



Инновационные технологии в терапии атеросклероза – новые возможности для пациентов высокого сердечно-сосудистого риска

Темой симпозиума, организованного при поддержке компании «Амджен» (Москва, 23 сентября 2015 г.), стал принципиально новый подход к лечению больных с нарушениями липидного обмена, основанный на использовании инновационного класса препаратов – ингибиторов белка PCSK9. Внедрение данного подхода в клиническую практику может существенно снизить уровни липидов и риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с семейной гиперхолестеринемией, непереносимостью статинов и высоким риском сердечно-сосудистых событий.



Д.м.н.
А.В. Сусеков

В начале своего выступления ведущий научный сотрудник отдела атеросклероза Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса (РКНПК) Минздрава России, д.м.н. Андрей Владимирович СУСЕКОВ обозначил ключевые вехи в липидной теории атеросклероза. Он особо отметил значимость трех из них: открытие в 1976 г. мевастатина, в 2003 г. – мутации белка PCSK9 как причину развития семей-

Пациенты высокого сердечно-сосудистого риска: когда статинов недостаточно?

ной гиперхолестеринемии (СГХС) и появление в 2013 г. трех новых классов гиполипидемических препаратов – ингибиторов PCSK9, антисмысловых олигонуклеотидов и ингибиторов МТР.

По словам А.В. Сусекова, статины относятся к основному классу лекарственных средств, применяемых для лечения больных атеросклерозом. Согласно метаанализу исследований, в которых участвовали около 170 000 пациентов, монотерапия статинами четко ассоциировалась со снижением любых сердечно-сосудистых и коронарных событий, а также с любой коронарной реваскуляризацией¹. На фоне терапии статинами снижается уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и общего ХС. Между тем у ряда пациентов актуальной остается проблема резидуального сердечно-сосудистого риска, связанного с концентрацией ХС ЛПНП.

Анализ данных 14 исследований, включавших более 38 000 пациентов, показал, что резидуальный риск при терапии статинами достаточно высок. Речь идет о пациентах с ишемической болезнью сердца (ИБС) и пациентах с высоким сердечно-сосудистым риском².

Рекомендаций по ведению больных очень высокого сердечно-сосудистого риска с обозначенными целевыми уровнями липидов достаточно много. Российские практикующие врачи наиболее приемлемыми считают рекомендации, ориентированные на целевой уровень ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л либо на уровень ХС неЛПВП < 2,6 ммоль/л.

Приходится констатировать, что на фоне применения статинов многие пациенты высокого сердечно-сосудистого риска не достигают целевых значений. В США в 2008 г. только 77% таких больных достигли уровня ХС ЛПНП < 100 мг/дл (2,5 ммоль/л) и 24% –

¹ Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C., Blackwell L., Emberson J. et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials // Lancet. 2010. Vol. 376. № 9753. P. 1670–1681.

² Boekholdt S.M., Hovingh G.K., Mora S. et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials // J. Am. Coll. Cardiol. 2014. Vol. 64. № 5. P. 485–494.

Сателлитный симпозиум компании «Амджен»

уровня ХС ЛПНП < 70 мг/дл (1,8 ммоль/л)³. В нашей стране эти показатели еще ниже.

Согласно результатам отечественного многоцентрового наблюдательного кросс-секционного исследования 2013 г., из 630 пациентов с ИБС, получавших в течение трех месяцев средние дозы статинов, только 12% достигли целевого уровня ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л.

В целом статины являются безопасным классом препаратов. Вместе с тем в ходе наблюдательных исследований периодически регистрируются статин-ассоциированные мышечные симптомы в виде миопатии – около 9,4% пациентов. В ряде случаев этот показатель достигает 7–29%⁴. Возможно, именно этим объясняется ограниченное применение статинов в высоких дозах. Например, в западных странах аторва-

статин в дозе 80 мг назначают в 3% случаев. В нашей стране этот показатель менее 1%.

Как показывают данные исследования, применение аторвастатина «статин-наивным» пациентам с ХС ЛПНП 2,0 ммоль/л в дозах 40 и 80 мг в равной степени снижает риск сердечно-сосудистых событий на 1,8%⁵. Достижение целевых значений ХС ЛПНП – задача нелегкая. И чем выше исходные уровни, тем труднее достичь целевых значений. Между тем для российской клинической практики в большей степени характерно назначение статинов пациентам высокого сердечно-сосудистого риска в умеренных дозах.

