

## Влияние аторвастатина и розувастатина на концентрацию PCSK9 в крови у статин-наивных пациентов с атеросклерозом

Филатова А. Ю., Арефьева Т. И., Клесарева Е. А., Афанасьева О. И.

Статины на сегодняшний день являются основной группой гиполипидемических препаратов, однако не у всех пациентов удается достичь "целевых" уровней холестерина (ХС) атерогенных липопротеидов низкой плотности (ЛНП) крови. Возможной причиной является индуцированное статинами повышение экспрессии гепатоцитами пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9) — белка, регулирующего потребление клетками ЛНП.

**Цель.** Определить, зависят ли изменения показателей липидного спектра от изменения концентрации PCSK9 в крови на фоне терапии розувастатином или аторвастатином.

**Материал и методы.** В исследование включено 20 пациентов (в том числе 9 мужчин) в возрасте 63 (57;72) лет, направленных на обследование в институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова с предварительным диагнозом ишемическая болезнь сердца, атеросклероз коронарных и сонных артерий, и имеющих показания к назначению терапии статинами. У 9 пациентов была инициирована терапия аторвастатином в дозе 40-80 мг/сут., у 11 пациентов — розувастатином в дозе 10-40 мг/сут. Липидные показатели и концентрацию PCSK9 в крови определяли перед включением в исследование и через 1 мес. после начала терапии статинами.

**Результаты.** На фоне лечения аторвастатином и розувастатином отмечалось снижение уровней общего ХС, триглицеридов, ХС ЛНП. Содержание ХС липопротеидов высокой плотности и липопротеида(а) не изменялось. На фоне приема розувастатина отмечалось повышение концентрации PCSK9, в то время как на фоне приема аторвастатина прирост концентрации PCSK9 был менее выраженным и статистически недостоверным.

**Заключение.** По предварительным данным, гиполипидемический эффект статинов не зависит от их влияния на уровень PCSK9 в крови. Ограничением данного исследования является малый объем выборки и короткий срок наблюдения.

**Ключевые слова:** статины, PCSK9, атеросклероз.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Финансирование.** Работа частично выполнена при поддержке гранта РФФИ № 17-04-00127 и по теме госзадания № АААА-А18-118021690085-7 "Изучение молекулярно-клеточных механизмов атеротромбогенности липопротеида(а) как независимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний".

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Филатова А. Ю.\* — м.н.с. лаборатории клеточной иммунологии ИЭК, ORCID: 0000-0001-8911-1628, Арефьева Т. И. — д.б.н., г.н.с., и.о. руководителя лаборатории клеточной иммунологии ИЭК, ORCID: 0000-0002-9500-1940, Клесарева Е. А. — к.техн.н., н.с. лаборатории проблем атеросклероза ИЭК, ORCID: 0000-0002-0682-8699, Афанасьева О. И. — д.б.н., в.н.с. лаборатории проблем атеросклероза ИЭК, ORCID: 0000-0001-8909-8662.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
anastasia.m088@yandex.ru

PCSK9 — пропротеин-конвертаза субтилизин/кексин 9 типа, SREBP-2 — белок, связывающий стерол-регулирующие элементы, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, Лп(а) — липопротеид(а), ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ХС ЛНП корр — ХС ЛНП, скорректированный по уровню ХС, входящего в состав Лп(а).

Рукопись получена 16.04.2019  
Рецензия получена 30.04.2019  
Принята к публикации 14.05.2019



Российский кардиологический журнал. 2019;24 (5):52–55  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-52-55>

## Effect of atorvastatin and rosuvastatin on the PCSK9 blood concentration in statin-naïve patients with atherosclerosis

Filatova A. Yu., Arefieva T. I., Klesareva E. A., Afanasieva O. I.

Statins are currently the main group of lipid-lowering drugs used in clinical practice. However not all patients manage to achieve "target" levels of LDL. A possible cause is statin-induced increase of expression of hepatocyte PCSK9 which regulates LDL uptake.

