doi: 10.17116/dokkardio2015118-22

# Эффективность и безопасность применения алирокумаба для снижения концентрации липидов в крови и риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний: результаты международного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ODYSSEY LONG TERM (Long-term Safety and Tolerability of Alirocumab in High Cardiovascular Risk Patients with Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled with Their Lipid Modifying Therapy)

Источник: *Robinson J.G., Farnier M., Krempf M., et al.* Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. N Engl J Med 2015;372:1489—1499.

**Применение алирокумаба в дополнение к приему статина в максимально переносимой дозе в течение 78 нед приводит к статистически значимому снижению концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности в крови. Результаты вторичного анализа свидетельствуют о снижении частоты развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний при применении алирокумаба по сравнению с плацебо.**

ГЗСГХ — гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМ — инфаркт миокарда
ЛПНП — липопротеины низкой плотности
СД — сахарный диабет
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
НЯ — нежелательные явления
ХС — холестерин
PCSK9 — пропротеинконвертаза субтилизин/кексин 9-го типа

**Предпосылки к проведению исследования**

Имеются данные о том, что применение моноклональных антител к пропротеинконвертазе субтилизин/кексин 9-го типа (proprotein convertase subtilisin/kexin 9 — PCSK9) приводит к снижению концентрации холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови у больных, принимающих статины. В ходе выполнения исследований II фазы применение ингибитора PCSK9 алирокумаба в дополнение к базовой терапии статинами в течение 8—12 нед приводило к снижению концентрации в крови ХС ЛПНП на 40—70% [1—3]. Однако требовалось оценить эффективность и безопасность терапии нового типа у большего числа больных и в течение более длительного периода [4—7].

**Цель исследования**

Оценить эффективность длительного применения алирокумаба (по 150 мг 1 раз в 2 нед) по сравнению с плацебо у больных с высоким риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые принимали статины в максимально переносимых дозах (т.е. в максимальной дозе, которая обусловливала приемлемые побочные эффекты) как в сочетании с другой гиполипидемической терапией, так и без нее.

**Структура исследования**

Международное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование III фазы; продолжительность наблюдения 78 нед.

**Больные**

В исследование включали больных в возрасте 18 лет или старше с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (ГЗСГХ), которую диагностировали с помощью генотипирования или на основании клинических критериев, либо с установленным диагнозом ишемической болезни сердца (ИБС) или при наличии факторов риска, которые могут считаться эквивалентами ИБС, если концентрация ХС ЛПНП при первом обследовании достигала 1,8 ммоль/л или более. Для включения в исследование требовалось, чтобы больные принимали либо высокую дозу статина (аторвастатин по 40—80 мг/сут, розувастатин по 20—40 мг/сут или симвастатин по 80 мг/сут) или статин в максимально переносимой дозе как в сочетании с другой гиполипидемической терапией, так и в ее отсутствие в течение не менее 4 нед до первого обследования (продолжительность такого периода увеличивалась до 6 нед при использовании фенофибрата); причем такая гиполипидемическая терапия продолжалась в ходе выполнения исследования. Подробно исходные характеристики больных, включенных в исследование, представлены в **таблице**.

**Вмешательство**

После 3-недельного вводного периода больных, характеристики которых соответствовали критериям включения, рандомизированно в соотношении 2:1 распределяли в группу применения алирокумаба (по 150 мг) или плацебо 1 раз в 2 нед в течение 78 нед (в дополнение к приему статина как в сочетании с гиполипидемическими препаратами, относящимися к другим классам, так и в их отсутствие). Алирокумаб и плацебо применяли в виде подкожной инъекции 1 мл с помощью заранее заполненных шприцев. Всем больным рекомендовали постоянно придерживаться пищевых привычек, соответствующих диетотерапии для терапевтического изменения образа жизни (Therapeutic Lifestyle Changes diet), которая приводится в рекомендациях Национальной образовательной программы США по ХС (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, NCEPATP III), или сходных пи-

щевых привычек в течение всего периода исследования. В ходе выполнения исследования в период применения исследуемых препаратов с использованием двойного слепого метода больные посещали исследовательский центр исходно (неделя 0), затем на 4, 8, 12, 16, 24, 36, 52, 64 и 78-й неделях, а далее через 8 нед после завершения периода с применением исследуемых препаратов с использованием двойного слепого метода (т.е. на 86-й неделе) с целью оценки безопасности терапии.

