

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ ПРОТИВ ПРОПРОТЕИНОВОЙ КОНВЕРТАЗЫ СУБТИЛИЗИН-КЕКСИНОВОГО ТИПА 9**К.С. Астракова, Ю.И. Рагино, Е.В. Шахтшнейдер, М.И. Воевода***ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины»
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

В обзоре представлены данные современной научной литературы о различных фазах клинических исследований моноклональных антител против пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9). Приведены результаты законченных клинических исследований. Дан обзор клинических исследований, которые завершаются в 2015–2018 гг.

Ключевые слова: пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9, PCSK9, гиперхолестеринемия, семейная гиперхолестеринемия, моноклональные антитела.

Недавно начатые исследования моноклональных антител против пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) явились революцией в лечении семейной и других видов гиперхолестеринемий. Эти препараты, вводимые внутримышечно пациенту каждые 15 или 30 дней, связываются с PCSK9 в крови, уменьшая его концентрацию и повышая внутрипеченочную рециркуляцию рецепторов к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП) и тем самым снижая уровень холестерина ЛПНП (ХС ЛПНП) в крови [1].

Значительный прогресс в изучении моноклональных антител к PCSK9 достигнут после разработки нескольких моноклональных антител крупными фармацевтическими компаниями, включая Sanofi-Regeneron Pharmaceuticals (REGN727 или Алирокумаб) [2], Amgen (AMG145 или Эволокумаб) [3], Pfizer (RN 316 или Бокосизумаб) [4] и Лилли (LY3015014) [5].

Первые два антитела изучены наиболее хорошо в клинических испытаниях и в 2015 г. могут быть утверждены Food and Drug Administration (FDA) в качестве первых агентов, направленных на PCSK9 для снижения уровня холестерина [6, 7].

ЭВОЛОКУМАБ

В 2009 г. окончилось доклиническое исследование моноклонального антитела Эволокумаб. Показано, что однократное внутривенное введение Эволокумаба мышам увеличивает концентрацию печеночного белка рецептора к ЛПНП в два раза и снижает уровень общего холестерина (ОХС) на 36 %. Следует отметить, что данный эффект отсутствовал у мышей, нокаутированных по гену рецептора к ЛПНП [8]. Также в этом испытании выявлено, что однократная внутривенная инъекция Эволокумаба макакам снижает концентрацию ХС ЛПНП в крови на 80 % и поддерживает значительно сниженный уровень ХС ЛПНП в течение последующих 10 дней [8].

Исследование эффективности Эволокумаба в фазе Ia, результаты которого были опубликованы в 2012 г., показало, что однократные подкожные и внутривенные инъекции Эволокумаба дозозависимо уменьшают уровень ХС ЛПНП вплоть до 64 % по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$) у здоровых добровольцев [3]. В фазе Ib исследования с повышением дозы пациенты с гиперхолестеринемией (семейной гиперхолестеринемией (СГ) или не СГ) получали инъек-

Астракова Ксения Сергеевна – аспирант, e-mail: astramedicina@mail.ru

Рагино Юлия Игоревна – д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, e-mail: ragino@mail.ru

Шахтшнейдер Елена Владимировна – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: 2117409@mail.ru

Воевода Михаил Иванович – д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН, директор, e-mail: mvovoda@ya.ru

ции Эволокумаба подкожно дополнительно к терапии статинами (низкими, умеренными или высокими дозами). За 6–8 недель введение Эволокумаба привело к дозозависимому снижению уровня ХС ЛПНП на 75 % в сравнении с плацебо у пациентов, получающих низкие и средние дозы статинов [3]. Аналогичные снижения уровня ХС ЛПНП наблюдались у пациентов с гетерозиготной СГ (65 % снижения по сравнению с плацебо) и у тех, кто получал статины в высоких дозах (63 % снижения по сравнению с плацебо) [3].

