

УДК 615.036.8:615.22:615.015.44
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-279-291>

Обзорная статья | Review



Антагонисты PCSK9: эффективность в клинической практике и основные направления создания новых лекарственных средств

А.А. Некипелова[✉], Р.Н. Аляутдин

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Некипелова Алена Александровна nekipelovaaa@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти в мире. Дислипидемия как патофизиологическая основа атеросклероза — важная причина развития сердечно-сосудистых заболеваний. В число факторов, модифицирующих эту патологию, Всемирная организация здравоохранения включает статины, которые эффективно снижают уровень холестерина. Вместе с тем приверженность лечению статинами недостаточна для достижения популяционных контрольных показателей уровня липидов. Этот факт является мощным стимулом для создания принципиально новых групп гиполипидемических средств, в частности антагонистов пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9).

Цель. Обзор инновационных подходов к созданию нового поколения гиполипидемических средств — антагонистов PCSK9, оценка их эффективности, безопасности и перспектив применения в клинической практике.

Обсуждение. Применение антагонистов PCSK9 значительно повышает эффективность гиполипидемической терапии при комбинировании со статинами или в случае монотерапии при наличии противопоказаний для назначения статинов. Препараты моноклональных антител к PCSK9, а также препарат инклизуман характеризуются благоприятным соотношением «польза–риск». Вместе с тем высокая стоимость находящихся в гражданском обороте антагонистов PCSK9 ограничивает их применение в клинической практике. Показано, что перспективными направлениями создания новых антагонистов PCSK9 с принципиально иными механизмами действия являются аднектины, технология редактирования генома CRISPR/Cas9, малые молекулы и низкомолекулярные ингибиторы PCSK9, вакцины против PCSK9, антисмысловые олигонуклеотиды. Препараты из данных групп находятся на различных этапах доклинических и клинических исследований.

Выводы. Таким образом, разработка новых гиполипидемических средств может реализовываться как путем синтеза высоко- и низкомолекулярных лигандов PCSK9, так и путем воздействия на генетические механизмы синтеза этого белка. Рассмотренные в обзоре инновационные лекарственные средства отличаются высокой эффективностью, для большинства из них на дорегистрационном этапе не было отмечено проявлений токсичности.

Ключевые слова: антагонисты PCSK9; пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9; статины; моноклональные антитела; алирокумаб; эволокумаб; малая интерферирующая РНК; инклизуман; гиполипидемические средства; холестерин; липопротеины низкой плотности

Для цитирования: Некипелова А.А., Аляутдин Р.Н. Антагонисты PCSK9: эффективность в клинической практике и основные направления создания новых лекарственных средств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(3):279–291. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-279-291>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00052-23-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

Конфликт интересов. Р.Н. Аляутдин — главный редактор журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2021 г. А.А. Некипелова заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

© А.А. Некипелова, Р.Н. Аляутдин, 2023

PCSK9 Antagonists: Clinical Efficacy and Main Trends in the Development of New Medicines

Alyona A. Nekipelova[✉], Renad N. Alyautdin

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Alyona A. Nekipelova** nekipelovaaa@expmed.ru

ABSTRACT

Scientific relevance. Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death worldwide. Dyslipidemia, as the pathophysiological basis of atherosclerosis, is the most important cause of CVD. Among the factors that modify this pathology, the World Health Organisation lists statins, which effectively reduce the cholesterol level. However, statin treatment compliance is not sufficient to achieve population-based lipid targets. This is a powerful stimulus for the creation of fundamentally new groups of lipid-lowering agents, in particular, antagonists of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9).

Aim. The study aimed to review innovative approaches to developing a new generation of lipid-lowering agents, PCSK9 antagonists, and to evaluate the effectiveness, safety, and clinical potential of these medicines.

Discussion. PCSK9 antagonists significantly increase the effectiveness of lipid-lowering therapy when combined with statins and are an effective monotherapy in patients with contraindications for statins. PCSK9 monoclonal antibodies, as well as inclisiran, have a favourable risk-benefit ratio. However, the high cost of commercially available PCSK9 antagonists limits their clinical use. A number of promising directions exist for developing new PCSK9 antagonists that have fundamentally different mechanisms of action, such as adnectins; genome editing with CRISPR/Cas9; combining small molecules with low molecular weight PCSK9 inhibitors; PCSK9 vaccines; and antisense oligonucleotides. Medicinal products from these groups are currently at various stages of preclinical and clinical development.

Conclusions. Therefore, new lipid-lowering agents can be developed by synthesising high and low molecular weight PCSK9 ligands and by altering the genetic mechanisms of PCSK9 synthesis. The innovative medicines considered in this review are highly effective, and most have shown no signs of toxicity at the pre-authorisation stage.

Key words: PCSK9 antagonists; proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; statins; monoclonal antibodies; alirocumab; evolocumab; small interfering RNA; inclisiran; hypolipidemic agents; cholesterol; low-density lipoproteins

For citation: Nekipelova A.A., Alyautdin R.N. PCSK9 antagonists: clinical efficacy and main trends in the development of new medicines. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(3):279–291. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-279-291>

Funding. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00052-23-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

Conflict of interest. Renad N. Alyautdin is the Editor-in-Chief of *Safety and Risk of Pharmacotherapy* since 2021. Alyona A. Nekipelova declares no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

Согласно данным исследования специалистов Глобального бремени болезней (Global Burden of Disease), острый коронарный синдром (ОКС) является одним из наиболее значимых заболеваний в мире с точки зрения частоты, смертности и затрат на лечение [1]. У пациентов, перенесших ОКС, сохраняется возможность возникновения дальнейших серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [2]. В 2019 г. число

случаев сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) во всем мире составило 523 млн, а летальных исходов – до 18,6 млн [1]. По данным ВОЗ в 2019 г. до 32% смертей в мире были связаны с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ). В США и странах Европейского союза на АССЗ приходится 33–40% смертности от всех причин в любом возрасте¹.

Для снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП)

¹ Cardiovascular diseases (CVDs). WHO; 2021. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))

до контрольных показателей у всех пациентов с атеросклеротическими заболеваниями сосудов в рекомендациях Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association, АНА) и Американской коллегии кардиологии (American College of Cardiology, ACC) по контролю уровня холестерина [3] предлагается использовать статины высокой интенсивности (розувастатин, аторвастатин) или терапию статинами в максимально переносимой дозировке. Кроме того, у лиц с очень высоким риском АССЗ (при наличии в анамнезе множественных тяжелых событий АССЗ или одного серьезного события АССЗ и множественных состояний высокого риска: возраст ≥ 65 лет, гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, аортокоронарное шунтирование или чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе, сахарный диабет, артериальная гипертензия, хронические заболевания почек, курение, постоянно повышенный уровень ХС-ЛПНП или сердечная недостаточность в анамнезе) в случаях, когда уровень ХС-ЛПНП остается ≥ 70 мг/дл ($\geq 1,8$ ммоль/л), считается необходимым дополнение терапии максимально переносимыми дозами статинов другими гиполипидемическими средствами: ингибитором абсорбции холестерина эзетимибом или ингибиторами пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin 9, PCSK9) [3, 4].

