV, et al. Clinical and diagnostic value of cardiac markers in human biological fluids. *Kardiologiia*. 2019;59(11):66-75. (In Russ.). [Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В. и др. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека. *Кардиология*. 2019;59(11):66-75]. doi: 10.18087/cardio.2019.11.n414
3. Chaulin AM, Duplyakov DV. Biomarkers of acute myocardial infarction: diagnostic and prognostic value. Part 1. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(3):75-84. (In Russ.). [Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Биомаркеры острого инфаркта миокарда: диагностическая и прогностическая ценность. Часть 1. *Клиническая практика*. 2020;11(3):75-84]. doi: 10.17816/clinpract34284
4. Gasanov MZ, Batiushin MM, Terentev VP. Professor Alexander I. Ignatowski a founder of the theory of atherosclerosis. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2017;7(6):407-414. (In Russ.). [Гасанов М.З., Батушин М.М., Терентьев В.П. Профессор А.И. Игнатовский как основоположник теории атеросклероза. *Архивъ внутренней медицины*. 2017;7(6):407-414]. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2017-7-6-407-414>
5. Kukharchuk VV. N.N. ANICHKOV (1885-1964). *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias (Ateroskleroz i Dislipidemii)*. 2010;1(1):58-60. (In Russ.). [Кухарчук В.В. Н.Н. АНИЧКОВ (1885-1964). *Атеросклероз и дислипидемии*. 2010;1(1):58-60]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=20264539>
6. Susekov AV, Nikitin AE. The past and near future of statin therapy in Russia. *Lechebnoye delo*. 2018;3:30-37. (In Russ.). [Сусеков А.В., Никитин А.Э. Терапия статинами в России: взгляд в прошлое и перспективы на ближайшее будущее. *Лечебное дело*. 2018;3:30-37]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36530262>

7. Malay LN. Statins in the treatment and prevention of cardiovascular diseases: repetition of the past and optimism for the future. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(5):513-524. (In Russ.). [Малай Л.Н. Статины в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: повторение пройденного и оптимизм на будущее. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(5):513-524]. doi: 10.20996/1819-6446-2014-10-5-513-524
8. Sergienko IV. The story of statins, *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2011;1:57-66. (In Russ.). [Сергиенко И.В. История появления статинов. *Атеросклероз и Дислипидемии*. 2011;1:57-66]. <https://cyberleninka.ru/article/n/istoriya-poyavleniya-statinov>
9. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(3):720-732. doi: 10.1016/j.jacc.2004.07.001
10. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333(20):1301-1307. doi: 10.1056/NEJM199511163332001
11. Haria M, McTavish D. Pravastatin. A reappraisal of its pharmacological properties and clinical effectiveness in the management of coronary heart disease. *Drugs*. 1997;53(2):299-336. doi: 10.2165/00003495-199753020-00008
12. Ahsan F, Oliveri F, Goud HK, et al. Pleiotropic effects of statins in the light of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Cureus*. 2020;12(9):e10446. doi: 10.7759/cureus.10446
13. Turner RM, Pirmohamed M. Statin-Related Myotoxicity: A Comprehensive Review of Pharmacokinetic, Pharmacogenomic and Muscle Components. *J Clin Med*. 2019;9(1):22. doi: 10.3390/jcm9010022
14. Nguyen KA, Li L, Lu D, et al. A comprehensive review and meta-analysis of risk factors for statin-induced myopathy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(9):1099-1109. doi: 10.1007/s00228-018-2482-9
15. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(3):928-933. doi: 10.1073/pnas.0335507100
16. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003;34(2):154-156. doi: 10.1038/ng1161
17. Maxwell KN, Fisher EA, Breslow JL. Overexpression of PCSK9 accelerates the degradation of the LDLR in a post-endoplasmic reticulum compartment. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(6):2069-2074. doi: 10.1073/pnas.0409736102
18. Tavori H, Fan D, Blakemore JL, et al. Serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and cell surface low-density lipoprotein receptor: evidence for a reciprocal regulation. *Circulation*. 2013;127(24):2403-2413. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001592
19. Abifadel M, Guerin M, Benjannet S, Rabes JP, et al. Identification and characterization of new gain-of-function mutations in the PCSK9 gene responsible for autosomal dominant hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):394-400. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.04.006
20. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2006;354(12):1264-1272. doi: 10.1056/NEJMoa054013
21. Scartezini M, Hubbart C, Whittall RA, et al. The PCSK9 gene R46L variant is associated with lower plasma lipid levels and cardiovascular risk in healthy U.K. men. *Clin Sci (Lond)*. 2007;113(11):435-441. doi: 10.1042/CS20070150
22. Chaulin AM, Duplyakov DV. PCSK-9: modern views about biological role and possibilities of use as a diagnostic marker for cardiovascular diseases. Part 1. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2019;7(2):45-57. (In Russ.). [Чаулин А.М., Дупляков Д.В. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 1. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019;7(2):45-57]. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12005
23. Tóth Š, Fedáčko J, Pekárová T, et al. Elevated Circulating PCSK9 Concentrations Predict Subclinical Atherosclerotic Changes in Low Risk Obese and Non-Obese Patients. *Cardiol Ther*. 2017;6(2):281-289. doi: 10.1007/s40119-017-0092-8
24. Chaulin AM, Duplyakov DV. PCSK-9: modern views about biological role and possibilities of use as a diagnostic marker for cardiovascular diseases. Part 2. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2019;7(4):24-35. (In Russ.). [Чаулин А.М., Дупляков Д.В. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 2. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019;7(4):24-35]. doi: 10.24411/2309-1908-2019-14004
