

Ингибиторы PCSK9 в улучшении прогноза у пациентов после острого коронарного синдрома: данные исследования ODYSSEY OUTCOMES

Юрий Александрович Карпов*

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
121552 Москва, 3-я Черепковская ул., 15А

Целью обзора является представление недавно опубликованных результатов исследования ODYSSEY OUTCOMES и обсуждение их значимости для клинической практики. Пациенты, перенесшие острый коронарный синдром, относятся к группе очень высокого риска повторных ишемических сердечно-сосудистых осложнений, особенно в течение первого года после события. Применение статинов в максимально переносимых дозах у данной группы пациентов не всегда приводит к достижению целевых уровней атерогенных липопротеинов. Ингибиторы PCSK9, назначаемые дополнительно к статинам, позволяют добиваться достижения и поддержания более низких значений холестерина липопротеинов низкой плотности, что приводит к улучшению прогноза в отношении сердечно-сосудистых осложнений. По результатам исследования ODYSSEY OUTCOMES терапия ингибитором PCSK9 алирокумабом у пациентов после перенесенного острого коронарного синдрома сопровождалась снижением риска повторных ишемических сердечно-сосудистых событий, и была ассоциирована со снижением смерти от любых причин. Преимущества алирокумаба в отношении сердечно-сосудистых исходов были наиболее выражены в подгруппе пациентов с исходными уровнями холестерина липопротеинов низкой плотности $\geq 2,6$ ммоль/л. Полученные результаты являются значимыми с клинической точки зрения и могут сыграть важную роль в улучшении прогноза у пациентов, имеющих наиболее высокий риск сердечно-сосудистых осложнений после перенесенного острого коронарного синдрома.

Ключевые слова: алирокумаб, ингибиторы PCSK9, липидснижающая терапия, гиперхолестеринемия, острый коронарный синдром, большие неблагоприятные сердечно-сосудистые события.

Для цитирования: Карпов Ю.А. Ингибиторы PCSK9 в улучшении прогноза у пациентов после острого коронарного синдрома: данные исследования ODYSSEY OUTCOMES. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(6):922-934. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-922-934

The Role of PCSK9 Inhibitors in the Improvement of Outcomes in Patients after Acute Coronary Syndrome: Results of ODYSSEY OUTCOMES Trial

Yuri A. Karpov*

National Medical Research Centre of Cardiology, Tretya Cherepkovskaya ul. 15A, Moscow, 121552 Russia

The aim of this review was to present the recently published results of ODYSSEY OUTCOMES trial and discuss the clinical perspective of these data. Patients with acute coronary syndrome are at very high risk of recurrent ischemic cardiovascular complications, especially during the first year after the event. The use of high-intensity statin therapy in this group of patients does not always lead to the achievement of target levels of atherogenic lipoproteins. PCSK9 inhibitors, administered in addition to statins, can provide additional reduction of low-density lipoprotein cholesterol, which leads to further improvements of outcomes in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. According to the latest results from ODYSSEY OUTCOMES trial, among patients with recent acute coronary syndrome, who were receiving high-intensity statin therapy, the risk of recurrent ischemic cardiovascular events was lower among those who were treated with alirocumab than among those who received placebo. The treatment with alirocumab in patients with recent acute coronary syndrome was associated with reduction in death from any causes. The absolute risk reduction with alirocumab was the most prominent in the subpopulation of patients with low-density lipoprotein cholesterol $\geq 2,6$ mmol/l at baseline. These results have implication for clinical practice and may play an important role for the improvement of outcomes in patients at highest cardiovascular risk after acute cardiovascular syndrome.

Keywords: alirocumab, PCSK9 inhibitors, lipid-lowering treatment, hypercholesterolemia, acute coronary syndrome, major adverse cardiovascular events.

For citation: Karpov Y.A. The Role of PCSK9 Inhibitors in the Improvement of Outcomes in Patients after Acute Coronary Syndrome: Results of ODYSSEY OUTCOMES Trial. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(6):922-934. (In Russ). DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-922-934

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): yuri_karpov@inbox.ru

Введение

В настоящее время не вызывает сомнений, что холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) является причинным фактором в патофизиологии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Эксперты Европейского общества по изучению атеро-

склероза опубликовали Консенсус, в котором на основании анализа огромного массива данных как наблюдательных, так и рандомизированных клинических исследований пришли к заключению о наличии исключительно устойчивой дозозависимой линейной связи между уровнем ХС ЛПНП в крови и риском атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. И этот риск возрастает с увеличением продолжительности воздействия ХС ЛПНП. По этой причине любой

Received / Поступила: 27.11.2018

Accepted / Принята в печать: 29.11.2018

механизм снижения концентрации ХС ЛПНП в плазме крови приводит к уменьшению риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний пропорционально абсолютному снижению концентрации ХС ЛПНП и общей длительности циркуляции в сосудистом русле низкого уровня ХС ЛПНП [1]. Поскольку ХС ЛПНП является важнейшим предиктором развития сердечно-сосудистых событий, основной целью липидснижающей терапии является эффективное снижение этого показателя с достижением целевых значений в соответствии с современными рекомендациями [2].

Пациенты с недавно перенесенным острым коронарным синдромом (ОКС) представляют важнейшую клиническую группу, имеющую очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, особенно, в течение первого года после события. Т. Jernberg и соавт. проводили ретроспективное когортное исследование на основании данных Шведского национального регистра по 108315 пациентам, госпитализированным с инфарктом миокарда (ИМ) [3]. Кумулятивный риск комбинированной первичной конечной точки, включавшей ИМ, инсульт или сердечно-сосудистую смерть, равнялся 13,3% и 18,3% в течение первых 6 и 12 мес, соответственно. Среди пациентов, у которых эти события наступали в течение года, у 55,5% развивался повторный нефатальный ИМ, у 13,4% – нефатальный инсульт, и 31,0% умирали от сердечно-сосудистых причин. Кроме того, 4,2% пациентов умирали в течение 1 года после перенесенного ИМ от причин, не связанных с сердечно-сосудистыми событиями. Старший возраст, ИМ или инсульт в анамнезе, сахарный диабет, сердечная недостаточность и отсутствие проведенной коронарной реваскуляризации независимо ассоциировались с высоким риском сердечно-сосудистых событий и смертью [3]. Высокая частота повторных событий в течение 1-го года после ОКС, несмотря на проводимое оптимальное с точки зрения действующих рекомендаций лечение, направленное на улучшение прогноза, была подтверждена также по результатам других наблюдательных и рандомизированных клинических исследований [4-6].

Высокоинтенсивная терапия статинами или терапия статинами в максимально переносимых дозах с целью достижения и поддержания целевых уровней ХС ЛПНП является ключевым фактором улучшения прогноза у пациентов, перенесших ОКС [2, 7, 8]. В соответствии с Европейскими рекомендациями по коррекции дислипидемии у таких пациентов необходимо добиваться целевого уровня ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л (70 мг/дл) [2]. Ряд пациентов, имеющих дополнительные факторы риска (семейная гиперхолестеринемия, сахарный диабет, хроническая болезнь почек 3-4 стадии, развитие ОКС в молодом возрасте, по-

вторные ОКС, несмотря на достижение целевых значений ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л), могут иметь преимущество от более агрессивной липидснижающей терапии с достижением более низких целевых цифр ХС ЛПНП [7]. Российские рекомендации VI пересмотра по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена для всех пациентов очень высокого риска, включая пациентов с ОКС, устанавливают целевой уровень ХС ЛПНП менее 1,5 ммоль/л [8].

Проблема недостижения целевых уровней ХС ЛПНП в клинической практике

В реальной клинической практике большинство пациентов, перенесших ОКС, не достигают целевых значений ХС ЛПНП при назначении традиционных липидснижающих препаратов [9-12]. По данным исследования реальной клинической практики EUROASPIRE IV, которое проводилось в 24 странах в 2012-2015 гг., включая Россию, только одна треть пациентов получали высокоинтенсивную терапию статинами через 6-36 мес (медиана – 1,35 года [межквартильный размах 0,95-1,93]) после ОКС или плановой коронарной реваскуляризации, при этом целевой уровень ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л был отмечен лишь у 19,3% пациентов [10]. Недавно представленные результаты более позднего исследования EUROASPIRE V свидетельствуют о том, что в 2016-2018 гг. произошло некоторое улучшение ситуации, и количество пациентов, получающих высокоинтенсивную терапию липидснижающими препаратами после перенесенного коронарного события увеличилось в 2 раза по сравнению с данными за 2012-2015 гг. Однако, несмотря на это, доля пациентов, которые после ОКС или плановой коронарной реваскуляризации достигают целевого уровня ХС ЛПНП, остается крайне низкой, и даже на фоне высокоинтенсивной липидснижающей терапии составляет 32%. По сравнению с данными EUROASPIRE IV этот показатель за прошедшие 3 года вырос только на 7% [11].

