

Чернышов В. А.¹, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела популяционных исследований

Богун Л. В.², канд. мед. наук, доц. кафедры внутренней медицины

Ермакович И. И.³, д-р мед. наук, ст. науч. сотрудник, врач-кардиолог

¹ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков, Украина

²Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина МОН Украины, г. Харьков, Украина

³ООО «Медицинский центр здоровья», г. Харьков, Украина

Ингибиторы PCSK9 – новое направление в лечении гиперхолестеринемии и атеросклероза

Резюме. Обзор посвящен актуальной проблеме клинической липидологии – блокаде пропротеин конвертазы субтилизин/кексина 9 типа (PCSK9) – фермента, играющего ключевую роль в метаболизме липопротеидов низкой плотности путем посттранскрипционной регуляции рецепторов к этим липопротеидам.

Рассматриваются вопросы биологии PCSK9, роль данного фермента в атерогенезе и риске сердечно-сосудистых событий, а также влияние статинотерапии на PCSK9. Обсуждается новый класс гиполипидемических препаратов – ингибиторы PCSK9, их некоторые фармакокинетические и фармакодинамические свойства, гиполипидемические эффекты при семейной гиперхолестеринемии, у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском и дислипидемией, влияние ингибиторов PCSK9 на исходы сердечно-сосудистых заболеваний. Уделено внимание вопросам безопасности применения ингибиторов PCSK9 в клинической практике, показаниям к назначению этого нового класса гиполипидемических препаратов.

Ключевые слова: пропротеин конвертаза субтилизин/кексина 9 типа (PCSK9), рецептор к липопротеидам низкой плотности, моноклональные антитела к PCSK9, сердечно-сосудистый риск, холестерин липопротеидов низкой плотности.

Пропропротеин конвертаза субтилизин/кексина 9 типа (PCSK9) играет фундаментальную роль в метаболизме липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) путем посттранскрипционной регуляции рецепторов к ЛПНП [16].

История изучения роли PCSK9 в липидном обмене и метаболизме холестерина (ХС) началась в 2003 году, когда независимыми группами исследователей в Париже и Монреале были идентифицированы семьи пациентов с аутосомно-доминантной гиперхолестеринемией (ГХС) и высоким сердечно-сосудистым риском (КБР) вследствие мутаций, повышающих экспрессию гена PCSK9 [4]. Дальней-

шие исследования показали, что наличие мутаций, подавляющих экспрессию этого гена, сопровождается снижением КВР вследствие уменьшения содержания в сыворотке крови ХС ЛПНП [35, 38]. Эти ключевые открытия послужили стимулом к интенсивному изучению биологии и генетики PCSK9 и разработке терапевтических препаратов, на нее влияющих.

Пропротейн конвертаза субтилизин/кексина 9 типа представляет собой белок, который в норме связывается с рецепторами к ЛПНП на клеточной поверхности, что приводит к деградации последних и, как следствие, к сохранению уровней ХС ЛПНП в крови. Повышенные плазменные уровни либо повышенная активность PCSK9 снижают экспрессию рецепторов к ЛПНП и повышают плазменную концентрацию ХС ЛПНП. И наоборот, низкие уровни или низкая активность PCSK9 связаны с более низким содержанием ХС ЛПНП в плазме крови [17].

Биология PCSK9

Пропротейн конвертаза субтилизин/кексина 9 типа преимущественно вырабатывается в печени, кишечнике и почках и синтезируется как предшественник с молекулярной массой 75 kDa, претерпевающий в дальнейшем аутокаталитическое расщепление в эндоплазматическом ретикулуме с образованием зрелой формы белка, секретируемого в кровотоки в виде гетеродимера. После секреции в кровотоки PCSK9 циркулирует в плазме крови в двух различных молекулярных формах: одна из них с молекулярной массой 62 kDa является наиболее активной и преимущественно присутствует в ЛПНП [17], другая – с молекулярной массой 55 kDa, образуемая в результате расщепления зрелой PCSK9 фурином, считается менее активной и преимущественно присутствует в кровотоке в соединении с аполиipoproteидом В (АpoВ) [46]. Зрелая PCSK9, непосредственно связываясь с рецептором к ЛПНП, вызывает внутриклеточную рецепторную деградацию по эндосомальному/лизосомальному пути. В одном из исследований сделано предположение, что PCSK9 может непосредственно влиять на внутриклеточную деградацию рецептора к ЛПНП на этапе достижения им клеточной поверхности [47].

Мутации гена PCSK9, вызывающие увеличение продукции и/или функциональной активности белка, обнаруживаются у 1–3 % лиц с семейной гиперхолестеринемией (СГХС) и ассоциируются с ранним началом сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). И наоборот, мутации, способствующие снижению продукции и/или активности PCSK9, сопровождаются уменьшением сывороточной концентрации ХС ЛПНП и ассоциируются со значительным снижением КВР. Идентифицированы отдельные лица, у которых в плазме крови уровни PCSK9 не определяются. Несмотря на чрезвычайно низкое содержание в крови ХС ЛПНП, они здоровы, не имеют нарушений

репродуктивной и когнитивной функций. Приведенные данные легли в основу рационального, безопасного и эффективного применения ингибиторов PCSK9 в снижении уровня ХС ЛПНП и КВР [16].

Статинотерапия и PCSK9

Сегодня статины являются самыми широко назначаемыми гиполлипидемическими препаратами. Они понижают плазменные уровни ХС ЛПНП за счет подавления активности 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы – ключевого фермента в синтезе ХС. Подавление внутриклеточного синтеза ХС уменьшает содержание последнего в клетке и повышает транскрипцию рецепторов к ЛПНП на поверхности клеточной мембраны, стимулируя тем самым клиренс ЛПНП. Стимуляция рецепторов к ЛПНП в результате подавления внутриклеточного синтеза ХС опосредуется механизмами, зависящими от стеролового регуляторного элемента 2 типа, связанного с протеином (SREBP2). Выявлено, что SREBP2 также отвечает за стимуляцию экспрессии PCSK9. Отсюда следует, что опосредованная механизмом SREBP2 стимуляция PCSK9 должна снижать эффективность статинотерапии [44].

Современная догма «холестериновой гипотезы» состоит в том, что влияние сниженного ХС ЛПНП на КВР не зависит от механизма снижения этого показателя липидного обмена [12]. Подавление продукции и активности PCSK9 с помощью моноклональных антител может способствовать достижению целевого уровня ХС ЛПНП и снижению КВР у лиц с ГХС как при монотерапии антителами, так и при использовании их в сочетании со статинами. Принимая во внимание опубликованные результаты исследования IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), можно заключить, что добавление к статинам эзетимиба позволяет более эффективно снизить уровни ХС ЛПНП и частоту кардиоваскулярных событий (КВС) в сравнении с монотерапией статинами [10]. Приведенные данные свидетельствуют о том, что другие липидоснижающие средства, действующие без подавления ГМГ-КоА редуктазы, могут также улучшить кардиоваскулярный прогноз (КВП).

