

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-03-04>

## Основные группы ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9: механизмы действия и клиническая эффективность. Ч. 1

А.М. Чаулин<sup>1, 2</sup>,  
Н.А. Свечков<sup>1, 2</sup>,  
С.Л. Волкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара

<sup>2</sup>Самарский государственный медицинский университет Минздрава России

E-mail: alekseymikhailovich22976@gmail.com

С момента установления важной роли холестерина (ХС) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в патогенезе атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний усилия многих исследователей направлены на разработку препаратов, снижающих уровни атерогенных липопротеидов. Благодаря работам японского исследователя А. Endo в 1970–80-х гг. созданы первые эффективные противоатеросклеротические препараты – статины. Механизм гипохолестеринемического действия статинов основан на конкурентном ингибировании фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы, необходимого для биосинтеза ХС. В 2003 г. открыт новый фермент – пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) и новый механизм регуляции уровней ЛПНП в сыворотке крови. В результате исследований фермент PCSK9 стал рассматриваться в качестве мишени для терапевтического воздействия с целью снижения уровней ХС и ЛПНП. На сегодняшний день разработаны несколько групп препаратов, ингибирующих PCSK9. В данной статье мы рассмотрим механизмы действия и клиническую эффективность основных групп ингибиторов PCSK9. Первая часть статьи посвящена препаратам группы моноклональных антител против PCSK9, антисмысловым олигонуклеотидам, малым интерферирующим рибонуклеиновым кислотам.

**Ключевые слова:** кардиология, пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9, атеросклероз, холестерин, липопротеиды низкой плотности, рецепторы липопротеидов низкой плотности, сердечно-сосудистые заболевания, ингибиторы PCSK9, моноклональные антитела, антисмысловые нуклеотиды, малые интерферирующие рибонуклеиновые кислоты.

**Для цитирования:** Чаулин А.М., Свечков Н.А., Волкова С.Л. Основные группы ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9: механизмы действия и клиническая эффективность. Ч. 1. Врач. 2021; 32 (3): 21–26. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-03-04>

Учитывая неблагоприятные статистические показатели по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), поиск новых лечебно-диагностических меро-

приятий для ведения данных пациентов остается одним из важнейших научно-исследовательских направлений [1, 2]. Изучение и уточнение патогенетических механизмов, лежащих в основе развития атеросклероза и ССЗ, позволяет открывать новые биомаркеры для ранней диагностики и мишени для терапевтического воздействия [3–5]. Так, благодаря экспериментам двух русских исследователей А.И. Игнатовского и Н.Н. Аничкова была сформулирована холестеринная (липидная) теория патогенеза атеросклероза [6, 7], в результате чего впоследствии холестерин (ХС) стал рассматриваться в качестве биомаркера для ССЗ, и возник интерес к созданию препаратов, понижающих концентрацию ХС в сыворотке крови [8]. История создания гиполипидемических средств весьма насыщена, и поначалу все попытки создания данных препаратов были безуспешны. Вдохновленные открытием пенициллина А. Флемингом многие исследователи и фармацевтические компании активно изучали вещества, продуцируемые грибами и микроорганизмами. Так в 1971 г. японский исследователь А. Endo обнаружил, что продукты жизнедеятельности грибов подавляют биосинтез ХС путем специфического ингибирования фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГКоА) редуктазы. Первый созданный статин ML 236B, названный компактином, был выделен из среды культуры *Penicillium citrinium*. Впоследствии были разработаны и другие статиновые препараты (ловастатин, симвастатин), которые до сих пор используются в клинической практике [8]. Крупномасштабные исследования продемонстрировали высокую терапевтическую эффективность статинов в отношении ССЗ [9, 10]. Но наряду с высокой эффективностью для ингибиторов ГМГКоА-редуктазы также характерны побочные эффекты, наиболее выраженными среди которых являются миотоксичность и гепатотоксичность [11, 12].