25. Chaulin AM, Mazaev AY, Aleksandrov AG. The role of proprotein convertase subtilisin/kexin of type 9 (pcsk-9) in cholesterol metabolism and new opportunities of lipid corrective therapy. *International Research Journal*. 2019;4-1(82):124-126. (In Russ.). [Чаулин А.М., Мазаев А.Ю., Александров А.Г. Роль пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (pcsk-9) в метаболизме холестерина и новые возможности липидкорректирующей терапии. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2019;4-1(82):124-126]. doi: 10.23670/IRJ.2019.82.4.025
26. Chan JC, Piper DE, Cao Q, et al. A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(24):9820-9825. doi: 10.1073/pnas.0903849106
27. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1489-1499. doi: 10.1056/NEJMoa1501031
28. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1500-1509. doi: 10.1056/NEJMoa1500858
29. Mayor S. PCSK9 inhibitors reduce cardiovascular events, preliminary data show. *BMJ*. 2015;350:h1508. doi: 10.1136/bmj.h1508
30. Navarese EP, 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 Intern Med*. 2015;163(1):40-51. doi: 10.7326/M14-2957
31. Cainzos-Achirica M, Martin SS, Cornell JE, Mulrow CD, Guallar E. PCSK9 Inhibitors: A New Era in Lipid-Lowering Treatment? *Ann Intern Med*. 2015;163(1):64-65. doi: 10.7326/M15-0920
32. Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4(4):CD011748. doi: 10.1002/14651858.CD011748.pub2
33. Schmidt AF, Carter JL, Pearce LS, et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10:CD011748. doi: 10.1002/14651858.CD011748.pub3
34. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664
35. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097-2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174
36. Farnier M, Colhoun HM, Sasiela WJ, et al. Long-term treatment adherence to the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab in 6 ODYSSEY Phase III clinical studies with treatment duration of 1 to 2 years. *J Clin Lipidol*. 2017;11(4):986-997. doi: 10.1016/j.jacl.2017.05.016
37. Arrieta A, Page TF, Veledar E, Nasir K. Economic Evaluation of PCSK9 Inhibitors in Reducing Cardiovascular Risk from Health System and Private Payer Perspectives. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169761. doi: 10.1371/journal.pone.0169761
38. Fire A, Xu S, Montgomery MK, Kostas SA, et al. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 1998;391(6669):806-811. doi: 10.1038/35888 URL: https://www.webcitation.org/61CfnnPLi?url=http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2006/adv.html (Available at 15.11.2020).
40. Bernards R. Exploring the uses of RNAi – gene knockdown and the Nobel Prize. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2391-2393. doi: 10.1056/NEJMp068242

41. Carthew RW, Sontheimer EJ. Origins and Mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell*. 2009;136(4):642-655. doi: 10.1016/j.cell.2009.01.035
42. Fitzgerald K, Frank-Kamenetsky M, Shulga-Morskaya S, et al. Effect of an RNA interference drug on the synthesis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and the concentration of serum LDL cholesterol in healthy volunteers: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet*. 2014;383(9911):60-68. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61914-5
43. Nair JK, Willoughby JL, Chan A, et al. Multivalent N-acetylgalactosamine-conjugated siRNA localizes in hepatocytes and elicits robust RNAi-mediated gene silencing. *J Am Chem Soc*. 2014;136(49):16958-16961. doi: 10.1021/ja505986a
44. Khvorova A. Oligonucleotide Therapeutics – A New Class of Cholesterol-Lowering Drugs. *N Engl J Med*. 2017;376(1):4-7. doi: 10.1056/NEJMp1614154
45. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1430-1440. doi: 10.1056/NEJMoa1615758
46. Ray KK, Stoekenbroek RM, Kallend D, et al. Effect of an siRNA Therapeutic Targeting PCSK9 on Atherogenic Lipoproteins: Prespecified Secondary End Points in ORION 1. *Circulation*. 2018;138(13):1304-1316. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034710
47. Bennett CF, Swayze EE. RNA targeting therapeutics: molecular mechanisms of antisense oligonucleotides as a therapeutic platform. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2010;50:259-293. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.010909.105654
48. Graham MJ, Lemonidis KM, Whipple CP, et al. Antisense inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces serum LDL in hyperlipidemic mice. *J Lipid Res*. 2007;48(4):763-767. doi: 10.1194/jlr.C600025-JLR200
49. Gupta N, Fisker N, Asselin MC, et al. A locked nucleic acid antisense oligonucleotide (LNA) silences PCSK9 and enhances LDLR expression in vitro and in vivo. *PLoS One*. 2010;5(5):e10682. doi: 10.1371/journal.pone.0010682
50. Lindholm MW, Elmén J, Fisker N, et al. PCSK9 LNA antisense oligonucleotides induce sustained reduction of LDL cholesterol in nonhuman primates. *Mol Ther*. 2012;20(2):376-381. doi: 10.1038/mt.2011.260
51. van Poelgeest EP, Hodges MR, Moerland M, et al. Antisense-mediated reduction of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): a first-in-human randomized, placebo-controlled trial. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(6):1350-1361. doi: 10.1111/bcp.12738
52. van Poelgeest EP, Swart RM, Betjes MG, et al. Acute kidney injury during therapy with an antisense oligonucleotide directed against PCSK9. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(4):796-800. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.02.359
53. Bennett CF, Swayze EE. RNA targeting therapeutics: molecular mechanisms of antisense oligonucleotides as a therapeutic platform. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2010;50:259-93. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.010909.105654