Ингибиторы PCSK9 снижают уровень холестерина ЛПНП в плазме приблизительно на 60% даже у пациентов, уже получающих максимальные дозы статинов, и значительно снижают риск тяжелых ССЗ без развития серьезных нежелательных реакций. Клиническая польза ингибиторов PCSK9 проявляется в снижении уровня ХС-ЛПНП до беспрецедентно низкого [3, 4]. В настоящее время используются различные технологии для ингибирования PCSK9, которые могут привести к прорыву в методах коррекции дислипидемии.

Цель работы — обзор инновационных подходов к созданию нового поколения гиполипидемических средств — антагонистов PCSK9, оценка их эффективности, безопасности и перспектив применения в клинической практике.

Статины

Статины являются конкурентными ингибиторами 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы — фермента, определяющего скорость синтеза холестерина².

² <https://grls.rosminzdrav.ru/>

Ингибирование этого фермента снижает уровень холестерина в гепатоцитах и миоцитах. В ответ на уменьшение содержания внутриклеточного холестерина гепатоциты усиливают экспрессию рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на поверхности клетки, увеличивая поглощение ЛПНП из плазмы крови, что приводит к снижению уровня циркулирующего ХС-ЛПНП (рис. 1, пути 1–3).

Применение препаратов группы статинов при гиперхолестеринемии приводит к снижению риска возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий на 22% на 1,0 ммоль/л снижения уровня ХС-ЛПНП [5]. В клинических исследованиях с высокой степенью доказательности была установлена эффективность применения статинов для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности как при первичной, так и при вторичной профилактике АССЗ [6]. Метаанализ 14 рандомизированных клинических исследований, включавших более 90 000 участников, показал значительное снижение смертности от ишемической болезни сердца (19%, уровень значимости $p < 0,0001$), инфаркта миокарда или коронарной смерти (23%, $p < 0,0001$), а также фатального инсульта (17%, $p < 0,0001$) на фоне приема статинов. В целом наблюдалось пропорциональное снижение частоты серьезных сосудистых событий на 21% при снижении уровня ХС-ЛПНП на 1,0 ммоль/л [7]. Существует линейная зависимость между снижением частоты серьезных сердечно-сосудистых событий и средним абсолютным снижением уровня ХС-ЛПНП. Анализ схем приема статинов различной интенсивности назначения показал, что применение более интенсивных схем привело к дополнительному снижению частоты серьезных сердечно-сосудистых событий на 15% ($p < 0,0001$), что свидетельствует о дополнительных клинических преимуществах такой терапии [5, 8].

Приверженность к терапии статинами, несмотря на положительное влияние на сердечно-сосудистые исходы, часто бывает недостаточной, и несоблюдение режима применения препарата у пациентов достигает 50% [9]. Метаанализ 15 исследований, в которых оценивалась приверженность лечению статинами, выявил увеличение на 45% смертности от всех причин и увеличение на 15% от ССЗ у пациентов, принимающих менее 80% назначенной им терапии статинами, по сравнению с пациентами, соблюдающими режим лечения [10]. Высокие показатели

прекращения лечения были связаны в основном с развитием нежелательных реакций, главным образом — статин-ассоциированных мышечных симптомов (САС), связанных с приемом препарата [11]. Для объяснения механизмов возникновения САС были сформулированы различные гипотезы, например о связи их развития с низким уровнем холестерина в мембранах мышечных клеток или о роли промежуточных продуктов мевалонатного пути, таких как преинирированные белки, долихолы и белки цепи переноса электронов [12]. Однако единая точка зрения на причины возникновения САС при применении статинов отсутствует.

Наряду с этим крупные рандомизированные клинические исследования продемонстрировали повышенный риск развития сахарного диабета у пациентов, принимающих статины. Атрибутивный избыточный риск развития диабета оценивается примерно в 10–20 случаев на 10 000 пациентов, получающих лечение статинами постоянно [13]. Кроме того, на фоне применения статинов было показано стойкое повышение уровня трансаминаз в плазме крови у 0,5–3,0% пациентов [14].

Таким образом, монотерапия статинами может в значительной степени снижать уровень ХС-ЛПНП (до 50% при самых высоких дозах наиболее эффективных статинов, таких как аторвастатин и розувастатин), однако этого может быть недостаточно для достижения желаемых целей в зависимости от индивидуального сердечно-сосудистого риска. Кроме того, следует учитывать, что удвоение дозы статинов приводит к снижению ХС-ЛПНП лишь на 6% (так называемое «правило шести процентов») [15]. В этой связи необходимы дополнительные подходы, предполагающие комбинирование статинов с другими гиполипидемическими средствами. Так, если уровень ХС-ЛПНП остается ≥ 70 мг/дл при максимально переносимой терапии статинами, возможно добавить эзетимиб (рекомендация класса IIb) [16].

В настоящее время эффективной альтернативой для комбинированной терапии гиперлипидемии стала стратегия ингибирования белка плазмы крови пропротеиновой конвертазой субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9).

Ингибиторы связывания PCSK9 с рецептором ЛПНП

PCSK9 регулирует разрушение рецептора ЛПНП при эндоцитозе в комплексе с ХС-ЛПНП

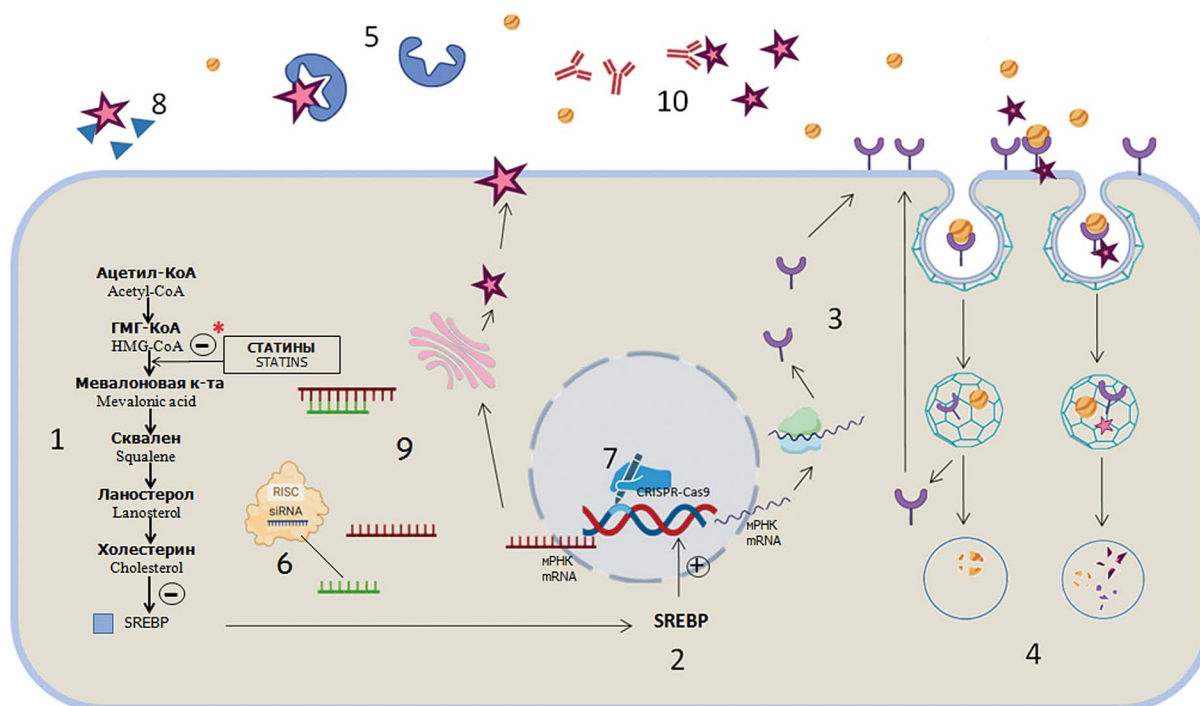
³ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

