

УДК 004.892

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.39266

СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

© И. В. Кузнецов

В статье рассмотрены основные факторы сердечно-сосудистого риска, в частности гиперхолестеринемия, у больных ишемической болезнью сердца, приведена сравнительная характеристика эффективности статинов, описаны факторы, определяющие непереносимость и недостаточную эффективность стандартной гипохолестеринемической терапии. С точки зрения генетики рассмотрено перспективное направление научных исследований по разработке моноклональных антител к пропротеин конвертазе субтилизин/кексин типа 9, их влияние на показатели липидного профиля у пациентов высокого риска

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, семейная гиперхолестеринемия, статины, моноклональные антитела к пропротеин конвертазе субтилизин/кексин типа 9

Aim. The main factors of cardiovascular risk, particularly hypercholesterolemia, in patients with coronary heart disease are considered, comparative characteristic of the statins efficiency is given, and factors that determine the effectiveness of intolerance and lack of a standard hypocholesterolemia therapy are described. From the point of view of genetics is considered a promising direction of research on the development of monoclonal antibodies to the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, and their effect on the lipid profile in patients at high risk.

Conclusions. Statins are the main agents in the treatment and prevention of coronary heart disease. PCSK9 is an important regulator of LDL cholesterol through the effect on LDL receptors. Blocking the PCSK9 is a new mechanism in reducing LDL cholesterol

Keywords: coronary heart disease, familial hypercholesterolemia, statins, monoclonal antibody to the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9

1. Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире. Ведущее место в структуре кардиоваскулярной заболеваемости принадлежит ишемической болезни сердца (ИБС), и лежащему в её основе коронарному атеросклерозу. Эпидемиологические исследования показали, что распространенность ИБС в Украине составляет около 11–16 %. Согласно данным ВОЗ в 2008 году от ССЗ умерло 17,3 миллионов человек, что составило 30 % всех случаев смерти в мире. Из них 7,3 млн. человек умерло от ИБС и 6,2 млн. человек в результате инсульта.

По прогнозам ВОЗ к 2030 году около 23,3 миллионов человек умрёт от ССЗ. Большинство сердечно-сосудистых заболеваний можно предотвратить путем принятия мер в отношении факторов риска (курение, ожирение, отсутствие физической активности, повышенное цифр АД, сахарный диабет и повышенный уровень липидов).

2. Анализ литературных данных

Интересны данные, полученные в международном регистре CLARIFY (*The prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease*) больных со стабильной ишемической болезнью сердца, в котором проводилось наблюдение в течение 5 лет за больными с ИБС. Было включено более 33 000 пациентов из 45 стран Европы, Америки, Африки, Азии, Австралии, включая около 800 пациентов из Украины. Основная цель регистра – это получение

информации о пациентах со стабильной ИБС, распространенности факторов риска, оценка основных характеристик амбулаторного пациента со стабильной ИБС, включая его демографические и клинические данные, методы лечения и исходы болезни, исследование различий между реальной клинической практикой и современными рекомендациями, основанными на данных доказательной медицины, изучение факторов, определяющих долгосрочный прогноз у этой популяции больных [1].

3. Материалы и обсуждение

В украинской популяции больных со стабильной ИБС, как и в общей популяции CLARIFY, преобладали мужчины (~80 %). Украинские пациенты оказались моложе среднестатистического пациента CLARIFY, а распространенность дислипидемии в украинской популяции оказалась выше. Среди украинских больных регистрировались более высокие значения уровней общего ХС, ХС ЛПНП и триглицеридов. Украинские пациенты регистра на момент начала исследования имели достоверно более тяжелый клинический статус. Большинство из них (81 %) перенесли ИМ и жаловались на приступы стенокардии (86 %), из них 36 % имели стенокардию III функционального класса по классификации Канадской ассоциации кардиологов, таким образом, практически у каждого второго пациента симптоматика носила выраженный характер. Однако, при анализе реальной клинической практики и современных рекомендаций по объёму аптечных продаж, оказалось, что 5 из 10 наиболее продаваемых

в Украине кардиологических препаратов – это метаболические средства, включая мильдоний, триметазин, тиотриазолин, в то время как, например в США в 2011 г. среди наиболее продаваемых препаратов были аторвастатин, клопидогрель, розувастатин, валсартан, эноксапарин [1].