Сегодня активно обсуждаются механизмы действия, эффективность и безопасность использования в клинической практике ингибиторов PCSK9: алирокумаба (программа Odyssey), эволокумаба (программа Proficio) и бокоцизумаба (программа Spire) [6, 9, 39]. И тем не менее, несмотря на эффективность антител к PCSK9 в снижении ХС ЛПНП и их безупречный профиль безопасности, остаются открытыми три центральных вопроса, касающихся эффектов этих препаратов и механизма их действия:

1. Появляется ли эффект блокады антителами в течение нескольких минут после инъекций? Правомерность этого вопроса объясняется тем, что комплекс «PCSK9-ЛПНП-рецептор» образуется всего

лишь за несколько минут, в то время как деградация ЛПНП-рецепторов занимает несколько часов.

2. Каковы фармакокинетические и фармакодинамические характеристики комплекса «антитело–антиген»? Важность этого вопроса состоит в том, что определенная часть комплекса «антитело–антиген» оседает на липопротеидах, клиренс которых приводит к совместной элиминации иммунных комплексов по известным механизмам.

3. Снижают ли моноклональные антитела к PCSK9 риск дестабилизации атеросклеротической бляшки и КВС? Этот вопрос исходит из того, что блокада PCSK9 не только снижает уровни ХС ЛПНП, но и прекращает действие PCSK9 в самой бляшке [7].

Ингибиторы PCSK9: некоторые фармакокинетические и фармакодинамические свойства

Большинство коммерческих антител, имеющих на фармакологическом рынке, назначаются внутривенно, подкожно (п/к) или внутримышечно (в/м). Системная абсорбция, наступающая вскоре после п/к и в/м инъекций, является результатом попадания антител в лимфу проксимальнее места инъекции. Абсорбция после п/к инъекции проходит более медленно, и время, необходимое для достижения пика концентрации антител в крови, составляет от 2 до 8 дней с абсолютной биодоступностью 50–100 %. В отличие от низкомолекулярных лекарств, которые выводятся из организма печенью и почками, моноклональные антитела и иммунные комплексы покидают кровеносное русло различными путями, включая механизмы жидкостнофазового пиноцитоза и рецепторно опосредованного эндоцитоза в фагоцитах. Фагоциты, как известно, играют ключевую роль в элиминации эндогенных иммуноглобулинов G (IgG) [11].

Сообщается, что среднее время полужизни моноклональных антител к PCSK9 составляет 2,5–3 дня, а элиминация комплекса «PCSK9-моноклональное антитело» осуществляется по механизму опосредованной PCSK9 деградации ЛПНП-рецептора (эндосомально/лизосомальным путем) [3]. Сегодня стало возможным создание антител без лизосомально опосредованной деградации с пролонгированным до 6 дней периодом полужизни, а отсюда – и более продленным гиполипидемическим эффектом [3, 19].

В клинической практике п/к применяются три препарата моноклональных антител против PCSK9 – алирокумаб (продукт компании Regeneron/Sanofi), эволокумаб (производство компании Amgen) и бокоцизумаб (препарат компании Pfizer). Цель первой фазы исследования с участием 60 здоровых добровольцев с уровнем ХС ЛПНП > 95 мг/дл (2,45 ммоль/л), не получавших гиполипидемическую терапию (ГЛТ), состояла в том, чтобы сравнить фармакокинетику и фармакодинамику алирокумаба в зависимости от места п/к инъекции (живот, плечо и бедро). Подкожное введение алирокумаба

(75 мг) в указанные места инъекции продемонстрировало независимый от последних фармакокинетический и фармакодинамический профиль препарата с характеристикой полной утраты свободной PCSK9 (в результате соединения с антителами) между 3–4-м днями после инъекции и последующим максимальным снижением ХС ЛПНП к 15-му дню после введения препарата. Представленные результаты свидетельствуют в пользу возможности произвольного выбора места п/к инъекции алирокумаба пациентам, что может способствовать повышению комплаенса терапии [26]. Следующий этап 1-й фазы клинического исследования алирокумаба представил данные о том, что п/к введение 150 мг препарата снижало уровни свободной PCSK9 в крови в течение 10 дней, начиная с 1-го дня инъекции. После связывания PCSK9 с антителами наблюдалось увеличение ЛПНП-рецепторов на клеточной поверхности и повышение интернализации частиц ЛПНП вместе с ХС в их составе, что в конечном итоге привело к максимальному снижению ХС ЛПНП через 2 недели после инъекции алирокумаба [42]. Из этих двух этапов 1-й фазы клинического исследования алирокумаба остается неясным, каким образом антитела покидают кровоток. Более того, поскольку большая часть PCSK9 связывается с ЛПНП, необходимо определить, влияет ли присутствие частиц ЛПНП на аффинность связывания PCSK9 с моноклональными антителами. Также неизвестно, присутствуют ли в плазме крови комплексы «ЛПНП-PCSK9-моноклональные антитела», и если присутствуют, то в какой степени эти комплексы влияют на клиренс антител и PCSK9.

Атеросклероз, риск КВС и PCSK9

В ряде исследований последних лет выявлена корреляция между уровнями PCSK9 и показателями, непосредственно относящимися к прогрессированию атеросклероза. Так, у лиц с гетерозиготной СГХС высокие уровни PCSK9 ассоциировались с каротидным атеросклерозом (увеличенной толщиной интимы-медии сонных артерий) [18]. В когорте из 400 пациентов из Пакистана с хронической загрудинной болью, прошедших коронарную ангиографию, но не получавших ГЛТ, обнаружена корреляция между содержанием в крови PCSK9 и степенью коронарного стеноза, которая не зависела от уровней ХС ЛПНП или других кардиоваскулярных факторов риска (ФР) [48]. В 2014 году на научной сессии Американской ассоциации сердца было представлено сообщение, показавшее взаимосвязь уровня PCSK9 в сыворотке крови с количеством некротической массы ядра коронарной атеросклеротической бляшки. В представленном исследовании уровни PCSK9 не коррелировали с размером атеросклеротической бляшки или степенью коронарного стеноза, что свидетельствует в пользу большего участия воспаления, а не ХС ЛПНП в развитии некроза ядра бляшки [5].

