



# Перспективы новой тактики липид- снижающей терапии: клиническая эффективность и профиль безопасности ингибиторов пропротеин конвертазы субтилизин/кексина типа 9

**Nevrez Koylan<sup>1\*</sup>, Мамедов М.Н.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Медицинский факультет Стамбульского университета, Стамбул, Турция

<sup>2</sup> ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава  
России, Москва, Россия

## **Сведения об авторах:**

**Nevrez Koylan**, профессор кафедры внутренних болезней медицинского факультета Стамбульского университета, Стамбул, Турция.

**Мамедов Мехман Ниязиевич**, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике ХНИЗ ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России, Москва, Россия.

## **Резюме**

*Выраженное и безопасное снижение холестерина липопротеинов низкой плотности с целью уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений является актуальной проблемой современной кардиологии. Результаты новых клинических, плацебо-контролируемых, сравнительных исследований с применением моноклональных антител (мАт) путем ингибирования пропротеин конвертазы субтилизин/кексина типа 9 свидетельствуют о перспективах новой группы препаратов в составе сочетанной липид-снижающей терапии. В обзорной статье анализируется клиническая эффективность и профиль безопасности алирокумаба и эволокумаба в составе сочетанной со статинами терапии.*

## **Ключевые слова**

*Липид-снижающая терапия, ингибиторы пропротеин конвертазы субтилизин/кексина типа 9.*

## Opportunities of new lipid-lowering therapy: proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors' clinical efficacy and safety profile

Nevrez Koylan<sup>1</sup>, Mamedov M. N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Istanbul University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Istanbul, Turkey

<sup>2</sup>National Research Centre for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

### Authors

**Nevrez Koylan**, MD, FACC, FESC, EHS, Istanbul University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Istanbul, Turkey

**Mekhman N. Mamedov**, M.D., Ph.D., doctor of sciences, Professor, head of the Department for Prevention of Comorbid conditions, National Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia.

### Summary

*Safe and evident reduction of LDL cholesterol in order to reduce the risk of cardiovascular complications is an important problem of modern cardiology. Results of new clinical placebo-controlled comparative studies investigating proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition with monoclonal antibodies (mAb) indicate high potential of new group of drugs. This review article analyzes clinical efficacy and safety profile of alirocumab and evolocumab as a part of combined statin therapy.*

### Keywords:

*lipid-lowering therapy, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors.*

### Список сокращений

ГХС — гиперхолестеринемия

ЛНП — липопротеиды низкой плотности

мАт — моноклональные антитела

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ХС — холестерин

FDA — Food and Drug Administration

PCSK9 — пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9

SREBP — трансмембранные белки эндоплазматического ретикула

### Эволюция взглядов на липид-снижающую терапию

Нарушение липидного обмена сохраняет лидерство среди факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Ее актуальность определяется, в т.ч. высокой распространенностью в популяции (по данным эпидемиологических исследований до 55% взрослого населения в России) и неадекватным контролем среди пациентов с ишемической болезнью сердца.

В популяции высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, дислипидемия обусловлена несколькими причинами: семейная гиперхолестеринемия (ГХС), эссенциальная ГХС, ишемическая болезнь сердца, мозговой инсульт, периферический атеросклероз, сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром, хронические заболевания почек, мозговой инсульт, ревматические и аутоиммунные заболевания [2].

В последнее время ведется дискуссия по тактике подбора липид-снижающей терапии. Американский колледж кардиологии/Американская ассоциация сердца в зависимости от уровня сердечно-сосудистого риска рекомендует комбинированную терапию двумя представителями липид-снижающих средств. Европейские рекомендации продолжают принцип таргетной терапии для достижения целевых уровней липидов [3].

Известно, что для лечения гиперлипидемии широко применяются статины в различных дозах. Параллельно проводится поиск других эффективных липид-снижающих препаратов, что обусловлено необходимостью более интенсивного снижения уровня холестерина (ХС), ограниченного применения статинов из-за побочных эффектов и плохой переносимости, а также наличия противопоказаний. Для достижения целевых уровней липидов нередко прибегают к комбинации двух и более препаратов.