**Критерии оценки/Клинические исходы**

Основной показатель эффективности: изменение рассчитанного уровня ХС ЛПНП в крови в процентах через 24 нед после рандомизации по данным анализа, выполненного исходя из допущения, что все больные применяли назначенное лечение. Дополнительные показатели: изменение концентрации ХС ЛПНП в процентах в период применения исследуемых препаратов, а также изменения концентрации других липопротеинов через 12 и 24 нед лечения как по данным анализа, выполненного исходя из допущения, что все больные получили назначенное лечение, так и анализа, включавшего только данные о больных, у которых применялись исследуемые препараты. Показатели безопасности: частота развития нежелательных явлений (НЯ), включая определенные симптомы, патологические изменения лабораторных показателей, основных показателей жизнедеятельности и электрокардиограммы, а также подтвержденных осложнений ССЗ, которые развивались в период между первой инъекцией и в течение 10 дней после последней инъекции. НЯ представляли в виде числа больных с таким явлением, относящимся к каждой из категорий в соответствии с определением медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA — Medical Dictionary for Regulatory Activities). За безопасностью больных, у которых концентрация ХС ЛПНП по данным двух последовательных измерений была менее 0,6 ммоль/л, наблюдали специально назначенные члены комитета по наблюдению за данными и безопасностью, а также независимым врачом.

Был выполнен вторичный анализ для сравнения частоты развития подтвержденных тяжелых осложнений ССЗ между двумя группами с использованием комбинированного показателя смертности от осложнений ИБС, частоты развития несмертельного инфаркта миокарда (ИМ), смертельного и несмертельного ишемического инсульта или нестабильной стенокардии, при которой требовалась госпитализация. Такой комбинированный показатель использовали в связи с тем, что такой показатель выбран в качестве основного показателя в ходе выполнения продолжающегося исследования ODYSSEY OUTCOMES (Study to Evaluate the Effect of Alirocumab on the Occurrence of Cardiovascular Events in Patients Who Have Experienced an Acute Coronary Syndrome) [8].

**Методы статистического анализа**

Согласно расчетам для оценки безопасности в исследование необходимо включить 2100 больных (в группу приема алирокумаба и группу плацебо 1400 и 700 больных соответственно), что будет сопровождаться применением алирокумаба в течение 12 мес не менее чем у 1000 больных и примерно у 900 больных в течение 18 мес к концу исследования (при допущении, что частота прекращения участия в исследовании через 12 и 18 мес будет достигать 25 и 35% соответственно). Такая выборка позволяла бы выявлять частоту развития НЯ в группе алирокумаба 0,2% и более с 95% ДИ. Для оценки основного показателя анализ выполняли исходя из допущения, что все больные получили назначенное лечение. В этот анализ включали все результаты анализа концентрации ХС ЛПНП, независимо от того, были ли они получены на фоне применения исследуемых препаратов или после прекращения их использования в течение 24 нед после рандомизации. Пропущенные данные учитывали с помощью модели смешанных эффектов для повторных измерений. Больных, которые досрочно прекратили применение исследуемых препаратов, просили продолжить посещения исследовательского центра и обследование до окончания исследования.