Так, в одном из исследований статины в дозах 5 и 10 мг назначали больным очень высокого риска в 42% случаев⁶. «Терапии высокими дозами статинов в России пока

не существует», – констатировал А.В. Сусеков.

Говоря о новых терапевтических подходах, А.В. Сусеков отметил, что одно из перспективных направлений в достижении контроля уровня ХС ЛПНП связано с ингибированием взаимодействия белка PCSK9 с рецептором ЛПНП с помощью моноклонального антитела (мАТ). Когда белок PCSK9 связывается с рецепторами ЛПНП, он ускоряет разрушение рецепторов, что приводит к повышению уровня ХС ЛПНП в плазме крови. Ингибирование взаимодействия белка PCSK9 с рецептором ЛПНП с помощью мАТ потенциально способно снижать уровень ЛПНП в плазме крови. По мнению докладчика, в перспективе ингибиторы PCSK9 могут применяться, например, в лечении пациентов с СГХС и непереносимостью статинов.

Нерешенные вопросы наследственных нарушений липидного обмена: взгляд пациента

По данным председателя Всероссийского общества орфанных заболеваний, профессора кафедры генетики Российской медицинской академии последипломного образования, д.м.н. Екатерины Юрьевны ЗАХАРОВОЙ, СГХС относится к наиболее распространенным наследственным заболеваниям в мире и в то же время остается в значительной мере недоагностируемой.

Почему пациентов с наследственными формами нарушения липидного обмена выявляют поздно или не выявляют совсем? Причин несколько:

- поздняя обращаемость больных за медицинской помощью (многие пациенты до появления острых нарушений со стороны

сердечно-сосудистой системы не обследуются, не измеряют уровень ХС и другие параметры липидного обмена);

- недостаточное внимание к вопросам наследственности, генетической предрасположенности;
- невыявление «неклассических» форм гиперхолестеринемии с помощью рутинного биохимического обследования (как правило, при стандартном биохимическом анализе определяют исключительно уровень ХС, что позволяет обнаружить лишь тяжелые гомозиготные формы СГХС, при которых уровень ХС > 7,5 ммоль/л). СГХС – гетерогенное наследственное заболевание, обусловленное различными мутациями генов.



Д.м.н.
Е.Ю. Захарова

Именно этим объясняется отсутствие простого генетического теста, который позволил бы установить причину заболевания. Сегодня генетическая диагностика СГХС не всегда доступна, поскольку проводится в единичных лабораториях страны, не включена в программу обязательного медицинского стра-

³ Jones P.H., Nair R., Thakker K.M. Prevalence of dyslipidemia and lipid goal attainment in statin-treated subjects from 3 data sources: a retrospective analysis // J. Am. Heart. Assoc. 2012. Vol. 1. № 6. P. e001800.

⁴ Stroes E.S., Thompson P.D., Corsini A. et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management // <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/early/2015/02/18/eurheartj.ehv043.full.pdf>

⁵ Sniderman A., Thanassoulis G., Couture P. et al. Is lower and lower better and better? A re-evaluation of the evidence from the Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration meta-analysis for low-density lipoprotein lowering // J. Clin. Lipidol. 2012. Vol. 6. № 4. P. 303–309.

⁶ Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П. и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. Т. 11. № 4. С. 70–78.



хования и является дорогостоящей. Отсутствие лечения чревато тяжелыми последствиями. Доказано, что у больных СГХС, не получающих лечение, риск ИБС в 13 раз выше, чем в общей популяции. Правда, и лечение не всегда бывает адекватным. «Как показывает мой собственный опыт, применение статинов не позволяет снизить уровень ХС ЛПНП до рекомендуемых значений. К тому же прием этих препаратов сопровождается осложнениями в виде мышечных болей, что препятствует повышению дозы», – пояснила Е.Ю. Захарова.

Недостаток информации о болезни, методах ее лечения и диагностике, отсутствие утвержденных стандартов по оказанию медицинской помощи пациентам с СГХС негативно сказываются на качестве их жизни. В заключение Е.Ю. Захарова перечислила меры, принятие которых будет способствовать решению проблемы:

- информационные акции в СМИ;
- создание стандартов по оказанию медицинской помощи больным СГХС;
- формирование липидных центров и регистра больных СГХС;

- расширение количества лабораторий с ДНК-диагностикой и включение ДНК-диагностики СГХС в перечень обязательного медицинского страхования;
- проведение диспансерного наблюдения пациентов с гиперхолестеринемией и другими нарушениями липидного обмена;
- назначение препаратов по торговому наименованию;
- включение гомозиготной формы СГХС в программу высокочувствительных нозологий или в перечень редких заболеваний, утверждаемый Правительством РФ.