С этой целью в клинической практике применяется эзетимиб, и в некоторых случаях — фенофибрат [1].

### **Ингибиторы пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9): механизм действия**

Впервые связь PCSK9 с нарушениями липидного обмена была выявлена у больных семейной ГХС [4]. В 2003 г был выявлен новый ген PCSK9, мутация которого приводила к развитию семейной ГХС. Впоследствии было показано, что PCSK9 непосредственно участвует в деградации липопротеидов низкой плотности (ЛНП) — рецепторов, рецепторов к липопротеидам очень низкой плотности и рецепторов к аполипопротеину-Е 2 типа. Главным образом PCSK9 экспрессируется в тканях печени, а также в кишечнике и почках. Мутации гена PCSK9 связаны с развитием как семейной ГХС (мутации, повышающие активность гена), так и с развитием семейной гипобеталипопротеинемии (мутации, приводящие к снижению функции гена). В популяционных исследованиях среди разных этнических групп, показана корреляция плазменного уровня PCSK9 с показателями общего ХС, триглицеридов, ХС ЛПН. В тоже время ни в одном исследовании не показана корреляция плазменного уровня PCSK9 с уровнем ХС липопротеидов высокой плотности. У больных семейной ГХС, с мутациями в гене PCSK9, повышающими функцию гена (gain-of-function, GOF), не отмечается четкой корреляции плазменного уровня PCSK9 с типом мутации. В тоже время, при мутациях со сниженной функцией гена (R46L, Y142X или C679X), вызывающих гипохолестеринемия, имеется достоверная корреляция плазменного уровня PCSK9 с типом мутации независимо от уровня ХС ЛНП [5].

На фоне лечения статинами происходит увеличение плазменного уровня PCSK9, что, в свою очередь, приводит к повышению уровня общего ХС и ХС ЛНП [6]. В ряде исследований показано увеличение плазменных концентраций PCSK9 на 14–47% в зависимости от типа и дозы статинов. Механизм повышения концентрации PCSK9 на фоне лечения статинами кратко может быть представлен следующим образом. Прием статинов приводит к снижению внутриклеточного уровня ХС. В ответ на снижение внутриклеточного уровня ХС SREBP — трансмембранные белки эндоплазматического ретикулума расщепляются сериновой протеазой-1 и транспортируются белком SCAP в аппарат Гольджи. Затем SREBP подвергаются дальней-

шему процессингу цинковой металлопротеиназой (протеазой-2), которая освобождает регуляторные домены SREBP. Последние переносятся в ядро и активируют транскрипцию гена PCSK9.

Потенциальные направления ингибирования PCSK9 включают подавление синтеза PCSK9, блокирование взаимодействия PCSK9 и рецепторов ХС ЛНП, а также увеличение клиренса PCSK9. Среди препаратов, находящихся на стадии разработки для ингибирования синтеза PCSK9 и блокады взаимодействия PCSK9/рецепторов ХС ЛНП, моноклональные антитела (mAb) прошли определенные этапы клинических испытаний [4]. Три ингибитора PCSK9 — алирокумаб (рег. номер 727/SAR236553; Regeneron/ Sanofi), эволокумаб (AMG-145; Amgen) и бокосизумаб (рег. номер 316 / PF-04950615; Pfizer) достигли третьей стадии испытаний, и первые 2 из них одобрены со стороны Food and Drug Administration (FDA), два вещества LGT209 (Novartis) и LY3015014 (Eli Lilly) находятся на этапе клинического испытания второй фазы. Испытание препарата RG7652 (Roche/Genentech) было прекращено в 2014 г.

### **Обзор клинических исследований по эффективности и профилю безопасности ингибиторов PCSK9**

Итак, одним из актуальных направлений в липидологии является создание лекарственных препаратов, снижающих уровень PCSK9 в крови. Перспективным является применение этих препаратов в сочетании со статинами, т.к. они могут потенциально увеличивать гиполипидемический эффект статинов.