В ходе данных испытаний не было сообщений о серьезных нежелательных явлениях (СНЯ). Кроме того, частота возникновения неблагоприятных событий, возникающих во время лечения (TEAEs), была сходной среди пациентов, получавших исследуемый препарат и плацебо. Также не было клинически значимых повышений печеночных трансаминаз или изменения других измеряемых параметров безопасности [3]. Ни один из пациентов не прекратил участие в исследовании из-за нежелательных явлений (НЯ) [3].

Несколько клинических испытаний фазы II подтвердили безопасность и эффективность использования Эволокумаба у пациентов с СГ [9, 10], непереносимостью статинов [11] и гиперхолестеринемией [12–15] для снижения уровня ХС ЛПНП в крови на 41–66 % [16].

В исследовании RUTHERFORD (Reduction of LDL-C With PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder Study, NCT01375751) 168 пациентам с гетерозиготной СГ с уровнем ХС ЛПНП >100 мг/дл, принимающим статины с Эзетимибом или без него, случайным образом назначался Эволокумаб в двух дозах для сравнения с плацебо в течение 12 недель. Добавление Эволокумаба снижало уровень ХС ЛПНП на 43 % в дозе 350 мг каждые 4 недели и на 55 % в дозе 420 мг каждые 4 недели по сравнению с плацебо [10].

В исследовании LAPLACE-TIMI 57 (LDL-C Assessment With PCSK9 monoclonal Antibody Inhibition Combined With Statin therapy, NCT01380730) сравнивали различные дозы Эволокумаба (70, 105 или 140 мг каждые 2 недели или 280, 350 или 420 мг каждые 4 недели) с плацебо у 631 пациента с уровнем ХС ЛПНП > 85 мг/дл, получающих стандартную терапию статинами с Эзетимибом или без него, в течение 12 недель. Эволокумаб, назначаемый каждые 2 недели, показал наибольшее снижение уровня ХС ЛПНП (42–66 %). Целевой уровень ХС ЛПНП (70 мг/дл) был достигнут у 94 % пациентов, получавших Эволокумаб [13].

В исследовании фазы II GAUSS (Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in

Statin Intolerant Subjects, NCT01375764) с участием 160 пациентов, не переносящих статины из-за миалгии, с уровнем ХС ЛПНП >100 мг/дл, у которых использовался Эволокумаб в трех дозировках: 280, 350 или 420 мг каждые 4 недели в монотерапии или с Эзетимибом, наибольшее снижение уровня ХС ЛПНП было установлено в группе Эволокумаб плюс Эзетимиб в 12-недельном наблюдении (63 % снижения уровня ХС ЛПНП на фоне дозы 420 мг по сравнению с 14,8 % с группой Эзетимиба и плацебо) [17].

В исследовании фазы II MENDEL (Monoclonal Antibody Against PCSK9 to Reduce Elevated LDL-C in Subjects Currently Not Receiving Drug Therapy for Easing Lipid Levels, NCT01375777) изучалась эффективность Эволокумаба (70, 105 мг 140 мг каждые 2 недели или 280, 350 или 420 мг каждые 4 недели) у 406 пациентов с гиперхолестеринемией, не получающих статины (уровень ХС ЛПНП от 100–200 мг/дл), в сравнении с Эзетимибом 10 мг 1 раз в день. Максимальное снижение уровня ХС ЛПНП на 51 % было достигнуто на терапии Эволокумабом в дозе 140 мг каждые 2 недели. Эволокумаб, назначенный в дозе 420 мг 1 раз в 4 недели, снижал уровень ХС ЛПНП на 48 % [12].