К.м.н.
Н.М. Ахмеджанов

По словам ведущего научного сотрудника отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Минздрава России, к.м.н. Надира Мигдатовича АХМЕДЖАНОВА, рецепторы ЛПНП печени играют ключевую роль в регулировании уровня ХС ЛПНП. Рецепторы ЛПНП, расположенные на гепатоците, удаляют ХС ЛПНП из плазмы крови путем связывания частиц, содержащих ХС ЛПНП. Образовавшийся комплекс направляется в лизосому клетки, где

Моноклональные антитела к PCSK9, или Как спасти рецептор ЛПНП от разрушения

происходит разрушение ЛПНП-частиц. После этого рецепторы ХС ЛПНП возвращаются на поверхность гепатоцита, где захватывают новые частицы ХС ЛПНП (рис. 1)⁷. Согласно результатам исследования, белок PCSK9 снижает экспрессию рецепторов ЛПНП на клеточной поверхности за счет их разрушения в лизосомах (рис. 2)⁸. Генетические варианты PCSK9 свидетельствуют о его роли в регулировании уровня ХС ЛПНП: повышенная активность PCSK9 способствует уменьшению количества рецепторов ЛПНП, пониженная – увеличению их количества. Мутации, приводящие к снижению активности PCSK9, ассоциируются с низким уровнем ХС ЛПНП и низким риском развития ИБС⁹. Интересно, что на фоне приема статинов повышается образование как новых рецепторов ЛПНП, так и PCSK9, что неминуемо будет способствовать разрушению части вновь синтезированных рецепторов¹⁰. В результате при кратном уве-

личении дозы статинов отмечается лишь незначительное дополнительное снижение ХС ЛПНП (рис. 3), что обуславливает недостаточный холестеринснижающий эффект статинов у пациентов с высокой гиперлипидемией. Поэтому необходимы новые терапевтические подходы, одним из которых может быть нарушение взаимодействия между рецепторами ЛПНП и PCSK9¹¹. Для этого предлагается использовать моноклональные антитела (мАТ), которые за счет блокирования PCSK9 предотвращали бы дальнейшее разрушение рецепторов ЛПНП (рис. 4). Моноклональные антитела, известные также как иммуноглобулины, вырабатываются из одного клона В-клеток и способны распознавать только один эпитоп на антигене. Именно мАТ обычно используются в терапевтических целях. Биораспределение антител после введения зависит от структуры ткани и эндотелия капилляров. К другим факторам, влияющим на распределение и фармакокине-

⁷ Brown M.S., Goldstein J.L. Receptor-mediated endocytosis: insights from the lipoprotein receptor system // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1979. Vol. 76. № 7. P. 3330–3337.

⁸ Qian Y.W., Schmidt R.J., Zhang Y. et al. Secreted PCSK9 downregulates low density lipoprotein receptor through receptor-mediated endocytosis // J. Lipid. Res. 2007. Vol. 48. № 7. P. 1488–1498.

⁹ Cohen J.C., Boerwinkle E., Mosley T.H.Jr., Hobbs H.H. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 354. № 12. P. 1264–1272.

¹⁰ Goldstein J.L., Brown M.S. The LDL receptor // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2009. Vol. 29. № 4. P. 431–438.

¹¹ Chan J.C., Piper D.E., Cao Q. et al. A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2009. Vol. 106. № 24. P. 9820–9825.

Сателлитный симпозиум компании «Амджен»

тику МАТ, относятся заряд, размер, сродство к неонатальному Fc-рецептору и антигену, подкласс IgG, степень и тип гликозилирования, способ и место введения. Особенность механизма их элиминации – это клиренс через ретикулоэндотелиальную систему, что во многом объясняет безопасность данного подхода к лечению.