Применение ингибиторов PCSK9, в первую очередь, было предусмотрено у пациентов с семейной ГХС. В 2015 г. были опубликованы результаты ряда многоцентровых, рандомизированных, клинических исследований III фазы. В плацебо-контролируемом исследовании RUTHERFORD-2 под наблюдением находились 329 пациентов, которые на фоне статинотерапии не менее 4 нед. получали эволокумаб по 140 мг в 2 нед. или 420 мг в мес. [7]. Через 12 нед. терапии по сравнению с плацебо отмечалось снижение ХС ЛНП на 59% и 61%, соответственно. Целевые уровни ХС ЛНП были достигнуты в более чем 60% случаев. В исследовании ODYSSEY FH II на фоне высоких доз статинов или комбинации с другими липид-снижающими препаратами применение аликумаба в дозе 75/150 мг в каждые 2 нед. по сравнению с плацебо, после 24 нед. те-

рапия привела к снижению ХС ЛНП в среднем на 51–58%. Целевой уровень ХС ЛНП был достигнут в диапазоне 60–68% случаев. В другом исследовании из серии ODYSSEY HIGH FH изучали эффективность алирокумаба 150 мг/2 нед. у 106 пациентов с ХС ЛНП >4 ммоль/л, сохранявшимся на высоких дозах статинов и применении других липид-снижающих препаратов. Через 24 нед. лечения отмечалось снижение ХС ЛНП на 46% по сравнению с плацебо. Целевые уровни ХС ЛНП были достигнуты у 57% пациентов [8, 9].

Параллельно изучалась эффективность ингибиторов PCSK9 у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском на фоне других липид-снижающих препаратов и без них. В доступной литературе были представлены данные клинических исследований III фазы.

В исследование LAPLACE-2 были включены 2067 пациентов с первичной ГХС или смешанной дислипидемией на фоне умеренной или интенсивной статинотерапии. Пациенты основной группы получали эволокумаб 140 мг/2 нед. или 420 мг/мес. В группе сравнения пациенты получали эзетимиб 10 мг/сут. или плацебо. По итогам 10–12-недельного наблюдения снижение ХС ЛНП в группе терапии эволокумабом составило 66–75% (140 мг/2 нед.) и на 17–21% на фоне эзетимиба [10]. В другом исследовании DESCARTES изучалась эффективность эволокумаба 420 мг/4 нед. у 901 пациента с гиперлипидемией на фоне диеты с или без липид-снижающей терапии. В конце 52-недельного наблюдения в основной группе по сравнению с плацебо наблюдалось снижение ХС ЛНП на 56% на фоне диеты, и на 62% на фоне 10 мг аторвастатина, на 57% — 80 мг аторвастатина, и на 49% — в подгруппе аторвастатина 80 мг/эзетимиба 10 мг.

В серии из 7 исследований под общим названием ODYSSEY (общее количество пациентов составило около 5 тыс. человек) изучалась клиническая эффективность другого ингибитора PCSK9 алирокумаба в дозе 75/150 мг в каждые 2 нед. Контрольные группы составили пациенты, получавшие плацебо или эзетимиб 10 мг/сут. Базовая терапия в основных группах включала статины — аторвастатин в дозе 20–40 мг/сут. или розувастатин 10–20 мг/сут., а также более высокие дозы статинов, и в одном исследовании — эзетимиб, фенофибрат или диету. Средняя продолжительность исследования составила 24 нед. В конце наблюдения по сравнению с плацебо отмечено уменьшение концентрации ХС ЛНП от 38% до 62% [8, 9].

Таким образом, очевидно, что применение ингибиторов PCSK9 дополнительно усиливает липид-снижающий эффект статинов, а в перспективе может рассматриваться в качестве составной части комбинированной гиполипидемической терапии.

Мониторинг профиля безопасности ингибиторов PCSK9 также находится в центре внимания клиницистов, т.к. мишенью действия препаратов является интенсивное снижение ХС ЛНП.

В зарубежных обзорных статьях представлены подробные данные результатов клинических исследований о побочных эффектах ингибиторов PCSK9. Систематизированные данные о побочных действиях разделены на несколько групп: общее количество побочных эффектов, причины отмены терапии, серьезные побочные действия, реакция на инъекции и нейрокогнитивные последствия [11]. Данные параметры были включены в протоколы исследования с применением как эволокумаба, так и алирокумаба. Необходимо подчеркнуть, что безопасность ингибиторов PCSK9 изучена по сравнению с плацебо или эзетимибом. В обеих группах вмешательства применялись статины в сопоставимых дозах и терапевтических режимах.