В 2003 г. исследовательскими группами под руководством N. Seidah [13] и M. Abifadel [14] был открыт новый фермент – пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9). Изучение структуры и функционирования PCSK9 в экспериментальных и клинических исследованиях показало, что повышение активности данного фермента сопровождается снижением плотности рецепторов липопротеидов низкой плотности (рЛПНП) на поверхности гепатоцитов и пропорциональным ростом уровней ХС и ЛПНП в сыворотке крови, что, в свою очередь, сопровождалось повышением риска развития ССЗ [15, 16]. Мутации, вызывающие снижение активности PCSK9, напротив, сопровождались снижением сывороточных уровней ХС и ЛПНП и снижением риска развития ССЗ [17]. Эти сведения положили начало разработке методов определения концентрации PCSK9 в сыворотке крови для ранней диагностики атеросклероза и ССЗ, а также созданию новых ги-

полипидемических средств, целью которых является ингибирование фермента PCSK9 [18–20].

Механизм проатерогенного действия PCSK9 заключается в связывании с рЛПНП на поверхности гепатоцитов, после чего молекулярный комплекс PCSK9-рЛПНП погружается внутрь клетки и доставляется в лизосомы, где происходит расщепление молекул рЛПНП [18]. Кроме того, в последнее время появились данные о том, что PCSK9 может усиливать воспалительные процессы в атеросклеротической бляшке, дополнительно утяжеляя атерогенез [21].

На сегодняшний день существует множество методов ингибирования функционирования PCSK9, каждый из которых основан на определенном механизме действия и отличается по своей клинической эффективности. Учитывая различия в механизме действия разрабатываемых ингибиторов PCSK9, можно выделить следующие основные группы препаратов:

- моноклональные антитела (МАТ) против PCSK9;
- антисмысловые олигонуклеотиды (АСО);
- малые интерферирующие рибонуклеиновые кислоты (миРНК);
- малые молекулы;
- миметические пептиды;
- аднектин;
- вакцина.

Последовательно рассмотрим механизмы действия и клиническую эффективность данных групп препаратов – ингибиторов PCSK9.

#### МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА ПРОТИВ PCSK9

Первый разработанный терапевтический подход по ингибированию PCSK9 заключался в блокировании взаимодействия PCSK9 с рЛПНП. В настоящее время для лечения гиперхолестеринемии Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМЕА) одобрены 2 полностью человеческих МАТ против PCSK9 (алирокумаб – SAR236553/REGN727, Regeneron Pharmaceuticals/Sanofi; эволокумаб – AMG145, Amgen). МАТ против PCSK9 связывают каталитический домен PCSK9, блокируя тем самым внеклеточное взаимодействие PCSK9 с доменом EGF-A рЛПНП и предотвращая последующую PCSK9-индуцированную деграцию рЛПНП [22]. Подкожная инъекция препаратов МАТ против PCSK9 обеспечивает быстрое и стойкое снижение уровней ХС и ЛПНП. Многочисленные клинические испытания и последующие метаанализы показали, что МАТ против PCSK9 снижают уровни ХС и ЛПНП примерно на 50–60% у пациентов, состоящих и не состоящих на диете или принимающих различные дозы статинов без серьезных побочных эффектов. Кроме того, показано, что лечение препаратами МАТ против PCSK9 улучшает сердечно-сосудистые исходы [23–26].

Особого внимания заслуживают 2 крупномасштабных исследования сердечно-сосудистых исходов для оценки эффективности алирокумаба и эволокумаба. В крупном исследовании сердечно-сосудистых исходов при ингибировании PCSK9 у пациентов 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 с терапией статинами привела к снижению на 59% уровней ЛПНП по сравнению со средним исходным значением (30–92 мг/дл) и к относительному снижению сердечно-сосудистых событий на 15% (смерть от ССЗ, инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или коронарная реваскуляризация); средний период наблюдения составил 2,2 года [27].