Помимо проблем, связанных с приверженностью врачей к рекомендациям по липидснижающей терапии, а пациентов – к лечению липидснижающими препаратами, одной из причин сложности достижения целевых значений ХС ЛПНП является достаточно высокая распространенность тяжелых форм гиперхолестеринемии (в том числе, семейных форм), особенно среди пациентов, перенесших ОКС в молодом возрасте. D. Nanchen и соавт. с помощью двух разных диагностических алгоритмов оценивали распространенность гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (СГХС) среди пациентов с ОКС (n=4778). На момент госпитализации Голландские диагностические критерии позволили установить определенный или веро-

ятный диагноз СГХС у 1,6% и возможный диагноз СГХС – у 17,8% пациентов с ОКС, а Британские диагностические критерии выявили 5,4% пациентов с возможной СГХС. Среди пациентов, перенесших ОКС в молодом возрасте (мужчины <55 лет; женщины <60 лет), при применении Голландских диагностических критериев определенная/вероятная СГХС была выявлена у 4,8%, а возможная – у 47,1% [13]. Полученные результаты указывают, что у пациентов с ОКС распространенность СГХС в 3-6 раз выше, чем установленная в основной популяции с помощью тех же диагностических алгоритмов [14]. Через год после развития ОКС на фоне терапии высокими дозами статинов только 4,6% пациентов с определенным/вероятным диагнозом СГХС достигали целевого уровня ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л [13]. В соответствии с недавно опубликованными данными среди российских пациентов, госпитализированных в связи с ОКС, распространенность тяжелой гиперхолестеринемии (ХС ЛПНП ≥5,0 ммоль/л) может достигать 10% [15].

Rallidis с соавт. исследовали распространенность гетерозиготной СГХС у 320 пациентов, перенесших ИМ с подъемом сегмента ST в возрасте до 35 лет. С помощью Голландских диагностических критериев у 20,3% пациентов была выявлена определенная/вероятная СГХС, и у 50,9% – возможная СГХС. Через 2 года после развития ИМ 84,3% пациентов с определенной/вероятной СГХС принимали статины, в том числе, 23,3% получали высокоинтенсивную терапию статинами. Из 10 пациентов, получавших высокоинтенсивную терапию, только у 1 (2,3%) наблюдалось достижение целевых значений ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л. Наличие у пациента, перенесшего ИМ, определенной/вероятной СГХС ассоциировалось с повышенным риском повторных сердечно-сосудистых событий независимо от применения статинов, пола, продолжения курения после инфаркта, сопутствующей артериальной гипертензии или сахарного диабета (отношение рисков (ОР) 1,615; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,038-2,512; $p=0,03$) [16].

Другой проблемой, осложняющей достижение целевых значений ХС ЛПНП, является непереносимость статинов. В целом статины хорошо переносятся, но частота нежелательных реакций, наиболее распространенной из которых является миалгия, может достигать 17% и выше, что часто приводит к снижению дозы или отмене препарата [17-19]. По данным анкетирования 1220 пациентов с дислипидемией, прекративших прием статинов, у 62% пациентов из этой группы развитие нежелательных реакций явилось основной причиной прекращения терапии [19]. M.C. Serban с соавт. в ретроспективном когортном исследовании изучили данные 105329 пациентов 66 лет и старше, ранее госпитализированных по поводу ИМ, которым

были назначены статины при выписке из стационара. Более половины пациентов (52,8%) продемонстрировали высокую степень приверженности терапии статинами. Непереносимость статинов, которую авторы выявляли в случае отмены или титрования препарата в сторону понижения дозы на фоне развития нежелательных реакций или одновременного назначения эзетимиба, а также смены трех и более препаратов в течение года была установлена у 1,65% пациентов. Непереносимость статинов ассоциировалась с увеличением частоты коронарных событий (повторный ИМ или коронарная реваскуляризация) на 43% (отношение рисков [ОР] 1,51; 95% доверительный интервал [95%ДИ] 1,34-1,70) и повторного ИМ на 36% (ОР 1,50; 95%ДИ 1,30-1,73) по сравнению с пациентами, имеющими высокую степень приверженности терапии статинами [20].

Открытие механизма действия фермента пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9), а также поиск новых возможностей снижения ХС ЛПНП, особенно у пациентов из группы высокого сердечно-сосудистого риска, больных с СГХС и непереносимостью статинов определили разработку новой группы лекарственных средств – моноклональных антител к данному ферменту. Алирокумаб является полностью человеческим моноклональным антителом (IgG 1), которое обладает высоким сродством и специфичностью к PCSK9. Алирокумаб ингибирует связывание циркулирующей в крови PCSK9 с рецепторами ЛНП на поверхности гепатоцитов, что приводит к увеличению количества этих рецепторов и активному выведению циркулирующих ЛНП из системного кровотока. Поскольку рецепторы ЛНП также связывают богатые триглицеридами (ТГ) ремнантные липопротеины очень низкой плотности (ЛОНП) и липопротеины промежуточной плотности (ЛПП), алирокумаб может снижать уровни аполипопротеина В (апо В), холестерина липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности (ХС ЛнеВП) и ТГ. Алирокумаб может также снижать уровень липопротеина (а), несмотря на то что рецепторы ЛНП обладают низким сродством к ним. Точный механизм данного эффекта пока не установлен [21]. В Российской Федерации алирокумаб был зарегистрирован в 2017 г. и представлен в виде раствора для подкожного введения с дозировкой 75 или 150 мг/мл. Эффективность и безопасность алирокумаба были установлена в крупной международной программе клинических исследований ODYSSEY. Программа представлена рядом плацебо-контролируемых и эзетимиб-контролируемых исследований, в которых алирокумаб изучался как в виде монотерапии у пациентов с непереносимостью или наличием противопоказаний к лечению статинами, так и при назначении в

дополнение к другой липидснижающей терапии при ее недостаточной эффективности [22-29]. Большинство пациентов, включенных в исследования программы, имели установленный диагноз атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания, получали максимально переносимые дозы статинов (или имели установленную непереносимость статинов) и не достигали целевых уровней атерогенных липопротеинов [30-34]. В исследованиях была продемонстрирована высокая эффективность алирокумаба в снижении ХС ЛПНП и других атерогенных липопротеинов при профиле безопасности, сопоставимом с плацебо. При этом липидснижающий эффект препарата развивался в течение 15 дней после первого введения алирокумаба, достигая максимума примерно через 4 нед. Эффективность сохранялась на протяжении всей продолжительности исследуемого лечения (до 78 нед в исследовании ODYSSEY LONG TERM). Однако до настоящего времени было недостаточно данных о влиянии алирокумаба на долгосрочный прогноз. Вторичный анализ данных по безопасности, полученных в исследовании ODYSSEY LONG TERM, показал, что в группе алирокумаба кумулятивная частота больших сердечно-сосудистых событий (смерти от ИБС, нефатального ИМ, ишемического инсульта или нестабильной стенокардии, потребовавшей госпитализации) была значимо ниже по сравнению с группой плацебо (ОР 0,52; 95%ДИ 0,31-0,90; $p=0,02$) [30]. В связи с этим интересны недавно опубликованные результаты рандомизированного, двойного-слепого, плацебо-контролируемого исследования ODYSSEY OUTCOMES, главной целью которого была оценка влияния алирокумаба на развитие сердечно-сосудистых событий у пациентов, недавно перенесших ОКС [35].

Результаты исследования ODYSSEY OUTCOMES

Исследование ODYSSEY OUTCOMES, в котором приняли участие 18924 пациента, перенесших ОКС, в том числе 1109 пациентов – в Российской Федерации, проводилось с ноября 2012 г. по ноябрь 2017 г. в 1315 исследовательских центрах в 57 странах мира. Основной целью исследования было изучение влияния продолжительной терапии алирокумабом на частоту возникновения больших сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, смерть от ИБС, или нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации) у пациентов с перенесенным ОКС. Другими целями являлись оценка безопасности и переносимости алирокумаба, влияния препарата на показатели липидного обмена. В исследование включали пациентов обоих полов в возрасте 40 лет и старше, у которых в течение последних

52 нед имела место экстренная госпитализация по поводу ОКС (ИМ с подъемом сегмента ST, ИМ без подъема сегмента ST или нестабильной стенокардии). Сразу после визита скрининга пациентов включали во вводный период, во время которого они в течение 2-16 нед получали высокоинтенсивную терапию статинами (аторвастатин в дозе 40 или 80 мг или розувастатин в дозе 20 или 40 мг, или один из этих препаратов в максимально переносимой дозе). По усмотрению исследователя допускалось добавление к терапии нестатиновых липидснижающих лекарственных препаратов. Пациентов, у которых, несмотря на интенсивную терапию статинами, уровень липидов не поддавался достаточному контролю, в дальнейшем рандомизировали для назначения алирокумаба или плацебо в дополнение к получаемой терапии. Условиями включения являлось соответствие по меньшей мере одному из следующих критериев: ХС ЛПНП ≥ 70 мг/дл ($\geq 1,81$ ммоль/л) или апо В ≥ 80 мг/дл ($\geq 0,8$ г/л) или ХС ЛнеВП ≥ 100 мг/дл ($\geq 2,59$ ммоль/л). В исследование не включали пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией, наличием в анамнезе хронической сердечной недостаточности III или IV класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), не поддающейся лечению, или при фракции выброса левого желудочка $< 25\%$, геморрагического инсульта, а также с противопоказаниями к статинам или другим липидснижающим лекарственным препаратам. Критериями исключения являлись также гепатит В или С, повышение ТГ более 400 мг/дл (4,52 ммоль/л), печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ), или креатинфосфокиназы более 3 норм, скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м², применение фибратов (кроме фенофибрата или фенофибровой кислоты) и повторный ОКС в течение 2 нед перед рандомизацией. Рандомизацию проводили не ранее, чем через 4 нед после развития ОКС, при этом не включали пациентов, у которых планировалось проведение коронарной реваскуляризации после рандомизации, или она была выполнена менее чем за 2 нед до визита рандомизации.

