

УДК 616.13-004.6-08

## НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В ЛЕЧЕНИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Воевода М.И., Бажан С.С.

Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН, г. Новосибирск

Через 100 лет после формулирования липидной теории атеросклероза нашим соотечественником Н.Н. Аничковым представление о ведущей роли в его развитии гиперхолестеринемии получило дальнейшее продолжение. На сегодняшний день установлено, что холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛП-

НП) и продукты его перекисного окисления являются ключевыми патогенетическими медиаторами, играющими ключевую роль на всех этапах атеросклеротического процесса, начиная от стадии липидного пятна и заканчивая осложненной атеросклеротической бляшкой (см. рисунок 1) [1].

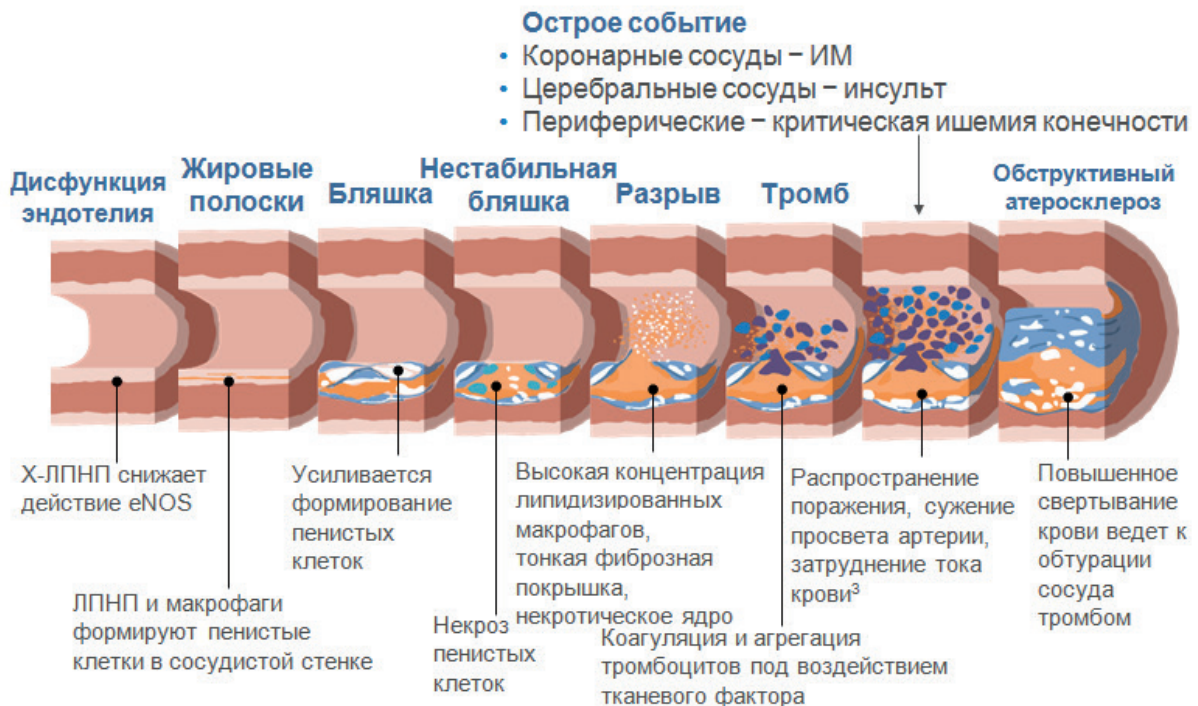


Рисунок 1. Роль ХС-ЛПНП в развитии атеросклероза

Многочисленные эпидемиологические исследования убедительно показали, что чем выше уровень ХС-ЛПНП, тем выше риск развития и прогрессирования клинических осложнений атеросклероза, самыми грозными из которых являются инфаркт миокарда и ишемический инсульт [2].