Ещё в 2011 году в совместных рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по дислипидемиям впервые была выделена группа пациентов очень высокого кардиоваскулярного риска – это пациенты с ИБС, перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе, коронарной реваскуляризацией, аорто-коронарным шунтированием, ишемическим инсультом, заболеваниями периферических артерий, СД 2 типа, СД 1 типа в сочетании с поражением органа-мишени (например, микроальбуминурия), умеренной и тяжелой хронической болезнью почек (ХБП), риском по шкале SCORE >10 % [2]. Именно в этой группе пациентов – с очень высоким кардиоваскулярным риском целевые уровни ХС ЛПНП составляют 1,8 ммоль и/или снижение уровня ХС ЛПНП на 50 % и более, если целевой уровень не может быть достигнут, так как по данным многочисленных РКИ доказано, что именно при таких значениях замедляется и останавливается дальнейшее прогрессирование атеросклеротического процесса.

В настоящее время согласно данным, полученным в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях, повышенный уровень ХС ЛПНП и низкий уровень ХС ЛПВП являются предикторами ССЗ (класс рекомендаций I, уровень доказательности A). Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы – статины являются препаратами первого ряда в лечении гиперхолестеринемии (I, A). А у лиц с сахарным диабетом и ССЗ статины должны назначаться независимо от уровня ХС ЛПНП (I, B) [3]. Эти препараты снижают риск атеросклеротических сердечно-сосудистых осложнений в условиях как первичной, так и вторичной профилактики. Назначение статинов должно быть длительным, постоянным, неопределенно долгим [4]. Чем выше доза статина, тем больше % снижения уровня ХС ЛПНП (повышение дозы статина в 2 раза приводит к дополнительному снижению уровня ХС на 6 %), чем меньше уровень ХС ЛПНП, тем безусловно, лучше клинический эффект (табл. 1.). Клиническая эффективность статинов не зависит от исходного уровня ХС ЛПНП (эффективны с точки зрения влияния на прогноз у пациентов с высоким уровнем ЛПНП, средним и даже низким). Эффективность статинов не зависит от пола и возраста. Доказано, что плеотропные эффекты статинов, а это и стабилизация атеросклеротических бляшек, и противовоспалительные эффекты, также дозозависимые [1, 4].

Перед проведением ПКВ для уменьшения риска развития перипроцедурного инфаркта миокарда рекомендуется назначение высоких нагрузочных доз статинов. Статины оказывают выраженный гипохоле-

стеринемический эффект, безопасны при длительном применении и хорошо переносятся большинством больных. Мышечные поражения более характерны для симвастатина в дозировке 80 мг/сут, а также для церивастатина, который был отозван с рынка [5]. Повышение уровней аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы является дозозависимым классовым эффектом статинов. Повышение трансаминаз > 3 верхних границ нормы, как правило, бессимптомное и преходящее, наблюдается при терапии статинами в терапевтических дозах у <1 % больных, в максимальных дозах (например, 80 мг/сут аторвастатина) или при комбинации с эзитимибом – у 2.3 % больных, и не зависит от степени снижения ХС ЛПНП. Повышение трансаминаз наблюдается при лечении всеми дозами всех разрешенных к применению статинов. В 70 % случаев происходит спонтанное снижение повышенных трансаминаз у пациентов, продолжающих принимать статины. Однако, при назначении статинов необходимо всегда помнить о факторах, повышающих риск непереносимости статинов и развития мышечных симптомов (табл. 2) [5].

Таблица 1

Средняя эффективность статинов по снижению уровня ХС ЛПНП

Статин	Дозы, мг/сутки				
	40	20	10	5	–
Розувастатин	40	20	10	5	–
Аторвастатин	80	40	20	10	–
Симвастатин	–	–	40	20	10
Питавастатин	–	–	4	2	1
Ловастатин	–	–	80	40	20
Правастатин	–	–	–	80	40
Флувастатин	–	–	–	80	40
Среднее снижение уровня ХС ЛПНП	51–55 %	46–52 %	39–47 %	35–42 %	28–34 %

Таблица 2

Факторы, повышающие риск непереносимости статинов, развития мышечных симптомов

Со стороны пациента	Со стороны препарата
Пожилые возраст	Высокое системное распределение
Женский пол	Липофильность
ХБП	Высокая биодоступность
Заболевания печени	Потенциальное взаимодействие между препаратами через систему цитохрома P450 (в частности CYP3A4)
Гипотиреоз	
Диета (грейпфрутовый сок)	
Полипрагматия	

Многие лекарственные взаимодействия статинов являются результатом подавления или индукции изоферментов цитохрома P450, которые осуществляют метаболизм более половины всех применяемых в клинической практике медицинских препаратов. С помощью цитохрома P450(CYP)3A4 метаболизируются ловастатин, симвастатин и аторвастатин, в то время как