PROFICIO (the Program to Reduce LDL-C and Cardiovascular Outcomes Following Inhibition of PCSK9 In Different Populations) – большая всеобъемлющая программа клинических испытаний Эволокумаба фазы III, которые опираются на результаты исследований Эволокумаба фазы II. Программа включает в себя 13 исследований с запланированным количеством включенных пациентов более 28000. В ходе III фазы исследования будут оценивать Эволокумаб в режиме раз в две недели и ежемесячно в нескольких популяциях пациентов, в том числе в сочетании со статинами у больных с гиперхолестеринемией (LAPLACE-2), у пациентов с гиперхолестеринемией с непереносимостью статинов (GAUSS-2), в качестве монотерапии в лечении больных с гиперхолестеринемией (MENDEL-2), а также у пациентов, чей повышенный уровень холестерина обусловлен гетерозиготной СГ (RUTHERFORD-2) и гомозиготной СГ (TESLA и TAUSSIG).

GAUSS-2 (Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects -2, NCT01763905) – рандомизированное, плацебо-контролируемое испытание фазы III исследовало безопасность и эффективность монотерапии Эволокумабом у пациентов с непереносимостью статинов по сравнению с пациентами, использующими Эзетимиб. Критерием включения для

участников исследования являлась непереносимость, по меньшей мере, двух статинов (в исследовании GAUSS включены пациенты с непереносимостью, по крайней мере, одного статина). Через три месяца терапии уровни ХС ЛПНП были снижены на 53–56 % в группе Эволокумаба, в то время как в группе Эзетимиба снижение ХС ЛПНП было в диапазоне лишь 37–39 % [18].

MENDEL-2 (Monoclonal Antibody Against PCSK9 to Reduce Elevated LDL-C in Subjects Currently Not Receiving Drug Therapy for Easing Lipid Levels-2, NCT01763827) – рандомизированное, контролируемое испытание фазы III по сравнению монотерапии Эволокумабом (140 мг каждые 2 недели или 420 мг 1 раз в месяц) с Эзетимибом перорально или плацебо у пациентов с гиперхолестеринемией (ХС ЛПНП >100 мг/дл и <190 мг/дл) [19]. Подобно снижениям, найденным в других клинических испытаниях, уровень ХС ЛПНП снизился на 57 % от исходного по сравнению с плацебо и на 40 % по сравнению с Эзетимибом с хорошей переносимостью. В испытании также установлено, что Эволокумаб значительно снижает другие атерогенные липиды и белки в крови, в том числе аполипопротеин В (в среднем снижение на 49 % по сравнению с исходным), липопротеин «а» (Lp(a)) (в среднем снижение на 19,2 % по сравнению с исходным), и холестерин-не липопротеинов высокой плотности (не-ХС ЛПВП) – в среднем снижение на 52 % по сравнению с исходным. Наблюдалось также значительное увеличение уровня ХС ЛПВП [19].

В ходе недавнего рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования TESLA Часть В (Trial Evaluating PCSK9 Antibody in Subjects With LDL Receptor Abnormalities, NCT01588496), в котором принимали участие 17 центров в десяти странах, включая Северную Америку, Европу, Ближний Восток и Южную Африку, 50 пациентов с гомозиготной СГ на фоне стабильной гиполипидемической терапии, не получающие аферез, были рандомизированы на группу Эволокумаба 420 мг каждые 4 недели или плацебо в течение 12 недель [20]. Имело место снижение уровня ХС ЛПНП на 30,9 % по сравнению с плацебо. Эффект был более выражен у пациентов с мутациями в обоих аллелях гена рецептора ЛПНП, из которых по крайней мере одна была дефектна, со снижением ХС ЛПНП на 40,8 % от исходного. Ни одного серьезного клинического или лабораторного побочного события не произошло [20].

В 2014 г. были опубликованы результаты исследования фазы III DESCARTES (Durable

Effect of PCSK9 Antibody CompARed wiTh placEbo Study, NCT01516879) – рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования для определения эффективности и безопасности Эволокумаба в комбинации только с диетой, низкими (10 мг) или высокими (80 мг) дозами Аторвастатина с Эзетимибом или без него (10 мг) в 52-недельном наблюдении [21]. В результате терапия Эволокумабом в дозе 420 мг подкожно раз в месяц привела к снижению уровня ХС ЛПНП на 57 % [21].