**Aim.** The aim of the study was to determine whether the changes of parameters of lipid spectrum depend on the changes of PCSK9 concentration in blood during treatment with rosuvastatin or atorvastatin.

**Material and methods.** 20 patients (9 men), median age 63 (57;72) years referred for the examination at NMRC with coronary and carotid atherosclerosis and with the indications for statin therapy were included. In 9 patients the therapy with atorvastatin (40-80 mg/day) was initiated. 11 patients started taking rosuvastatin (10-40 mg/day). The parameters of lipid spectrum, Lp(a) and PCSK9 blood levels were determined at baseline and after 1 month after the initiation of statin therapy.

**Results.** Atorvastatin and rosuvastatin intake were accompanied by the decrease in the levels of total cholesterol, triglycerides, LDL. The level of Lp(a) did not change. In patients receiving rosuvastatin a significant increase in the PCSK9 serum concentration was achieved while atorvastatin therapy was associated with much less pronounced and not statistically significant increase in PCSK9 levels.

**Conclusion.** We suggest that the lipid-lowering activity of statins does not depend on their effect on PCSK9 expression. The limitation of this study is the small sample size and short observation time.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24 (5):52–55  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-52-55>

**Key words:** statins, PCSK9, atherosclerosis.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

**Funding.** The work was partially supported by RFBR grant № 17-04-00127 and on the topic of state assignment № AAA-A18-118021690085-7 "Study of molecular and cellular mechanisms of atherothrombogenicity of lipoprotein(a) as an independent risk factor for cardiovascular diseases".

National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Filatova A. Yu. ORCID: 0000-0001-8911-1628, Arefieva T. I. ORCID: 0000-0002-9500-1940, Klesareva E. A. ORCID: 0000-0002-0682-8699, Afanasieva O. I. ORCID: 0000-0001-8909-8662.

Received: 16.04.2019 Revision Received: 30.04.2019 Accepted: 14.05.2019

Статины в настоящее время являются основной группой гиполипидемических препаратов, применяемых в клинической практике. Однако не у всех пациентов удается достичь “целевых” уровней холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) крови. Причиной этого, по мнению некоторых исследователей, является индуцированное статинами повышение экспрессии гепатоцитами пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9). Статины ингибируют ключевой фермент биосинтеза ХС, 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазу, что приводит к снижению содержания внутриклеточного ХС. Это способствует повышению активности транскрипционного фактора SREBP-2 (белок, связывающий стерол-регулирующие элементы) и последующему увеличению мембранной плотности рецепторов ЛНП, а также стимулирует экспрессию PCSK9 гепатоцитами, в результате чего концентрация PCSK9 в крови возрастает [1-3]. В свою очередь, связывание PCSK9 с рецепторами ЛНП приводит к их деградации и подавлению клиренса частиц ЛНП [4-6]. Связанное с мутацией гена низкое содержание PCSK9 в крови ассоциируется с низкими уровнями ХС ЛНП и сниженным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [7]. В настоящее время разработаны препараты на основе ингибирующих антител к PCSK9, которые рекомендованы при недостаточной эффективности статинов [8]. Таким образом, степень повышения концентрации PCSK9 в крови и может являться одним из факторов, влияющих на эффективность снижения уровня ХС ЛНП статинами.

Целью нашего исследования было определить, зависит ли степень изменения показателей липидного спектра крови от степени повышения концентрации PCSK9 на фоне терапии розувастатином или аторвастатином.

### Материал и методы

В исследование было включено 20 пациентов (в том числе 9 мужчин) в возрасте 63 (57;72) года, направленных на обследование в институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова с предварительным диагнозом ишемическая болезнь сердца, атеросклероз коронарных и сонных артерий, и имеющих показания к назначению терапии статинами. У 9 пациентов была инициирована терапия аторвастатином в дозе 40-80 мг/сут., у 11 пациентов — розувастатином в дозе 10-40 мг/сут. Сопутствующая терапия не изменялась в обеих группах пациентов в течение всего времени проведения исследования.