Терапевтическая ценность МАТ обусловлена высокой специфичностью и высокоаффинным связыванием с антигенами. Кроме того, МАТ отличаются от низкомолекулярных лекарственных средств размером (150 кДа), внеклеточной локализацией мишени, метаболизмом (ретикулоэндотелиальная система, мишень-опосредованное распределение), способом введения (подкожно или внутривенно), отсутствием проникновения через гематоэнцефалический барьер¹².

При использовании МАТ, как и других белковых препаратов, могут развиваться реакции гиперчувствительности, инфузионные реакции, реакции в месте инъекции и иммуногенность.

Технология производства МАТ постоянно совершенствуется за счет снижения содержания аминокислотных последовательностей в структуре антитела. Так, в ряду мышинных, химерных, гуманизированных, полностью человеческих МАТ последние обладают самой низкой иммуногенностью.

Создание человеческих МАТ – сложный многоступенчатый процесс. Эффективной системой, позволяющей реализовать производство полностью человеческих МАТ, признается технология компании «Амджен» XenoMouse^{13, 14}. Линии XenoMouse создаются путем введения генов человеческого иммуноглобулина специально выведенным мышам, лишенным функциональных генов мышинного иммуноглобулина. В итоге получают полностью че-

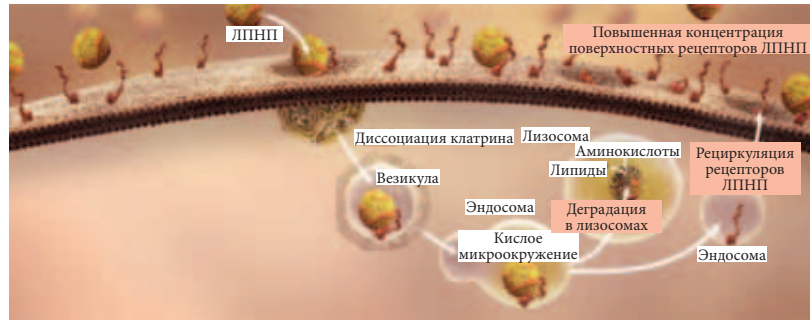


Рис. 1. Рециркуляция рецепторов ЛПНП позволяет эффективно удалять ЛПНП-частицы



Рис. 2. PCSK9 снижает экспрессию рецепторов ЛПНП на клеточной поверхности за счет их разрушения в лизосомах

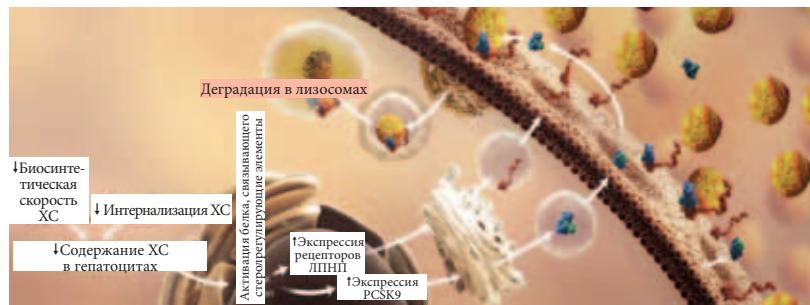


Рис. 3. Экспрессия рецепторов ЛПНП и PCSK9 активируется при снижении уровня внутриклеточного холестерина



Рис. 4. Нарушение взаимодействия между рецепторами ЛПНП и PCSK9 может снизить уровень ХС ЛПНП

¹² Tabrizi M.A., Roskos L.K. Preclinical and clinical safety of monoclonal antibodies // Drug. Discov. Today. 2007. Vol. 12. № 13–14. P. 540–547.

¹³ Yang X.D., Jia X.C., Corvalan J.R. et al. Development of ABX-EGF, a fully human anti-EGF receptor monoclonal antibody, for cancer therapy // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2001. Vol. 38. № 1. P. 17–23.

¹⁴ Jakobovits A., Amado R.G., Yang X. et al. From XenoMouse technology to panitumumab, the first fully human antibody product from transgenic mice // Nat. Biotechnol. 2007. Vol. 25. № 10. P. 1134–1143.



ловеческие антитела без последовательностей мышиноного белка. К наиболее важным свойствам полностью человеческих мАТ относят высокую специфичность к мишеням, низкую иммуногенность, безопасность, альтернативный путь выведения (не через печень и почки).