После подтверждения соответствия критериям включения пациенты были рандомизированы для назначения алирокумаба или плацебо в дополнение к уже получаемому лечению. Исходные группы были сопоставимы между собой, медиана возраста составляла 58 лет, в обеих группах преобладали мужчины (74,7% в группе алирокумаба и 74,9% в группе плацебо), в анамнезе у большинства пациентов была артериальная гипертензия (65,6% в группе алирокумаба и 63,9% в группе плацебо; табл. 1). Другими сопутствующими заболеваниями, встречающимися с наибольшей частотой, были сахарный диабет (28,5% и

Table 1. Baseline Characteristics of Patients Included in the ODYSSEY OUTCOMES Study

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование ODYSSEY OUTCOMES

Параметры	Алирокумаб (n = 9462)	Плацебо (n = 9462)
Исходные демографические характеристики		
Возраст, годы	58,5 ± 9,3	58,6 ± 9,4
Женский пол, n (%)	2390 (25,3)	2372 (25,1)
Анамнез		
Артериальная гипертония, n (%)	6205 (65,6)	6044 (63,9)
Сахарный диабет, n (%)	2693 (28,5)	2751 (29,1)
Курение, n (%)	2282 (24,1)	2278 (24,1)
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	1790 (18,9)	1843 (19,5)
ЧКВ, n (%)	1626 (17,2)	1615 (17,1)
АКШ, n (%)	521 (5,5)	526 (5,6)
Инсульт, n (%)	306 (3,2)	305 (3,2)
Заболевания периферических артерий, n (%)	373 (3,9)	386 (4,1)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	1365 (14,4)	1449 (15,3)
Исходные характеристики ОКС		
Время от ОКС до рандомизации, мес	2,6 (1,7-4,4)	2,6 (1,7-4,3)
Тип ОКС		
ИМбпST, n (%)	4574 (48,3)	4601 (48,6)
ИМнST, n (%)	3301 (34,9)	3235 (34,2)
Нестабильная стенокардия, n (%)	1568 (16,6)	1614 (17,1)
Реваскуляризация в связи с ОКС, n (%)	6798 (71,8)	6878 (72,7)
Исходные показатели липидного обмена		
ХС ЛПНП, мг/дл	87 (73-104)	87 (73-104)
ХС ЛнеВП, мг/дл	115 (99-136)	115 (99-137)
Аполипопротеин В, мг/дл	79 (69-93)	80 (69-93)
ХС ЛПВП, мг/дл	43 (37-50)	42 (36-50)
Триглицериды, мг/дл	129 (94-181)	129 (95-183)
Липопротеин (а), мг/дл	21 (7-59)	22 (7-60)
Исходная липидснижающая терапия		
Высокие дозы аторвастатина/розувастатина, n (%)	8380 (88,6)	8431 (89,1)
Низкие или средние дозы аторвастатина/розувастатина, n (%)	830 (8,8)	777 (8,2)
Другие статины, n (%)	19,0 (0,2)	27 (0,3)
Эзетимиб с/без статинов, n (%)	269 (2,8)	285 (3,0)
Без липидснижающей терапии*, n (%)	87 (0,9)	91 (1,0)
Другая исходная терапия, влияющая на прогноз		
Аспирин, n (%)	9050 (95,6)	9036 (95,5)
P2Y ₁₂ агонисты, n (%)	8296 (87,7)	8245 (87,1)
иАПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина, n (%)	7356 (77,7)	7360 (77,8)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	7998 (84,5)	7992 (84,5)
Данные представлены в виде M±SD или Me (Q1-Q3), если не указано иное		
*Пациенты, не получающие терапию статинами, допускались к участию в исследовании только при наличии подтвержденной непереносимости статинов		
ОКС – острый коронарный синдром; ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; ИМнST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛнеВП – холестерин липопротеинов, не относящихся к липопротеинам высокой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента		

29,1%) и перенесенный ИМ (18,9% и 19,5% в группе алирокумаба и плацебо, соответственно). Медиана времени, прошедшего с момента индексного, то есть, послужившего критерием включения ОКС, составляла 2,6 мес. Примерно у половины рандомизированных пациентов индексный ОКС был представлен ИМ без подъема сегмента ST (48,4% и 48,7%), у 35,0% и 34,2% пациентов – ИМ с подъемом сегмента ST и у 16,6% и 17,1% – нестабильной стенокардией в группе алирокумаба и плацебо, соответственно. При этом примерно 72% пациентов была выполнена реваскуляризация в связи ОКС. Исходно средний уровень ХС ЛПНП составлял 92±31 мг/дл (2,38±0,80 ммоль/л), причем 92,5% пациентов были включены на основании критерия ХС ЛПНП ≥ 70 мг/дл. Уровни других показателей липидного обмена представлены в табл. 1. На момент рандомизации 88,8% пациентов получали липидснижающую терапию высокими дозами аторвастатина или розувастатина. Низкие или средние дозы аторвастатина или розувастатина получали 8,8% и 8,2% пациентов в группе алирокумаба и плацебо, соответственно, 2,8% и 3,0% получали эзетимиб, и около 1% пациентов не получали липидснижающую терапию в связи с подтвержденной непереносимостью статинов (табл. 1). Через 1 год наблюдения высокоинтенсивную терапию статинами продолжали получать 84,7% пациентов в группе алирокумаба и 86,2% в группе плацебо, а через 3 года – 82,8% и 86,6% пациентов в каждой группе, соответственно.

Начиная с визита рандомизации пациенты в двойном слепом режиме получали алирокумаб или плацебо каждые 2 нед на протяжении всего периода лечения. Исследуемый препарат вводили подкожно, начальная доза алирокумаба составляла 75 мг. В дальнейшем было предусмотрено заслепленное титрование дозы: увеличение до 150 мг в случае сохраняющегося в течение первого месяца уровня ХС ЛПНП ≥ 50 мг/дл (1,29 ммоль/л), с возможностью дальнейшего снижения или заслепленного перевода на плацебо в случае получения двух последовательных значений ХС ЛПНП < 15 мг/дл (0,39 ммоль/л). Коррекция дозы осуществлялась автоматически, без ведома сотрудников исследовательского центра или пациентов. Чтобы не нарушить слепой режим исследования, исследователям не сообщали значения показателей липидов пациентов после рандомизации.