(рис. 1). В гепатоците после интернализации рецептор ЛПНП направляется в лизосому, где может либо разрушаться, либо возвращаться обратно на поверхность гепатоцита (рис. 1, путь 4). Вне клетки на поверхности гепатоцита PCSK9 связывается с нерецепторной для ЛПНП частью этого рецептора. Связь с рецептором PCSK9 предотвращает формирование закрытой конформации рецептора ЛПНП, предохраняющей его от ферментативной деградации [17]. Таким образом, рецепторы ЛПНП без связанного с ними PCSK9 со значительно большей вероятностью будут возвращены на клеточную поверхность гепатоцита. В итоге это приведет к повышению плотности рецепторов ЛПНП и, как следствие, к увеличению поглощения ЛПНП гепатоцитами из плазмы крови [18].

Моноклональные антитела к PCSK9

Первой клинически эффективной группой в рамках разработки стратегии ингибирования PCSK9 стали моноклональные антитела к этому ферменту, которые избирательно связываются с его активным центром, предотвращая связывание с рецептором ЛПНП (рис. 1, путь 5). В настоящее время в Российской Федерации к медицинскому применению разрешены полностью человеческие моноклональные антитела к PCSK9 алирокумаб и эволокумаб³. Программа исследований бокоцизумаба, химерного антитела, имеющего 3% мышиных последовательностей, была прекращена на поздней стадии разработки из-за относительно высокой частоты выработки антител против этого белка [19–22].

Эволокумаб представляет собой полностью гуманизированный моноклональный иммуноглобулин G2 (IgG2). При однократном подкожном введении максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается в течение 3–4 сут, абсолютная биодоступность составляет 72%, а период полувыведения — 11–17 сут. Метаболизируется эволокумаб путем протеолиза до мелких пептидов и аминокислот при участии специфических для иммуноглобулинов метаболических путей ретикуло-эндотелиальной системы. После однократного применения максимальное угнетение функции циркулирующих PCSK9 развивается через 4 ч. Это приводит к постепенному (в течение 14–21 сут) снижению в плазме крови ХС-ЛПНП. Рекомендуемый режим дозирования, согласно инструкции по медицинскому применению, составляет 140 мг 1 раз в 2 недели или 420 мг 1 раз



Гепатоцит / Hepatocyte

-  Пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) / *Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)*
-  Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) / *Low-density lipoproteins (LDL)*
-  Рецепторы ЛПНП / *LDL receptors (LDL-R)*
-  Моноклональные антитела к PCSK9 / *Monoclonal antibodies to PCSK9*
-  Низкомолекулярные лиганды PCSK9 и аднектины / *Low molecular weight PCSK9 ligands and adnectins*
-  Вакцина к PCSK9 / *Vaccine against PCSK9*
-  3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктаза / *3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase*
-  Антисмысловый фрагмент инклизирана / *Antisense fragment of inclisiran*
-  Синтез рецепторов ЛПНП / *Synthesis of LDL receptors*
-  Аппарат Гольджи / *Golgi apparatus*
-  Блокада / *blockade*
-  Активация / *activation*

Рисунок подготовлен авторами с использованием шаблонов biorender.com / This figure is prepared by the authors using the templates from biorender.com

Рис. 1. Механизмы действия гиполипидемических средств.

(1) Статины блокируют ГМГ-КоА редуктазу, фермент, катализирующий синтез мевалоновой кислоты, что лимитирует стадии метаболического пути синтеза холестерина. Снижение уровня холестерина в гепатоците приводит к активации фактора транскрипции SREBP, белка, связывающего регуляторный элемент стерола. (2) SREBP связывается со стерол-регуляторным участком ДНК, стимулируя синтез рецепторов ЛПНП. (3) повышение плотности ЛПНП-рецепторов приводит к увеличению захвата ЛПНП из плазмы крови. (4) Плотность рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцита регулируется PCSK9. На поверхности клетки белок PCSK9 связывается с рецепторами ЛПНП, не влияя на сродство рецептора к ЛПНП. После захвата ЛПНП рецептор подвергается

эндоцитозу. В присутствии PCSK9 рецептор ЛПНП разрушается в лизосомах, а при отсутствии PCSK9 рецептор возвращается на поверхность гепатоцита. (5) Моноклональные антитела к PCSK9 алирокумаб и эволокумаб связывают белок PCSK9, предотвращая разрушение рецепторов ЛПНП. (6) Малая интерферирующая РНК инклизирин связывается с РНК-индуцированным комплексом сайленсинга, антисмысловый фрагмент инклизирин блокирует м-РНК, кодирующую PCSK9, нарушая синтез этого белка. (7) Редактирование генома с помощью системы CRISPR/Cas9 вызывает угнетение синтеза PCSK9 за счет остановки считывания кодирующего его гена, что способствует повышению содержания ЛПНП на поверхности гепатоцитов. (8) Низкомолекулярные лиганды PCSK9 блокируют его связывание с рецептором ЛПНП. (9) Антисмысловые олигонуклеотиды связывают матричную РНК, кодирующую PCSK9. (10) Вакцина к эпитопам PCSK9 вызывает выработку антител, нейтрализующих активность PCSK9.

Fig. 1. Mechanisms of action of lipid-lowering agents.

(1) Statins block HMG-CoA reductase, the enzyme that catalyses the synthesis of mevalonic acid, which is a limiting step in the metabolic pathway of cholesterol synthesis. A decrease in cholesterol levels in the hepatocyte leads to the activation of transcription factors, sterol regulatory element-binding proteins (SREBP). (2) SREBP bind to sterol regulatory element sequences of DNA and stimulate the synthesis of LDL-R. (3) An increase in the density of LDL-R leads to an increase in LDL uptake from plasma. (4) The density of LDL-R on the hepatocyte surface is regulated by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). PCSK9 binds to an LDL-R on the cell surface without affecting the affinity of the receptor for LDL. After LDL uptake, the receptor undergoes endocytosis. In the presence of PCSK9, the receptor is destroyed in lysosomes, and in the absence of PCSK9, the receptor returns to the surface of the hepatocyte. (5) Alirocumab and evolocumab, monoclonal antibodies to PCSK9, bind this protein and thus prevent the subsequent destruction of LDL-R. (6) Inclisiran, a small interfering RNA (siRNA), interacts with the RNA-induced silencing complex (RISC); the antisense strand of inclisiran binds to the messenger RNA (mRNA) encoding PCSK9, thus disrupting the synthesis of this protein. (7) CRISPR/Cas9 genome editing prevents the synthesis of PCSK9 by stopping the transcription of the gene encoding this protein, which increases LDL levels on the hepatocyte surface. (8) Low molecular weight ligands for PCSK9 prevent its binding to LDL-R. (9) Antisense nucleotides bind the mRNA encoding PCSK9. (10) Vaccines against PCSK9 cause the production of antibodies that neutralise the activity of PCSK9.