Завершая выступление, Н.М. Ахмеджанов констатировал:

- связывание PCSK9 с рецепторами ЛПНП вызывает их разрушение, что приводит к повышению уровня ХС ЛПНП в крови;
- ингибирование PCSK9 с помощью мАТ предотвращает разрушение рецепторов ЛПНП;

- терапевтические мАТ успешно применяются в лечении многих тяжелых заболеваний человека;
- для получения безопасных и эффективных мАТ необходимы обширные научные знания и большой практический опыт в разработке и производстве биотехнологических препаратов.



Д.м.н. М.В. Ежов

Ингибирование PCSK9 – эффективная терапия при рефрактерной гиперхолестеринемии

кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК Минздрава России, д.м.н. Марата Владиславовича ЕЖОВА, в эту группу входят больные СГХС, лица с непереносимостью статинов и пациенты с прогрессированием атеросклероза и ИБС на фоне липидснижающей терапии.

Как решить проблему? Специалисты возлагают надежды на новый класс препаратов, ингибирующий белок PCSK9. мАТ, одним из представителей которых является эволокумаб¹⁵, ингибируя взаимодействие белка PCSK9 с рецептором ЛПНП, снижают уровень ХС ЛПНП, что может способствовать замедлению прогрессирования атеросклероза всего сердечно-сосудистого бассейна и уменьшать риск сердечно-сосудистых осложнений.

Изучению эффективности и безопасности препарата эволокумаб в различных популяциях пациентов посвящена программа PROFICIO. Это программа, состоящая из 22 клинических исследований с запланированным участием 35 000 пациентов. М.В. Ежов остановился на нескольких ключевых исследованиях программы PROFICIO.

В двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом многоцентровом исследовании RUTHERFORD оценивали безопасность, переносимость и эффективность эволокумаба в снижении уровня ХС ЛПНП у лиц с гетерозиготной СГХС. В рамках исследования RUTHERFORD-2 сравнивали два режима назначения эволокумаба – в дозе 140 мг один раз в две недели (подкожно) (n = 111) и в дозе 420 мг один раз в месяц (подкожно) (n = 110) с плацебо (подкожно) каждые две недели (n = 55) или ежемесячно (n = 55)¹⁶.

Полученные данные продемонстрировали высокую эффективность двух режимов эволокумаба в отношении снижения уровня ХС ЛПНП (рис. 5).

На протяжении 12 недель эволокумаб демонстрировал стабильный эффект в отношении снижения уровня ХС ЛПНП. В группе эволокумаба 140 мг уровень ХС ЛПНП снизился на 61%, в группе эволокумаба 420 мг – на 63%, в группе эволокумаба 140 мг с плацебо – на 2%, в группе эволокумаба 420 мг с плацебо – на 6%.

Как показывает анализ литературы, определенная часть пациентов, несмотря на применение современных терапевтических подходов, не достигает целевых показателей ХС ЛПНП. По мнению президента Национального общества по изучению атеросклероза, ведущего научного сотрудника отдела атеросклероза Института клинической

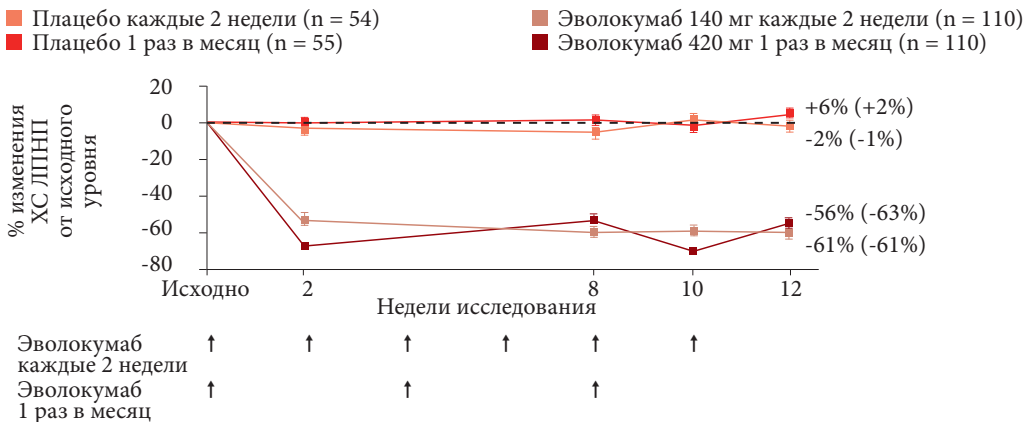


Рис. 5. RUTHERFORD-2: средний процент изменения ХС ЛПНП от исходного уровня

¹⁵ На момент проведения симпозиума препарат не был зарегистрирован в Российской Федерации.