В исследование не включали пациентов с инфарктом миокарда, острым нарушением мозгового кровообращения, хирургическими или эндоваскулярными вмешательствами в предшествующие 6 мес., злокачественными новообразованиями, тяжелой почечной

или печеночной недостаточностью, с воспалительными/инфекционными заболеваниями, сахарным диабетом в стадии декомпенсации, а также пациентов, принимавших иммуномодулирующие препараты.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУ “НМИЦ кардиологии” МЗ РФ. До включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Липидные показатели крови, в том числе общий ХС, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) и триглицериды (ТГ) определяли ферментативным колориметрическим методом. Уровень ХС ЛНП и ХС ЛНП, скорректированного (ХС ЛНП корр) по уровню ХС, входящего в состав липопротеида(а) — Лп(а), рассчитывали по формуле Фридвальда в модификации Dahlen [9]. Концентрацию Лп(а) определяли методом иммуноферментного анализа с использованием моноспецифических поликлональных антител к Лп(а), как описано ранее [10]. Содержание PCSK9 определяли методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов (“R&D Systems”, США).

Все измерения проводили перед включением в исследование и через 1 мес. после начала лечения статинами.

**Статистический анализ данных.** Данные представлены как медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль). Для парных межгрупповых сравнений использовали критерий U Манна-Уитни. Для парных внутригрупповых сравнений использовали W-критерий Уилкоксона. Для сопоставления групп по качественным признакам использовали двусторонний критерий Фишера. Корреляционный анализ выполняли с использованием метода Спирмена. В работе применяли пакет статистических программ Statistica 8,0. Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

Работа частично выполнена при поддержке гранта РФФИ № 17-04-00127 и по теме госзадания № АААА-А18-118021690085-7 “Изучение молекулярно-клеточных механизмов атеротромбогенности липопротеида(а) как независимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний”.

### Результаты

На фоне терапии статинами отмечалось значимое снижение уровней общего ХС, ТГ, ХС ЛНП и ХС ЛНП корр и повышение концентрации PCSK9 в сыворотке крови. Содержание ХС ЛВП и Лп(а) не изменялось (табл. 1).

Корреляционный анализ не выявил связи между  $\Delta$ PCSK9 и  $\Delta$ ХС ЛНП корр ( $r = -0,20$ ;  $p > 0,05$ ). Мы предположили, что отсутствие корреляции может быть обусловлено неодинаковыми фармакокинетическими свойствами различных статинов [11]. Поэтому на следующем этапе мы проанализировали изучаемые пока-

Таблица 1

## Показатели липидного спектра и концентрация PCSK9 в крови до и на фоне терапии статинами

Показатель	Исходно	На фоне терапии	Δ, %
Общий ХС, ммоль/л	4,8 (4,3;5,6)	3,4 (3,0;4,2)*	-34,4 (-58,4;-16,2)
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2 (1,0;1,4)	1,2 (1,1;1,5)	2,7 (-0,7;7,0)
ХС ЛНП, ммоль/л	2,9 (2,4;3,4)	1,8 (1,4;2,2)*	-59,2 (-99,7;-36,7)
ХС ЛНП корр, ммоль/л	2,9 (2,4;3,3)	1,7 (1,2;2,1)*	-70,5 (-110,0;-36,5)
ТГ, ммоль/л	1,0 (0,7;1,6)	0,9 (0,5;1,2)*	-24,0 (-75,7;3,2)
Лп(а), мг/дл	5,0 (3,0;32,0)	6,0 (2,0;31,0)	6,0 (-18,0;18,0)
PCSK9, нг/мл	213,8 (190,8;307,6)	322,8 (266,5;354,3)*	27,3 (11,1;40,1)

**Примечания:** Δ рассчитывалась как степень изменения показателя, выраженная в %. Данные представлены как медиана и интерквартильный размах. \* —  $p < 0,05$ .

**Сокращения:** ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, Лп(а) — липопротеид(а), ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ХС ЛНП корр — ХС ЛНП, скорректированный по уровню ХС, входящего в состав Лп(а).