Медиана длительности лечения составила 2,8 (Q1-Q3 2,3-3,4) года. Для 8242 (44%) пациентов лечение продолжалось в течение 3 лет и дольше. Преждевременная отмена лечения имела место у 1343 (14,2%) пациентов в группе алирокумаба и у 1496 (15,8%) – в группе плацебо, 730 (7,7%) пациентов были переведены с алирокумаба на плацебо по результатам двух последовательных значений ХС

PCSK9 Inhibitors After Acute Coronary Syndrome
Ингибиторы PCSK9 после острого коронарного синдрома

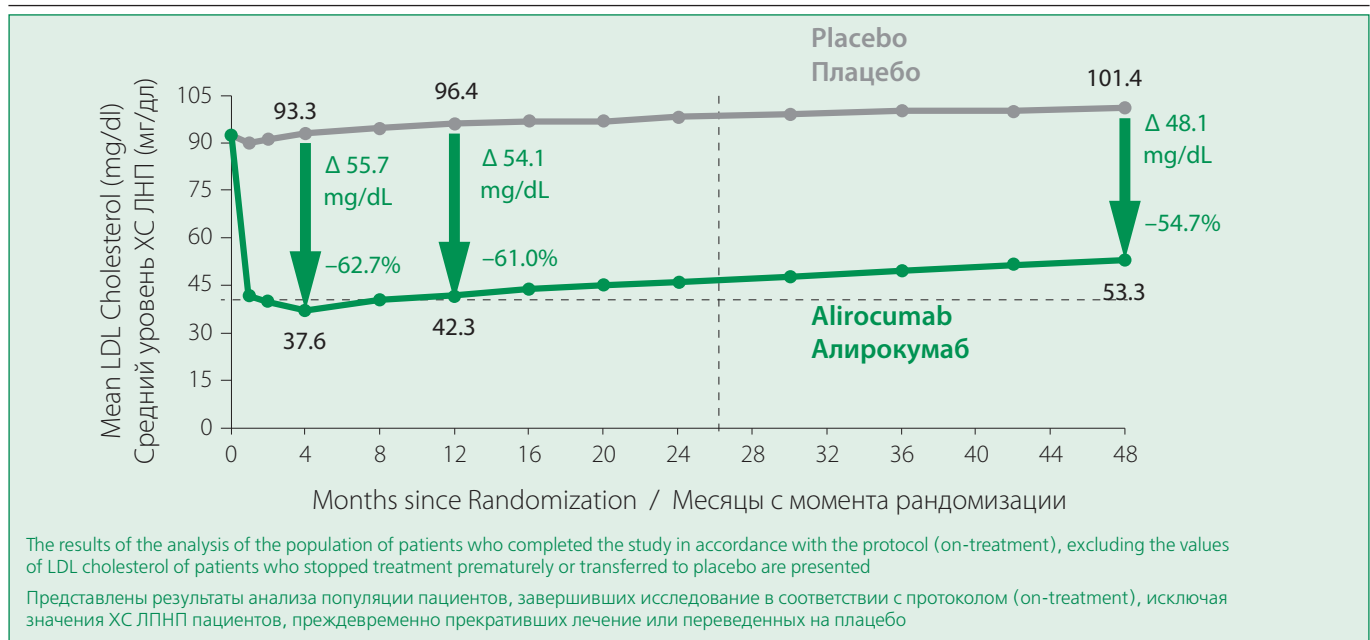


Figure 1. Changes in low-density cholesterol levels with alirocumab therapy in patients after acute coronary syndrome [adapted from 35]

Рисунок 1. Динамика значений холестерина низкой плотности на фоне терапии алирокумабом у пациентов, перенесших острый коронарный синдром [адаптировано из 35]

ЛПНП < 15 мг/дл. Уже через 1 мес с момента начала лечения наблюдалось значимое снижение ХС ЛПНП после введения алирокумаба по сравнению с плацебо. Через 4 мес терапии уровень ХС ЛПНП в группе алирокумаба составил 39,8 мг/дл (1 ммоль/л), по сравнению с 93,3 мг/дл (2,4 ммоль/л) в группе плацебо. Через 12 мес значение ХС ЛПНП составляло 48,0 мг/дл (1,2 ммоль/л), а через 48 мес – 66,4 мг/дл (1,7 ммоль/л) на фоне терапии алирокумабом, в то время как в группе плацебо эти показатели составили 96,4 мг/дл (2,5 ммоль/л) и 103,1 мг/дл (2,7 ммоль/л), соответственно. После исключения данных пациентов, преждевременно прекративших лечение или переведенных на плацебо (популяция on-treatment), динамика значений ХС ЛПНП была еще более впечатляющей, наблюдалось снижение ХС ЛПНП в группе алирокумаба по сравнению с плацебо на 62,7% через 4 мес, на 61,0% через 12 мес и на 54,7% через 48 мес терапии (рис. 1). В отношении других параметров липидного обмена наблюдалось выраженное снижение ХС ЛнеВП и ароВ и умеренное снижение ТГ и липопротеина (а).

Анализ результатов исследования параллельно спонсором проводила независимая группа академических статистиков Школы общественного здравоохранения Нью-Йоркского университета. Оценку эффективности проводили на популяции всех рандомизированных пациентов (intention-to-treat, ITT). Первичным параметром эффективности являлась комбинированная конечная точка МАСЕ (major adverse

cardiac events, большие сердечно-сосудистые события), которую оценивали на основании кумулятивной частоты возникновения смерти от ИБС, нефатального ИМ, ишемического инсульта или нестабильной стенокардии, потребовавшей госпитализации. Большие сердечно-сосудистые события были зарегистрированы у 903 (9,5%) пациентов в группе алирокумаба и у 1052 (11,1%) пациентов в группе плацебо (табл. 2). За весь период наблюдения снижение относительного риска наступления событий первичной конечной точки, рассчитанное на основании кумулятивной частоты, составило 15% (ОР 0,85; 95%ДИ 0,78-0,93; $p=0,0003$; рис. 2). Анализ отдельных компонентов первичной конечной точки (табл. 2) выявил значимое снижение частоты нефатального ИМ до 6,6% после лечения алирокумабом по сравнению с 7,6% на фоне плацебо (ОР 0,86; 95%ДИ 0,77-0,96), ишемического инсульта – до 1,2% по сравнению с 1,6% на фоне плацебо (ОР 0,73; 95%ДИ 0,57-0,93) и нестабильной стенокардии – до 0,4% по сравнению с 0,6%, соответственно (ОР 0,61; 95%ДИ 0,41-0,92).

Анализ вторичных конечных точек эффективности представлен в табл. 3. Частота наступления смерти от любой причины на фоне терапии алирокумабом была ниже по сравнению с плацебо и составила 3,5% (рис. 3) в группе алирокумаба и 4,1% в группе плацебо, что соответствует снижению относительного риска на 15% (ОР 0,85; 95%ДИ 0,73-0,98; номинальное значение $p=0,026$) [36]. Не было выявлено

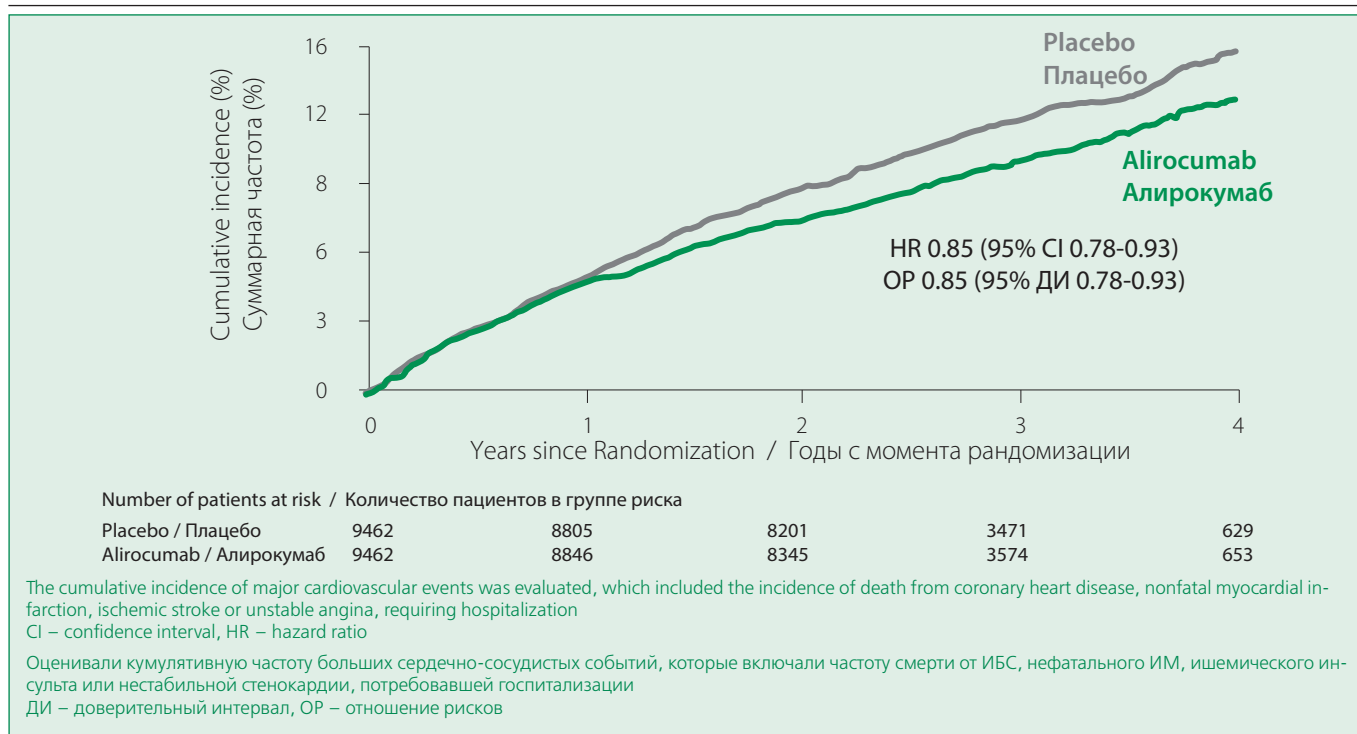


Figure 2. The effect of alirocumab therapy on the incidence of major cardiovascular events in patients after acute coronary syndrome [adapted from 35]

Рисунок 2. Влияние терапии алирокумабом на частоту больших сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших острый коронарный синдром [адаптировано из 35]

достоверных различий между группами по частоте госпитализаций в связи с обострением хронической сердечной недостаточности (ХСН), но на фоне терапии алирокумабом отмечалась более низкая частота коронарной реваскуляризации, вызванной ишемией – 7,7% по сравнению с 8,8%, соответственно (ОР 0,88; 95%ДИ 0,79-0,97; $p=0,009$).