¹⁶ Raal F.J., Stein E.A., Dufour R. et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. 2015. Vol. 385. № 9965. P. 331–340.

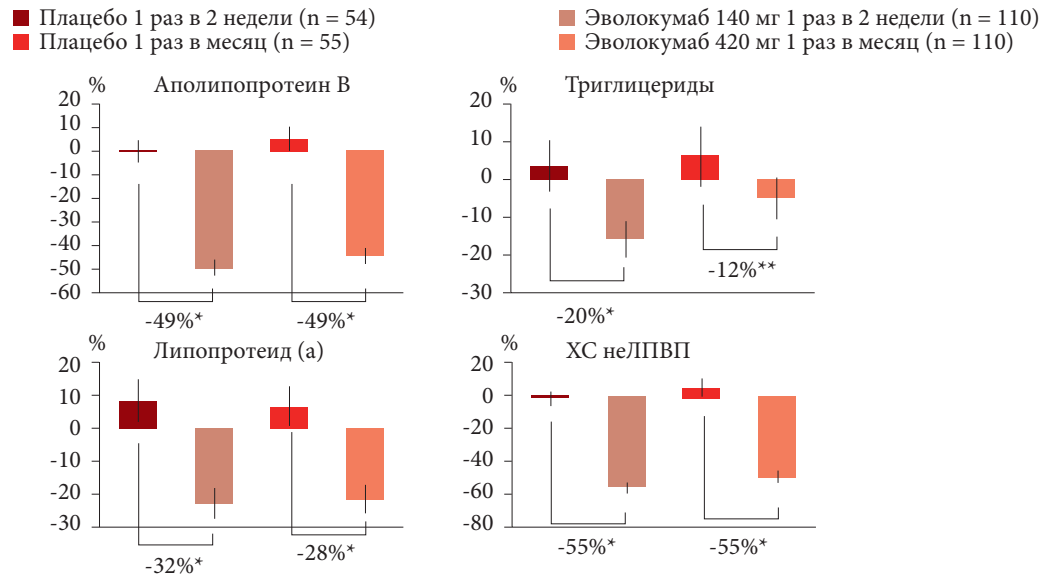
Сателлитный симпозиум компании «Амджен»

кумаба 420 мг – на 56%. В группах плацебо эти показатели составили -2 и +6% соответственно. Кроме того, при назначении эволокумаба снижались другие показатели липидного обмена (рис. 6). Так, уровень апоБелка В – переносчика всех атерогенных липопротеинов снизился на 49%, уровень липопротеида (а) – на 28–32%, триглицеридов (как независимого фактора риска атеросклероза) – на 12–20%, любого ХС, не связанного с ЛПВП, – на 55%.

В двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании GAUSS-2 сравнивали эффективность и безопасность эволокумаба с таковыми эзетимиба у лиц с гиперхолестеринемией и непереносимостью статинов¹⁷. Пациентов (n = 307) разделили на группы эволокумаба 140 мг (подкожно) каждые две недели (n = 103) или 420 мг (подкожно) ежемесячно (n = 102) + плацебо ежедневно внутрь и группы плацебо (подкожно) каждые две недели (n = 51) или плацебо (подкожно) ежемесячно + эзетимиб 10 мг ежедневно внутрь (n = 51). Результаты продемонстрировали лучшую эффективность двух режимов подкожного введения эволокумаба в снижении уровня ХС ЛПНП по сравнению с эзетимибом у лиц с непереносимостью статинов (рис. 7).

К концу 12-й недели лечения в группах эволокумаба отмечалось более значимое снижение ХС ЛПНП (-56 и -53%) по сравнению с группами эзетимиба (-15 и -18% соответственно).

В двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании LAPLACE-2 оценивали влияние на снижение уровня ХС ЛПНП двух режимов подкожного введения эволокумаба – каждые две недели или ежемесячно – с плацебо при их назначении в комби-



* p < 0,0001. ** p < 0,05.