Дополнительные показатели, представлявшие собой непрерывные данные, оценивали аналогично анализу основного показателя, за исключением оценки динамики концентрации липропротеина(а) и триглицеридов (такие показатели анализировали с помощью метода множественных подстановок с последующим выполнением регрессионного анализа необработанных данных), а также показателя частоты достижения целевого уровня ХС ЛПНП в крови (такой показатель анализировали с помощью метода множественных подстановок с последующим выполнением логистического регрессионного анализа). Вторичный анализ для сравнения частоты развития тяжелых осложнений ССЗ между двумя группами выполняли с помощью модели пропорциональных рисков Кокса. В анализ безопасности включали данные о всех рандомизированных больных, которые получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата или часть такой дозы. Данные о безопасности анализировали с помощью описательных статистик.

**Результаты**

В целом в исследование был включен 2341 больной: в группу алирокумаба и группу плацебо 1553 и 788 больных соответственно. Демографические характеристики и данные анамнеза существенно не различались между группами **(см. таблицу)**. Средний возраст больных достигал 60 лет; 37,8% составили женщины. В целом у 68,9% больных в анамнезе имелась ИБС, а у 17,7% диагностировалась ГЗСГХ. Все больные, кроме двух, принимали статины; причем 46,8% больных принимали высокую дозу статинов, а у 28,1% применялась и другая гиполипидемическая терапия. Средняя рассчитанная концентрация ХС ЛПНП в крови исходно составляла 3,2 ммоль/л.

В целом у 2338 больных, включенных в исследование, средняя продолжительность применения исследуемых препаратов достигала 70 нед, что обеспечивало общий объем наблюдения 2061 человеко-год при применении алирокумаба по 150 мг 1 раз в неделю. Средняя частота соблюдения предписанного режима применения исследуемого препарата (т.е. число дней, в течение которых больным вводилась предполагаемая доза исследуемого препарата, в процентах от общей продолжительности периода применения таких препаратов с соблюдением двойного слепого метода) в группе алирокумаба и группе плацебо достигала 98 и 97,6% соответственно. Средняя продолжительность наблюдения (независимо от степени соблюдения режима применения исследуемого препарата) больных, данные о которых были включены в анализ безопасности, в группе алирокумаба и группе плацебо достигала

80,9 и 80,1 нед соответственно. Частота стойкого прекращения применения исследуемых препаратов в группе алирокумаба и группе плацебо достигала 28,2 и 24,5% соответственно. В целом характеристики 98,7% больных соответствовали критериям включения в анализ, выполняемый исходя из допущения, что все больные применяли назначенное лечение, и данные о таких больных были включены в анализ основного показателя эффективности. Через 24 нед после рандомизации отсутствовали результаты анализа концентрации ХС ЛПНП в группе алирокумаба и группе плацебо в целом у 9,4 и 9,2% больных соответственно. Такие пропущенные данные учитывали с помощью модели смешанных эффектов для повторных измерений.

Среднее изменение рассчитанной концентрации ХС ЛПНП через 24 нед после рандомизации в группе алирокумаба и группе плацебо достигало −61 и 0,8% соответственно (различие между группами составляло 61,9%; p<0,001). Средняя концентрация ХС ЛПНП через 24 нед в группе алирокумаба и группе плацебо достигала 1,2 и 3,1 ммоль/л соответственно (среднее изменение такой концентрации составляло −1,9 и −0,1 ммоль/л соответственно). Целевой уровень ХС ЛПНП в крови менее 1,8 ммоль/л через 24 нед в группе алирокумаба и группе плацебо достигался у 79,3 и 8% больных соответственно (p<0,001). В группе алирокумаба в период между 4-й и 78-й неделями после рандомизации отмечалось устойчивое снижение концентрации ХС ЛПНП в крови. Причем результаты измеренной концентрации ХС ЛПНП в целом совпадали с результатами рассчитанной концентрации.