Оценка более долгосрочной безопасности применения Эволокумаба у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией будет предоставлена в долгосрочном расширенном открытом исследовании TAUSSIG (Trial Assessing Long Term Use of PCSK9 Inhibition in Subjects With Genetic LDL Disorders, NCT01624142) [22].

Кроме того, все еще оценивается долгосрочная безопасность Эволокумаба в больших популяциях с участием гетерозиготных пациентов с семейной гиперхолестеринемией и несемейной гиперхолестеринемией, в том числе в большом исследовании FOURIER [23].

В исследовании FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk, NCT01764633) проходит рандомизация взрослых пациентов (целевое количество пациентов 22 500) в возрасте 40–85 лет с клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, высоким риском повторного сердечно-сосудистого события, с уровнями ХС ЛПНП натошак ≥ 70 мг/дл для исследования Эволокумаба против плацебо каждые 2 или 4 недели с Аторвастатином с Эзетимибом или без него. Ориентировочная дата завершения исследования – февраль 2018. Основные конечные точки включают в себя сердечно-сосудистую смертность, нефатальный инфаркт миокарда и госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии, инсульта или коронарной реваскуляризации [23].

Также в настоящее время не окончено рандомизированное двойное слепое мультицентровое плацебо-контролируемое с параллельными группами исследование GLAGOV (Global Assessment of Plaque regression With a PCSK9 antibody as Measured by intravascular Ultrasound, NCT01813422), которое покажет, будет ли сниженный уровень ХС ЛПНП, достигнутый терапией Эволокумабом, приводить к большему изменению в объеме атером в течение 78 недель, чем плацебо у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), принимающих липидснижающую терапию. Атеромы будут измеряться внутрисосудистым ультразвуковым исследованием (УЗИ) у пациентов. Планируется включить в ис-

следование 970 пациентов, исследование будет окончено в июле 2016 г. [24].

АЛИРОКУМАБ

Результаты доклинического исследования Алирокумаба на грызунах [25], опубликованные в 2012 г., оказались аналогичными результатам доклинического исследования Эволокумаба 2009 г. и показали значительное снижение уровня ХС ЛПНП [25].

Еще одно доклиническое испытание Алирокумаба продемонстрировало не только дозозависимое снижение уровня ХС ЛПНП путем нейтрализации деятельности PCSK9, но и способность преодолевать резистентность статинов у хомяков, в то время как Аторвастатин в режиме два раза в день оказывал незначительное влияние на уровни ХС ЛПНП в крови у статин-резистентных самцов хомяков. Одна подкожная инъекция Алирокумаба дозозависимо снижала уровень ХС ЛПНП на 58 % на фоне отсутствия клинически значимых эффектов на параметры безопасности [26].

Позже в 2012 г. была проведена серия клинических испытаний фазы I по исследованию эффекта Алирокумаба на уровень ХС ЛПНП (Ascending Dose Study of the Safety and Tolerability of REGN727(SAR236553) in Healthy Volunteers – NCT01026597, Ascending Dose Study of the Safety and Tolerability of REGN727 (SAR236553) in Healthy Volunteers – NCT01074372, and Ascending Multi-dose Study of REGN727(SAR236553) With and Without Concomitant Atorvastatin – NCT01161082) [2]. Дозозависимое клиническое исследование Алирокумаба фазы I показало, что внутривенные или подкожные инъекции Алирокумаба дозозависимо уменьшали средние уровни ХС ЛПНП на 65 % у здоровых добровольцев с начальным уровнем ХС ЛПНП >100 мг/дл. Важно отметить, что эффект сохранялся в течение, по крайней мере, 30 дней при использовании высоких доз [2].