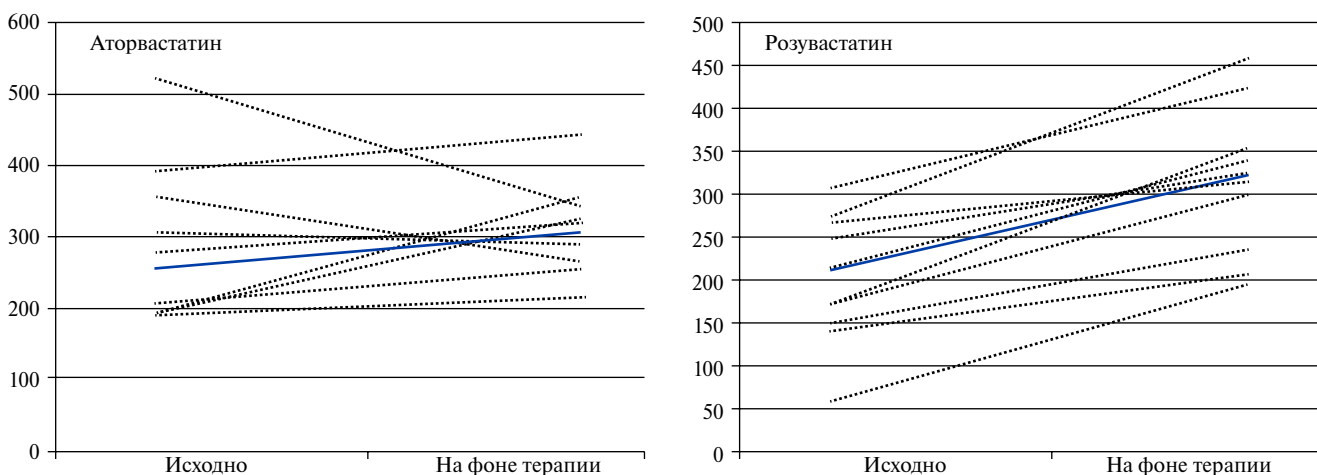
Таблица 2

## Показатели липидного спектра и концентрация PCSK9 в крови до и на фоне терапии аторвастатином и розувастатином

Показатель	Группа аторвастатина (n=9)			Группа розувастатина (n=11)		
	Исходно	На фоне терапии	Δ, %	Исходно	На фоне терапии	Δ, %
Общий ХС, ммоль/л	4,7 (4,0;5,1)	3,2 (2,9;3,8)*	-36,5 (-65,0;-13,5)	4,9 (4,7;5,8)	4,0 (2,9;4,2)*	-34,4 (-43,5;-16,2)
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1 (1,0;1,4)	1,1 (1,0;1,4)	3,8 (-4,4;11,4)	1,3 (1,1;1,4)	1,3 (1,2;1,5)	2,7 (-0,0;6,8)
ХС ЛНП, ммоль/л	2,9 (2,3;3,4)	1,8 (1,4;2,2)*	-66,4 (-96,3;-22,4)	2,9 (2,4;3,4)	1,9 (1,2;2,2)*	-59,2 (-126,0;-37,0)
ХС ЛНП корр, ммоль/л	2,7 (1,6;3,3)	1,6 (1,3;1,9)*	-70,0 (-104,4;-21,0)	2,9 (2,4;3,3)	1,8 (1,2;2,2)*	-70,5 (-124,7;-36,4)
ТГ, ммоль/л	0,9 (0,7;1,4)	0,7 (0,4;1,0)*	-45,7 (-99,8;-14,5)	1,2 (0,5;1,7)	1,0 (0,6;1,4)	-8,6 (-30,0;27,5)
Лп(а), мг/дл	15,0 (3,0;37,0)	19,0 (3,0;31,0)	5,0 (-17,0;25,0)	4,0 (3,0;5,0)	3,0 (1,0;6,0)	6,0 (-51,0;13,0)
PCSK9, нг/мл	257,5 (194,1;374,6)	307,6 (260,7;350,6)	11,3 (-19,7;29,4)	213,8 (173,4;275,4)	322,8 (299,1;354,6)*	37,1 (27,3;42,0)

**Примечания:** Δ рассчитывалась как степень изменения показателя, выраженная в %. Данные представлены как медиана и интерквартильный размах. \* —  $p < 0,05$ .