Учитывая существующую взаимосвязь между PCSK9 и атеросклерозом, можно предположить, что подавление PCSK9 будет способствовать снижению риска развития атеросклероза и КВС. Данные экспериментальных исследований с ингибитором PCSK9 алирокумабом свидетельствуют о способности препарата уменьшать вовлечение моноцитов в атерогенез, увеличивать количество мышечных и коллагеновых элементов в структуре бляшки и уменьшать количество макрофагов в некротическом содержимом ядра бляшки [23]. Установлено, что PCSK9, выделенная из макрофагов, стимулирует развитие воспалительной реакции в атеросклеротической бляшке независимо от нарушений липидного обмена, а это в свою очередь позволяет предположить, что терапия с моноклональными антителами против PCSK9 может оказать непосредственное локальное воздействие в атеросклеротической бляшке и приостановить ее дальнейшее развитие [15].

За исключением пациентов с непереносимостью статинов, подавление PCSK9 с помощью моноклональных антител целесообразно сочетать со статинотерапией в случаях недостижения целевых уровней ХС ЛПНП для потенциации гипохолестеринемического эффекта. Это прежде всего касается пациентов с СГХС, у которых вследствие высоких уровней ХС ЛПНП наблюдается ускоренное развитие атеросклероза с клинической манифестацией заболевания в молодом возрасте. Сообщается об успешном применении моноклональных антител против PCSK9 у лиц с гетерозиготной СГХС и гомозиготной СГХС (мутации в гене рецептора к ЛПНП) [30, 31, 41]. PCSK9 имеет прогностическое значение у лиц с гетерозиготной СГХС, имеющих снижение функции ЛПНП-рецепторов вследствие мутаций, нарушающих транспорт рецептора к аппарату Гольджи (аллели D206E и D154N), или мутаций, повреждающих рециркуляцию ЛПНП-рецептора к клеточной поверхности (аллель V408M) [25]. Также, как и у лиц с не-СГХС, PCSK9 уменьшает количество ЛПНП-рецепторов на поверхности фибробластов у больных с гетерозиготной СГХС, имеющих различные мутации в гене рецептора к ЛПНП. Отсюда следует, что терапия, направленная на подавление PCSK9, может оказаться полезной для пациентов с гетерозиготной формой СГХС в отношении сердечно-сосудистых исходов. И наоборот, подавление PCSK9 у лиц с гомозиготной СГХС, не имеющих рецепторов к ЛПНП, не влияет на КВП [25].

Опубликованы результаты двух исследований, в которых изучалось возможное влияние моноклональных антител к PCSK9 на частоту КВС [32, 36]. Назначение алирокумаба 150 мг п/к 1 раз в 2 недели у 2341 пациента с высоким КВП (уровень ХС ЛПНП > 70 мг/дл или > 1,81 ммоль/л), получавшего максимально переносимую дозу статина в сочетании с другими гиполипидемическими средствами, привело к снижению ХС ЛПНП на 61,9 % через 24 неде-

ли от начала инъекций алирокумаба и достижению целевых уровней ХС ЛПНП у 79,3 % пациентов. Гипохолестеринемический эффект, состоявший в снижении ХС ЛПНП в среднем на 56 % от исходного уровня, сохранялся спустя 78 недель от прекращения введения алирокумаба. Препарат также значительно снижал уровень холестерина, не связанного с липопротеидами высокой плотности (ХС не-ЛПВП), на 52,3 %, содержание в крови АпоВ – на 54 %, общего холестерина (ОХС) – на 37,5 %, липопротеида(а) (ЛП(а)) – на 25,6 % и концентрации триглицеридов (ТГ) натощак – на 17,3 %. Содержание в крови холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) повысилось на 4,6 % за счет увеличения концентрации аполипопротеида А-I (АпоА-I) в частицах ЛПВП на 2,9 %. Такая выраженная положительная динамика показателей липидного профиля под влиянием терапии алирокумабом ассоциировалась со снижением частоты крупных КВС на 48 % [32].

В два других различных открытых двойных слепых исследования по изучению оценки долгосрочного влияния терапии на снижение ХС ЛПНП (the open-label study of long-term evaluation against LDL cholesterol) – OSLER-1 и OSLER-2 – были включены 4465 больных с ГХС и различной коморбидной патологией. Дополнительное п/к назначение эволокумаба 140 мг 1 раз в 2 недели или 420 мг однократно ежемесячно к основной ГЛТ способствовало снижению содержания в крови ХС ЛПНП на 61 %, ХС не-ЛПВП – на 52 %, АпоВ – на 47,3 %, ОХС – на 36 %, ТГ – на 12,6 %, ЛП(а) – на 25 % и повышению концентрации ХС (на 7 %) и АпоА-I (на 4,2 %) в составе ЛПВП. Терапия эволокумабом ассоциировалась со значительным снижением (на 50 %) частоты КВС и таким образом доказала свое положительное влияние на снижение КВП. В обоих исследованиях назначение ингибиторов PCSK9 (алирокумаба и эволокумаба) было безопасным для жизни пациентов. Тревогу у исследователей вызвал рост нейрокогнитивных побочных эффектов [36], для проверки которого проводится нейрокогнитивная ветвь данного исследования (номер NCT 02207634). Кроме того, для получения более достоверных данных и доказательств влияния терапии моноклональными антителами к PCSK9 на КВП продолжаются четыре плацебо-контролируемые исследования (NCT 01764633, NCT 01663402, NCT 01975376 и NCT 019755389).

Ингибиторы PCSK9 в лечении СГХС

Как алирокумаб, так и эволокумаб оказались высокоэффективными препаратами в лечении гетерозиготной СГХС. Данные исследования RUTHERFORD-2 (Reduction of LDL-C With PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder Study-2) свидетельствуют о том, что терапия эволокумабом 140 мг п/к каждые 2 недели или 420 мг п/к 1 раз в месяц на фоне основной ГЛТ (статин +

ezetимиб) приводит в сравнении с плацебо к выраженному гипохолестеринемическому эффекту: снижению ХС ЛПНП в среднем на 60–65 % с достижением целевого уровня показателя (ниже 70 мг/дл или < 1,81 ммоль/л) у более чем 60 % пациентов. Важной особенностью этого исследования было наличие выраженного гипохолестеринемического ответа на проводимое лечение независимо от мутаций, выявленных в гене рецептора к ЛПНП [31]. В исследованиях ODYSSEY-I и ODYSSEY-II, в которых у пациентов с СГХС титровалась доза алирокумаба (от 75 до 150 мг п/к 1 раз в 2 недели в зависимости от снижения ХС ЛПНП), выявлен аналогичный эволюкумабу выраженный гипохолестеринемический ответ на проводимое лечение. В исследовании ODYSSEY HIGH FH (familial hypercholesterolemia) даже у больных с тяжелой СГХС (уровни ХС ЛПНП > 200 мг/дл или > 5,0 ммоль/л) при лечении алирокумабом наблюдалось достижение целевого значения показателя (< 100 мг/дл или < 2,6 ммоль/л) у 57 % трудно поддающихся терапии пациентов, находившихся на максимальной переносимой дозе основного гиполипидемического препарата [14].