Также исследование оценивало эффективность Алирокумаба в виде подкожных инъекций (50, 100 или 150 мг) у пациентов с гиперхолестеринемией (СГ или не СГ), получающих статины, и у тех, кто не получает статины и находится на диетотерапии [2]. В качестве дополнения к терапии статинами терапия Алирокумабом была связана со снижением уровня ХС ЛПНП на 41–58 % от исходного у пациентов с СГ и со снижением на 38–65 % у пациентов без СГ. У пациентов без СГ, получающих только диетотерапию, терапия Алирокумабом снижала базовый уровень ХС ЛПНП на 57 % [2].

В ходе исследования не было зарегистрировано ни одного СНЯ. Имели место два случая

более в животе с ректальным кровотечением и с симптомами кишечной непроходимости у пациента с развившимся аппендицитом, которые не привели к прекращению участия в исследовании и были расценены как не связанные с лечением события [2].

Частота возникновения неблагоприятных событий, возникающих во время лечения (TEAEs), была схожа среди пациентов, получавших исследуемый препарат и плацебо [2].

В клиническом исследовании фазы II (Evaluation of Alirocumab (SAR236553/REGN727) When Co-administered With Atorvastatin in Patients With Primary Hypercholesterolemia and LDL-cholesterol ≥ 100 mg/dL, NCT01288469) E.M. Roth et al. [27] показали, что Алирокумаб был очень эффективен у пациентов с остаточной гиперхолестеринемией на фоне приема статинов (уровень ХС ЛПНП > 100 мг/дл), со снижением уровня ХС ЛПНП на 66,2 и 73,2 % при добавлении к 10 или 80 мг Аторвастатина соответственно. Все пациенты, получающие Алирокумаб, достигли целевого уровня ХС ЛПНП <100 мг/дл, в то время как среди тех, кто получал 80 мг Аторвастатина с плацебо, только 52 % достигли данного целевого уровня [27].

Недавно были опубликованы результаты окончанных на данный момент исследований фазы III по изучению Алирокумаба из серии исследований ODYSSEY [28–30].

В исследовании ODYSSEY OPTIONS I (Study of the Efficacy and Safety of REGN727 (SAR236553) in Combination With Other Lipid-modifying Treatments (LMT), NCT01730040) и II (Study of Alirocumab (REGN727/SAR236553) added onto Rosuvastatin Versus Other Lipid Modifying Treatments (LMT), NCT01730053) изучали пациентов с высоким или очень высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом (ASCVD), не достигших уровня ХС ЛПНП <70 или <100 мг/дл при использовании обычных доз статинов [30]. Прием Алирокумаба в качестве дополнения к Аторвастатину 20 или 40 мг или Розувастатину 10 мг привел к снижению уровня ХС ЛПНП на 50 %, что значительно больше, чем снижение уровня ХС ЛПНП на терапии Эзетимибом или при удвоении дозы статинов. Кроме того, 60 % пациентов, получающих Алирокумаб, достигли уровня ХС ЛПНП <70 мг/дл к 24 неделе и >79 % не потребовалось увеличения дозы Алирокумаба до 150 мг в режиме раз в 2 недели. Важно отметить, что безопасность и переносимость были сопоставимы между группами [30].

Исследование ODYSSEY LONG-TERM (Long-term Safety and Tolerability of Alirocumab (SAR236553/REGN727) Versus Placebo on Top of

Lipid-Modifying Therapy in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia, NCT01507831) проводилось с участием пациентов высокого риска, принимающих максимальные дозы статинов, в дополнение к которым назначался Алирокумаб или плацебо (~1500 лиц были рандомизированы в группу Алирокумаб и ~ 750 лиц – в группу плацебо) [28]. Прием Алирокумаба привел к значительно большему снижению уровня ХС ЛПНП (~ 60 %) по сравнению с плацебо на 24 неделе, 79 % пациентов в группе Алирокумаба достигли уровня ХС ЛПНП <70 мг/дл, в среднем достигая уровня ХС ЛПНП 53 мг/дл к первому году. 562 пациента достигли низкого уровня ХС ЛПНП (<25 мг/дл). Побочные эффекты, связанные с лечением, были сопоставимы в группах Алирокумаба и плацебо.