в месяц. При регулярном применении уровень ХС-ЛПНП снижается на 57–72% по отношению к исходному уровню. Применение эволокумаба не приводит к компенсаторному увеличению продукции PCSK9 и холестерина, а также не отмечается эффект рикошета (увеличение содержания PCSK9 и холестерина) после его отмены. Наиболее частыми нежелательными реакциями при применении эволокумаба в рекомендуемых дозах являются назофарингит (4,6%), инфекция верхних дыхательных путей (4,6%), боль в спине (4,4%), артралгия (3,9%), грипп (3,2%) и реакции в месте инъекции (2,2%)⁴.

Другое полностью гуманизированное моноклональное антитело изотипа IgG1, алирокумаб, характеризуется сходной фармакокинетикой. После однократного подкожного введения C_{max} в плазме крови достигается в течение 3–7 сут, абсолютная биодоступность препарата составляет 85%. Основные параметры фармакокинетического профиля и эффективности сходны с таковыми у эволокумаба [23].

Результаты крупных пострегистрационных исследований эволокумаба (FOURIER: исследования сердечно-сосудистых исходов с ингибированием PCSK9 у субъектов с повышенным риском [24]) и алирокумаба (ODYSSEY OUTCOMES: оценка сердечно-сосудистых исходов после

острого коронарного синдрома во время лечения алирокумабом [25]) продемонстрировали снижение концентрации ХС-ЛПНП на 50–60% во время терапии этими моноклональными антителами в дополнение к максимально переносимой терапии статинами. Это привело к снижению сердечно-сосудистого риска в будущем на ~15% при среднем периоде наблюдения 2,3–2,8 года [24, 25].

Полученные данные были дополнительно подтверждены метаанализом результатов 39 рандомизированных контролируемых исследований с включением 66 478 пациентов, по оценке авторов которого снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний на фоне применения алирокумаба и эволокумаба было на уровне 15–20% [26]. При этом не выявлено повышенного риска когнитивных изменений, повышения активности трансаминаз, рабдомиолиза или впервые выявленного сахарного диабета [27]. Лечение эволокумабом и алирокумабом в дополнение к терапии статинами у пациентов с ОКС изменяет свойства коронарных бляшек, приводя к значительному утолщению фиброзной покрышки, тем самым стабилизируя ее. Как было показано в исследованиях HUYGENS и PACMAN-AMI, это способствовало регрессу объема атеромы [28, 29].

⁴ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

Для достижения оптимальных результатов лечения необходима высокая степень приверженности терапии алирокумабом и эволокумабом. Несмотря на подтвержденную эффективность применения ингибиторов PCSK9 для коррекции гиперлипидемии, потенциально могут возникнуть проблемы, связанные с необходимостью их парентерального введения и, как следствие, со снижением приверженности пациентов лечению. Моноклональные антитела PCSK9 требуют парентерального (подкожного) введения один или два раза в месяц. Данные 6 клинических исследований показали высокий уровень приверженности лечению алирокумабом в течение как минимум 1 года. Нежелательные явления, возникавшие в связи с терапией, в том числе реакции в месте инъекции, встречались редко [30].

Однако использование инъекционных моноклональных антител к PCSK9 у бессимптомных пациентов в условиях первичной медико-санитарной помощи может быть затруднено, в отличие от применения в ходе клинических исследований, поскольку начало введения моноклональных антител к PCSK9 требует обучения манипуляциям, соблюдения рекомендуемого графика инъекций и надлежащего хранения лекарственных препаратов. В долгосрочной перспективе эти ограничения могут привести к снижению приверженности к лечению и, соответственно, к уменьшению эффективности гиполлипидемической терапии [30].

С момента первой регистрации эволокумаба и алирокумаба в 2015 г. низкая рентабельность терапии являлась препятствием на пути их широкого внедрения. В 2017 г. были проанализированы данные исследования FOURIER для построения экономической модели с целью оценки эффективности терапии комбинацией этих препаратов со статинами в сравнении с монотерапией статинами [31]. При стоимости ингибитора PCSK9 14 300 \$ в год дополнительные расходы на его использование в сочетании с препаратом из группы статинов составили 337 729 \$ в год. Эта сумма более чем в три раза превысила стоимость применяющейся гиполлипидемической терапии в 100 000 \$, и в соответствии с нормами расходов необходимо снижение стоимости моноклонального антитела по крайней мере на 5459 \$ в год. В исследовании ODYSSEY OUTCOMES [25] был сделан вывод, что стоимость годовой терапии алирокумабом должна быть снижена с 14 560 до 1974 \$, чтобы применение препарата

считалось рентабельным. Ожидается, что рентабельность моноклональных антител к PCSK9 будет повышена за счет целевого отбора пациентов с высоким риском ССЗ [31, 32]. Таким образом, экономический фактор является мощным стимулом для поиска ингибиторов PCSK9 с иными механизмами действия [33].

Ингибиторы синтеза PCSK9

Лекарственным препаратом, нацеленным на PCSK9, но имеющим принципиально иной механизм действия, чем моноклональные антитела к PCSK9, является инклизирин. Препарат был одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) для лечения гиперхолестеринемии или смешанной дислипидемии в 2020 г. [34], в Российской Федерации разрешен к применению в 2022 г.⁵

Инклизирин представляет собой синтетическую малую интерферирующую РНК (миРНК) длительного действия, блокирующую синтез PCSK9. Двухцепочечная миРНК, которая состоит из направляющей (антисмысловой) и несущей цепей, конъюгирована с вектором N-ацетилгалактозамином. С помощью N-ацетилгалактозамина инклизирин связывается с асиалогликопротеиновыми рецепторами, экспрессируемыми в гепатоцитах. Комплекс рецептор–инклизирин проникает в эти клетки, где происходит его интернализация посредством эндоцитоза: инклизирин захватывается эндоцитарными везикулами, которые сливаются с эндосомами/лизосомами. После отщепления N-ацетилгалактозамина и асиалогликопротеинового рецептора двухцепочечная миРНК медленно высвобождается в цитоплазму из эндосом/лизосом, в то время как асиалогликопротеиновый рецептор рециркулирует на клеточную поверхность. Сама миРНК затем встраивается в РНК-индуцированный комплекс сайленсинга (RNA-induced silencing complex, RISC), что сопровождается удалением смысловой цепи РНК. В дальнейшем антисмысловая цепь, связанная с RISC, в цитоплазме взаимодействует с комплементарной последовательностью своей мишени — мРНК PCSK9 (рис. 1, путь 6). При этом RISC использует активность каталитического слайсера, который расщепляет мРНК PCSK9, что снижает количество мРНК, доступной для трансляции. В результате образуется меньше молекул

⁵ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

PCSK9, доступных для связывания рецепторов ЛПНП, сводя к минимуму их влияние на деградацию ЛПНП рецепторов. Уменьшение деградации этих рецепторов обеспечивает их более высокую плотность на клеточной поверхности, доступную для связывания и захвата ЛПНП, в результате чего снижается уровень ХС-ЛПНП в плазме крови [35].