Исследование ODYSSEY ESCAPE, целью которого было изучение влияния инъекций алирокумаба 150 мг каждые 2 недели на частоту выполнения процедуры афереза ЛПНП у больных с гетерозиготной СГХС, показало, что лечение алирокумабом достоверно (на 75 %) снижает потребность в аферезе ЛПНП у лиц с гетерозиготной СГХС, не достигших рекомендованного целевого уровня ХС ЛПНП на предшествовавшей введению ингибитора PCSK9 ГЛТ. Авторы исследования пришли к заключению, что терапия алирокумабом 150 мг каждые 2 недели позволяет пациентам с гетерозиготной СГХС либо прекратить проведение процедуры афереза ЛПНП, либо уменьшить ее частоту. Поскольку процедура афереза ЛПНП является дорогостоящей (2500 долларов США за сессию), длительной по своей продолжительности (4 часа) и доступной в нескольких медицинских центрах, использование ингибитора PCSK9 с целью уменьшения потребности в процедуре афереза у лиц с гетерозиготной СГХС является исключительно важным шагом вперед в лечении пациентов с высоким КВР [37].

Лечение гомозиготной СГХС, характеризующейся ранней манифестацией атеросклероза уже со второй декады жизни пациента, продолжает оставаться трудно разрешимой проблемой [8]. Сообщается, что назначение эволюкумаба п/к в дозе 420 мг 1 раз в 2 недели 6 пациентам с дефектными рецепторами к ЛПНП сопровождалось снижением уровня ХС ЛПНП на 4–48 % от исходного. У 2 ЛПНП-рецептор-негативных пациентов гипохолестеринемический ответ на введение препарата отсутствовал [41]. В условиях эксперимента обнаружено, что алирокумаб *in vitro* стимулирует экспрессию рецепторов к ЛПНП на поверхности фибробластов кожи пациентов с гомозиготной СГХС и дефектными рецепторами к ЛПНП, получавших статино-

терапию. И наоборот, стимуляция экспрессии рецепторов отсутствует у рецептор-негативных пациентов [24]. В дальнейшем во второй части исследования TESLA (Trial Evaluating PCSK9 Antibody in Subjects With LDL Receptor Abnormalities, Part B) с участием 49 пациентов с гомозиготной СГХС было показано, что эволокумаб, назначаемый в дозе 420 мг каждые 4 недели на протяжении 12 недель, способствовал по сравнению с плацебо снижению ХС ЛПНП на 30,9 % на фоне максимально переносимой ГЛТ без афереза ЛПНП [30]. У лиц с двумя различными дефектными аллелями гена рецептора к ЛПНП среднее снижение ХС ЛПНП было более выраженным (показатель снизился на 46,9 % от исходного) [30].

Известно, что даже у пациентов с гомозиготной СГХС, отвечающих на ГЛТ, уровни ХС ЛПНП остаются значительно повышенными и в среднем составляют около 270 мг/дл или 7,0 ммоль/л вследствие унаследованных мутаций гена рецептора к ЛПНП, снижающих эффективность гиполипидемических вмешательств [37]. Так, в недавно завершившемся исследовании TAUSSIG (Trial Assessing long term Use of PCSK9 Inhibition in Subjects with Genetic LDL Disorders), включавшем больных с гомозиготной СГХС, 95 % из которых имели мутации в гене ЛПНП-рецептора, терапия эволокумабом способствовала снижению ХС ЛПНП всего лишь на 20–25 % с его сохранением на протяжении 48 недель терапии ингибитором PCSK9 [4]. Важно помнить, что гиполипидемический ответ на применение ингибиторов PCSK9 при гомозиготной СГХС можно ожидать у пациентов, у которых по крайней мере один из аллелей гена ЛПНП-рецептора не является рецептор-негативным.

С целью профилактики преждевременного атеросклероза, ассоциированного с СГХС, исключительно важным мероприятием является раннее ее выявление и инициация оптимальной терапии у детей и подростков. К сожалению, ни в одно из исследований с применением ингибиторов PCSK9 дети и подростки с СГХС не включались. Учитывая важность изучения подавления PCSK9 у лиц более молодого возраста с наследственными нарушениями метаболизма ЛПНП, начат отбор пациентов в исследование HAUSER-RCT (Trial Assessing Efficacy, Safety and Tolerability of PCSK9 Inhibition in Pediatric Subjects With Genetic LDL Disorders), в которое планируется включить лиц в возрасте 10–17 лет с СГХС с целью оценивания эффективности и безопасности применения эволокумаба [49].

Ингибиторы PCSK9 в коррекции нарушений липидного обмена у других категорий пациентов с высоким КВР

Применение как алирокумаба, так и эволокумаба интенсивно изучалось у пациентов с установленными ССЗ или у лиц с другими сердечно-сосудистыми ФР с неадекватным контролем уровня ХС ЛПНП на статинотерапии либо другом варианте ГЛТ. В целом во всех прове-

денных исследованиях выявлен выраженный гипохолестеринемический эффект указанных ингибиторов PCSK9, проявившийся у пациентов высокого КВР снижением содержания в крови ХС ЛПНП в среднем на 50–65 % от исходного уровня с последующим сохранением указанного гиполипидемического эффекта в течение года [32, 40]. Результаты исследований из программы ODYSSEY свидетельствуют о том, что добавление алирокумаба к статинотерапии обеспечивает более выраженный гипохолестеринемический эффект, чем добавление препарата к эзетимибу либо удвоенной дозе статина. Также обнаружено значительное снижение уровня ХС ЛПНП при добавлении алирокумаба к фенофибрату либо эзетимибу в сравнении с плацебо. Выраженный гипохолестеринемический эффект алирокумаба наблюдался у пациентов с высоким КВР и смешанной дислипидемией, при которой повышенный уровень ХС ЛПНП сочетается с увеличением содержания в крови ТГ и снижением концентрации ХС в составе ЛПВП [40].

Как известно, статины и фибраты оказывают стимулирующее влияние на содержание PCSK9 в крови. Отсюда следует, что более интенсивная ГАТ может снижать гипохолестеринемический эффект ингибиторов PCSK9. Для проверки этого предположения был проведен исчерпывающий анализ подгруппы пациентов, включавший более 4000 участников, вошедших в исследовательскую программу ODYSSEY, который показал, что интенсивная статинотерапия или не-статинотерапия не снижали ответной реакции ХС ЛПНП на введение алирокумаба [21]. Аналогично в исследовании LAPLACE-2 (LDL-C Assessment With Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined With Statin Therapy 2) не обнаружено различий в снижении ХС ЛПНП на терапию эволокумабом в подгруппах пациентов, находившихся на низкодозовой и высокодозовой статинотерапии [33]. Приведенные данные позволяют предположить, что в условиях стабильных в клиническом отношении состояний, независимо от дозы статина, принимаемой пациентом, существует резидуальный дополнительный 50-процентный потенциал стимуляции ЛПНП-рецепторов, ассоциированный со статинотерапией, при параллельной статин-опосредованной стимуляции PCSK9. Этот резидуальный потенциал статинотерапии начинает проявляться уже при менее чем 5-процентном снижении уровня PCSK9 под влиянием введенного ее ингибитора у лиц с гетерозиготной СГХС и наличием мутантного алеля гена ЛПНП-рецептора [43].