В исследование ODYSSEY OUTCOME были включены 18 924 пациента, недавно перенесшие острый коронарный синдром и имеющие повышенные уровни ХС и ЛПНП, несмотря на высокоинтенсивную терапию статинами [28]. Через 1 год после терапии алирокумабом наблюдалось снижение уровней ЛПНП на 61% по сравнению с плацебо. Алирокумаб снизил количество серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть от ИБС, нефатальный инфаркт миокарда, фатальный или нефатальный ишемический инсульт и нестабильная стенокардия, требующая госпитализации) на 15% (отношение рисков – ОР=0,85; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,78–0,93) и смертность от всех причин на 15% (ОР=0,85; 95% ДИ – 0,73–0,98) [28].

Исследования FOURIER и ODYSSEY OUTCOME демонстрируют эффективность ингибирования PCSK9 в группах пациентов высокого риска (с ЛПНП >70 мг/дл) несмотря на максимально переносимую / высокоинтенсивную терапию статинами. Данные исследования стали решающими для одобрения использования МАТ в клинической практике.

МАТ против PCSK9 гораздо более эффективно снижают уровни ХС и ЛПНП по сравнению с ингибиторами ГМГКоА-редуктазы. Кроме того, в отличие от последних, МАТ против PCSK9 не имеют нежелательных краткосрочных побочных эффектов в виде миотоксичности и гепатотоксичности [18, 27, 28]. Однако существуют проблемы, ограничивающие широкое использование МАТ против PCSK9. Препарат необходимо вводить подкожно один или два раза в месяц, хотя частота дозирования низкая по сравнению с другими инъекционными методами лечения, такими как инсулинотерапия. Также при использовании МАТ против PCSK9 важна приверженность лечению (соблюдение рекомендаций). Так, в анализе 6 клинических исследований ODYSSEY (n=4212) только 45,7%

пациентов полностью соблюдали рекомендации, у 20,4% – дозировка препарата была ниже запланированной, у 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 [29]. Таким образом, эффективность препаратов МАТ против PCSK9 зависит от приверженности лечению, для наиболее оптимального результата необходимо четко следовать рекомендуемому графику инъекций и дозированию в течение длительного времени.

Другая проблема, ограничивающая широкое применения данных препаратов, заключается в рентабельности ингибиторов PCSK9. Так, по мнению ряда исследователей, высокая стоимость ингибиторов PCSK9 снижает их доступность для пациентов. По оценкам А. Arrieta и соавт., стоимость ингибиторов PCSK9 в США составляла 14 000–15 000 долларов на человека в год. Чтобы стать прорывным препаратом в борьбе с ССЗ, текущая цена ингибиторов PCSK9 должна быть снижена более чем на 70% [30]. Таким образом, ингибиторы PCSK9 ввиду их высокой стоимости доступны не всем и только повышение рентабельности поможет охватить основные популяции пациентов.

### АНТИСМЫСЛОВЫЕ ОЛИГОНУКЛЕОТИДЫ

АСО представляют собой короткие одноцепочечные последовательности нуклеотидов (длиной 12–25 пар нуклеотидов), которые мешают экспрессии генов, связываясь с целевой матричной РНК (мРНК) определенного белка напрямую в ядре или цитоплазме. Большинство разрабатываемых в настоящее время препаратов АСО основаны на рибонуклеаза Н (РНКаза Н) зависимой деградации мРНК в гибриде ДНК-РНК [31]. Активность РНКаза Н-зависимых АСО различается в ядре и цитоплазме из-за некоторых факторов, таких как специфичность и концентрации фермента РНКаза Н [32, 33]. АСО против мРНК PCSK9 ингибируют синтез белка PCSK9, специфически снижая внутриклеточные и внеклеточные уровни PCSK9.