Анализ конечных точек в подгруппах, выделенных в зависимости от исходного уровня ХС ЛПНП, показал, что наиболее выраженный эффект алирокумаба в отношении снижения частоты МАСЕ наблюдался в подгруппе пациентов с ХС ЛПНП ≥ 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) (табл. 4, рис. 4). Частота первичной конечной точки в этой подгруппе на фоне терапии алирокумабом со-

ставляла 11,5%, в то время как на фоне плацебо – 14,9% (ОР 0,76; 95%ДИ 0,65-0,87). Таким образом, у пациентов с исходным ХС ЛПНП ≥ 100 мг/дл наблюдалось снижение относительного риска больших сердечно-сосудистых событий на 24% (снижение абсолютного риска на 3,4%). При анализе данных этой подгруппы было получено значимое снижение относительного риска смерти от ИБС, сердечно-сосудистой смерти и смерти от любой причины в группе алирокумаба по сравнению с плацебо на 28%, 31% и 29%, а снижение абсолютного риска составило 1,0%, 1,3% и 1,7%, соответственно (табл. 5) [35].

Пациенты хорошо переносили длительную терапию алирокумабом. Общая частота нежелательных яв-

Table 2. Analysis of the primary parameters of the effectiveness of alirocumab therapy in patients after acute coronary syndrome

Таблица 2. Анализ первичных параметров эффективности терапии алирокумабом у пациентов, перенесших острый коронарный синдром

Параметр	Алирокумаб (n = 9462)	Плацебо (n = 9462)	ОР (95%ДИ)	p
МАСЕ, n (%)	903 (9,5%)	1052 (11,1)	0,85 (0,78-0,93)	0,0003
Смерть от ИБС, n (%)	205 (2,2%)	222 (2,3)	0,92 (0,76-1,11)	
Нефатальный ИМ, n (%)	626 (6,6)	722 (7,6)	0,86 (0,77-0,96)	
Ишемический инсульт, n (%)	111 (1,2)	152 (1,6)	0,73 (0,57-0,93)	
Нестабильная стенокардия, n (%)	37 (0,4)	60 (0,6)	0,61 (0,41-0,92)	

МАСЕ – смерть от ИБС, нефатальный инфаркт миокарда, ишемический инсульт или нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации (большие сердечно-сосудистые события, major adverse cardiac events); ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал

Table 3. Analysis of the secondary parameters of the effectiveness of alirocumab therapy in patients after acute coronary syndrome

Таблица 3. Анализ вторичных параметров эффективности терапии алирокумабом у пациентов, перенесших острый коронарный синдром

Конечная точка	Алирокумаб (n = 9462)	Плацебо (n = 9462)	ОР (95%ДИ)	p
Основные вторичные конечные точки				
Коронарные события, n (%)	1199 (12,7%)	1349 (14,3)	0,88 (0,81-0,95)	0,001
Большие коронарные события, n (%)	793 (8,4%)	899 (9,5)	0,88 (0,80-0,96)	0,006
Сердечно-сосудистые события, n (%)	1301 (13,7)	1474 (15,6)	0,87 (0,81-0,94)	0,0003
Смерть, ИМ, ишемический инсульт, n (%)	973 (10,3)	1126 (11,9)	0,86 (0,79-0,93)	0,0003
Сердечно-сосудистая смертность, n (%)	240 (2,5)	271 (2,9)	0,88 (0,74-1,05)	0,15
Общая смертность, n (%)	334 (3,5)	392 (4,1)	0,85 (0,73-0,98)	
Другие вторичные конечные точки				
Коронарная реваскуляризация, вызванная ишемией, n (%)	731 (7,7)	828 (8,8)	0,88 (0,79-0,97)	
Госпитализация в связи с ХСН, n (%)	176 (1,9)	179 (1,9)	0,98 (0,79-1,20)	

Коронарные события – смерть от ИБС, нефатальный ИМ, нестабильная стенокардия, требующая госпитализации, процедура коронарной реваскуляризации по причине ишемии; большие коронарные события – смерть от ИБС или нефатальный ИМ; сердечно-сосудистое событие – любое нефатальное коронарное событие, любая сердечно-сосудистая смерть или нефатальный ишемический инсульт; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ХСН – хроническая сердечная недостаточность

лений, зарегистрированных в ходе исследования, составляла 75,8% и 77,1%, а частота серьезных нежелательных явлений – 23,3% и 24,9% в группе алирокумаба и группе плацебо, соответственно. Между группами не было выявлено статистически значимых различий, за исключением частоты развития реакции в месте введения препарата, которая была зарегистри-

рована у 3,8% пациентов после введения алирокумаба и у 2,1% – после введения плацебо ($p < 0,001$). Реакция в месте инъекции (зуд, покраснение или отек) в большинстве случаев носила легкий характер и проходила самопроизвольно, но у 26 пациентов, получавших алирокумаб и у 3 пациентов в группе плацебо привела к преждевременному прекращению лечения.

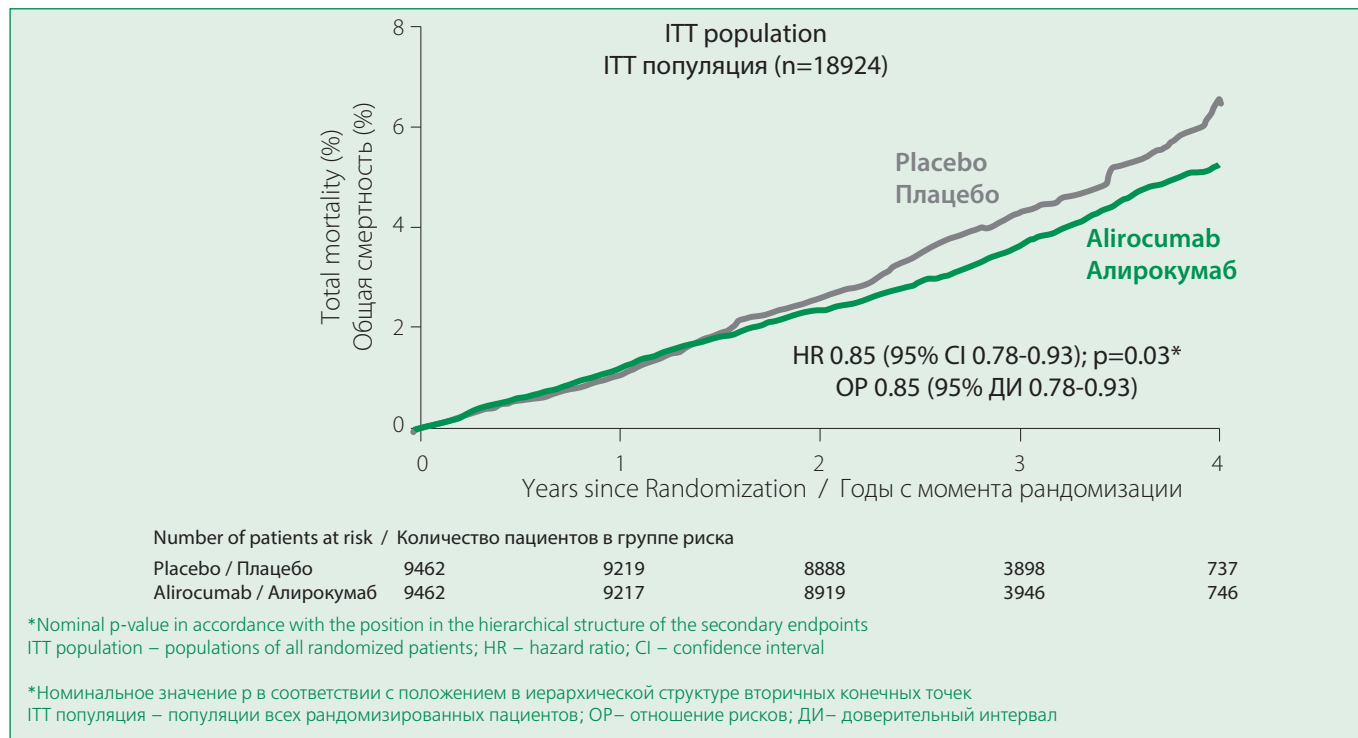


Figure 3. The effect of alirocumab therapy on mortality from any cause in patients after acute coronary syndrome [adapted from 36]