Сегодня благодаря популяционным генетическим исследованиям убедительно показано, что чем выше генетически детерминированный уровень ХС-ЛПНП, тем выше риск прогрессирования и развития клинических осложнений атеросклероза. Тем самым поставлена окончательная точка в понимании этиопатогенетической роли ХС-ЛПНП в развитии атеросклероза и ассоциированных с ним сердечно-сосудистых заболеваний, потому что генетические исследования, выполненные в популяции, рассматриваются на сегодняшний день как естественный аналог рандомизированных клинических ис-

следований, являющихся золотым стандартом доказательной медицины.

Как видно на рисунке 2, существует прямо пропорциональная зависимость как между генетически обусловленным (верхняя прямая), так и фармакологически достигнутым в различных клинических исследованиях (нижняя прямая) уровнем ХС-ЛПНП и риском прогрессирования атеросклероза. Эти прямые имеют разный наклон, который отражает различный вклад одинакового снижения уровня ХС-ЛПНП в риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Так, оказалось, что генетически обусловленное снижение уровня ХС-ЛПНП на 1 ммоль/л сопровождается почти 55%, а фармакологическое – лишь 20% уменьшением риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) [3]. Такое различие обусловлено тем, что в случае наследования благоприятного с точки зрения уровня ХС-ЛПНП генотипа низкие зна-

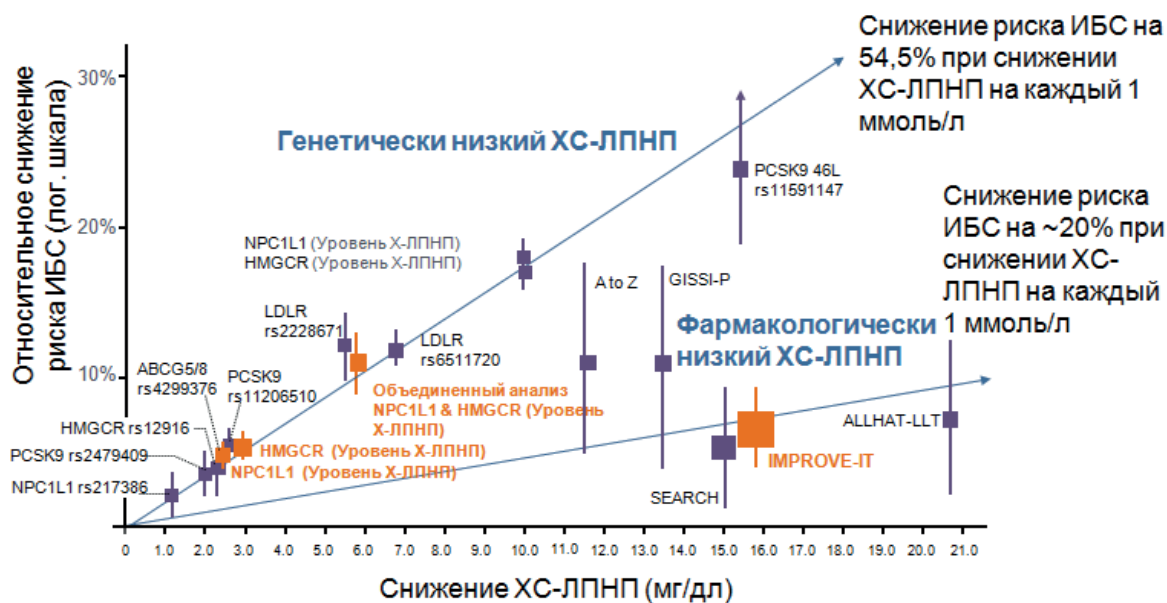


Рисунок 2. Клиническая польза от снижения ЛПНП зависит от абсолютной экспозиции сниженного ЛПНП

чения холестерина наблюдаются с рождения, а при назначении гиполипидемических препаратов только лишь с момента начала их приема уже в зрелом возрасте.