По данным анализа, выполненного исходя из допущения, что назначенная терапия применялась у всех больных, снижение уровня ХС ЛПНП в процентах в группе алирокумаба через 78 нед было несколько менее выраженным (на 52,4%), чем через 24 нед (на 61%); такие результаты были обусловлены включением в анализ и данных определения концентрации ХС ЛПНП в крови, которые получены после стойкого прекращения применения исследуемых препаратов. Снижение концентрации ХС ЛПНП через 78 нед было более выраженным при включении в анализ только данных о больных, которые применяли исследуемые препараты, и достигало 58%, что в большей степени соответствовало снижению на 62,8% через 24 нед. Результаты анализа, выполненного с помощью модели, включающей структуру пропущенных данных, были сходными с результатами анализа, выполненного с помощью модели смешанных эффектов для повторных измерений.

Различие между группой алирокумаба и группой плацебо по изменению концентрации ХС ЛПНП в процентах в период между рандомизацией и 24-й неделей терапии было сходным как при наличии ГЗСГХ, так и в ее отсутствие. В четырех подгруппах больных с определенной исходной концентрацией ХС ЛПНП применение алирокумаба приводило к снижению концентрации ХС ЛПНП на 59,5—62%; причем различия между группой алирокумаба и группой плацебо по изменению концентрации ХС ЛПНП в процентах через 24 нед после рандомизации было менее выраженным у больных с более высоким исходным уровнем ХС ЛПНП. Различие между группами по изменению концентрации ХС ЛПНП через 24 нед было более выраженным в подгруппе больных, у которых концентрация PCSK9 в крови достигала медианы его уровня или была выше такого уровня по сравнению с подгруппой больных, у которых она была ниже медианы; такие данные были обусловлены в основном более выраженными различиями в группе плацебо. Слабовыраженная гетерогенность терапевтического эффекта отмечалась в некоторых других подгруппах с определенными характеристиками, включая пол и географический район проживания. Тем не менее дополнительное снижение концентрации ХС ЛПНП примерно на 50—65% отмечалось в определенных подгруппах больных с определенным демографическими или другими исходными характеристиками, включая расовую принадлежность, возраст, наличие или отсутствие сахарного диабета (СД), а также применения статинов в качестве базовой терапии.

В группе алирокумаба по сравнению с группой плацебо через 24 нед отмечалось более выраженное снижение концентрация ХС липопротеинов всех типов, кроме липопротеинов высокой плотности, аполипопротеина B, липопротеина(a) и триглицеридов (различия между группами по таким показателям достигали 52,3, 54, 37,5, 25,6 и 17,3% соответственно), а также умеренное повышение концентрации ХС липопротеинов высокой плотности и аполипопротеина A1 (различие между группами по этим показателям составляло 4,6 и 2,9% соответственно; p<0,001 для всех сравнений).

Число больных с любым НЯ в процентах было сходным в обеих группах: в группе алирокумаба и группе плацебо оно достигало 81 и 82,5% соответственно. Частота развития НЯ, которая становилась причиной стойкого прекращения применения исследуемого препарата, в группе алирокумаба и группе плацебо составляла 7,2 и 5,8% соответственно. Кроме того, в группе алирокумаба по сравнению с группой плацебо отмечалось увеличение таких специфических побочных эффектов, как реакция в месте инъекции, миалгии, нейрокогнитивные расстройства и офтальмологические осложнения: в группе алирокумаба такие НЯ развились у 5,9, 5,4, 1,2 и 2,9% больных соответственно, а в группе плацебо — у 4,2, 2,9, 0,5 и 1,9% больных соответственно. Нейрокогнитивные расстройства включали развитие амнезии, ухудшение памяти или спутанность сознания. Не регистрировались случаи развития гемолитической анемии. Редко в обеих группах отмечались тяжелые неврологические осложнения и генерализованные аллергические реакции. В подгруппе больных, не имевших СД при включении в исследование, при применении алирокумаба и плацебо в ходе выполнения исследования отмечалось хотя бы одно НЯ, которое в медицинском словаре терминологии регулятивной деятельности соответствовало термину «диабет» (в такое понятие включали несколько НЯ, которые представителями финансирующей исследование организации считались обусловленными впервые диагностированным СД или утяжелением течения ранее выявленного СД). Патологическое увеличение активности аминотрансфераз или креатинфосфокиназы регистрировалось редко и ее частота была сходной в обеих группах.