Инклизирин вводят в дельтовидную мышцу вначале с интервалом 3 мес., а затем с интервалом 6 мес. Препарат применяют в дополнение к терапии статинами или в комбинации с другими гиполипидемическими средствами при непереносимости статинов⁶.

Безопасность, переносимость и эффективность инклизирана подробно изучали в клиническом исследовании ORION [36]. По данным, полученным в ходе исследований фазы I и II, была разработана оптимальная схема введения инклизирана — подкожно в дозе 284 мг (эквивалентно 300 мг инклизирана натрия) в 0–90–180 сут и затем каждые 6 мес. Метаанализ данных пациентов программы ORION фазы III, включавшей 3660 пациентов с семейной гиперхолестеринемией, установленным АССЗ или с высоким риском АССЗ, продемонстрировал устойчивое угнетение синтеза PCSK9 примерно на 80% и снижение уровня ХС-ЛПНП примерно на 50% по сравнению с исходным уровнем. Кроме того, было обнаружено, что профиль безопасности инклизирана сопоставим с профилем безопасности моноклональных антител к PCSK9, без серьезных нежелательных реакций. Наиболее частым побочным эффектом была легкая или умеренная, но проходящая, реакция в месте инъекции, которая приводила к прекращению применения препарата только у очень небольшого числа пациентов [36]. Следует учитывать, что стоимость инклизирана выше, чем у моноклональных антител, поэтому фармакоэкономические аспекты его применения остаются актуальными.

Аднектины — полимерные лиганды PCSK9

Перспективным методом влияния на уровень PCSK9 может быть использование аднектина, белка, имеющего небольшой размер (около 10 кДа). Его вариабельные петли могут быть сконструированы для создания поверхности, которая связывает терапевтически значимые для терапии мишени с высокой аффинностью

и специфичностью [37]. Аднектин BMS-962476 представляет собой полипептид, конъюгированный с полиэтиленгликолем с целью улучшения его фармакокинетики. BMS-962476 связывается с поверхностью PCSK9 с субнаномолярной аффинностью. Такое высокое сродство к субстрату позволяет препятствовать взаимодействию PCSK9 с доменом рецептора ЛПНП [38]. Высокостабильный PCSK9-связывающий аднектин обладает функциональными свойствами ингибирующих моноклональных антител к PCSK9, но по размеру занимает промежуточное положение между пептидами и иммуноглобулинами. Этот факт и использование бактериальных систем экспрессии облегчило и удешевило производство аднектина по сравнению с производством антител [38]. Доклинические исследования на яванских макаках показали, что аднектин быстро снижал уровень свободного PCSK9 более чем на 99%, а уровни ХС-ЛПНП — до 55%, в то время как общий уровень PCSK9 в плазме повышался в 6 раз по сравнению с исходными уровнями [38]. В первом исследовании на людях при комбинированной терапии со статинами однократное подкожное введение максимальной дозы аднектина снижало уровень свободного PCSK9 более чем на 90%, а уровень ХС-ЛПНП — на 48% по сравнению с исходными уровнями [39]. Эти результаты показывают, что аднектин является эффективным ингибитором PCSK9 без серьезных побочных эффектов, и этот препарат может стать альтернативой моноклональным антителам.

Новым кандидатом-аднектином является антагонист PCSK9 LIB003, рекомбинантный слитый белок домена связывания PCSK9 и сывороточного альбумина человека. В клиническом исследовании I фазы у добровольцев с повышенным уровнем ХС-ЛПНП, находящихся на диете или получающих терапию статинами, однократное введение LIB003 в дозе от 150 до 600 мг (в объемах примерно от 0,6 до 2 мл) хорошо переносилось и приводило к устойчивому снижению уровня ХС-ЛПНП [40].

По сравнению с моноклональными антителами к PCSK9, LIB003 обеспечивал большую эффективность при меньшем объеме инъекции. Причины этого связаны не столько с размером молекулы аднектина (11 кД), сколько с высокой эффективностью его связывания с PCSK9. Кроме того, LIB003 связывается с сывороточным альбумином человека, что увеличивает период

⁶ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

полувыведения препарата до 12–15 сут [41]. LIB003 можно вводить в небольших объемах (около 1 мл) 1 раз в мес. и при этом достигать максимального и стабильного снижения ХС-ЛПНП. Препарат стабилен при комнатной температуре более 6 мес. В настоящее время LIB003 оценивается в клинических испытаниях III фазы [42].

Технология редактирования генома CRISPR/Cas9

В экспериментах *in vivo* было показано, что система CRISPR/Cas9 эффективно иммобилизует ген *PCSK9* в печени мышей, что приводит к снижению уровня белка *PCSK9* в плазме крови и, как следствие, к повышению содержания ЛПНП в гепатоцитах. В результате наблюдалось существенное снижение уровня общего холестерина — на 35–40% при отсутствии развития побочных эффектов [43]. В опытах на яванских макаках K. Musunuru и соавт. [44] продемонстрировали, что редакторы оснований CRISPR, которые доставляли в печень с использованием липидных наночастиц, эффективно и точно модифицировали ген *PCSK9*. Наблюдался почти полный нокдаун *PCSK9* после однократной инфузии липидных наночастиц с сопутствующим снижением уровня в крови белка *PCSK9* и ХС-ЛПНП примерно на 90 и на 60% соответственно. Все эти изменения оставались стабильными в течение как минимум 8 мес. после однократного введения.

Еще одно исследование по редактированию гена *PCSK9* у нечеловеческих приматов было проведено T. Rothgangl и соавт. [45]. Аналогично исследованию K. Musunuru и соавт., авторы использовали редактор оснований аденина, который доставлялся в липидных наночастицах, содержащих мРНК редактора оснований и направляющую (гидовую) гРНК [45]. Отобранная из ряда аналогов гРНК привела к высокой скорости редактирования оснований и существенному снижению уровней кодирующей *PCSK9* мРНК и белка *PCSK9* (рис. 1, путь 7). После успешных исследований на мышах липидные наночастицы, содержащие мРНК и гРНК, были введены яванским макакам. Базовое редактирование произошло в среднем на 26% со снижением количества белка *PCSK9* на 32% и ХС-ЛПНП на 14%. Поскольку повторное введение не увеличивало скорость редактирования оснований, авторы исследовали потенциальный иммунный ответ и обнаружили, что у животных при повторном введении препарата образовались IgG

против редактора оснований. Нецелевого редактирования, которое может привести к непреднамеренному ингибированию других генов, не наблюдалось [46].