Хотя исследование не было предназначено для оценки конечных точек, объединенные анализы клинических испытаний фазы III показали тенденцию в сторону уменьшения сердечно-сосудистых конечных точек в группе Алирокумаба по сравнению с плацебо с коэффициентом риска 0,65 (95 % ДИ 0,40–1,08) по крайней мере к 52 неделе наблюдения, $p = 0,0985$ [28].

В исследовании ODYSSEY ALTERNATIVE (Study of Alirocumab (REGN727/ SAR236553) in Patients With Primary Hypercholesterolemia and Moderate, High, or Very High Cardiovascular (CV) Risk, Who Are Intolerant to Statins, NCT01709513) у пациентов с некоторой степенью непереносимости статинов и очень высоким уровнем ХС ЛПНП (> 190 мг/дл) лечение Алирокумабом в дополнение к максимально переносимой дозе статинов снизило уровень ХС ЛПНП в среднем до 92 мг/дл в конце первого года (значительно больше, чем от добавления Эзетимиба к максимально переносимой дозе статина с разницей в снижении ХС ЛПНП 30,4 % (3,1), $p < 0,001$ на 24 неделе) без увеличения побочных эффектов по сравнению с лечением статином и Эзетимибом [29].

Ожидаются результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ODYSSEY Outcomes (ODYSSEY Outcomes: Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab SAR236553 (REGN727), NCT01663402) с участием около 18 000 пациентов с недавним острым коронарным синдромом (ОКС) (4–6 недель до рандомизации), которое проводится в 1000 центрах по всему миру. Подбор пациентов начался в 2012 г. и, по прогнозам, будет завершен в 2016 г. Ожидаемая средняя продолжительность лечения составит примерно три года. Основная задача – оценить, насколько терапия

Алирокумабом (инъекции 75 или 150 мг подкожно каждые 2 недели), начатая от 1 до 12 мес. после острого сердечно-сосудистого события, снижает частоту смертей от ИБС, не смертельных коронарных событий (инфаркт миокарда или госпитализация по поводу нестабильной стенокардии) или ишемического инсульта в сравнении с плацебо в дополнение к фоновой гиполипидемической терапии [31].

БОКОЦИЗУМАБ

В фазе I и IIa клинических испытаний у пациентов с гиперхолестеринемией Бокоцизумаб показал снижение уровня ХС ЛПНП на 75 % и хорошую переносимость [6].

Также в исследовании Бокоцизумаб фазы IIb с участием пациентов с гиперхолестеринемией на стабильных дозах статинов по сравнению с плацебо препарат значительно снижал уровень ХС ЛПНП во всех дозах на фоне хорошей переносимости [32].

В настоящее время проводится программа SPIRE, состоящая из двух больших исследований фазы III по изучению Бокоцизумаба – SPIRE-1 и 2, в которые будут включены 12000 и 7300 взрослых пациентов соответственно к августу 2017 г. [33].

Цель исследования SPIRE-1 (NCT01975376) – установить, приведет ли снижение ХС ЛПНП ниже целевых уровней с помощью Бокоцизумаба к дальнейшему снижению сердечно-сосудистых событий. Это исследование включает пациентов высокого риска с уровнем ХС ЛПНП 70–100 мг/дл. SPIRE-2 (NCT01975389) будет оценивать эффективность и безопасность Бокоцизумаба у пациентов высокого риска, которые не достигли уровня ХС ЛПНП <100 мг/дл, несмотря на высокие дозы статинов или с частичной или полной непереносимостью статинов [32].