Почему это происходит, стало понятно при изучении такой генетической модели атеросклероза, как семейная гиперхолестеринемия (СГХС), – моногенного заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования, сопровождающимся значительным повышением уровня ХС-ЛПНП в крови и, как следствие, преждевременным развитием и прогрессирующим течением атеросклероза, как правило, в молодом возрасте. Различают гетерозиготную и гомозиготную СГХС. Уровень общего холестерина (ОХС) у пациентов с гетерозиготной формой СГХС (геСГХС), когда генетический дефект унаследован от одного из родителей, обычно составляет 7,5-14 ммоль/л. При гоСГХС (гоСГХС), при которой генетический дефект унаследован от обоих родителей, – 14-26 ммоль/л. Особого внимания заслуживают носители редкой (1:300 000 – 1 000 000) гоСГХС, у которых тяжелая гиперхолестеринемия (ГХС) приводит к сердечно-сосудистым заболеваниям уже в детстве и юности. Между тем геСХС – достаточно распространенное заболевание, встречающееся с частотой 1:200 в популяции, однако число реально выявленных пациентов с этим заболеванием невелико. Большая часть стран, в том числе Россия и США, находятся еще на начальном этапе по определению носителей этой патологии. Между тем раннее выявление, адекватное лечение имеют важнейшее значение для людей с СГХС, поскольку у них риск развития ассоциированных с атеросклерозом заболеваний в 20 раз выше, чем в целом в популяции.

Таким образом, определяющее значение имеет не столько повышение уровня холестерина в каждый конкретный момент, сколько его кумулятивная нагрузка (экспозиция) в течение всей жизни. Чем раньше достигается пороговая величина такой нагрузки, тем раньше развивается обусловленное атеросклерозом заболевание. На рисунке 3 показано, что в случае гоСГХС пороговая нагрузка, достаточная для развития ИБС, достигается уже в 12,5 года, при геСГХС – 35 лет, тогда как в целом в популяции это происходит в возрасте около 55 лет. На примере СГХС стало ясно, что если начать снижать эту нагрузку как можно раньше, то можно значительно уменьшить риск развития ИБС, вплоть до общепопуляционного уровня [4]. Поэтому очень важна как можно более ранняя диагностика СГХС и начало лечения с детского возраста.

Сегодня известны 4 гена, которые ответственны за развитие семейной гиперхолестеринемии: наиболее часто мутации выявляются в гене рецептора ЛПНП (Р-ЛПНП – LDLR), реже АпоВ (АpoВ) и PCSK9, и наиболее редко в LDLRAP 1.

В основе регуляции уровня ХС-ЛПНП лежит функционирование Р-ЛПНП, который локализован главным образом на поверхности гепатоцитов. Р-ЛПНП связывают ХС-ЛПНП и удаляют его из плазмы. Комплекс ЛПНП/Р-ЛПНП погружается внутрь гепатоцита в составе кластриновых пузырьков, которые затем сливаются с эндосомами. Кислая среда внутри эндосом способствует диссоциации комплекса ЛПНП/Р-ЛПНП. После диссоциации свободные Р-ЛПНП повторно возвращаются на поверхность гепатоцита (re-cycling), где они связывают и выводят из кровотока новые частицы ЛПНП (рисунок 4) [5].