Малые молекулы и низкомолекулярные ингибиторы PCSK9

Низкомолекулярные ингибиторы *PCSK9*, которые нарушают взаимодействие между *PCSK9* и ХС-ЛПНП, можно принимать перорально, при их применении не развиваются нежелательные реакции, характерные для инъекционных препаратов. *PCSK9* (рис. 1, путь 8). Использование ингибиторов *PCSK9* с низкой молекулярной массой в сочетании со статинами может быть дополнительной стратегией лечения АССЗ. Кроме того, производство этих ингибиторов проще и менее затратно, чем производство моноклональных антител к *PCSK9* [47].

D. Min и соавт. [48] посредством скрининга *in silico* выбрали из базы данных ChemBridge с использованием программы докинга GOLD (Genetic Optimisation for Ligand Docking) 100 соединений в качестве возможных лигандов *PCSK9*. Активность соединений определяли по связыванию *PCSK9* с ХС-ЛПНП и анализу поглощения холестерина ЛПНП *in vitro*, а также путем измерения уровня ХС-ЛПНП в сыворотке крови *in vivo*. Было продемонстрировано, что некоторые малые молекулы дозозависимо снижали связывание *PCSK9* с ЛПНП, а также значительно повышали уровень ЛПНП в гепатоцитах, что подтверждалось увеличением поглощения флуоресцентно-меченых ЛПНП клетками линии HepG2. Кроме того, одно соединение значительно снижало общий уровень холестерина и уровень ХС-ЛПНП в сыворотке крови мышей дикого типа [48].

Миметические пептиды были разработаны в качестве терапевтической альтернативы моноклональным антителам и занимают нишу между ними и соединениями с низкой молекулярной массой. Пептиды обладают потенциалом высокоспецифического связывания с субстратом и низкой иммуногенностью, поскольку являются ингибиторами белок-белковых взаимодействий [49]. Пептиды для *PCSK9*, имитирующие сайты связывания EGF-A и EGF-B рецептора ЛПНП, были разработаны как конкурентные ингибиторы *PCSK9*. Они связываются с каталитическим доменом *PCSK9* и таким образом препятствуют взаимодействию между *PCSK9* и рецептором ЛПНП [50]. Так, разработанный компанией Merck & Co. макроциклический пептид МК-0616

является первым экспериментальным пероральным ингибитором PCSK9, который связывается с PCSK9 и ингибирует взаимодействие PCSK9 с рецепторами ЛПНП. При введении здоровым добровольцам МК-0616 снижал уровень PCSK9 в крови более чем на 90% без развития серьезных нежелательных реакций [51]. В настоящее время завершены клинические исследования МК-0616 фазы II. МК-0616 продемонстрировал статистически значимое и надежное дозозависимое плацебо-скорректированное снижение уровня ХС-ЛПНП на 8-й нед. до 60,9% от исходного уровня и хорошую переносимость пациентами в течение 8 нед. лечения и дополнительных 8 нед. наблюдения [52].

Вакцины против PCSK9

Препараты для активной иммунизации в отношении PCSK9 были разработаны в качестве новой альтернативы терапии моноклональными антителами к PCSK9 для устойчивого снижения уровня ХС-ЛПНП [53]. Вакцина против PCSK9 АТ04А состоит из коротких пептидов, имитирующих фрагменты зрелого человеческого белка PCSK9, конъюгированных с чужеродным белком-носителем, который обеспечивает источник эпитопов Т-хелперных клеток [54]. АТ04А стимулирует иммунную систему к выработке стойких высокоаффинных специфичных к PCSK9 антител, которые блокируют способность PCSK9 связываться с рецептором ЛПНП (рис. 1, путь 10). Антитела к PCSK9, *in vivo* индуцированные вакциной, снижают уровень общего холестерина на 30% и ХС-ЛПНП на 50%. АТ04А имеет длительный период полувыведения (примерно 4 мес.) и вызывает устойчивое снижение уровня холестерина в течение как минимум 1 года. Результаты эксперимента на мышах свидетельствуют о том, что бустерная ревакцинация через 1 год после первоначальной иммунизации успешно реактивировала иммунный ответ на PCSK9, что свидетельствует о возможности ежегодной бустерной иммунизации [55].

Вакцины на основе вирусоподобных частиц, кроме того, вызывают выраженный ответ антител против собственного антигена за счет самосборки белка вирусной структуры без вирусной нуклеиновой кислоты. В исследовании на макаках вакцинация против PCSK9 снижала уровень ХС-ЛПНП на 10–15% и содержание ЛПНП на 28% [56].

Антисмысловые олигонуклеотиды

SPC5001 представляет собой 14-мерный олигонуклеотид, содержащий LNA-модифицированные нуклеотиды. Этот олигонуклеотид может действовать как антисмысловый ингибитор, снижая уровень внутри- и внеклеточного белка PCSK9. (рис. 1, путь 9). Доклинические исследования на мышах и нечеловекообразных приматах не выявили признаков токсического влияния SPC5001 на функции почек и печени. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании препарат вводили здоровым добровольцам с повышенным уровнем ХС и ЛПНП. Отмечено снижение уровня PCSK9 и ЛПНП в плазме крови. Вместе с тем отмечались признаки токсичности в отношении почечных канальцев, а у одного из пациентов развился острый тубулярный некроз. Необходимы дополнительные исследования для уточнения молекулярного механизма почечной токсичности антисмысловых олигонуклеотидов и клиническое изучение возможностей сведения побочных эффектов к минимуму [57].

В исследовании⁷ оценивали эффективность гипополипидемического действия антагониста синтеза PCSK9 — антисмыслового олигонуклеотида AZD8233 (подкожные инъекции в течение 12-недельного периода 3 раза в дозах 15, 50 и 90 мг) у пациентов с гиперхолестеринемией высокого риска, принимавших высокие дозы статинов. Было показано, что к 12-й неделе снижение уровня ХС-ЛПНП по сравнению с его исходным уровнем составило 39, 73 и 79% при введении в дозах 15, 50 и 90 мг соответственно. Кроме того, снижение уровня PCSK9 при применении препарата в указанных дозах по сравнению с исходным к 12-й неделе составило соответственно 58, 89 и 94%. Клинически значимое снижение уровня ХС-ЛПНП наблюдалось через одну неделю после введения первой дозы препарата⁸. AZD8233 в целом хорошо переносился во время лечения. У пациентов всех групп, получавших AZD8233, сохранялось клинически значимое снижение исследуемых показателей до 14-й недели после последней инъекции (через 6 нед. после введения последней дозы).

Обобщенная информация по рассмотренным в статье группам лекарственных препаратов — антагонистов PCSK9 представлена в таблице 1 «Основные направления создания

⁷ <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04641299>

⁸ https://s3.amazonaws.com/ctr-med-7111/D7990C00003/e0de9a3b-3e99-46dd-a46f-c217b8279d7e/ffb71037-b725-4e35-a923-b2993a1fb05c/d7990c00003_CSR_synopsis_Redacted-v1.pdf

лекарственных средств — антагонистов PCSK9» (опубликована на сайте журнала⁹).