На фоне терапии алирокумабом в дозе 75–150 мг/сут. и плацебо или эзетимибом на протяжении 24 нед. зарегистрированы те или иные побочные действия в 81% и 82,5% случаях и 71,2% и 67,2%, соответственно. Досрочное прекращение терапии отмечалось во всех группах, эти показатели, в целом, зарегистрированы до 8% случаев: алирокумаб vs плацебо (7,2% и 5,8%), или эзетимиба (7,5% и 5,4%), соответственно. Стоит отметить, что эти различия не достигали уровня статистической достоверности. Серьезные побочные действия описаны в первых группах в 18,7% и 19,5% случаев. Аналогичные тенденции отмечаются при сравнении алирокумаба с эзетимибом — 18,8% и 17,8%, соответственно. Специфические побочные явления в виде локальных реакций как следствие подкожных инъекций в группе алирокумаба зарегистрированы в 5,9% случаев vs 4,2% — в группе плацебо, а в сравнительном исследовании с участием алирокумаба vs эзетимиба подобные эффекты описаны в 2,5% и 0,8% случаев, соответственно. В рамках исследования также проводился мониторинг нейрокогнитивных реакций, которые были зарегистрированы соответственно в 1,2% и 0,5%, а также 0,8% и 1,2% случаев [12].

В клинических, плацебо-контролируемых исследованиях с применением эволокумаба 420 мг

на протяжении 52 нед. общее количество побочных действий зарегистрировано в диапазоне 31–60% случаев в основной группе, и 24–49% случаев — в контрольной. Досрочное прекращение терапии из-за побочных явлений отмечалось в 1–2% vs 2–4%, соответственно. Серьезные побочные явления выявлены в 0,9–2,7% в группе лечения эволокумабом vs 1,8–3,6% в группе плацебо. Локальная побочная реакция на подкожные инъекции зарегистрирована в 0% и 1,3% случаев [13].

Таким образом, обзор международных клинических, сравнительных, плацебо-контролируемых исследований продемонстрировал, что снижение ХС ЛНП с помощью мАт путем ингибирования пропротеин конвертазы субтилизин/кексина типа 9 является перспективной терапевтической стратегией, ввиду значимой клинической эффективности и благоприятного профиля безопасности. Очевидно, что спектр их применения будет расширен от лечения семейной ГХС до показаний в случаях ограничения статинов и необходимости выраженного липид-снижающего эффекта с целью достижения целевых уровней ХС. В дальнейшем целесообразно проведение серии клинических исследований по конечным точкам и оценки отдаленных результатов проведенной терапии.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

## Литература

1. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016; 37: 2999–3058.
2. Tsao CW, Vasan RS. Cohort Profile: The Framingham Heart Study (FHS): overview of milestones in cardiovascular epidemiology. *Int J Epidemiol.* 2015 Dec;44 (6): 1800–13.
3. Wong ND, Young D, Zhao Y, et al. Prevalence of the American College of Cardiology/American Heart Association statin eligibility groups, statin use, and low-density lipoprotein cholesterol control in US adults using the National Health and Nutrition Examination Survey 2011–2012. *J Clin Lipidol.* 2016 Sep-Oct;10 (5): 1109–18.
4. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2012; 366 (12): 1108–18.
5. Marian McDonagh, Kim Peterson, Brittany Holzhammer, Sergio Fazio. A Systematic Review of PCSK9 Inhibitors Alirocumab and Evolocumab. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy.* 2016; 22 (6): 641–53
6. Roth EM, McKenney JM, Hanotin C, et al. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2012; 367 (20): 1891–900.
7. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015; 385 (9965): 331–40.
8. Cannon CP, Cariou B, Blom D, et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2015; 36 (19): 1186–94.
9. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: the ODYSSEY COMBO I study. *Am Heart J.* 2015;169 (6): 906–15.e913.
10. Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. *Lancet.* 2012; 380 (9858): 2007–17.
11. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med.* 2014; 370 (19): 1809–19.
12. 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): 1500–09.
13. 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):1489–99.