У 37,1% больных в ходе выполнения исследования по данным двух последовательно выполненных анализов отмечалось снижение рассчитанной концентрации ХС ЛПНП менее 0,6 ммоль/л. Частота развития НЯ в подгруппе больных с таким низким уровнем ХС ЛПНП была сходной с таковой в целом в группе алирокумаба. В группе алирокумаба по сравнению с группой плацебо у большего числа больных концентрация витамина E или витамина K в крови была меньше нижней границы нормы после включе-

ния в исследование, но в ходе его выполнения не отмечалось клинически значимых изменений таких концентраций. Не выявлялось также клинически значимое влияние применения алирокумаба на изменение в крови уровня других витаминов, растворимых в жирах, или кортизола.

Частота развития подтвержденных осложнений ССЗ в группе алирокумаба и группе плацебо достигала 4,6 и 5,1% соответственно. Результаты вторичного анализа, выполненного для оценки комбинированного показателя частоты развития таких тяжелых осложнений ССЗ, как смертность от осложнений ИБС, повторный ИМ, смертельный или несмертельный инсульт, а также нестабильная стенокардия, при которой требовалась госпитализация (такой показатель оценивается в качестве основного в ходе выполнения продолжающегося РКИ ODYSSEY OUTCOMES), свидетельствовали о меньшей частоте подтвержденных тяжелых осложнений ССЗ в группе алирокумаба по сравнению с группой плацебо: в группе алирокумаба и группе плацебо такие осложнения развивались у 1,7 и 3,3% больных соответственно (отношение риска 0,52 при 95% ДИ от 0,31 до 0,90; номинальное p=0,02). Следует отметить прогрессирующее расхождение кривых, отражающих кумулятивную частоту развития таких неблагоприятных исходов.

**Выводы**

Применение алирокумаба в дополнение к приему статина в максимально переносимой дозе в течение 78 нед приводит к статистически значимому снижению концентрации ХС ЛПНП в крови. Результаты вторичного анализа свидетельствуют о снижении частоты развития осложнений ССЗ при применении алирокумаба по сравнению с плацебо.

***Комментарий***

Результаты исследования ODYSSEY LONG TERM свидетельствовали о том, что применение ингибитора PCSK9 алирокумаба по сравнению с плацебо приводит к дополнительному снижению концентрации ХС ЛПНП на 62% у больных с высоким риском развития осложнений ССЗ, если эти больные принимают статины в максимально переносимой дозе, как при использовании гиполипидемических препаратов, относящихся к другим классам, так и в его отсутствие. Эффект применения алирокумаба был устойчивым в течение 78 нед лечения. Эффективность применения алирокумаба была сходной в подгруппах больных с определенными характеристиками, включая больных с ГЗСГХ или в ее отсутствие. Кроме того, применение алирокумаба по сравнению с плацебо приводило к снижению на 26% концентрации липопротеина(а), что совпадает с результатами исследований II фазы [9]. Полученные данные в целом совпадают с результатами плацебо-контролируемых исследований или открытых исследований по оценке эффективности применения других ингибиторов PCSK9, в ходе выполнения которых концентрация ХС ЛПНП снижалась на 52—57% [10, 11].

НЯ, которые в группе алирокумаба отмечались чаще, чем в группе плацебо, включали реакцию в месте инъекции препарата, миалгии, нейрокогнитивные расстройства и офтальмологические нарушения. Нейрокогнитивные расстройства проявлялись в основном нарушениями памяти. Редкие тяжелые НЯ, отмечаемые в группе алирокумаба, имели разные иммунные или воспалительные механизмы, так что представляется маловероятным, что они были обусловлены приемом алирокумаба или низкой концентрацией ХС ЛПНП. Аллергические реакции, отмечаемые в группе алирокумаба, могли быть связаны с применением алирокумаба, так как ранее такие реакции были описаны и при использовании других моноклональных антител. Применение алирокумаба не приводило к увеличению риска развития СД или утяжелению течения имеющегося СД, а также к повышению концентрации аминотрансфераз или креатинфосфокиназы. Причем частота развития НЯ была сходной при снижении концентрации ХС ЛПНП менее 0,6 ммоль/л или в отсутствие такого снижения.