АСО II поколения, нацеленные на мРНК PCSK9 (ISIS 394814 / BMS 844421, Bristol Myers Squibb/ISIS Pharmaceutical), имеют более высокую аффинность (сродство) за счет модификации нуклеиновой кислоты, называемой 2'-О-метоксиэтил РНК. Было продемонстрировано, что введение высоких доз АСО (2-О-метоксиэтил РНК) снижает уровни мРНК PCSK9 на 92% и увеличивает уровни белка рЛПНП в 2 раза, что приводит к снижению сывороточных уровней ЛПНП на 38% *in vivo* [34]. Однако разработка данных АСО прекращена из-за недостаточной аффинности связывания. Впоследствии вместо АСО второго поколения были разработаны более

короткие АСО (SPC4061/SPC5001, Santaris Pharma A/S), основанные на технологии «заблокированных нуклеиновых кислот» (locked nucleic acid). Эти АСО, нацеленные на мРНК PCSK9, имеют стабильную конформацию и более высокую аффинность связывания и специфичность для мРНК PCSK9, вызывая быстрые, устойчивые и более сильные эффекты по сравнению с препаратами АСО предыдущего поколения. В экспериментальном исследовании показано, что уровни мРНК PCSK9 снижаются на 60% в течение 24 ч после инъекции, и эффект сохранялся  $\geq 16$  дней [35]. У нечеловеческих приматов после введения АСО уровни мРНК PCSK9 в печени и уровни ЛПНП в плазме крови снизились на 85 и 50% соответственно [36]. Между тем, подкожное введение препарата АСО (SPC5001) снижало уровни мРНК PCSK9 и ЛПНП дозозависимым образом примерно на 50 и 25% соответственно у здоровых добровольцев. Препарат также снижал уровень аполипопротеина В и повышал концентрацию аполипопротеина А1 [37]. 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, дальнейшие клинические исследования SPC4061/SPC5001 прекращены [37, 38]. Точная причина острого повреждения почек также осталась неясной. Следовательно, понимание молекулярного механизма почечной токсичности и стратегии чувствительного обнаружения повреждения почек важны для будущей разработки препаратов АСО.

В качестве другого примера разрабатывается анти-PCSK9 АСО, модифицированный мостиковой нуклеиновой кислотой. В первоначальных доклинических (экспериментальных) исследованиях он показал высокую эффективность и низкую токсичность. В эксперименте на лабораторных мышах, получавших атерогенную диету и модифицированный анти-PCSK9 АСО 2 раза в неделю в течение 6 нед, наблюдалось дозозависимое снижение уровней мРНК PCSK9 в печени и концентрации ЛПНП в сыворотке крови. Кроме того, у мышей, получавших препарат АСО, в сыворотке крови возрос уровень антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [39].

В настоящее время технология синтеза АСО развивается за счет разработки различных структурных модификаций фосфатного остова, углеводных фрагментов и нацеливающего лиганда [40]. Данные модификации обеспечивают снижение частоты приема препарата и уменьшают индивидуальные вариации действия АСО по сравнению с другими низкомолекулярными препаратами. Однако эти модификации могут привести к потенциальным нецелевым или побочным эффектам [41]. Дальнейшие исследования должны быть направлены на снижение токсичности АСО для других генов и клеток путем повышения соответствия АСО мишени (мРНК PCSK9) и специфичной доставки препарата только в гепатоциты.

### МАЛЫЕ ИНТЕРФЕРИРУЮЩИЕ РНК

РНК-интерференция (англ. *RNA interference*) является эндогенным посттранскрипционным механизмом регуляции экспрессии генов практически в любом типе клеток организма млекопитающих. Данный механизм осуществляется благодаря миРНК. Американские исследователи А. Fire и С. Mello за изучение механизма РНК-интерференции в 2006 г. были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине [42, 43]. миРНК представляют собой двухцепочечные молекулы РНК (длиной ~20–25 пар нуклеотидов), 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 подавлению гена за счет каталитического расщепления и деградации целевой мРНК [44, 45]. Образующийся комплекс одиночной антисмысловой цепи RISC очень стабилен, поэтому множественные транскрипты мРНК могут подвергаться каталитическому разрушению.