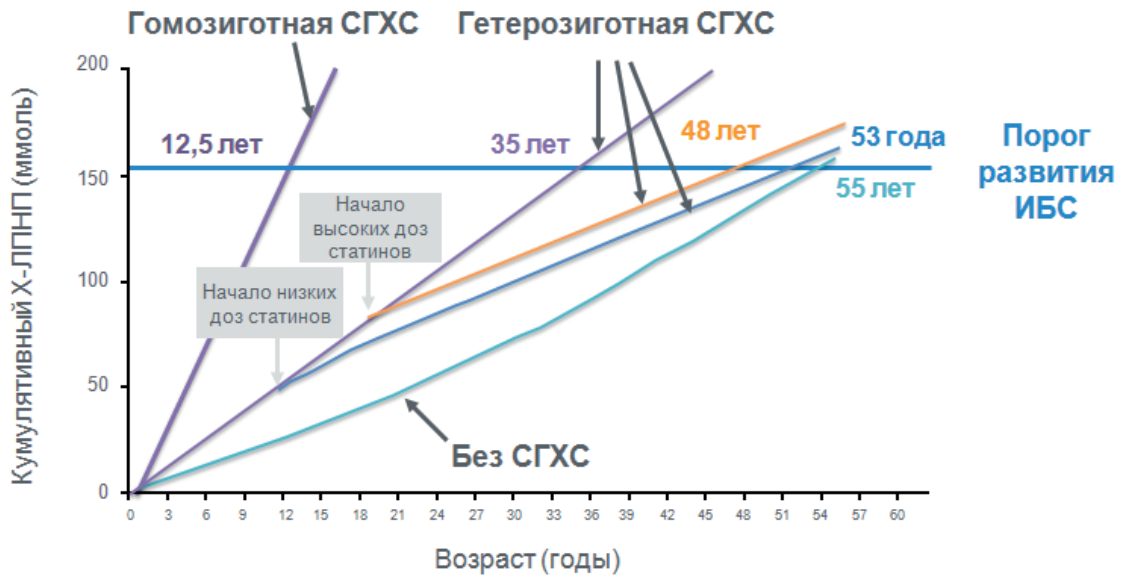


Рисунок 3. Раннее или интенсивное снижение уровня липидов при СГХС откладывает сроки манифестации ИБС

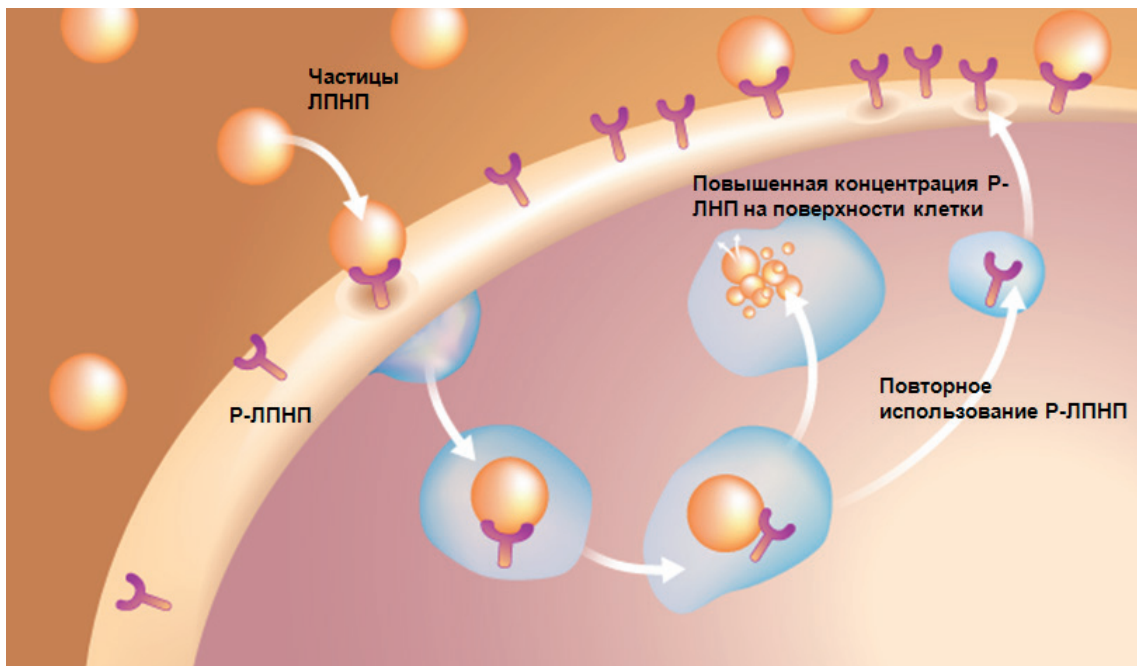


Рисунок 4. Роль Р-ЛПНП в регуляцию уровня ХС-ЛПНП крови

Но 15 лет назад был обнаружен новый участник этого процесса, который называется пропротеинконвертаза субтилизин/кексин, тип 9 (PCSK9). Это белок синтезируется главным образом в печени и является основным регулятором экспрессии Р-ЛПНП на гепатоцитах. Этот белок секретируется гепатоцитами во внеклеточное пространство и связывается с Р-ЛПНП. После присоединения к такому рецептору ХС-ЛПНП весь комплекс – ЛПНП/Р-ЛПНП/PCSK9 – перемещается внутрь клетки, где PCSK9 удерживает на подобии якоря Р-ЛПНП, не позволяя ему вернуться на поверхность клетки. Это ведет к тому, что количество представленных на гепатоците рецепторов снижается, и, соответственно, уменьшается удаление