**Сокращения:** ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, Лп(а) — липопротеид(а), ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ХС ЛНП корр — ХС ЛНП, скорректированный по уровню ХС, входящего в состав Лп(а).



**Рис. 1.** Концентрация PCSK9 крови исходно и на фоне терапии аторвастатином и розувастатином.

**Примечание:** жирная линия – значение медианы.

затели внутри групп пациентов, принимавших аторвастатин и розувастатин. Группы не различались по основным клиническим характеристикам (возраст, индекс массы тела, статус курения, анамнез артериальной гипертензии, анамнез перенесенного инфаркта миокарда; данные не представлены).

На фоне терапии аторвастатином и розувастатином отмечалось снижение уровней общего ХС, ХС ЛНП и ХС ЛНП корр, содержание ТГ уменьшалось при приеме аторвастатина. На фоне приема розувастатина отмечалось существенное повышение концентрации PCSK9 в крови, в то время как на фоне

приема аторвастатина прирост концентрации PCSK9 был незначим (табл. 2). На рисунке 1 приведены индивидуальные значения концентрации PCSK9 у пациентов, принимавших аторвастатин и розувастатин, исходно и через 1 мес. В связи с малым объемом выборки корреляционный анализ между  $\Delta$ PCSK9 и  $\Delta$ ХС ЛНП корр внутри групп не проводился.

### Обсуждение

PCSK9 является ключевым физиологическим регулятором содержания ХС ЛНП в крови. В литературе имеются сведения о влиянии статинов на уровень PCSK9. Nozue T, et al. [12] оценили в динамике влияние терапии питавастатином (4 мг/сут.) и правастатином (20 мг/сут.) на содержание ХС ЛНП и PCSK9 у статин-наивных пациентов с ишемической болезнью сердца, принимавших препараты в течение 8 мес. Прием статинов приводил к снижению уровня ХС ЛНП крови, наибольший эффект был достигнут в группе питавастатина. Также наблюдалось значительное повышение концентрации PCSK9, однако различий между статинами выявлено не было, что связано, по мнению авторов, с длительным сроком приема препаратов. В ряде работ было показано, что выраженность изменения концентрации PCSK9 зависит как от дозы статина [1, 13, 14], так и от длительности приема [13]. Например, по данным Okada K, et al. [15], концентрация PCSK9 в плазме крови значительно возрастала через 12 нед. статинотерапии и практически возвращалась к исходным значениям к 52-й нед. лечения.

В нашей работе терапия статинами в течение 1 мес. сопровождалась ожидаемым снижением концентрации ХС ЛНП и увеличением концентрации PCSK9 в крови, что согласуется с литературными данными. Однако при анализе подгрупп пациентов, принимав-

ших аторвастатин и розувастатин, нами были выявлены различия в действии статинов на данный показатель. Так, на фоне приема розувастатина отмечалось более выраженное повышение концентрации PCSK9, по сравнению с аторвастатином. Разная степень повышения PCSK9 разными статинами может определяться их биодоступностью и зависеть от физико-химических свойств конкретного препарата. Так, будучи “гидрофильным”, розувастатин способен накапливаться преимущественно в клетках, экспрессирующих соответствующие белки-переносчики, прежде всего, в гепатоцитах. “Липофильный” аторвастатин обладает большей способностью распределяться в других органах и тканях за счет пассивной диффузии. Поэтому он является менее “гепатоселективным”, чем может быть обусловлено его менее выраженное влияние на уровень синтеза PCSK9 гепатоцитами [11, 16].

Несмотря на обнаруженные нами различия в изменении содержания PCSK9 в крови на фоне приема аторвастатина и розувастатина, оба препарата в указанных дозах одинаково эффективно снижали уровни ХС ЛНП. На основании этого мы полагаем, что гиполипидемический эффект статинов не зависит от их влияния на уровень PCSK9. Ограничением данного исследования является малый объем выборки и короткий срок наблюдения за пациентами.