По данным вторичного анализа, не отмечалось статистически значимых различий между группами по частоте развития тяжелых осложнений ССЗ (комбинированный показатель смертности от осложнений ИБС, частоты развития несмертельного ИМ, смертельного или несмертельного ишемического инсульта, а также нестабильной стенокардии, при которой требовалась госпитализация) снижалась на 48% в группе алирокумаба по сравнению с группой плацебо (номинальное p=0,02). При включении в анализ всех подтвержденных осложнений ССЗ (т.е. при включении в анализ данных о частоте развития застойной сердечной недостаточности, при которой требовалась госпитализация, и выполнении реваскуляризации миокарда, обусловленной ишемией).

Авторы отмечают несколько недостатков исследования. Во-первых, несмотря на то что продолжительность наблюдения за больными, у которых применялась терапия, в ходе выполнения ODYSSEY LONG TERM была больше, чем в большинстве других исследований по оценке эффективности применения ингибиторов PCSK9, такая продолжительность все равно недостаточна для оценки эффектов лечения хронического заболевания, что определяет необходимость выполнения более длительных исследований. Во-вторых, данные об изменении нейрокогнитивных функций имеют ограниченную ценность, так как в ходе выполнения исследования не проводилось формализованное обследование для оценки таких функций, и такое обследование не предусматривалось протоколом исследования. В-третьих, число осложнений ССЗ было относительно небольшим, что ограничивает надежность данных о влиянии применения алирокумаба на риск развития таких осложнений и не исключает их случайный характер. Следует напомнить, что в настоящее время продолжается исследование ODYSSEY OUTCOMES, цель которого состоит в оценке эффективности применения алирокумаба по сравнению с плацебо в течение более 5 лет на риск развития осложнений ССЗ почти у 18 000 больных, которые в течение 52 нед до включения были госпитализированы по поводу острого коронарного синдрома.

Однако, как бы там ни было, результаты РКИ ODYSSEY LONG TERM, включавшего 2341 больного с высоким риском развития осложнений ССЗ, если эти больные принимали максимально переносимую дозу статина, свидетельствовали о том, что применение ингибитора PCSK9 алирокумаба по сравнению с плацебо через 24 нед приводило к снижению концентрации ХС ЛПНП на 62% при сохранении устойчивого эффекта терапии в течение 78 нед лечения. По данным вторичного анализа, применения алирокумаба сопровождалось снижением частоты развития осложнений ССЗ.

***Таблица.*** **Исходные характеристики больных, включенных в исследование***

| Характеристика | Группа алирокумаба (*n*=1553) | Группа плацебо (*n*=788) |
|---|---|---|
| Демографические показатели: | | |
| возраст, годы | 60,4±10,4 | 60,6±10,4 |
| мужской пол, число больных (в %) | 63,3 | 60,2 |
| европеоидная раса, число больных (в %) | 92,8 | 92,6 |
| Наличие в анамнезе определенных ССЗ или факторов риска их развития: | | |
| индекс массы тела, кг/м$^2$ | 30,2±5,7 | 30,5±5,5 |
| ГЗСГХ, число больных (в %) | 17,8 | 17,6 |
| ИБС, число больных (в %) | 67,9 | 70,1 |
| ФР, эквивалентные ИБС, число больных (в%) | 41,1 | 41 |
| СД 2-го типа, число больных (в %) | 34,9 | 33,9 |
| курение в настоящее время, число больных (в %) | 20,9 | 20,2 |
| Применение определенных гиполипидемических препаратов, число больных (в %): | | |
| любой статин | Более 99,9 | 99,9 |
| высокая доза статина** | 46,8 | 46,7 |
| гиполипидемические препараты, относящиеся к другим классам | 28,1 | 27,9 |
| эзетимиб | 13,9 | 15 |
| Концентрация липидов и липопротеинов: | | |
| рассчитанный ХС ЛПНП, ммоль/л*** | 3,17±1,1 (1,01—10,96) | 3,15±1,07 (0,49—10,45) |
| ХС не-ЛПВП, ммоль/л | 3,95±1,21 | 3,93±1,18 |
| аполипопротеин В, мг/дл | 101,9±27,7 | 101,4±27,3 |
| липопротеин(а), ммоль/л | 0,57 (0,2—1,72) | 0,53 (0,17—1,73) |
| триглицериды натощак, ммоль/л | 1,49 (1,06—2,07) | 1,52 (1,07—2,13) |
| ХС ЛПВП, ммоль/л | 1,29±0,32 | 1,29±0,32 |
| аполипопротеин А1, мг/дл | 146,5±25,1 | 147,3±27,3 |