Рисунок 3. Влияние терапии алирокумабом на смертность от любой причины у пациентов, перенесших острый коронарный синдром [адаптировано из 36]

Table 4. Analysis of the primary endpoint depending on the initial level of LDL cholesterol
Таблица 4. Анализ первичной конечной точки в зависимости от исходного уровня ХС ЛПНП

ХС ЛПНП	n	Частота МАСЕ (%)		ОР (95%ДИ)
		Алирокумаб	Плацебо	
<2,1, ммоль/л	7164	8,3	9,5	0,86 (0,74-1,01)
2,1-<2,6, ммоль/л	6128	9,2	9,5	0,96 (0,82-1,14)
≥2,6, ммоль/л	5629	11,5	14,9	0,76 (0,65-0,87)

МАСЕ – смерть от ИБС, нефатальный инфаркт миокарда, ишемический инсульт, или нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал

Table 5. Analysis of the parameters of the efficacy of alirocumab therapy in a subgroup of patients with LDL cholesterol ≥2.6 mmol/l

Таблица 5. Анализ параметров эффективности терапии алирокумабом в подгруппе пациентов с ХС ЛПНП ≥2,6 ммоль/л

Параметр	Алирокумаб (n = 2814)	Плацебо (n = 2815)	Снижение абсолютного риска (%)	ОР (95%ДИ)
МАСЕ, n (%)	324 (11,5)	420 (14,9)	3,4	0,76 (0,65-0,87)
Смерть от ИБС, n (%)	69 (2,5)	96 (3,4)	1,0	0,72 (0,53-0,98)
Сердечно-сосудистая смертность, n (%)	81 (2,9)	117 (4,2)	1,3	0,69 (0,52-0,92)
Общая смертность, n (%)	114 (4,1)	161 (5,7)	1,7	0,71 (0,56-0,90)

МАСЕ – смерть от ИБС, нефатальный инфаркт миокарда, ишемический инсульт или нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации (большие сердечно-сосудистые события, major adverse cardiac events); ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал

Со стороны лабораторных показателей основными отклонениями были повышение АЛТ, АСТ, КФК и общего билирубина, но эти отклонения были зарегистрированы с одинаковой частотой в обеих группах. Положительная реакция на наличие антител к алирокумабу

была зарегистрирована у 0,7% пациентов в группе алирокумаба и у 0,4% пациентов в группе плацебо, нейтрализующие антитела наблюдались у 0,5% и у менее 0,1% пациентов в группе алирокумаба и плацебо, соответственно. Не было обнаружено негатив-

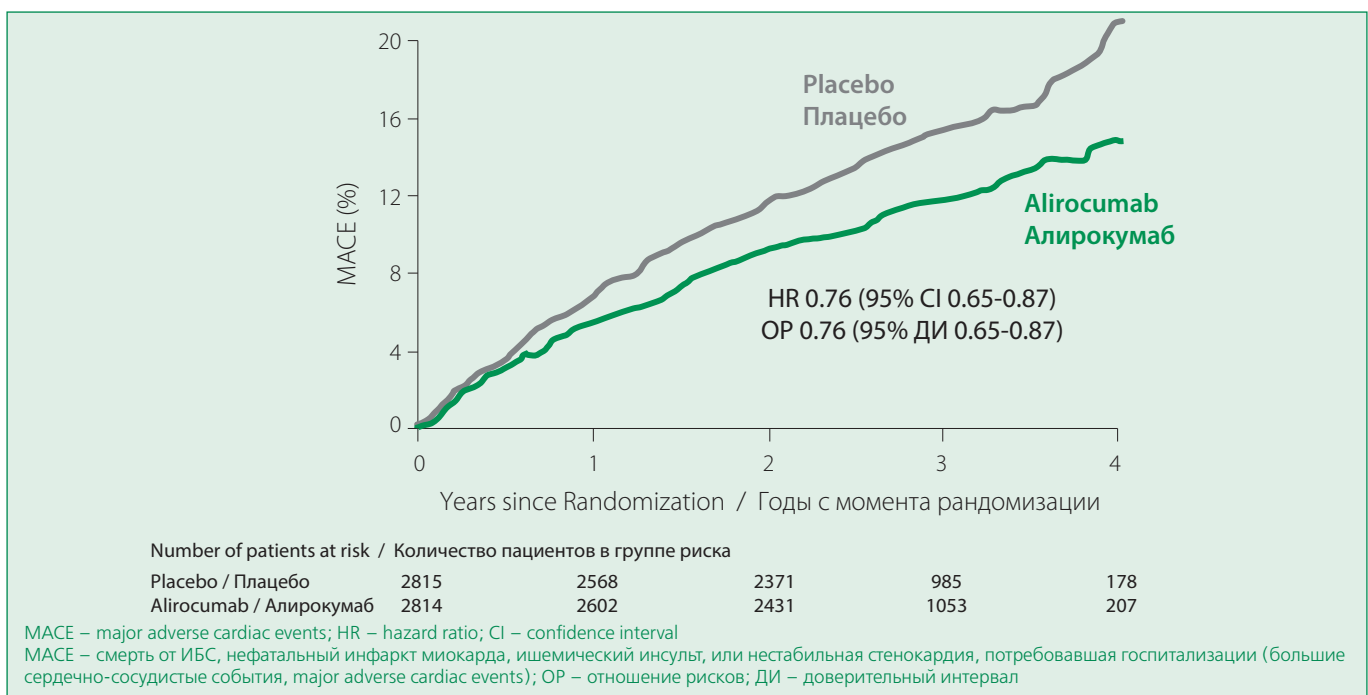


Figure 4. The effect of alirocumab therapy on the incidence of major cardiovascular events in the subgroup of patients with baseline LDL cholesterol ≥100 mg / dl (2.6 mmol/l) [adapted from 35]

Рисунок 4. Влияние терапии алирокумабом на частоту больших сердечно-сосудистых событий в подгруппе пациентов с исходным ХС ЛПНП ≥100 мг/дл (2,6 ммоль/л) [адаптировано из 35]

Table 6. Safe Profile Indicators

Таблица 6. Характеристика профиля безопасности

Параметр	Алирокумаб (n = 9451)	Плацебо (n = 9433)
Нежелательные явления		
Нежелательные явления, n (%)	7165 (75,8)	7282 (77,1)
Серьезные нежелательные явления, n (%)	2202 (23,3)	2350 (24,9)
Нежелательные явления, повлекшие смерть, n (%)	181 (1,9)	222 (2,4)
Нежелательные явления, повлекшие преждевременное прекращение лечения, n (%)	343 (3,6)	324 (3,4)
Реакции в месте введения, n (%)	360 (3,8)	203 (2,1)*
Общие аллергические реакции, n (%)	748 (7,9)	736 (7,8)
Ухудшение течения СД или развитие осложнений у пациентов с СД при включении, n/N (%)	506/2688 (18,8)	583/2747 (21,2)
Впервые возникший СД у пациентов без СД при включении, n/N (%)	648/6763 (9,6)	676/6696 (10,1)
Нейрокогнитивные расстройства, n (%)	143 (1,5)	167 (1,8)
Нарушения со стороны печени, n (%)	500 (5,3)	534 (5,7)
Катаракта, n (%)	120 (1,3)	134 (1,4)
Геморрагический инсульт, n (%)	9 (< 0,1)	16 (0,2)
Отклонения лабораторных показателей		
АЛТ > 3 значений ВГН, n/N (%)	212/9369 (2,3)	228/9341 (2,4)
АСТ > 3 значений ВГН, n/N (%)	160/9367 (1,7)	166/9338 (1,8)
Общий билирубин > 2 значений ВГН, n/N (%)	61/9368 (0,7)	78/9341 (0,8)
КФК > 10 значений ВГН, n/N (%)	46/9369 (0,5)	48/9338 (0,5)
Антитела к алирокумабу, n/N (%)	67/9091 (0,7)	32/9097 (0,4)
Нейтрализация антител к алирокумабу, n/N (%)	43/9091 (0,5)	6/9097 (< 0,1)
*p < 0,001 при сравнении между группами		
СД – сахарный диабет; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; КФК – креатинфосфокиназа; ВГН – верхняя граница нормы		

ного влияния алирокумаба на нейрокогнитивные функции. Ухудшение течения или развитие осложненной сахарного диабета отмечалось у 18,8% пациентов, исходно имеющих сахарный диабет, на фоне лечения алирокумабом и 21,2% – на фоне приема плацебо. Впервые возникший сахарный диабет был диагностирован за время наблюдения у 9,6% и 10,1% пациентов в группе алирокумаба и плацебо, соответственно (табл. 6) [35].