Молекулы миРНК относительно легко синтезируются для специфического подавления экспрессии определенных генов, что можно использовано в лечении многих заболеваний. Для ингибирования экспрессии PCSK9 разработан препарат ALN-PCS – сформированная в липидной наночастице миРНК, которая специфична для PCSK9. Этот новый подход привел к быстрому и стойкому снижению уровней мРНК PCSK9 в печени и концентрации ЛПНП в сыворотке крови. Здоровым добровольцам вводили ALN-PCS внутривенно в течение 60 мин. Самая высокая доза ALN-PCS снизила уровни мРНК и белка PCSK9 на 70% и уровни ЛПНП на 40% от исходных значений [46]. В дальнейшем данный препарат был дополнительно модифицирован для уменьшения дозы и объема вводимого вещества. Новый препарат – инклизирин (ALN-PCSsc: ALN-60,212, Alnylam/The Medicines Company) представляет собой полностью химически модифицированную стабилизированную миРНК, специфичную для PCSK9. Инклизирин состоит из одного 2'-дезоксидеокси, одиннадцати 2'-фторидеокси и тридцати двух 2'-О-метил-модифицированных нуклеотидов и «триантенного» N-ацетилгалактозамина (GalNAc), который конъюгирован с 3'-концом нуклеотидной цепи миРНК. На поверхности печени обильно экспрессируется рецептор асиалогликопротеина, который специфически распознает GalNAc [47], что позволяет быстро и с высокой специфичностью выводить инклизирин только печенью после подкожной инъекции небольшого объема препарата. В результате быстрого поглощения инклизирин гепатоцитами

уровни данного препарата в плазме падают до неопределяемого уровня в течение 24 ч. Данный механизм эффективно предотвращает любые нецелевые эффекты, поскольку PCSK9 также присутствует во внепеченочных тканях [48].

В фазе II плацебоконтролируемого двойного слепого рандомизированного исследования (ORION-1) эффективность, безопасность и переносимость инклизирин оценивалась у пациентов, имеющих в анамнезе атерогенные ССЗ или высокий риск развития атеросклеротических ССЗ с повышенными уровнями ХС и ЛПНП несмотря на получение максимально переносимых доз гиполипидемической терапии [49, 50]. У пациентов, которые получали 2 дозы инклизирин (по 300 мг в 1-й и 90-й дни), наблюдалось среднее снижение уровней PCSK9 и ЛПНП соответственно на 69,1 и 52,6% на 180 день. Кроме того, не выявлено серьезных побочных эффектов, вызванных инклизирин, поэтому он признан относительно безопасным и хорошо переносимым гиполипидемическим препаратом. Результаты исследования позволяют предположить, что прием инклизирин пациентами всего лишь один или два раза в год может привести к сильному и долгосрочному снижению уровней ХС и ЛПНП и снизить риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Однако механизм длительного действия инклизирин не изучен, в связи с чем необходимы дальнейшие фармакокинетические исследования данного препарата. Также требуются дальнейшие исследования по изучению безопасности длительного приема инклизирин. В настоящее время продолжаются клинические исследования III фазы (ORION 4, 5, 9, 10 и 11) на больших контингентах пациентов, имеющих высокий риск развития атеросклеротических ССЗ или страдающих семейной гиперхолестеринемией [50]. Эти исследования позволят окончательно подтвердить высокую эффективность и безопасность инклизирин.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время PCSK9 рассматривается в качестве новой мишени для разработки гиполипидемических препаратов. В зависимости от механизма действия выделяют несколько групп препаратов, ингибирующих PCSK9. Препараты МАТ против PCSK9 (алирокумаб и эволокумаб), которые по данным клинических исследований демонстрируют высокую клиническую эффективность и полную безопасность, уже доступны для практического применения. Их широкое использование пока ограничивается высокой стоимостью. Другие группы препаратов, такие как АСО и миРНК на этапах доклинических и клинических исследований также показали высокую эффективность в отношении снижения ХС и ЛПНП в сыворотке крови. Вместе с тем при использовании АСО на начальных этапах клинических исследований обнаружены

побочные эффекты, из-за которых дальнейшие клинические исследования данных препаратов остановлены. Препарат из группы миРНК (инклизиран) по данным первых этапов клинических исследований показал хорошую безопасность и переносимость и, вероятно, в ближайшее время также будет одобрен для практического использования.