Таким образом, PCSK9 является весьма привлекательной мишенью для гиполипидемической терапии, которая, вероятно, в ближайшем времени будет широко применяться на практике. Хорошая эффективность в сочетании с благоприятной переносимостью делает препараты моноклональных антител к PCSK9 весьма перспективным в терапии гиперхолестеринемии у пациентов высокого риска, принимающих статины и, особенно, с непереносимостью статинов. Положительные результаты клинических испытаний 2-й и 3-й фаз моноклональных антител к PCSK9 (Эволокумаб, Алирокумаб) обещают обоснование актуальности дальнейших исследований с участием пациентов более высокого риска, у которых, вероятно, может быть эффективна монотерапия анти-PCSK9.

Работа частично поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований №14-04-01594а.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Ridker P.M.** LDL cholesterol: controversies and future therapeutic directions // *Lancet*. 2014. Vol. 384. P. 607–617.
2. **Stein E.A., Mellis S., Yancopoulos G.D. et al.** Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366, N 12. P. 1108–1118.
3. **Dias C.S., Shaywitz A.J., Wasserman S.M. et al.** Effects of AMG145 on low-density lipoprotein cholesterol levels: results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose phase 1 studies in healthy volunteers and hypercholesterolemic subjects on statins // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012. Vol. 60, N 19. P. 1888–1898.
4. **Clinical Trials gov.** The Evaluation of PF-04950615 (RN316) in Reducing the Occurrence of Major Cardiovascular Events in High Risk Subjects (SPIRE-2). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01975389?termj=SPIRE-2&rankj1>, Published March 4, 2014 (accessed 19.03.14.).
5. **Mason I.** PharmaTimes on line, Antibody lipid treatments enter final furlong, www.pharmatimes.com/article/13-09_02/Antibody_lipid_treatments_enter_final_furlong.aspx.
6. **Dadu R.T., Ballantyne C.M.** Lipid lowering with PCSK9 inhibitors // *Nat. Rev. Cardiol.* 2014. Vol. 84. P. 1–13.
7. **Ecker-Schliffl B.** Hyperlipidemia. New treatment option with Evolocumab // *Med. Monatsschr. Pharm.* 2014. Vol. 37, N 7. P. 271–272.
8. **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. P. 9820–9825.
9. **Stein E.A., Honarpour N., Wasserman S.M. et al.** Effect of the proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody, AMG 145, in homozygous familial hypercholesterolemia // *Circulation.* 2013. Vol. 128, N 19. P. 2113–2120.
10. **Raal F., Scott R., Somaratne R. et al.** Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the reduction of LDL-C with PCSK9 inhibition in heterozygous familial hypercholesterolemia disorder (RUTHERFORD) randomized trial // *Circulation.* 2012. Vol. 126, N 20. P. 2408–2417.
11. **Sullivan D., Olsson A.G., Scott R. et al.** Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial // *JAMA.* 2012. Vol. 308, N 23. P. 2497–2506.
12. **Koren M.J., Scott R., Kim J.B. et al.** Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (MENDEL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study // *Lancet.* 2012. Vol. 380, N 9858. P. 1995–2006.
13. **Giugliano R.P., Desai N.R., Kohli P. et al.** Efficacy, safety, and tolerability of amonoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/ kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study // *Ibid.* P. 2007–2017.
14. **Koren M.J., Giugliano R.P., Raal F.J. et al.** Efficacy and safety of longer-term administration 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. Vol. 129, N 2. P. 234–243.
15. **Hirayama A., Honarpour N., Yoshida M. et al.** Effects of evolocumab (AMG 145), a monoclonal antibody to PCSK9, in Hypercholesterolemic, statin-treated Japanese patients at high cardiovascular risk // *Circ. J.* 2014. Vol. 78, N 5. P. 1073–1082.
16. **Sahebkar A., Watts G.F.** New LDL-cholesterol lowering therapies: pharmacology, clinical trials, and relevance to acute coronary syndromes // *Clin. Ther.* 2013. Vol. 35, N 8. P. 1082–1098.
17. **Sullivan D., Olsson A.G., Scott R. et al.** Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial // *JAMA.* 2012. Vol. 308, N 23. P. 2497–2506.
18. **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, N 23. P. 2541–2548.
19. **Koren M.J., Lundqvist P., Bolognese M. et al.** Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia—the MENDEL-2 randomized, controlled phase 3 clinical trial of evolocumab // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. Vol. 63, N 23. P. 2531–2540.
20. **Raal F.J., Honarpour N., Blom D.J. et al.** Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* 2015. Vol. 385. P. 341–350.
21. **Blom D.J., Hala T., Bolognese M. et al.** A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 370, N 19. P. 1809–1819.
22. **Trial assessing long term use of PCSK9 inhibition in subjects with genetic LDL disorders (TAUSSIG).** <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01624142> (accessed Aug 9, 2014).
23. **Further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk (FOURIER).** <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01764633> (accessed Aug 9, 2014).
24. **Global Assessment of Plaque regression With a PCSK9 antibody as Measured by intravascular Ultrasound (GLAGOV).** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01813422>.
25. **Gusarova V., Howard V.G., Okamoto H. et al.** Reduction of LDL cholesterol by a monoclonal antibody to PCSK9 in rodents and nonhuman primates // *Clin. Lipid.* 2012.