Значение результатов исследования

В данном исследовании была продемонстрирована высокая липидснижающая активность алирокумаба при добавлении к высокоинтенсивной терапии статинами у пациентов с ранее перенесенным ОКС – максимальное снижение ХС ЛПНП наблюдалось через 4 мес после начала лечения и достигало 62,7% по

сравнению с группой плацебо. Через 12 и 48 мес терапии снижение среднего уровня ХС ЛПНП составило 61,0% и 54,7%, соответственно. Постепенное уменьшение амплитуды снижения ХС ЛПНП к 48 мес, вероятно, было связано с влиянием нескольких факторов: преждевременного прекращения лечения частью пациентов, титрованием дозы в сторону уменьшения и заслепленным переводом на терапию плацебо, а также снижением эффекта от терапии статинами [35]. Аналогичная динамика концентрации ХС ЛПНП в группе плацебо, видимо, также обусловлена снижением эффекта статинов. Похожая динамика наблюдалась и в других исследованиях у пациентов с ОКС [37,38]. Появление антител к алирокумабу было выявлено у небольшого числа пациентов, но их влияние на эффективность препарата представляется маловероятным [39].

Выраженное липидснижающее действие алирокумаба у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском ранее уже было доказано в других исследованиях [30,31,32]. В исследовании ODYSSEY LONG TERM после 24 нед терапии алирокумабом 150 мг 1 р/2 нед в дополнение к максимально переносимым дозам статинов уровень ХС ЛПНП снижался на 62% по сравнению с группой плацебо и поддерживался на фоне продления терапии до 78 нед. У 37,1% пациентов в исследовании ODYSSEY LONG TERM отмечалось снижение ХС ЛПНП ниже 0,65 ммоль/л по результатам двух последовательных измерений, что не сопровождалось увеличением частоты нежелательных явлений [30]. Дизайн исследования ODYSSEY OUTCOMES предусматривал снижение дозы алирокумаба со 150 до 75 мг, а также заслепленный перевод пациентов на терапию плацебо, что позволило уменьшить вероятность выхода за нижний предел целевых значений ХС ЛПНП. В ходе исследования примерно 7,7% пациентов в группе алирокумаба были переведены на плацебо по результатам двух последовательных значений ХС ЛПНП менее 0,39 ммоль/л.

Даже в условиях рандомизированных клинических исследований на фоне применения высоких доз статинов и комбинации статина с эзетимибом наряду с другой оптимальной терапией, влияющей на прогноз, у пациентов после ОКС сохраняется высокий остаточный риск сердечно-сосудистых событий. В исследовании PROVE IT у пациентов, перенесших ОКС и получающих высокоинтенсивную терапию аторвастатином в дозе 80 мг, кумулятивная частота больших сердечно-сосудистых событий за 2 года составила 22,4% [40], а по итогам семилетнего наблюдения в исследовании IMPROVE IT на фоне терапии симвастатином в суточной дозе 40 мг и эзетимибом в дозе 10 мг достигала 32,7% [37].

Результаты исследования ODYSSEY OUTCOMES показали, что у пациентов с недавно перенесенным ОКС, не достигших целевых значений ХС ЛПНП на фоне высокоинтенсивной терапии статинами, терапия алирокумабом снижала риск больших сердечно-сосудистых событий, таких как смерть от ИБС, нефатальный ИМ, ишемический инсульт или нестабильная стенокардия, требующая госпитализации, а также ассоциировалась с меньшим индивидуальным риском инфаркта миокарда, ишемического инсульта и общей смертности. Особенно выражено преимущество алирокумаба было у пациентов, имеющих исходный уровень ХС ЛПНП более 2,6 ммоль/л, в этой группе наблюдалось снижение относительного риска больших сердечно-сосудистых событий на 24% (снижение абсолютного риска 3,4%), а риска смерти от любой причины – на 29% (снижение абсолютного риска 1,7%) по сравнению с группой плацебо. Эти данные согласуются с недавно опубликованным мета-анализом 34 клинических исследований, в которых пациенты получали липидснижающую терапию, и по результатам которого у пациентов с исходным уровнем ХС ЛПНП выше 2,6 ммоль/л интенсивное снижение концентрации ХС ЛПНП ассоциировалось со снижением общей и сердечно-сосудистой смертности, а у пациентов с более низкими исходными значениями ХС ЛПНП такой зависимости получено не было [41].

Результаты исследований двух других представителей группы ингибиторов PCSK9 – эволокумаба и бокоцизумаба также указывают на преимущества данной группы препаратов в отношении улучшения прогноза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и высокими значениями ХС ЛПНП. В исследовании FOURIER у пациентов со стабильными атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями было продемонстрировано снижение кумулятивного риска крупных сердечно-сосудистых событий на фоне 36 мес терапии эволокумабом в дополнение к статинам [42]. Как и в ODYSSEY OUTCOMES, в исследовании SPIRE ингибирование PCSK9 приводило к более выраженному снижению риска у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и исходными значениями ХС ЛПНП выше 2,6 ммоль/л [43]. Особенностью исследования ODYSSEY OUTCOMES было включение однородной популяции пациентов – пациентов после перенесенного ОКС, более длительное наблюдение и заслепленная коррекция дозы препарата с целью достижения и поддержания строго определенного целевого значения ХС ЛПНП.

Особого внимания заслуживают результаты ODYSSEY OUTCOMES в отношении общей смертности. В отличие от исследований с другими препаратами, не относящимися к классу статинов, терапия алирокумабом была ассоциирована со снижением риска смерти от

любой причины. При проведении дополнительного анализа было установлено, что эффект алирокумаба в отношении общей смертности был наиболее выражен в подгруппе пациентов, которые наблюдались в исследовании 3 и более года ($n=8242$). В этой подгруппе относительный риск смерти от любой причины на фоне терапии алирокумабом был ниже на 22% по сравнению плацебо (ОР 0,78; 95%ДИ 0,65-0,94; номинальное $p=0,01$), для сравнения в общей популяции снижение относительного риска этого показателя составило 15% (номинальное $p=0,03$). Специальный статистический анализ выявил сильную ассоциацию между нефатальными сердечно-сосудистыми событиями и риском смерти от не сердечно-сосудистых причин ($p=0,0001$). В связи с этим можно предположить, что благоприятный эффект алирокумаба в отношении общей смертности помимо снижения сердечно-сосудистой смертности был опосредован снижением частоты нефатальных сердечно-сосудистых событий. Таким образом, пациенты с меньшим количеством сердечно-сосудистых событий имеют меньший риск умереть от не сердечно-сосудистых причин [36].

Полученные в исследовании ODYSSEY OUTCOMES результаты имеют важное значение для клинической практики, подтверждая эффект дополнительного снижения ХС ЛПНП у пациентов с недавним ОКС в отношении снижения риска повторных ишемических сердечно-сосудистых событий и общей смертности. На основании анализа в подгруппах наибольшие преимущества от терапии ингибитором PCSK9 у пациентов после ОКС можно ожидать у пациентов, имеющих исходно очень высокие уровни ХС ЛПНП ($\geq 2,6$ ммоль/л), несмотря на лечение высокими или максимально переносимыми дозами статинов. Как показали недавние исследования, доля таких пациентов среди лиц, перенесших ОКС, может быть достаточно высокой, а возможности другой нестатиновой терапии в снижении ХС ЛПНП и улучшении прогноза в этой группе ограничены [15, 16, 37]. Таким образом, продолжающееся в настоящее время внедрение в клиническую практику ингибиторов PCSK9 позволит более эффективно добиваться целей липидснижающей терапии у сложной категории пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска, лечение которых максимально переносимыми дозами статинов не дает необходимого эффекта.

Заключение

Терапия ингибитором PCSK9 алирокумабом у пациентов, перенесших ОКС и не достигающих контроля атерогенных липопротеинов на фоне максимально переносимых доз статинов, сопровождается снижением риска повторных ишемических сердечно-сосудистых событий и ассоциирована со снижением смерти от

любых причин. Наибольший эффект препарата в отношении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности наблюдался в подгруппе пациентов с исходно более высокими уровнями ХС ЛПНП ($\geq 2,6$ ммоль/л), сохраняющимися на фоне терапии статинами в максимально переносимых дозах, что может иметь значение для максимальной реализации потенциала ингибиторов PCSK9 в клинической практике.