\*\*\*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## Литература/Reference

1. Cardiovascular diseases. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds> (Available at: 10.11.2020).
2. 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 [Chaulin A.M., Karslyan L.S., Grigoriyeva E.V. et al. Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Biological Fluids. *Kardiologija*. 2019; 59 (11): 66–75 (in Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2019.11.n414
3. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Суворова Г.Н. и др. Способы моделирования атеросклероза у кроликов. *Современные проблемы науки и образования*. 2020; №5 [Chaulin A.M., Grigorieva Y.V., Suvorova G.N. et al. Methods of modeling of atherosclerosis in rabbits. *Modern problems of science and education*. 2020; №5 (in Russ.)]. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=30101>. DOI: 10.17513/spno.30101
4. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Александров А.Г. и др. Роль пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 в развитии атеросклероза. *Бюллетень науки и практики*. 2019; 5 (5): 112–20 [Chaulin A., Karslyan L., Aleksandrov A. et al. The Role of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 in Atherosclerosis Development. *Bulletin of Science and Practice*. 2019; 5 (5): 112–20 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/42/15>
5. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Биомаркеры острого инфаркта миокарда: диагностическая и прогностическая ценность. Часть 1. *Клиническая практика*. 2020; 11 (3): 75–84 [Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Biomarkers of acute myocardial infarction: diagnostic and prognostic value. Part 1. *Journal of Clinical Practice*. 2020; 11 (3): 75–84 (in Russ.)]. DOI: 10.17816/clinpract34284
6. Кухарчук В.В. Н.Н. АНИЧКОВ (1885–1964). *Атеросклероз и дислипидемии*. 2010; 1 (1): 58–60 [Kukharchuk V.V. N.N. ANICHKOV (1885–1964). *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias = Ateroskleroz i Dislipidemii*. 2010; 1 (1): 58–60 (in Russ.)].
7. Гасанов М.З., Батюшин М.М., Терентьев В.П. Профессор А.И. Игнатовский как основоположник теории атеросклероза. *Архив внутренней медицины*. 2017; 7 (6): 407–14 [Gasanov M.Z., Batiushin M.M., Terentev V.P. Professor Alexander I. Ignatowski a founder of the theory of atherosclerosis. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2017; 7 (6): 407–14 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2017-7-6-407-414>
8. Дреева З.В., Агеев Ф.Т. История рождения статинов новые перспективы. *Медицинский совет*. 2017; 11: 202–7 [Dreeva Z.V., Ageev F.T. History of statins development. new prospect. *Medical Council*. 2017; 11: 202–7 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-11-202-207
9. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (1994). Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994; 344: 1383–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)90566-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)90566-5)
10. Wilhelmsen L., Pyörälä K., Wedel H. et al. Risk factors for a major coronary event after myocardial infarction in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Impact of predicted risk on the benefit of cholesterol-lowering treatment. *Eur Heart J*. 2001; 22 (13): 1119–27. DOI: 10.1053/ehuj.2000.2481
11. Russo M.W., Scobey M., Bonkovsky H.L. Drug-induced liver injury associated with statins. *Semin Liver Dis*. 2009; 29 (4): 412–22. DOI: 10.1055/s-0029-1240010
12. du Souich P., Roederer G., Dufour R. Myotoxicity of statins: Mechanism of action. *Pharmacol Ther*. 2017; 175: 1–16. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.029
13. Seidah N.G., 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): 928–33. DOI: 10.1073/pnas.0335507100
14. Abifadel M., Varret M., Rabes J.P. et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003; 34 (2): 154–6. DOI: 10.1038/ng1161
15. Maxwell K.N., Fisher E.A., Breslow J.L. Overexpression of PCSK9 accelerates the degradation of the LDLR in a post-endoplasmic reticulum compartment. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102 (6): 2069–74. DOI: 10.1073/pnas.0409736102
16. Abifadel M., Guerin M., Benjannet S. 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
17. Cohen J.C., Boerwinkle E., Mosley T.H. Jr. et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2006; 354 (12): 1264–72. DOI: 10.1056/NEJMoa054013
18. 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 [Chaulin A.M., Duplyakov D.V. PCSK-9: modern views about biological role and possibilities of use as a diagnostic marker for cardiovascular diseases. Part 1. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Cardiology: News, Opinions, Training*. 2019; 7 (2): 45–57 (in Russ.)]. DOI: 10.24411/2309-1908-2019-12005
19. 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 [Chaulin A.M., Duplyakov D.V. PCSK-9: modern views about biological role and possibilities of use as a diagnostic marker for cardiovascular diseases. Part 2. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Cardiology: News, Opinions, Training*. 2019; 7 (4): 24–35 (in Russ.)]. DOI: 10.24411/2309-1908-2019-14004
20. Агафонова О.В., Булгакова С.В., Богданова Ю.В. и др. Поликлиническая терапия. Учебник. 2-е изд., перераб. и доп. М., 2020 [Agafonova O.V., Bulgakova S.V., Bogdanova Yu.V. et al. Poliklinicheskaya terapiya. Uchebnik. 2-e izd., pererab. i dop. M., 2020 (in Russ.)]. DOI: 10.33029/9704-5545-6-PLT-2020-1-840
21. Badimon L., Luquero A., Crespo J. et al. PCSK9 and LRP5 in macrophage lipid internalization and inflammation. *Cardiovasc Res*. 2020; cvaa254. (published online ahead of print, 2020 Sep 29). DOI: 10.1093/cvr/cvaa254
22. Chan J.C., Piper D.E., 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): 9820–5. DOI: 10.1073/pnas.0903849106
23. 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; 372 (16): 1489–99. DOI: 10.1056/NEJMoa1501031
24. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Wiviott S.D. et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015; 372 (16): 1500–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1500858
25. Ray K.K., Ginsberg H.N., Davidson M.H. et al. Reductions in Atherogenic Lipids and Major Cardiovascular Events: A Pooled Analysis of 10 ODYSSEY Trials Comparing Alirocumab With Control. *Circulation*. 2016; 134 (24): 1931–43. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024604
26. Schmidt A.F., Pearce L.S., Wilkins J.T. 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
27. 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; 376 (18): 1713–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664
28. Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M. et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018; 379 (22): 2097–107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174
29. Farnier M., Colhoun H.M., Sasiela W.J. 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): 986–97. DOI: 10.1016/j.jacl.2017.05.016