26. Schaefer H., Falk E., Herling A.W. et al. Cholesterol-lowering effect of SAR236553/REGN727 in hamster after single s.c. injection // *Drugs affecting lipid metabolism XVII international symposium e diabetes, obesity and the metabolic syndrome*. Doha: Qatar. 2011. March. P. 14–16.
27. 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. Vol. 367, N 20. P. 1891–1900.
28. Robinson J.G., Farnier M., Krempf M. et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of alirocumab versus placebo in 2,341 high cardiovascular risk patients: ODYSSEY LONG TERM // *Latebreaking trial presentation at the American Heart Association 2014 Scientific Sessions*.
29. Moriarty P.M., Thompson P.D., Cannon C.P. et al. ODYSSEY ALTERNATIVE: Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody, alirocumab, versus ezetimibe, in patients with statin intolerance as defined by a placebo run-in and statin rechallenge arm // *Ibid.*
30. Bays H., Farnier M., Weiss R. et al. Efficacy and safety of combining alirocumab with atorvastatin or rosuvastatin versus statin intensification or adding ezetimibe in high cardiovascular risk patients: ODYSSEY OPTIONS I and II // *Ibid.*
31. Schwartz G.G., Bessac L., Berdan L.G. et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: Rationale and design of the ODYSSEY Outcomes trial // *Am. Heart J.* 2014. Vol. 168, N 5. P. 682–689.
32. Ballantyne Ch.M., Neutel J., Cropp A. et al. Results of Bococizumab, A Monoclonal Antibody Against Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9, from a Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study in Statin-Treated Subjects With Hypercholesterolemia // *Am. J. Cardiol.* 2015. Vol. 115, N 9. P. 1212–1221.
33. Marais A.D., Kim J.B., Wasserman S.M., Lambert G. PCSK9 inhibition in LDL cholesterol reduction: genetics and therapeutic implications of very low plasma lipoprotein levels // *Pharmacology&Therapeut. ics.* 2015. Vol. 145. P. 58–66.

CLINICAL STUDIES OF MONOCLONAL ANTIBODIES AGAINST THE PROPROTEIN CONVERTASE SUBTILISIN/KEXIN TYPE 9

K.S. Astrakova, Yu.I. Ragino, E.V. Shakhshneider, M.I. Voevoda

*Institute of Internal and Preventive Medicine
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

The review presents the current data of scientific literature about different phases of clinical trials of monoclonal antibodies against the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). The results of completed clinical trials and the review of clinical studies that will be complete in the 2015–2018's are presented.

Keywords: proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9, hypercholesterolemia, Familial Hypercholesterolemia, Monoclonal antibodies.

Статья поступила 22 мая 2015 г.