ХС-ЛПНП из кровотока (рисунок 5). Таким образом, PCSK9 играет ключевую роль в регулировании уровней ХС-ЛПНП [6].

Генетические исследования, которые, собственно, и явились стимулом к изучению этого белка, показали, что в популяции присутствуют как мутации, повышающие, так и понижающие функциональную активность PCSK9. У лиц с повышенной активностью PCSK9 происходит более активное разрушение Р-ЛПНП, что приводит к развитию гиперхолестеринемии и раннему возникновению атеросклероза. В то же время в случае мутаций, опосредующих снижение активности PCSK9, наблюдается противоположная картина: уровень ХС-ЛПНП снижается, что находит отражение в значительном

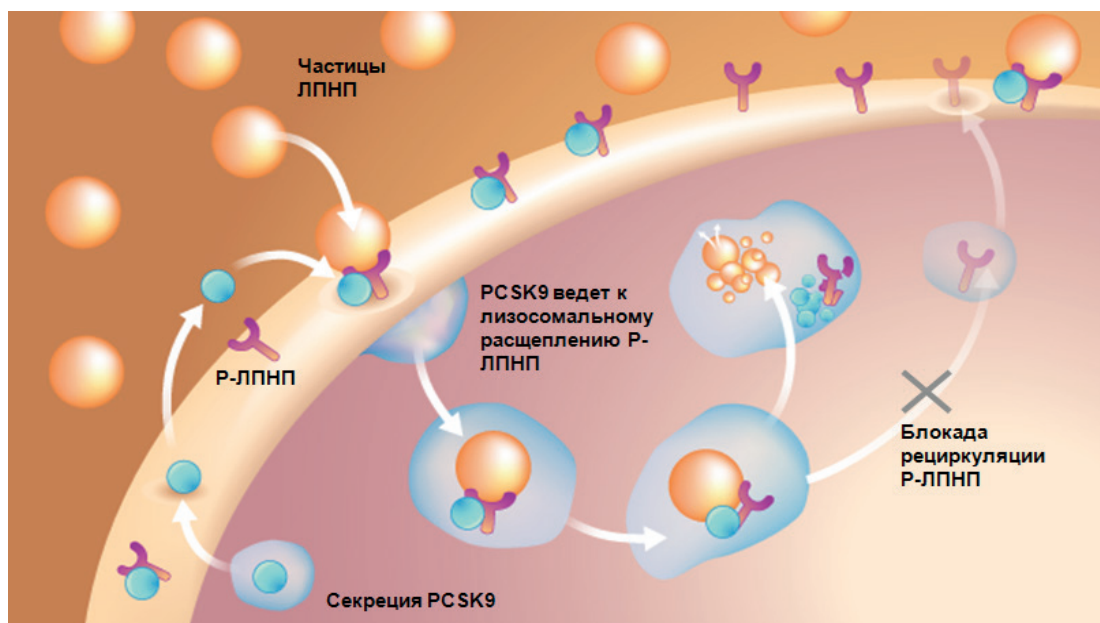


Рисунок 5. PCSK9 опосредует разрушение Р-ЛПНП и тем самым повышает уровень ХС-ЛПНП крови

уменьшении риска развития атеросклероза и ассоциированных с ним заболеваний [7].