*Примечание.* * — данные представлены в виде средней ± стандартное отклонение с указанием диапазона значений, если не указано другое; ** — высокой дозой статина считали дозу аторвастатина от 40 до 80 мг/сут, дозу розувастатина от 20 до 40 мг/сут и дозу симвастатина 80 мг/сут; *** — измеряли с использованием формулы Фридвальда, а также с помощью метода бета-квантификации. ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание; ГЗСГХ — гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ФР — факторы риска; СД — сахарный диабет; ХС — холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; не-ЛПВП — липопротеины всех типов, кроме липопротеинов высокой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности.

## ЛИТЕРАТУРА


1. *McKenney J.M., Koren M.J., Kereiakes D.J., et al.* Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/ REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. J Am Coll Cardiol 2012;59:2344—2353.
2. *Roth E.M., McKenney J.M., Hanotin C., et al.* Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. N Engl J Med 2012; 367:1891—1900.
3. *Stein E.A., Gipe D., Bergeron J., et al.* Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. Lancet 2012;380:29—36.
4. *Colhoun H.M., Robinson J.G., Farnier M., et al.* Efficacy and safety of alirocumab, a fully human PCSK9 monoclonal antibody, in high cardiovascular risk patients with poorly controlled hypercholesterolemia on maximally tolerated doses of statins: rationale and design of the ODYSSEY COMBO I and II trials. BMC Cardiovasc Disord 2014;14:121.
5. *Kastelein J.J., Robinson J.G., Farnier M., et al.* Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy: design and rationale of the ODYSSEY FH studies. Cardiovasc Drugs Ther 2014;28:281—289.
6. *Moriarty P.M., Jacobson T.A., Bruckert E., et al.* Efficacy and safety of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-intolerant patients: design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial. J Clin Lipidol 2014;8:554—561.
7. *Robinson J.G., Colhoun H.M., Bays H.E., et al.* Efficacy and safety of alirocumab as add-on therapy in high-cardiovascular-risk patients with hypercholesterolemia not adequately controlled with atorvastatin (20 or 40 mg) or rosuvastatin (10 or 20 mg): design and rationale of the ODYSSEY OPTIONS Studies. Clin Cardiol 2014;37:597—604.
8. *Schwartz G.G., Bessac L., Berdan L.G., et al.* Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardio- vascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. Am Heart J 2014;168:682—689.
9. *Gaudet D, Kereiakes DJ, McKenney JM, et al.* 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—715.
10. *Blom D.J., Hala T., Bolognese M., et al.* A 52-week placebo-controlled trial of evo- locumab in hyperlipidemia. N Engl J Med 2014;370:1809—1819.
11. *Koren M.J., Giugliano R.P., Raal F.J., et al.* Efficacy and safety of longer-term ad- ministration of evolocumab (AMG 145) in patients with hypercholesterolemia: 52-week results from the Open-Label Study of Long-Term Evaluation Against LDL-C (OSLER) randomized trial. Circulation 2014;129:234—243.