Непереносимость статинов

Пациенты с непереносимостью статинов представляют собой группу лиц высокого КВР. Оценка гиполипидемических эффектов ингибиторов PCSK9 у пациентов, получавших эзетимиб в связи с непереносимостью статинов, была дана в двух исследованиях ODYSSEY

ALTERNATIVE (алирокумаб + эзетимиб) и GAUSS-2 (Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects-2) (эволокумаб + эзетимиб). В обоих исследованиях, в сравнении с монотерапией эзетимибом, получен более выраженный гиполипидемический эффект (снижение уровня ХС ЛПНП на 55–60 %) в группах комбинированной ГЛТ. На введение ингибиторов PCSK9 мышечные симптомы в виде миалгии или мышечной слабости в обоих исследованиях не зарегистрированы [4, 45].

Ингибиторы PCSK9 и другие липопротеиды крови человека

Результаты исследований *in vitro* и на лабораторных животных *in vivo* свидетельствуют о том, что подавление PCSK9 вызывает как уменьшение лизосомальной деградации рецепторов к ЛПНП, так и повышение рецепторной рециркуляции, приводящей к улучшению чувствительности ЛПНП-рецепторов на поверхности гепатоцитов и ускорению клиренса частиц ЛПНП вместе с ХС и АпоВ в их составе [38]. Этот механизм был подтвержден в исследованиях у человека и было, в частности, показано, что опосредованное подавлением PCSK9 снижение содержания АпоВ в липопротеидах промежуточной плотности и ЛПНП объясняется повышенной скоростью фракционного катаболизма преимущественно ЛПНП [4].

Хорошо известно, что повышенное содержание в крови ЛП(а) является существенным фактором ускоренного развития атеросклероза и его клинических проявлений (инфаркта миокарда, аортального клапанного стеноза и ишемического инсульта) [20, 22]. Поскольку ЛП(а) рефрактерен к мероприятиям по модификации образа жизни и статинотерапии, сегодня идет активный поиск препаратов, способных повлиять на эту атеротромбогенную частицу. Сообщается, что ингибиторы PCSK9 способны снизить уровень ЛП(а) в сыворотке крови в среднем на 25–30 % от исходного значения показателя [13, 29]. Механизм катаболизма ЛП(а) *in vivo* и влияния на этот процесс PCSK9 остается спорным, а исследования *in vitro*, проведенные в последние годы, опровергли существующую точку зрения о неучастии ЛПНП-рецепторов в катаболизме ЛП(а). Опубликованные данные свидетельствуют о том, что в условиях подавления PCSK9, при котором снижаются уровни ХС ЛПНП за счет улучшения чувствительности ЛПНП-рецепторов, ЛП(а) вполне может оказаться в роли лиганда для ЛПНП-рецептора вследствие структурной гомологии его молекулы с молекулой ЛПНП и таким образом может быть подвергнут катаболизму и клиренсу [34]. Более обоснованные доказательства следует ожидать от исследований *in vivo*. Можно предполагать, что опосредованное подавлением PCSK9 снижение уровня ЛП(а) может быть следствием уменьшения образования этого липопротеида за счет дефицита АпоВ, необходимого для связывания с молекулой аполипопротеида (а) (Апо(а)). Дефицит АпоВ в условиях подавле-

ния PCSK9 возникает, вероятно, вследствие резкого снижения содержания в крови частиц ЛПНП, обогащенных ApoB [4].

Безопасность применения ингибиторов PCSK9

Эффективность, безопасность и переносимость являются ключевыми вопросами любой новой медикаментозной терапии. На основании данных проведенных исследований с ингибиторами PCSK9 алирокумаб и эволокумаб отнесены к препаратам с благоприятным профилем безопасности, включая одинаковую частоту кожных реакций в местах их инъекций ($\approx 5\%$). Анализ данных исследования ODYSSEY LONG TERM свидетельствует об отсутствии роста частоты побочных эффектов, ассоциирующихся с достижением очень низкого уровня ХС ЛПНП (< 25 мг/дл или $< 0,65$ ммоль/л) [32]. Снижение уровня ХС ЛПНП, наблюдаемое в исследовании OSLER (Open Label Study of Long Term Evaluation Against LDL-C Trial), также не сопровождалось ростом ассоциированных с ним побочных эффектов [36].

Возможность вызывать нейрокогнитивные побочные эффекты, ассоциирующиеся со снижением ХС ЛПНП по аналогии со статинами, проверяется сегодня экспертами Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA, США), мониторирующими продолжающиеся клинические исследования с применением ингибиторов PCSK9. С целью выявления нейрокогнитивных побочных эффектов этого нового класса гиполипидемических препаратов проводится тестирование пациентов с помощью специально разработанных анкет-тестов. Анализ данных исследования EBBINGHAUS (Evaluating PCSK9 binding antibody influence on cognitive health in high cardiovascular risk subjects) и подисследования FOURIER (Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 inhibitors In subjects with Elevated Risk) не представил доказательств нейрокогнитивных нарушений, ассоциирующихся с введением эволокумаба или приемом статинов [28]. Более того, важно помнить, что моноклональные антитела к PCSK9 представляют собой крупные молекулы, которые не способны проникать через гематоэнцефальный барьер.

Поскольку у большинства пациентов с высоким КВР назначение ингибиторов PCSK9 сочетается со статинотерапией, важным аспектом такой комбинированной ГЛТ является оценивание ее влияния на углеводный обмен (гомеостаз глюкозы). В имеющейся сегодня базе данных отсутствуют сведения о каких бы то ни было побочных эффектах обсуждаемого лечения на углеводный обмен. Так, в исследовании DESIR (Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance syndrome) у пациентов без сахарного диабета (СД), носителей мутации p.R46L, вызывающей утрату функции PCSK9, не наблюдалось отклонений в параметрах гомеостаза глюкозы [2]. Более того, за 9-летний период наблюдения у носителей этой мутации новые случаи СД 2-го типа не зарегистрированы. Данные годового наблюдения за па-

циентами в исследовании DESCARTES (Durable Effect of PCSK9 Antibody Compared with Placebo Study) свидетельствуют об отсутствии новых случаев СД 2-го типа у больных, получавших инъекции эволокумаба, в сравнении с плацебо. С целью уточнения имеющихся данных о влиянии ингибиторов PCSK9 на углеводный обмен необходимы дополнительные сведения из продолжающихся клинических и дальнейших постмаркетинговых исследований.