Таким образом, стало понятно, что если фармакологически ингибировать PCSK9, то можно добиться, как в случае с инактивирующими мутациями, необходимого многим пациентам гиполипидемического эффекта и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений. В результате всего за 10 лет, с 2005 по 2015 год, были созданы и исследованы лекарственные препараты, ингибирующие PCSK9. Для этого были использованы разные подходы, но наилучшие результаты были получены при применении полностью человеческих моноклональных антител к PCSK9 (препараты «Эволокумаб» и «Алирукмаб»). Вторым направлением стало использование технологии малых интерферирующих РНК с целью блокады трансляции белка PCSK9 в клетке.

Полностью человеческие моноклональные антитела не содержат в своем составе мышинового белка, и поэтому они не только эффективно, но и безопасно блокируют циркулирующий белок PCSK9 (рисунок 6), что приводит к быстрому и стабильному снижению уровня ХС-ЛПНП (в среднем на 60%), а также других атерогенных липидов, включая Лп(а), что было подтверждено в большом количестве регистрационных исследований, выполненных с препаратами «Эволокумаб» и «Алирокумаб».

Дальнейшие очень важные исследования были посвящены оценке возможности регресса атеросклероза и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений при применении полностью человеческих антител к PCSK9. Так, важным для эволокумаба стало доказательство его положительного влияния на выраженность атеросклеротического поражения коронарных ар-

терий. По результатам исследования GLAGOV (Global Assessment of Plaque reGression With a PCSK9 antibody as Measured by intraVascular Ultrasound (Комплексная оценка регрессии бляшки методом внутрисосудистого ультразвука при использовании антител к PCSK9)), включавшего 970 пациентов, было продемонстрировано, что добавление эволокумаба к статинам в течение 78 недель приводит не только к стабильному снижению уровня ХС-ЛПНП на 60%, но и к достоверному уменьшению как относительного на 1%, так и общего на 4,9 мм<sup>3</sup> объема атеросклеротической бляшки [8].

Следующим важнейшим этапом доказательства эффективности эволокумаба стало исследование FOURIER (Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk (Дальнейшее изучение сердечно-сосудистых исходов при ингибировании PCSK9 у лиц с повышенным риском)). В это каноническое исследование было включено 27 564 человека в 1242 исследовательских центрах по всему миру. Основной гипотезой исследования было показать, что добавление эволокумаба к терапии статинами снизит частоту основных нежелательных сердечно-сосудистых явлений у пациентов в возрасте 40-85 лет с клиническими проявлениями заболевания, обусловленного атеросклерозом. Все пациенты на момент включения должны были получать максимально подобранную гиполипидемическую терапию статинами, в дополнение к которой лица из группы активного лечения получали эволокумаб, а контроля – плацебо. Медиана наблюдения в исследовании составила 2,2 года. Была подтверждена высокая гиполипидемическая эффективность эволокумаба: уровень ХС-ЛПНП снизился на 59% от исходных значений с 2,4