References / Литература

1. Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I., et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-72. doi:10.1093/eurheartj/ehx144.
2. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37(39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272
3. Jernberg T., Hasvold P., Henriksson M., et al. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide realworld data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J*. 2015;36(19):1163-70. doi:10.1093/eurheartj/ehu505.
4. Abu-Assi E., López-López A., González-Salvado V., et al. The risk of cardiovascular events after an acute coronary event remains high, especially during the first year, despite revascularization. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(1):11-18. doi:10.1016/j.rec.2015.06.015.
5. Stone G.W., Maehara A., Lansky A.J., et al. A Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364(3):226-235. doi:10.1056/NEJMoa1002358.
6. Maron D.J., Spertus J.A., Mancini G.B., et al. Impact of an initial strategy of medical therapy without percutaneous coronary intervention in high-risk patients from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial. *Am J Cardiol*. 2009;104(8):1055-62. doi:10.1016/j.amjcard.2009.05.056.
7. Jellinger P.S., Handelsman Y., Rosenblit P.D., et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract*. 2017;23(Suppl 2):1-87. doi:10.4158/EP171764.APPGL.
8. Ezhov M.V., Sergienko I.V., Aronov D.M., et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. *Атеросклероз и Дислипидемии*. 2017;3:5-22. (In Russ.) [Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Атеросклероз и Дислипидемии*. 2017;3:5-22].
9. Zhao S., Wang Y., Mu Y., et al. Prevalence of dyslipidaemia in patients treated with lipid-lowering agents in China: results of the DYSlipidemia International Study (DYSIS). *Atherosclerosis*. 2014;235(2):463-9. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.916
10. Reiner Z., De Backer G., Fras Z., et al. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries - findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis*. 2016;246:243-50. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.018.
11. Kotseva K. on behalf of EUROASPIRE investigators. Implementation of cardiovascular disease prevention in daily practice – Insights from EUROASPIRE V. Reaching lipid targets in coronary patients - Temporal trends and state of the art. Presented at ESC 2018, Munich. [cited by Nov 11, 2018]. Available from: <https://esc365.escardio.org/Congress/ESC-Congress-2018/Implementation-of-cardiovascular-disease-prevention-in-daily-practice-Insig/174542-reaching-lipid-targets-in-coronary-patients-temporal-trends-and-state-of-the-art#slide>.
12. Gitt A.K., Drexel H., Feely J., et al. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients and predictors of LDL-cholesterol goal achievement in clinical practice in Europe and Canada. *Eur J Prevent Cardiol*. 2012;19:221-30. doi:10.1177/1741826711400545.
13. Nanchen D., Gencer B., Auer R., et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2015;36(36):2438-45. doi:10.1093/eurheartj/ehv289.
14. Benn M., Watts G.F., Tybjaerg-Hansen A., et al. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3956-64.
15. Ezhov M.V., Lazareva N.V., Sagajdak O. V. et al. The frequency of lipid metabolism disorders and the use of statins in acute coronary syndrome (according to the Federal Register of Acute Coronary Syndrome). *Атеросклероз и Дислипидемии*. 2018;1:47-57. (In Russ.) [Ежов М.В., Лазарева Н.В., Сагайдак О. В. и др. Частота нарушений липидного обмена и применение статинов при остром коронарном синдроме (по данным Федерального Регистра острого коронарного синдрома). *Атеросклероз и Дислипидемии*. 2018;1:47-57].
16. Rallidis L.S., Triantafyllis A.S., Tsirebolos G., et al. Prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia and its impact on long-term prognosis in patients with very early ST-segment elevation myocardial infarction in the era of statins. *Atherosclerosis*. 2016;249:17-21. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.023.
17. Zhang H., Plutzky J., Skentzos S., et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2013;158:526-34. doi:10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00004.
18. Ganga H.V., Slim H.B., Thompson P.D. A systematic review of statin-induced muscle problems in clinical trials. *Am Heart J*. 2014;168:6-15. doi:10.1016/j.ahj.2014.03.019.
19. Cohen J.D., Brinton E.A., Ito M.K., et al. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): An internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol*. 2012;6(3):208-15. doi:10.1016/j.jacl.2012.03.003.
20. Serban M.C., Colantonio L.D., Manthripragada A.D., et al. Statin Intolerance and Risk of Coronary Heart Events and All-Cause Mortality Following Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11):1386-95. doi:10.1016/j.jacc.2016.12.036.
21. Instructions for medical use of drug Prauent, solution for subcutaneous injection, 75 or 150 mg / ml, RU NO. LP-004078 (Sanofi-Aventis Group, France). [cited by Nov 10, 2018]. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=72fb3609-34cf-40e6-b158-50d388a4d0d8&t=. (In Russ.) [Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Пруаунт, раствор для подкожного введения, 75 или 150 мг/мл, РУ № ЛП-004078 (АО «Санofi-Авентис груп», Франция). [цитировано 10.11.2018]. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=72fb3609-34cf-40e6-b158-50d388a4d0d8&t=].
22. McKenney J.M., Koren M.J., Kereiakes D.J., et al. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proproteinconvertasesubtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(25):2344-53. doi:10.1016/j.jacc.2012.03.007.
23. 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(9836):29-36. doi:10.1016/S0140-6736(12)60771-5.
24. Roth E.M., Taskinen M.R., Ginsberg H.N., et al. Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: results of a 24 week, double-blind, randomized phase 3 trial. *Int J Cardiol*. 2014;176(1):55-61. doi:10.1016/j.ijcard.2014.06.049.
25. Moriarty P.M., Thompson P.D., Cannon C.P., et al. Efficacy and safety of alirocumab versus ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: the ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol*. 2015;9(6):758-69. doi:10.1016/j.jacl.2015.08.006.
26. Stroes E., Guyton J.R., Farnier M., et al. for the ODYSSEY CHOICE II investigators. Efficacy and safety of alirocumab 150 mg every 4 weeks in patients with hypercholesterolemia not on statin therapy: the ODYSSEY CHOICE II study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(9):e003421. doi:10.1161/JAHA.116.003421.
27. Teramoto T., Kobayashi M., Uno K., et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Japanese Subjects (Phase 1 and 2 Studies). *Am J Cardiol*. 2016;118(1):56-63. doi:10.1016/j.amjcard.2016.04.011.
28. Kastelein J.J., Ginsberg H.N., Langset G., et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2015;36(43):2996-3003. doi:10.1093/eurheartj/ehv370.
29. Ginsberg H.N., Rader D.J., Raal F.J., et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with severe heterozygous familial hypercholesterolemia. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016;30(5):473-83. doi:10.1007/s10557-016-6685-y.
30. 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;372:1489-99. doi:10.1056/NEJMoa1501031.
31. Kereiakes D.J., Robinson J.G., Cannon C.P., et al. Efficacy and safety of the proproteinconvertasesubtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: the ODYSSEY COMBO I study. *Am Heart J*. 2015;169(6):906-915.e13. doi:10.1016/j.ahj.2015.03.004.
32. Cannon C.P., Cariou B., Blom D., et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2015;36(19):1186-94. doi:10.1093/eurheartj/ehv028.
33. Bays H., Gaudet D., Weiss R., et al. Alirocumab as add-on to atorvastatin versus other lipid treatment strategies: ODYSSEY OPTIONS I randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8):3140-8. doi:10.1210/jc.2015-1520.
34. Farnier M., Jones P., Severance R., et al. Efficacy and safety of adding alirocumab to rosuvastatin versus adding ezetimibe or doubling the rosuvastatin dose in high cardiovascular-risk patients: the ODYSSEY OPTIONS II randomized trial. *Atherosclerosis*. 2016;244:138-46. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.11.010.

35. Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M., et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2097-107. doi:10.1056/NEJMoa1801174.
36. Schwartz G.G. Szarek M.M., Bhatt D.L., et al. Alirocumab Reduces Risk of Death after Acute Coronary Syndrome in Patients with Persistently Elevated Atherogenic Lipoproteins on Intensive Statin Treatment. Presentation at American Heart Association Scientific Session (November 11, 2018), Chicago (Illinois), USA. [cited by Nov 10, 2018]. Available from: <http://abstractsonline.com/pp8/#!/4682/presentation/59973>.
37. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P., et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372(25):2387-97. doi:10.1056/NEJMoa1410489.
38. Schwartz G.G., Olsson A.G., Abt M., et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367:2089-99. doi:10.1056/NEJMoa1206797.
39. Roth EM, Goldberg AC, Catapano AL, et al. Antidrug antibodies in patients treated with alirocumab. *N Engl J Med.* 2017;376:1589-90.
40. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H., et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2004;350(15):1495-504. doi:10.1056/NEJMoa040583.
41. Navarese E.P., Robinson J.G., Kowalewski M., et al. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2018;319:1566-79. doi:10.1001/jama.2018.2525.
42. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713-22. doi:10.1056/NEJMoa1615664.
43. Ridker P.M., Revkin J., Amarenco P., et al. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2017;376:1527-39. doi:10.1056/NEJMoa1701488.

About the Author:

Yuri A. Karpov – MD, PhD, Professor, Head of Department of Angiology, National Medical Research Centre of Cardiology

Сведения об авторе:

Карпов Юрий Александрович – д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, НМИЦ кардиологии