30. Arrieta A., Page T.F., Veledar E. et al. 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
31. Bennett C.F., Swayze E.E. 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
32. Vickers T.A., Crooke S.T. The rates of the major steps in the molecular mechanism of RNase H1-dependent antisense oligonucleotide induced degradation of RNA. *Nucleic Acids Res*. 2015; 43 (18): 8955–63. DOI: 10.1093/nar/kv920
33. Liang X.H., Sun H., Nichols J.G. et al. RNase H1-Dependent Antisense Oligonucleotides Are Robustly Active in Directing RNA Cleavage in Both the Cytoplasm and the Nucleus. *Mol Ther*. 2017; 25 (9): 2075–92. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.06.002
34. 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; 48 (4): 763–7. DOI: 10.1194/jlr.C600025-JLR200
35. Gupta N., Fisker N., Asselin M.C. 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
36. Lindholm M.W., Elmén J., Fisker N. et al. PCSK9 LNA antisense oligonucleotides induce sustained reduction of LDL cholesterol in nonhuman primates. *Mol Ther*. 2012; 20 (2): 376–81. DOI: 10.1038/mt.2011.260
37. van Poelgeest E.P., Hodges M.R., 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): 1350–61. DOI: 10.1111/bcp.12738
38. van Poelgeest E.P., Swart R.M., Betjes M.G. 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
39. Yamamoto T., Harada-Shiba M., Nakatani M. et al. Cholesterol-lowering Action of BNA-based Antisense Oligonucleotides Targeting PCSK9 in Atherogenic Diet-induced Hypercholesterolemic Mice. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2012; 1 (5): e22. DOI: 10.1038/mtna.2012.16
40. Wierzbicki A.S., Viljoen A. Anti-sense oligonucleotide therapies for the treatment of hyperlipidaemia. *Exp Opin Biol Ther*. 2016; 16 (9): 1125–34. DOI: 10.1080/14712598.2016.1196182
41. Nordestgaard B.G., Nicholls S.J., Langsted A. et al. Advances in lipid-lowering therapy through gene-silencing technologies. *Nat Rev Cardiol*. 2018; 15 (5): 261–72. DOI: 10.1038/nrcardio.2018.3
42. Nobel Prizes 2006/ URL: [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2006/adv.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2006/adv.html) (Available at: 10.11.2020)
43. Fire A., Xu S., Montgomery M.K. et al. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 1998; 391 (6669): 806–11. DOI: 10.1038/35888
44. Carthew R.W., Sontheimer E.J. Origins and Mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell*. 2009; 136 (4): 642–55. DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.035
45. Bernards R. Exploring the uses of RNAi—gene knockdown and the Nobel Prize. *N Engl J Med*. 2006; 355 (23): 2391–3. DOI: 10.1056/NEJMp068242
46. 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): 60–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61914-5
47. Nair J.K., Willoughby J.L., 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): 16958–61. DOI: 10.1021/ja505986a
48. Khvorova A. Oligonucleotide Therapeutics – A New Class of Cholesterol-Lowering Drugs. *N Engl J Med*. 2017; 376 (1): 4–7. DOI: 10.1056/NEJMp1614154
49. 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; 376 (15): 1430–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1615758
50. Ray K.K., Stoekenbroek R.M., 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): 1304–16. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034710