Ингибиторы PCSK9 и исходы ССЗ

Ключевым вопросом сегодня остается возможное влияние терапии моноклональными антителами к PCSK9 на снижение комбинированных конечных точек исходов ССЗ среди пациентов высокого КВР, получавших сопутствующую статинотерапию. Обнадеживающие результаты получены из анализа двух исследований ODYSSEY LONG TERM (алирокумаб, $n = 2341$) и OSLER (эволокумаб, $n = 4465$): обнаружено 50-процентное снижение частоты неблагоприятных исходов ССЗ. Аналогичными являются предварительные результаты продолжающихся клинических исследований ODYSSEY OUTCOMES и FOURIER с общим периодом наблюдения 78 недель [32, 36]. В проведенном анализе перечисленных четырех исследований предполагалось исключение максимального положительного эффекта сопутствующей статинотерапии на сердечно-сосудистые исходы [1]. Дополнительные результаты метаанализа 24 исследований по лечению моноклональными антителами к PCSK9 с общим количеством пациентов более 10 000 человек свидетельствуют о 55-процентном снижении смертности от всех причин (отношение рисков 0,45; 95 % доверительный интервал 0,23–0,86, $p = 0,015$), 50-процентном снижении смертности от ССЗ и 51-процентном снижении риска развития инфаркта миокарда [27]. Приведенные данные не являются окончательными и требуют поступления дополнительных результатов из продолжающихся исследований по изучению кардиоваскулярных исходов подавления PCSK9. Более того, важными будут доказательства из генетических исследований по изучению влияния снижения ХС ЛПНП на продолжительность жизни пациентов с СГХС, которым с целью улучшения клинического течения атеросклероза и ассоциированного с ним КВП требуется неотложная ГЛТ. Исключительно важными будут данные оценки соотношения польза/риск при введении ингибиторов PCSK9, а также сведения о влиянии проводимого лечения на цереброваскулярные исходы.

Кому показано назначение ингибиторов PCSK9

Интеграция терапии моноклональными антителами к PCSK9 в клиническую практику обусловлена степенью КВР и необходимостью эффективного снижения уровня ХС ЛПНП у пациентов очень высокого и высокого риска. Лечение ингибиторами PCSK9 показано пациентам

с гомозиготной СГХС, лицам с гетерозиготной СГХС и установленным ССЗ, которые не достигли целевого уровня ХС ЛПНП, несмотря на проводимую ГЛТ. Терапия ингибиторами PCSK9 может быть рассмотрена у пациентов с высоким КВР и достигнутыми целевыми значениями ХС ЛПНП, если у них сохраняются клинические признаки прогрессирования атеросклероза. Введение моноклональных антител к PCSK9 может потребоваться больным с высоким КВР или лицам с очень высоким КВР (при установленном ССЗ) в случае непереносимости статинотерапии. Существенным фактором, ограничивающим применение ингибиторов PCSK9 в клинической практике, является стоимость терапии (ежегодные расходы на 1 пациента составляют от 7 до 12 тыс. долларов США) [16].

Ингибиторы PCSK9 и другие клинические состояния

Показанием для подавления PCSK9 могут быть другие клинические ситуации, например, сепсис. При сепсисе, как известно, наблюдается частичный ЛПНП-рецептор-опосредованный печеночный захват патогенных липидов, в частности липополисахаридов. Вероятная польза от применения ингибиторов PCSK9 при септических состояниях основывается на том, что мутации в гене PCSK9, вызывающие утрату ее функции, ассоциируются с улучшением выживаемости пациентов при септическом шоке, а также со снижением цитокинового ответа у больных с септическим шоком и здоровых волонтеров после введения им липополисахаридов. Описаны противоположные эффекты у пациентов с явлениями септического шока и наличием мутации в гене PCSK9 со стимуляцией ее уровня и активности. Поэтому представляет интерес оценка клинической эффективности подавления PCSK9 у пациентов с сепсисом [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подобно ЛПНП, PCSK9 служит лигандом для рецепторов к ЛПНП таким образом, что последние выступают в роли основного детерминанта уровня PCSK9 в кровотоке. Лица, имеющие утрату функции PCSK9, характеризуются чрезвычайно низким содержанием ХС ЛПНП в крови, причем даже незначительные снижения концентрации ХС ЛПНП в сыворотке крови вследствие мутации в гене PCSK9 обеспечивают удлинение возраста наступления КВС. Предполагается, что терапия, направленная на подавление PCSK9, уменьшает прогрессирование атеросклеротического процесса и частоту КВС, хотя результаты окончательных исследований будут доступны в 2018 году, тогда же, возможно, FDA одобрит коммерческий выпуск антител к PCSK9 [33, 36]. Моноклональные антитела к PCSK9 выводятся из кровотока за несколько дней, в течение которых они блокируют PCSK9-опосредованную деградацию рецепторов к ЛПНП, обеспечивая снижение сывороточной концентрации ХС ЛПНП. Точная фармакокинетика/фармакодинамика мо-

ноклональных антител и, что еще важнее, комплексов «моноклональное антитело-PCSK9» до сих пор полностью не изучена. Более того, наши современные представления о PCSK9 и динамике количества ЛПНП-рецепторов на клеточной поверхности не дают сегодня полного объяснения кинетики процесса опосредованной PCSK9 дегградации ЛПНП-рецепторов. Даже если ингибиторы PCSK9 будут хорошо изучены в клинических исследованиях и зарекомендуют себя как обнадеживающие, высокоэффективные гиполипидемические препараты, важно помнить, что механизм регуляции метаболизма ХС, на который они влияют, является относительно новым и до конца не изученным, что затрудняет понимание его основополагающих патофизиологических, фармакокинетических и фармакодинамических составляющих.

Другой важный аспект клинического применения ингибиторов PCSK9 – это стоимость терапии. Ингибиторы PCSK9 вводятся однократно или дважды в месяц, при этом ежегодные расходы на 1 пациента составляют от 7 до 12 тыс. долларов США. Даже если ингибиторы PCSK9 будут назначаться очень узкой популяции пациентов, расходы на лечение все равно останутся высокими. Еще один аспект проблемы состоит в том, что ингибиторы PCSK9 – это моноклональные антитела, являющиеся биологическим продуктом. В отличие от низкомолекулярных лекарственных средств, в ближайшие годы вряд ли удастся внедрить в клиническую практику более дешевые их генерики. Поэтому сегодня важен тщательный селективный подход к выделению категорий пациентов, нуждающихся в такой ГАТ, для точного расчета необходимых финансовых затрат.