Рис. 6. RUTHERFORD-2: динамика других параметров липидного профиля

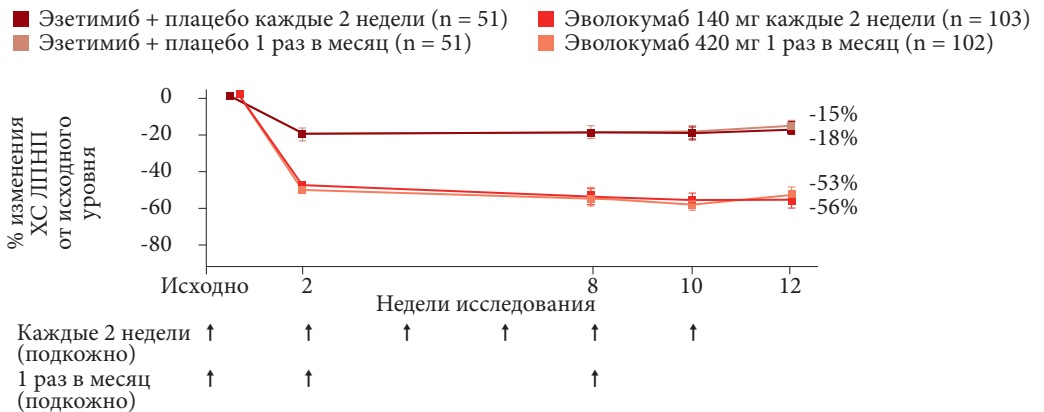


Рис. 7. GAUSS-2: средний процент изменения ХС ЛПНП от исходного уровня

нации со статинами лицам с первичной гиперхолестеринемией¹⁸. Данные исследования показали сопоставимую эффективность двух режимов эволокумаба при их назначении как на фоне интенсивной (аторвастатин 80 мг, розувастатин 40 мг), так и умеренно интенсивной терапии статинами (аторвастатин 10 мг, розувастатин 5 мг, симвастатин 40 мг). Сред-

нее снижение уровня ХС ЛПНП между 10-й и 12-й неделями терапии составило 63–75%.

Как известно, целевых значений ХС ЛПНП на фоне стандартной терапии достигает незначительная часть пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Анализ данных фазы III исследований MENDEL, LAPLACE, RUTHERFORD, GAUSS, входящих

¹⁷ Stroes E., Colquhoun D., Sullivan D. et al. 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. Vol. 63. № 23. P. 2541–2548.

¹⁸ Robinson J.G., Nedergaard B.S., Rogers W.J. et al. 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. Vol. 311. № 18. P. 1870–1882.

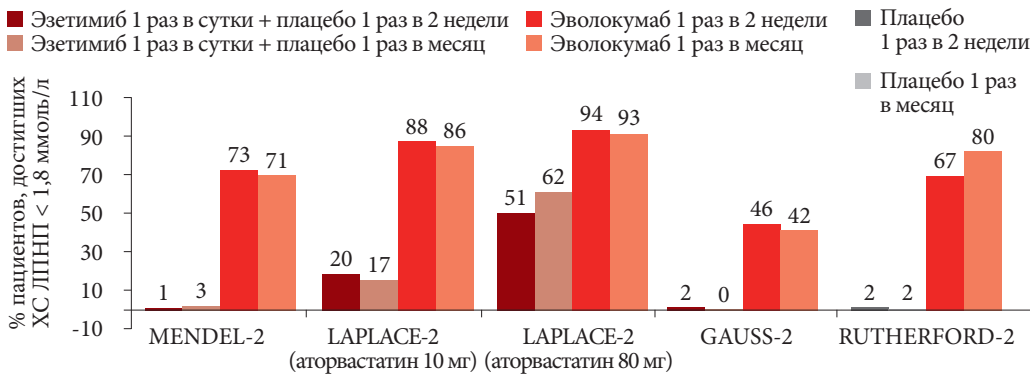


Рис. 8. Достижение ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л в исследованиях эволокумаба фазы III

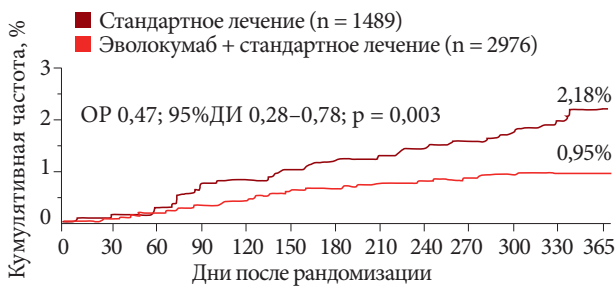


Рис. 9. Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне приема эволокумаба