Заключение

Достижение контрольных точек современной гиполипидемической терапии требует применения комбинации статинов с эффективными средствами, способными оказать влияние на уровень холестерина за счет иных механизмов действия. Ингибиторы PCSK9 уже успешно используются с этой целью. Однако высокая стоимость препаратов этой группы в значительной мере ограничивает их широкое применение

в медицинской практике. Интенсивные исследования в этой области привели к созданию новых экспериментальных препаратов с принципиально иными, чем у статинов, механизмами гиполипидемического действия, таких как ингибиторы синтеза PCSK9, аднектины — полимерные лиганды PCSK9, системы редактирования генома CRISPR/Cas9, низкомолекулярные ингибиторы PCSK9 и вакцины против PCSK9. Высокая эффективность и отсутствие тяжелых нежелательных реакций позволяют надеяться на появление препаратов этих групп в клинической практике.

Литература / References

1. Iannuzzo G, Gentile M, Bresciani A, Mallardo V, Di Lorenzo A, Merone P, et al. Inhibitors of protein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) and acute coronary syndrome (ACS): the state-of-the-art. *J Clin Med*. 2021;10(7):1510. <https://doi.org/10.3390/jcm10071510>
2. Schwartz GG, Chaitman BR. Initiating PCSK9 inhibition in hospital for ACS: we can, but does that mean we should? *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(20):2463–5. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.039>
3. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;73(24):E285–E350. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.003>
4. Ferri N, Grego MF, Corsini A, Ruscica M. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9: an update on the cardiovascular outcome studies. *Eur Heart J Suppl*. 2020;22(Suppl E):E64–7. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suaa063>
5. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670–81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)
6. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(1):CD004816. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004816.pub5>
7. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267–78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67394-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67394-1)
8. Dimmitt SB, Stampfer HG, Warren JB. The pharmacodynamic and clinical trial evidence for patient dose. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(6):1128–35. <https://doi.org/10.1111/bcp.13539>
9. Blackburn DF, Dobson RT, Blackburn JL, Wilson TW, Stang MR, Semchuk WM. Adherence to statins, beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors following a first cardiovascular event: a retrospective cohort study. *Can J Cardiol*. 2005;21(6):485–8. PMID: 15917876
10. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2940–8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd295>
11. Corrao G, Conti V, Merlino L, Catapano AL, Mancina G. Results of a retrospective database analysis of adherence to statin therapy and risk of nonfatal ischemic heart disease in daily clinical practice in Italy. *Clin Ther*. 2010;32(2):300–10. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2010.02.004>
12. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. *Circ Res*. 2017;120(1):229–43. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308537>
13. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Statins: pros and cons. *Med Clin (Barc)*. 2018;150(10):398–402. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.11.030>
14. Egom EE, Hafeez H. Biochemistry of statins. *Adv Clin Chem*. 2016;73:127–68. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2015.10.005>
15. Буланова ЕЮ. Статинотерапия: доказательства, мнения экспертов, перспективы. *Лечебное дело*. 2013;(3):59–77. Bulanova EU. Statin therapy: evidence, expert opinions, perspective. *Medical Care*. 2013;(3):59–77 (In Russ.).
16. Reiter-Brennan C, Osei AD, Iftekhhar Uddin SM, Orimoloye OA, Obisesan OH, Mirbolouk M, et al. ACC/AHA lipid guidelines: personalized care to prevent cardiovascular disease. *Cleve Clin J Med*. 2020;87(4):231–9. <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.19078>
17. Leren TP. Sorting an LDL receptor with bound PCSK9 to intracellular degradation. *Atherosclerosis*. 2014;237(1):76–81. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.08.038>
18. Page MM, Watts GF. PCSK9 inhibitors — mechanisms of action. *Aust Prescr*. 2016;39(5):164–7. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2016.060>
19. Baruch A, Mosesova S, Davis JD, Budha N, Vilimovskij A, Kahn R, et al. Effects of RG7652, a monoclonal antibody against PCSK9, on LDL-C, LDL-C subfractions, and inflammatory biomarkers in patients at high risk of or with established coronary heart disease (from the Phase 2 EQUATOR Study). *Am J Cardiol*. 2017;119(10):1576–83. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.02.020>