Chernyshov V. A.¹, Doctor of Medicine, Leading Research Associate at the Department of Population Investigations

Bogun L. V.², PhD, Assistant Professor at the Department of Internal Medicine

Yermakovych I. I.³, Doctor of Medicine, Senior Research Associate, Cardiologist

¹The Institute of therapy named after L. T. Malaya of the National Academy of Medical Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²Kharkov's National University named after V. N. Karazin, Kharkiv, Ukraine

³Medical health centre, Kharkiv, Ukraine

The PCSK9 inhibitors as a new direction in hypercholesterolaemia and atherosclerosis treatment

SUMMARY. The review is devoted to the clinical lipidology problem, particularly, to a blockage of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) that is an enzyme playing a key role in low-density lipoproteins metabolism due to their post-transcriptional receptor regulation.

Some biology questions about PCSK9, the role in atherogenesis as well as in cardiovascular events risk and statin therapy influence on PCSK9 are considered.

A new class of hypolipidaemic agents such as PCSK9 inhibitors and some of their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties together with hypolipidaemic effects in family hypercholesterolaemia and in people with high cardiovascular risk within dyslipidaemia as well as the influence of these agents on cardiovascular outcomes are discussed.

A high attention is paid to the safety of PCSK9 inhibitors therapy in clinical practice as well as to indications for this new class of hypolipidaemic agents.

KEYWORDS: proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), low-density lipoproteins receptor, monoclonal antibodies to PCSK9, cardiovascular risk, low-density lipoprotein cholesterol.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

REFERENCES

1. Auer J, Berent R, Primus C. PCSK9 inhibitors and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373:773–4.
2. Bonnefond A, Yengo L, Le May C, Fumeron F, Marre M, Balkau B, Charpentier G, Franc S, Froguel P, Cariou B; DESIR study group. The loss-of-function PCSK9 p.R46L genetic variant does not alter glucose homeostasis. *Diabetologia.* 2015;58:2051–5.
3. Chaparro-Riggers J, Liang H, DeVay RM, Bai L, Sutton JE, Chen W, Geng T, Lindquist K, Casas MG, Boustany LM, Brown CL, Chabot J, Gomes B, Garzone P, Rossi A, Strop P, Shelton D, Pons J, Rajpal A. Increasing serum half-life and extending cholesterol lowering in vivo by engineering antibody with pH-sensitive binding to PCSK9. *J.Biol.Chem.* 2012;287(14):11090–7.
4. Chapman MJ, Stock JK, Ginsberg HN; on behalf of PCSK9 Forum. PCSK9 inhibitors and cardiovascular disease: heralding a new therapeutic era. *Curr. Opin. Lipidol.* 2015;26:511–20. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000239
5. Cheng JM, Oemrawsingh R, Garcia-Gracia H. Serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 level is associated with coronary plaque inflammation and cardiovascular outcome independent from serum LDL level. Abstract presented at: American Heart Association Scientific Sessions; 2014 Nov 7–11; Orlando, FL, USA. Abstract 130: A16101.
6. Cicero AF, Tartagni E, Ertek S. Efficacy and safety profile of evolocumab (AMG145), an injectable inhibitor of the proprotein convertase subtilisin/kexin 9: the available clinical evidence. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2014;14(6):863–8.
7. Cicero AF, Tartagni E, Ertek S. Safety and tolerability of injectable lipid-lowering drugs: a review of available clinical data. *Expert Opin. Drug. Saf.* 2014;13(8):1023–30.
8. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur. Heart J.* 2014;35:2146–57.
9. Dadu RT, Ballantyne CM. Lipid lowering with PCSK9 inhibitors. *Nat. Rev. Cardiol.* 2014;11(10): 563–75.
10. Dinicolantonio JJ, Chatterjee S, Lavie CJ, Bangalore S, O’Keefe JH. Ezetimibe plus moderate-dose simvastatin after acute coronary syndrome: what are we IMPROVEing on? *Am. J. Med.* 2015;128(8): 914.e1–914.e4.

11. Dostalek M, Gardner I, Gurbaxani BM, Rose RH, Chetty M. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and physiologically-based pharmacokinetic modeling of monoclonal antibodies. *Clin. Pharmacokinet.* 2013;52(2):83–124.
12. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM, Brook RD. 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 2x2 factorial mendelian randomization study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;65(15):1552–61.
13. Gaudet D, Kereiakes DJ, McKenney JM, Roth EM, Hanotin C, Gipe D, Du Y, Ferrand AC, Ginsberg HN, Stein EA. Effect of alirocumab, a monoclonal proprotein convertase subtilisin/kexin 9 antibody, on lipoprotein (a) concentrations (a pooled analysis of 150 mg every two weeks dosing from phase 2 trials). *Am.J.Cardiol.* 2014;114:711–5.
14. Ginsberg HN, Reader DJ, Raal FJ. ODYSSEY HIGH FH: efficacy and safety of alirocumab in patients with severe heterozygous familial hypercholesterolemia [abstract]. *Circulation.* 2014;130:2119.
15. Guinzioni I, Tavori H, Covarrubias R, Major A, Linton MF, Fazio S. Macrophage expression of PCSK9 influences atherosclerosis development [abstract]. *AHA Sci. Session.* 2013;128:A19083.
16. Giunzioni I, Tavori H. New Developments in atherosclerosis: clinical potential of PCSK9 inhibition. *Vascular Health and Risk Management.* 2015;11:493–501.
17. Han B, Eacho PI, Knierman MD, Troutt JS, Konrad RJ, Yu X, Schroeder KM. Isolation and characterization of the circulating truncated form of PCSK9A. *J. Lipid Res.* 2014;55(7):1505–14.
18. Huijgen R, Fouchier SW, Denoun M, Hutten BA, Vissers MN, Lambert G, Kastelein JJP. Plasma levels of PCSK9 and phenotypic variability in familial hypercholesterolemia. *J. Lipid Res.* 2012;53(5):979–83.
19. Igawa T, Ishii S, Tachibana T, Maeda A, Higuchi Y, Shimaoka S, Moriyama C, Watanabe T, Takubo R, Doi Y, Wakabayashi T, Hayasaka A, Kadono S, Miyazaki T, Haraya K, Sekimori Y, Kojima T, Nabuchi Y, Aso Y, Kawabe Y, Hattori K. Antibody recycling by engineered pH-dependent antigen binding improves the duration of antigen neutralization. *Nat. Biotechnol.* 2010;28(11):1203–7.
20. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;63:470–7.
21. Krempf M, Bergeron J, Ellassal J. Efficacy of alirocumab according to background statin intensity and other lipid-lowering therapy in heterozygous familial hypercholesterolemia or high CV risk populations: phase 3 subgroup analyses [abstract]. *Atherosclerosis.* 2015;241:e21.
22. Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein (a): resurrected by genetics. *J. Intern. Med.* 2013;273:6–30.
23. Kuhnast S, van der Hoorn JW, Pieterman EJ, van den Hoek AM, Sasiela WJ, Gusarova V, Peyman A, Schäfer HL, Schwahn U, Jukema JW, Princen HM. Alirocumab inhibits atherosclerosis, improves the plaque morphology and enhances the effects of a statin. *J. Lipid Res.* 2014;55(10):2103–12.
24. Lambert G, Chatelais M, Petrides F, Passard M, Thedrez A, Rye KA, Schwahn U, Gusarova V, Blom DJ, Sasiela W, Marais AD. Normalization of low-density lipoprotein receptor expression in receptor defective homozygous familial hypercholesterolemia by inhibition of PCSK9 with alirocumab. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;64(21):2299–300.
25. Lambert G, Petrides F, Chatelais M, Blom DJ, Choque B, Tabet F, Wong G, Rye KA, Hooper AJ, Burnett JR, Barter PJ, Marais AD. Elevated plasma PCSK9 level is equally detrimental for patients with nonfamilial hypercholesterolemia and heterozygous familial hypercholesterolemia, irrespective of low-density lipoprotein receptor defects. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2014;63(22):2365–73.
26. Lunven C, Paehler T, Poitiers F, Brunet A, Rey J, Hanotin C, Sasiela WJ. A randomized study of the relative pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of alirocumab, a fully human monoclonal antibody to PCSK9, after single subcutaneous administration at three different injection sites in healthy