в программу PROFICIO, продемонстрировал, что до 94% пациентов достигают целевых значений ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л (рис. 8). Оценке отдаленной безопасности, переносимости и эффективности эволокумаба у лиц с гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией было посвящено многоцентровое контролируемое открытое исследование OSLER. В нем участвовали около 74% пациентов, завершивших исходные краткосрочные исследования программы PROFICIO¹⁹. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу эволокумаба и стандартной терапии (n = 2976) и группу только стандартной терапии (n = 1489). Медиана наблюдения составила 11,1 месяца. Анализ динамики уровня ХС ЛПНП показал, что по сравнению со стандартной терапией на фоне применения эволокумаба к 12-й неделе уровень ХС ЛПНП снизился на 61%. Снижение уров-

ня ХС ЛПНП на терапии эволокумабом оставалось стабильным в динамике.

Более того, заранее запланированный дизайном исследования анализ показал, что эволокумаб снижал относительный риск развития основных сердечно-сосудистых осложнений на 53% (рис. 9). Исследование OSLER продемонстрировало хорошую переносимость и безопасность эволокумаба. Частота любых нежелательных явлений в группе эволокумаба и стандартной терапии была сопоставима с таковой в группе стандартного лечения (69,2 и 64,8% соответственно), частота серьезных нежелательных явлений не отличалась в обеих группах (7,5 и 7,5%). Это было подтверждено и данными лабораторных исследований: частота случаев повышения уровней аминотрансфераз или креатинкиназы в обеих терапевтических группах была схожей – 1,0 и 0,6% в группе эволокумаба и 1,2 и 1,0% – в группе стандартной терапии.

На основании этих данных можно сделать следующие выводы:

- эволокумаб по сравнению с плацебо обеспечивает стойкое снижение уровня ХС ЛПНП до 75%, при одновременном использовании эволокумаба и статинов до 94% пациентов достигают целевых значений ХС ЛПНП;
- эволокумаб обеспечивает значимое дополнительное сниже-

ние ХС ЛПНП на фоне любых доз статинов;

- эволокумаб высокоэффективен в снижении уровня ХС ЛПНП у различных категорий больных, в том числе у лиц с наследственным нарушением липидного обмена и непереносимостью статинов;
- дозы эволокумаба 140 мг один раз в две недели и 420 мг один раз в месяц клинически эквивалентны, титрации дозы не требуется;
- эволокумаб положительно влияет на изменение других параметров липидного профиля;
- эволокумаб хорошо переносится во всех исследуемых популяциях, в том числе у пациентов с СГХС и непереносимостью статинов;
- эволокумаб может способствовать снижению частоты развития основных сердечно-сосудистых осложнений.

Заключение

Появление ингибитора PCSK9 эволокумаба открывает принципиально новые возможности лечения больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Результаты исследований, вошедшие в клиническую программу PROFICIO, продемонстрировали высокую эффективность эволокумаба в отношении снижения уровня атерогенных липидов, а также его безопасность. Кроме того, полученные результаты могут говорить о возможном позитивном влиянии эволокумаба на риск развития сердечно-сосудистых событий. В перспективе эволокумаб можно будет назначать больным СГХС, с непереносимостью статинов, пациентам очень высокого сердечно-сосудистого риска, а также лицам с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии. ☺

¹⁹ Sabatine M.S., Giugliano R.P., Wiviott S.D. et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 372. № 16. P. 1500–1509.



AMGEN®

Прогресс биотехнологии
на благо пациентов

Иновационные препараты

Миллионы пролеченных пациентов

Инвестиции в научные исследования и
разработки в 2013 году
составили около 21 %
от общей прибыли

Около 20 000 сотрудников
в более чем 50 странах мира

Более 50 новых молекул
и программ в стадии изучения

Создает новые направления
в медицине для увеличения
продолжительности
и качества жизни пациентов

ООО «Амджен»
123317, Россия, г. Москва,
Пресненская наб., 8, стр. 1
Тел.: +7(495)745-0478
Факс: +7(499)995-1965
www.amgen.com
www.amgen.ru

Реклама

AMG-RUS-AMG-119-2014-April-P