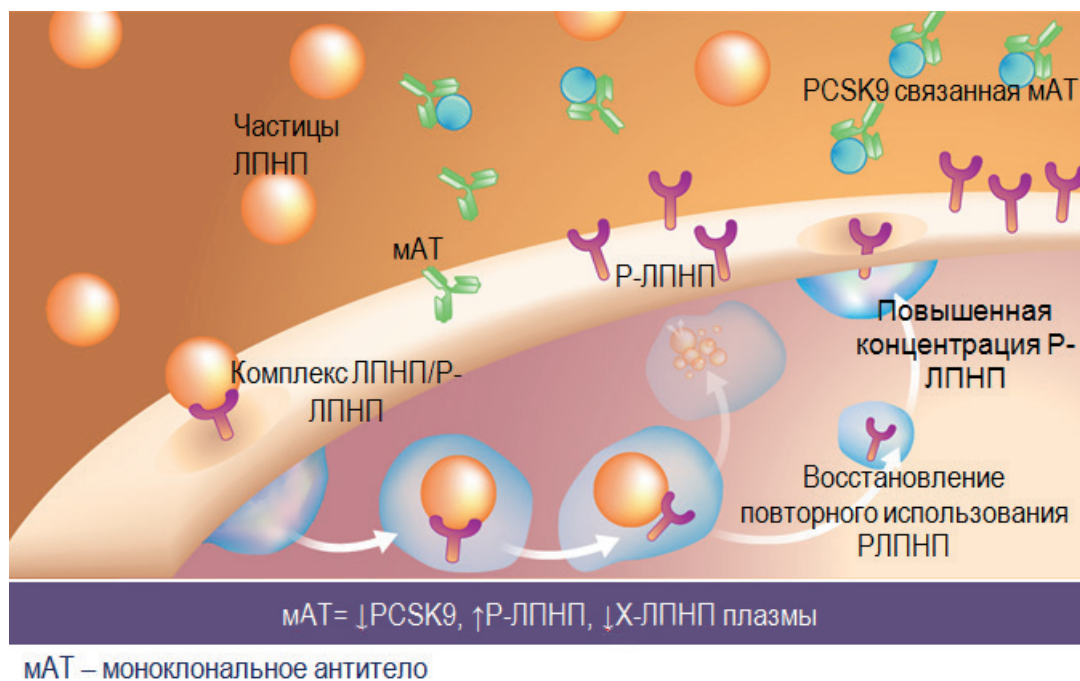


Рисунок 6. Моноклональные антитела «спасают» Р-ЛПНП от разрушения и снижают уровень ХС-ЛПНП крови

ммоль/л до 0,78 ммоль/л. Впервые было продемонстрировано положительное влияние терапии эволокумабом на сердечно-сосудистые исходы: снижение относительного риска развития комбинированной первичной конечной точки в группе эволокумаба составило 15%, а ключевой вторичной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт) – 20% по сравнению с группой контроля. Стоит отметить, что эффективность препарата возростала в течение всего периода наблюдения. В ходе исследования была подтверждена высокая безопасность эволокумаба. Профиль нежелательных явлений был сбалансирован между группами эволокумаба и контроля [9].

В этом году ожидаются результаты второго очень важного исследования ODYSSEY OUTCOMES, в котором также оценивается влияние на сердечно-сосудистые исходы, но другого препарата – алирокумаба. В это исследование включено 18 000 пациентов с недавно перенесенным острым коронарным синдромом. Все пациенты, как и в предыдущем случае, получают максимально подобранную гиполипидемическую терапию, дополнительно к которой лицам из группы активного лечения и контроля назначают алирокумаб и плацебо соответственно [10].

Однако подходы к ингибированию и модулированию функции белка PCSK9 не ограничиваются моноклональными антителами. Вторым активно развивающимся направлением, как говорилось выше, стало использование технологии на основе малых интерферирующих РНК. В настоящий момент завершено исследование второй фазы ORION 1, посвященное оценке

влияния созданного по данной технологии препарата «Инклизиран» на уровень ХС-ЛПНП в течение 1 года. Было показано дозозависимое снижение уровня ХС-ЛПНП от 31% до 47% через год наблюдения. Предварительная оценка безопасности этого препарата также не выявила клинически значимых нежелательных эффектов [11].

Необходимо также отметить, что новые гиполипидемические средства назначаются с меньшей частотой, чем традиционные таблетированные препараты. Так, частота назначения моноклональных антител составляет 1-2 раза в месяц, а инклизирана – 1 раз в полгода.

Важно сказать, что многие из специалистов в России и в Сибири в том числе принимали непосредственное участие в исследованиях FOURIER и ODYSSEY-OUTCOMES. Кроме того, необходимо отметить, что на базе ФИЦ ИЦиГ СО РАН проводятся собственные научные доклинические исследования, направленные на изучение возможности применения различных антисмысловых олигонуклеотидов. В частности, была предпринята попытка оценить, можно ли использовать комбинацию антисмысловых олигонуклеотидов в попытке заблокировать сразу несколько генов, вовлеченных в метаболизм холестерина. Были разработаны антисмысловые олигонуклеотиды к нескольким ключевым генам регуляции липидного обмена: ApoB, apoСIII, PCSK9. В разных комбинациях они вводились в лаборатории мышам. Оказалось, что в любой комбинации препараты дают более выраженный эффект, чем по отдельности. При этом наблюдается снижение токсических проявлений каждого из них. Следовательно, в терапии мож-