- subjects. *Cardiovasc. Ther.* 2014;32(6):297–301.
27. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, Brockmeyer M, Kandzari DE, Kubica JM, D'Agostino RB Sr, Kubica J, Volpe M, Agewall S, Kereiakes DJ, Kelm M. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann.Intern.Med.* 2015;163:40–51.
28. Ott BR, Daiello LA, Dahabreh U, Springate BA, Bixby K, Murali M, Trikalinos TA. Do statins impair cognition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Gen. Intern. Med.* 2015;30:348–58.
29. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, Koren MJ, Langslet G, Bays H, Blom D, Eriksson M, Dent R, Wasserman SM, Huang F, Xue A, Albizem M, Scott R, Stein EA. Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in phase II trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;63:1278–88.
30. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, Wasserman SM, Stein EA, for TESLA Investigators. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9965):341–50.
31. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, Langslet G, Scott R, Olsson AG, Sullivan D, Kees Hovingh G, Cariou B, Gouni-Berthold I, Somaratne R, Bridges I, Scott R, Wasserman SM, Gaudet D. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;385:331–40.
32. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato Ch, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJP. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:1489–99.
33. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, Somaratne R, Legg JC, Nelson P, Scott R, Wasserman SM, Weiss R; LAPLACE-2 Investigators. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:1870–82.
34. Romagnuolo R, Scipione C, Boffa MB, Marcovina SM, Seidah NG, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) catabolism is regulated by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 through the low density lipoprotein receptor. *J.Biol.Chem.* 2015;290:11649–62.
35. Saavedra YG, Dufour R, Davignon J, Baass A. PCSK9 R46L lower LDL, and cardiovascular disease risk in familial hypercholesterolemia: a cross-sectional cohort study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014;34:2700–5.
36. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA., for the Open-Label study of long-term evaluation against LDL cholesterol (OSLER) investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2015;372(16):1500–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1500858
37. Santos RD, Watts GF. Familial Hypercholesterolemia: PCSK9 inhibitors are coming. *Lancet.* 2015;385:307–10.
38. Seidah NG, Awan Z, Chretien M, Mbikay M. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. *Circ. Res.* 2014;114:1022–36.
39. Shapiro MD, Fazio S, Tavori H. Targeting PCSK9 for therapeutic gains. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2015;17(4):499. DOI: 10.1007/s11883-015-0499-4
40. Stein EA, Giugliano RP, Koren MJ, Raal FJ, Roth EM, Weiss R, Sullivan D, Wasserman SM, Somaratne R, Kim JB, Yang J, Liu T, Albizem M, Scott R, Sabatine MS; PROFICIO Investigators. Efficacy and safety of evolocumab (AMG 145), a fully monoclonal antibody to PCSK9, in hyperlipidaemic patients

on various background lipid therapies: pooled analysis of 1359 patients in four phase 2 trials. *Eur. Heart J.* 2014;35:2249–59.

41. Stein EA, Honarpour N, Wasserman SM, Xu F, Scott R, Raal FJ. Effect of the PCSK9 monoclonal antibody, AMG 145, in homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 2013;128(19):2113–20.

42. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, Stahl N, Logan D, Smith WB, Lisbon E, Gutierrez M, Webb Ch, Wu R, Du Y, Kranz T, Gasparino E, Swergold GD. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N. Engl. J. Med.* 2012;366(12):1108–18.

43. Stein EA, Wasserman SM, Dias C, Scott R, Raal F. AMG-145. *Drugs Fut.* 2013;38:451–9.

44. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW, Eddleman KM, Jarrett NM, LaBresh K, Nevo L, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF; American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129(25 suppl 2):S1–S45. DOI: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a

45. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, Bruckert E, Cho L, Dent R, Knusel B, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Rocco M; GAUSS-2 Investigators. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2014;63:2541–8.

46. Sun H, Samarghandi A, Zhang N, Yao Z, Xiong M, Teng BB. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 interacts with apolipoprotein B and prevents its intracellular degradation, irrespective of the low-density lipoprotein receptor. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012;32(7):1585–95.

47. Tavori H, Fan D, Blakemore JL, Yancey PG, Ding L, Linton MF, Fazio S. Serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and cell surface low-density lipoprotein receptor: evidence of reciprocal regulation. *Circulation.* 2013;127(24):2403–13.

48. Walton TA, Nishtar S, Lumb PJ, Crook MA, Marber MS, Gill J, Wierzbicki AS. Pro-protein convertase subtilisin/kexin 9 concentrations correlate with coronary artery disease atheroma burden in a Pakistani cohort with chronic chest pain. *Int. J. Clin. Pract.* 2015;69(7):738–42.

49. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, Ose L, Aversa M, Boileau C, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Defesche JC, Descamps OS, Hegele RA, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Masana L, Nordestgaard BG, Pajukanta P, Parhofer KG, Raal FJ, Ray KK, Santos RD, Stalenhoef AF, Steinhagen-Thiessen E, Stroes ES, Taskinen MR, Tybjærg-Hansen A, Wiklund O; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial Hypercholesterolemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur. Heart J.* 2015;36:2425–37.

Стаття надійшла в редакцію 16.10.2017 р.

Способи зниження ризику кровотечі в пацієнтів на антитромбоцитарній терапії, при призначенні антикоагулянтів для профілактики венозних тромбоемболій унаслідок операційних втручань

84