⁹ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-279-291-table1>

20. Zhang L, McCabe T, Condra JH, Ni YG, Peterson LB, Wang W, et al. An anti-PCSK9 antibody reduces LDL-cholesterol on top of a statin and suppresses hepatocyte SREBP-regulated genes. *Int J Biol Sci.* 2012;8(3):310–27. <https://doi.org/10.7150/ijbs.3524>
21. Yokote K, Suzuki A, Li Y, Matsuoka N, Teramoto T. Pharmacokinetics and exploratory efficacy biomarkers of bococizumab, an anti-PCSK9 monoclonal antibody, in hypercholesterolemic Japanese subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2019;57(12):575–89. <https://doi.org/10.5414/CP203418>
22. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Brunell R, Curto M, Civeira F, et al. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2017;376(16):1527–39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701488>
23. Li H, Wei Y, Yang Z, Zhang S, Xu X, Shuai M, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of alirocumab in healthy Chinese subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending single-dose study. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2020;20(5):489–503. <https://doi.org/10.1007/s40256-020-00394-1>
24. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>
25. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2097–107. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>
26. Guedeney P, Giustino G, Sorrentino S, Claessen BE, Camaj A, Kalkman DN, et al. Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 2022;43(7):e17–e25. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz430>
27. Evolocumab. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548469/>
28. Nicholls SJ, Kataoka Y, Nissen SE, Prati F, Windecker S, Puri R, et al. Effect of evolocumab on coronary plaque phenotype and burden in statin-treated patients following myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2022;15(7):1308–21. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.03.002>
29. Räber L, Ueki Y, Otsuka T, Losdat S, Häner JD, Lonborg J, et al. Effect of alirocumab added to high-intensity statin therapy on coronary atherosclerosis in patients with acute myocardial infarction: the PACMAN-AMI randomized clinical trial. *JAMA.* 2022;327(18):1771–81. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.5218>
30. Farnier M. Alirocumab for the treatment of hyperlipidemia in high-risk patients: an updated review. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2017;15(12):923–32. <https://doi.org/10.1080/14779072.2017.1409115>
31. Korman MJ, Retterstøl K, Kristiansen IS, Wisløff T. Are PCSK9 inhibitors cost effective? *Pharmacoeconomics.* 2018;36(9):1031–41. <https://doi.org/10.1007/s40273-018-0671-0>
32. 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169761>
33. Rosenson RS, Hegele RA, Fazio S, Cannon CP. The evolving future of PCSK9 inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(3):314–29. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.054>
34. Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, Bettencourt BR, Strahs A, Clausen V, et al. A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med.* 2017;376(1):41–51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609243>
35. Lagace TA. PCSK9 and LDLR degradation: regulatory mechanisms in circulation and in cells. *Current Opinion in Lipidology.* 2014; 25(5), 387–93. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000114>
36. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, Jaros M, Koenig W, et al. Pooled patient-level analysis of inclisiran trials in patients with familial hypercholesterolemia or atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(9):1182–93. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.058>
37. Lipovsek D. Adnectins: engineered target-binding protein therapeutics. *Protein Eng Des Sel.* 2011;24(1–2):3–9. <https://doi.org/10.1093/protein/gzq097>
38. Mitchell T, Chao G, Sitkoff D, Lo F, Monshizadegan H, Meyers D, et al. Pharmacologic profile of the adnectin BMS-962476, a small protein biologic alternative to PCSK9 antibodies for low-density lipoprotein lowering. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014;350(2):412–24. <https://doi.org/10.1124/jpet.114.214221>
39. Stein EA, Kasichayanula S, Turner T, Kranz T, Arumugam U, Biernat L, et al. LDL cholesterol reduction with BMS-962476, an adnectin inhibitor of PCSK9: results of a single ascending dose study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(12):A1372. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(14\)61372-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(14)61372-3)
40. Арабидзе ГГ. Обзор материалов 88 Конгресса Европейского общества по атеросклерозу (EAS), проходившего 04–07 октября 2020 г. в online-формате *Атеросклероз и дислипидемии.* 2020;4(41):44–6. Arabidze GG. Review based on the materials of the 88th Congress of the European Atherosclerosis Society (EAS) held on October 04–07, 2020 in on-line format. *Atherosclerosis and Dyslipidemia.* 2020;4(41):44–6 (In Russ.). <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2020.04.0006>
41. Catapano AL, Pirillo A, Norata GD. New pharmacological approaches to target PCSK9. *Curr Atheroscler Rep.* 2020;22(7):24. <https://doi.org/10.1007/s11883-020-00847-7>
42. Brandts J, Ray KK. Familial hypercholesterolemia: JACC focus seminar 4/4. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(18):1831–43. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.004>
43. Ding Q, Strong A, Patel KM, Ng SL, Gosis BS, Regan SN, et al. Permanent alteration of PCSK9 with *in vivo* CRISPR-Cas9 genome editing. *Circ Res.* 2014;115(5):488–92. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.304351>
44. Musunuru K, Chadwick AC, Mizoguchi T, Garcia SP, DeNizio JE, Reiss CW, et al. *In vivo* CRISPR base editing of PCSK9 durably lowers cholesterol in primates. *Nature.* 2021;593(7859):429–34. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03534-y>
45. Rothgangl T, Dennis MK, Lin PJC, Oka R, Witzigmann D, Villiger L, et al. *In vivo* adenine base editing of PCSK9 in macaques reduces LDL cholesterol levels. *Nat Biotechnol.* 2021;39(8):949–57. <https://doi.org/10.1038/s41587-021-00933-4>
46. Katzmann JL, Cupido AJ, Laufs U. Gene therapy targeting PCSK9. *Metabolites.* 2022;12(1):70. <https://doi.org/10.3390/metabo12010070>
47. Hernandez I, Bott SW, Patel AS, Wolf CG, Hospodar AR, Sampathkumar S, Shrank WH. Pricing of monoclonal antibody therapies: higher if used for cancer? *Am J Manag Care.* 2018;24(2):109–12. PMID: 29461857
48. Min DK, Lee HS, Lee N, Lee CJ, Song HJ, Yang GE, et al. *In*

- silico* screening of chemical libraries to develop inhibitors that hamper the interaction of PCSK9 with the LDL receptor. *Yonsei Med J.* 2015;56(5):1251–7. <https://doi.org/10.3349/ymj.2015.56.5.1251>
49. Tombling BJ, Zhang Y, Huang YH, Craik DJ, Wang CK. The emerging landscape of peptide-based inhibitors of PCSK9. *Atherosclerosis.* 2021;330:52–60. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.903>
 50. Lavecchia A, Cerchia C. Recent advances in developing PCSK9 inhibitors for lipid-lowering therapy. *Future Med Chem.* 2019;11(5):423–41. <https://doi.org/10.4155/fmc-2018-0294>
 51. Johns DG, Almonte A, Bautmans A, Campeau L, Cancilla MT, Chapman J, et al. The clinical safety, pharmacokinetics, and LDL-cholesterol lowering efficacy of MK-0616, an oral PCSK9 inhibitor. *Circulation.* 2021;144:e573.
 52. Ballantyne CM, Banka P, Mendez G, Garcia R, Rosenstock J, Rodgers A et al. Phase 2b randomized trial of the oral PCSK9 inhibitor MK-0616. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(16), 1553–64. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.02.018>
 53. Chackerian B, Remaley A. Vaccine strategies for lowering LDL by immunization against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *Curr Opin Lipidol.* 2016;27(4):345–50. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000312>
 54. Landlinger C, Pouwer MG, Juno C, van der Hoorn JWA, Pieterman EJ, Jukema JW, et al. The AT04A vaccine against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces total cholesterol, vascular inflammation, and atherosclerosis in APOE*3Leiden.CETP mice. *Eur Heart J.* 2017;38(32):2499–507. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx260>
 55. Zeitlinger M, Bauer M, Reindl-Schwaighofer R, Stoenkenbroek R, Lambert G, Berger-Sieczkowski E, et al. A phase I study assessing the safety, tolerability, immunogenicity, and low-density lipoprotein cholesterol-lowering activity of immunotherapeutics targeting PCSK9. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021;77:1473–84. <https://doi.org/10.1007/s00228-021-03149-2>
 56. Crossey E, Amar MJA, Sampson M, Peabody J, Schiller JT, Chackerian B, Remaley AT. A cholesterol-lowering VLP vaccine that targets PCSK9. *Vaccine.* 2015;33(43):5747–55. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.09.044>
 57. Чаулин АМ, Дупляков ДВ. О роли PCSK9 в развитии атеросклероза: молекулярные аспекты. *Молекулярная медицина.* 2021;19(2):8–15.
Chaulin AM, Duplyakov DV. On the role of PCSK9 in the development of atherosclerosis: molecular aspects. *Molecular Medicine.* 2021;19(2):8–15 (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/24999490-2021-02-02>

Вклад авторов. Авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.А. Некипелова — написание отдельных разделов рукописи, формулировка выводов, работа с графическим материалом, редактирование текста рукописи; Р.Н. Аляутдин — идея, планирование, написание и редактирование текста рукописи, утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

Authors' contributions. The authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Alyona A. Nekipelova* drafted individual sections of the manuscript, formulated the conclusions, worked with the graphical material, and edited the manuscript. *Renad N. Alyautdin* conceived the idea, planned the study, drafted and edited the manuscript, and approved the final version for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Некипелова Алена Александровна

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0620-238X>
nekipelovaaa@expmed.ru

Аляутдин Ренад Николаевич, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4647-977X>
alyautdin@expmed.ru

Поступила 12.05.2023

После доработки 27.06.2023

Принята к публикации 30.08.2023

Alyona A. Nekipelova

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0620-238X>
nekipelovaaa@expmed.ru

Renad N. Alyautdin, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4647-977X>
alyautdin@expmed.ru

Received 12 May 2023

Revised 27 June 2023

Accepted 30 August 2023