но идти не по пути увеличения дозы, а по пути комбинированного воздействия на разные звенья липидного обмена [12]. Помимо этого, были получены интересные результаты при попытке экспрессии SCN5A, который отвечает за развитие наследственных каналопатий – группы заболеваний, связанных с фатальными нарушениями ритма сердца. Как и ожидалось, ингибирование гена SCN5A при помощи антисмысловых олигонуклеотидов снижает частоту сердечных сокращений и артериальное давление. В то же время были получены совершенно неожиданные данные. Оказалось, что этот ген может влиять и на липидные показатели, в том числе на уровень холестерина ЛПНП и, что очень важно, - на уровень триглицеридов [13].

Таким образом, мы сейчас являемся не просто свидетелями, но и участниками революции понимания ведущих механизмов атеросклероза и революции в плане возможности управления этим процессом. Наши усилия должны быть направлены не только на активное участие в дальнейших клинических и научных исследованиях, посвященных повышению эффективности и безопасности профилактики и лечения атеросклероза, но и на поиск организационных возможностей для обеспечения доступа пациентов с тяжелыми формами нарушения липидного обмена к современным лекарственным средствам, о которых шла речь в этой статье.

#### Список литературы

1. Libby. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002; 420: 868–874.
2. MRFIT Research Group. MRFIT Research Group. *Prev Med*. 1986; 15: 254-273.
3. Ference et al. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 × 2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 1552-1561.
4. Nordestgaard et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013; 34: 3478-3490.
5. Brown M.S., Goldstein J.L. Cholesterol feedback: from Schoenheimer's bottle to Scap's MELADL. *J Lipid Res*. 2009; 50: 15-27.
6. Horton et al. *J Lipid Res*. 2009; 50: 172-177.
7. Benn et al. PCSK9 R46L, low-density lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease: 3 independent studies and meta-analyses. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 2833-2842.
8. Nicholls S.J., Puri R., Anderson T. et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV

Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016; 316(22): 2373-2384.

9. 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. doi: 10.1056/NEJMoa1615664. [Epub ahead of print].

10. Schwartz G.G. et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J*. 2014; 168(5): 682-6899.

11. Hadjiphilippou S., Ray K.K. PCSK9 inhibition and atherosclerotic cardiovascular disease prevention: does reality match the hype? *Heart*. 2017; 103(21): 1670-1679.

12. Ошевский С.И. и др. Одновременное воздействие несколькими антисмысловыми олигонуклеотидными производными, его эффективность на примере липидного обмена мыши. *Атеросклероз*. 2015; 3: 72-78.

13. Ошевский С.И. и др. Антисмысловое олигонуклеотидное производное к мРНК гена SCN5F натриевого канала  $Na_v1.5$  снижает частоту сердечных сокращений. *Атеросклероз*. 2017; 2: 12-17.

#### Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Воевода Михаил Иванович, академик РАН, профессор, заместитель директора Института цитологии и генетики Сибирского отделения РАН, руководитель НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск.

630090, Новосибирск, Россия, пр. ак. Лаврентьева, 10.

Тел.: (383) 363-49-80.

E-mail: icg-adm@bionet.nsc.ru

#### Информация об авторах

Воевода Михаил Иванович, академик РАН, профессор, заместитель директора Института цитологии и генетики Сибирского отделения РАН, руководитель НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск.

630090, Новосибирск, Россия, пр. ак. Лаврентьева, 10.

Тел.: (383) 363-49-80.

E-mail: icg-adm@bionet.nsc.ru

Бажан Степан Сергеевич, к.м.н., с.н.с. НИИТПМ - филиала ИЦиГ СО РАН, заместитель руководителя Научно-клинического центра липидологии НИИТПМ, г. Новосибирск.

630090, Новосибирск, Россия, пр. ак. Лаврентьева, 10.

Тел.: (383) 363-49-80.

E-mail: icg-adm@bionet.nsc.ru