**Финансирование.** Работа частично выполнена при поддержке гранта РФФИ № 17-04-00127 и по теме госзадания № АААА-А18-118021690085-7 “Изучение молекулярно-клеточных механизмов атеротромбогенности липопропротеида(а) как независимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний”.

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

### Литература/References

1. Careskey HE, Davis RA, Alborn WE, et al. Atorvastatin increases human serum levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *J Lipid Res.* 2008;49:394–98.
2. Lakoski SG, Lagace TA, Cohen JC, et al. Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2537–43. doi:10.1210/jc.2009-0141.
3. Dubuc G, Tremblay M, Pare G, et al. A new method for measurement of total plasma PCSK9: clinical applications. *J Lipid Res.* 2010;51:140–9. doi:10.1194/jlr.M900273-JLR200.
4. Benjannet S, Rhoads D, Essalmani R, et al. NARC-1/PCSK9 and its natural mutants: zymogen cleavage and effects on the low density lipoprotein (LDL) receptor and LDL cholesterol. *J Biol Chem.* 2004;279:48865–75.
5. Seidah NG, Prat A. The biology and therapeutic targeting of the proprotein convertases. *Nat Rev Discov.* 2012;11:367–83.
6. Seidah NG, Awan Z, Chretien M, et al. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. *Circ Res.* 2014;114:1022–36. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.301621.
7. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2006;354:1264–72.
8. Dicembrini I, Giannini S, Ragghianti B, et al. Effects of PCSK9 inhibitors on LDL cholesterol, cardiovascular morbidity and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Endocrinol Invest.* 2019. doi:10.1007/s40618-019-01019-4.
9. Dahlen GH. Incidence of Lp (a) lipoprotein among populations. In: Scanu A.M. (Ed.), *Lipoprotein (a): 25 years in progress.* Academic Press Inc. 1990;151–73.
10. Afanasyeva OI, Adamova IYu, Benevolenskaya GF, et al. An immunoenzyme method for determining lipoprotein (a). *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 1995;10:398–401. (In Russ.) Афанасьева О.И., Адамова И.Ю., Беневоленская Г.Ф. и др. Иммуноферментный метод определения липопропротеида(а). *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1995;10:398–401.
11. Arefieva TI, Filatova AYU, Potekhina AV, et al. Immunotropic effects and proposed mechanism of action for 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors (statins). *Biochemistry.* 2018;8:111–29. (In Russ.) Арефьева Т.И., Филатова А.Ю., Потехина А.В. и др. Иммунотропные эффекты и предполагаемые механизмы действия ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы (статинов). *Биохимия.* 2018;8:111–29. doi:10.1134/S0006297918080023.
12. Nozue T, Hattori H, Ishihara M, et al. Comparison of effects of pitavastatin versus pravastatin on serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 levels in statin-naïve patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2013;111:1415–9. doi:10.1016/j.amjcard.2013.01.289.
13. Welder G, Zineh I, Pacanowski MA, et al. High-dose atorvastatin causes a rapid sustained increase in human serum PCSK9 and disrupts its correlation with LDL cholesterol. *J Lipid Res.* 2010;51:2714–21. doi:10.1194/jlr.M008144.
14. Zhang DW, Lagace TA, Garuti R, et al. Binding of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 to epidermal growth factor-like repeat A of low density lipoprotein receptor decreases recycling and increases degradation. *J Biol Chem.* 2007;282:18602–12.
15. Okada K, Iwahashi N, Endo T, et al. Long-term effects of ezetimibe-plus-statin therapy on low-density lipoprotein cholesterol levels as compared with double-dose statin therapy in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2012;224:454–6. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.07.036.
16. Martin PD, Warwick MJ, Dane AL, et al. Absolute oral bioavailability of rosuvastatin in healthy white adult male volunteers. *Clin Ther.* 2003;25:2553–63.