## MAIN GROUPS OF PROPROTEIN CONVERTASE SUBTILISIN/KEXIN TYPE 9 INHIBITORS: MECHANISMS OF ACTION AND CLINICAL EFFICACY. PART 1

A. Chaulin<sup>1,2</sup>, N. Svechkov<sup>1,2</sup>, S. Volkova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara

<sup>2</sup>Samara State Medical University

Since establishing the important role of cholesterol and low-density lipoproteins (LDL) in the pathogenesis of atherosclerosis and cardiovascular diseases, many researchers have focused on developing drugs that lower the levels of atherogenic lipoproteins. Thanks to the work of Japanese researcher Akira Endo, the first effective anti-atherosclerotic drugs – statins – were created in the 1970s and 80s. The mechanism of hypocholesterolemic action of statins is based on competitive inhibition of the enzyme 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMGCoA) – reductase, which is necessary for cholesterol biosynthesis. In 2003, a new enzyme, proprotein convertase subtilisin – Kexin type 9 (PCSK9), was discovered and a new mechanism for regulating LDL levels in blood serum. As a result of research, the PCSK9 enzyme has been considered as a target for therapeutic effects to reduce cholesterol and LDL levels. To date, several groups of drugs that inhibit PCSK9 have been developed. In this article, we will review the mechanisms of action and clinical efficacy of the main groups of PCSK9 inhibitors. The first part of the article is devoted to preparations of the group of monoclonal antibodies against PCSK9, antisense oligonucleotides, and small interfering ribonucleic acids.

**Key words:** cardiology, proprotein convertase subtilisin-Kexin type 9, atherosclerosis, cholesterol, low-density lipoproteins, low-density lipoprotein receptors, cardiovascular diseases, PCSK9 inhibitors, monoclonal antibodies, antisense nucleotides, small interfering ribonucleic acids.

**For citation:** Chaulin A., Svechkov N., Volkova S. Main groups of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: mechanisms of action and clinical efficacy. Part 1. *Vrach*. 2021; 32 (3): 21–26. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-03-04>

**Об авторах/About the authors:** Chaulin A.M. ORCID: 0000-0002-2712-0227; Svechkov N.A. ORCID: 0000-0001-6568-6136