флувастатин метаболизируется с помощью изофермента CYP2C9, розувастатин – с помощью изоферментов CYP2C9 и CYP2C19. Цитохром P450(CYP)3A4 – наиболее востребован для метаболизма других препаратов – и клопидогреля в том числе, и кордарона, и антагонистов кальция недигидроперидинового ряда, и варфарина, а при совместном применении эффективность всех снижается, так как они конкурируют за цитохром P450(CYP)3A4. Риск миопатии увеличивается при совместном применении статинов с ингибиторами соответствующих изоферментов цитохрома P450. Правастатин не метаболизируется системой цитохрома P450 и, соответственно, по сравнению с другими статинами имеет меньше фармакокинетических взаимодействий с ингибиторами изоферментов CYP. Некоторые компоненты содержащиеся в грейпфруте подавляют активность содержащегося в кишечнике фермента CYP3A4. Этот фермент является частью детоксикационной системы организма отвечающей за разрушение и выведения из организма чужеродных химических соединений, в частности лекарств. Когда активность фермента падает, это приводит к тому, что увеличивается действующая концентрация препарата в кишечнике, а, следовательно, и в крови. Эффект этот длится в течение 24 часов, что необходимо учитывать при приеме статинов [4, 5].

Однако, установлено, что более 60 % пациентов не достигают целевых показателей ХС ЛПНП [2]. Если говорить о непереносимости статинов, то в настоящее время к ней можно отнести следующие ситуации:

- отсутствие достижения целевых уровней ХС ЛПНП (непереносимость повышения дозы или недостаточное снижение ХС ЛПНП при использовании максимальных доз);
- истинная непереносимость статинов (непереносимость любых статинов в любой дозе);
- рефрактерность (семейная гиперхолестеринемия, связанная с рецепторами к ХС ЛПНП, Apo B, PCSK9).

Другие препараты – фибраты, никотиновая кислота, эзетимиб могут снижать уровень ХС ЛПНП.

Актуальность разработки новых гиполипидемических средств обусловлена отсутствием реальной альтернативы в лечении пациентов с непереносимостью статинов или недостаточным снижением ХС ЛПНП при использовании максимальных доз статинов, что характерно в частности для семейной гиперхолестеринемии.

В настоящее время общепризнано, что ИБС – заболевание эпигенетическое, и её развитие результат взаимодействия факторов риска и генетической предрасположенности. Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – это наследственное заболевание, характеризующееся повышением уровня ЛПНП и семейным повышением риска раннего развития ишемической болезни сердца и смерти вследствие болезни сердца [6]. У большинства из этих пациентов имелись наследственные нарушения гена, кодирующего рецептор ЛПНП (P-ЛПНП). Это приводит к снижению способности элиминировать ЛПНП из крови, а следовательно,

к повышению уровня ЛПНП. В связи со значительным повышением ЛПНП многим из этих пациентов не удается достичь целевых показателей ЛПНП на фоне существующих вариантов терапии [7].

В 1985 г. Нобелевская премия по медицине и физиологии была присуждена двум американским ученым Майклу Брауну и Джозефу Гольдштейну за открытие рецепторов к ЛПНП и установления причин развития СГХС. Стало понятным, что ЛПНП удаляются из кровотока через рецептор – опосредованный путь, и что экспрессия (располагаются на поверхности клеток) новых P-ЛПНП регулируется внутриклеточным содержанием холестерина по механизму отрицательной обратной связи. Рецепторы ЛПНП играют ключевую роль в регулировании уровня ЛПНП плазмы. Печень является основным органом, отвечающим за клиренс и катаболизм сывороточных ЛПНП. Гепатоциты регулируют уровень ЛПНП, экспрессируя P-ЛПНП, которые связывают ЛПНП и удаляют их из плазмы. Комплекс ЛПНП/P-ЛПНП проникает в гепатоцит в составе клатриновых пузырьков, которые затем сливаются с эндосомами. Кислая среда внутри эндосом способствует диссоциации комплекса ЛПНП/P-ЛПНП. После диссоциации свободные P-ЛПНП повторно возвращаются на поверхность гепатоцита (снова экспрессируются на поверхности), где они связывают и выводят из кровотока новые частицы ЛПНП. В настоящее время известные причины семейной гиперхолестеринемии, которые включают мутации генов ЛПНП, Apo B или пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) – регулятор экспрессии рецепторов липопротеинов низкой плотности. Показано, что синтезированная в печени PCSK9 секретируется в кровоток и образует комплекс с P-ЛПНП на поверхности гепатоцита. Не проявляя протеолитической активности, PCSK9 способствует разрушению рецептора после интернализации образовавшегося комплекса внутрь клетки. Это ведет к тому, что количество экспрессированных на гепатоците рецепторов снижается, и соответственно уменьшается клиренс ЛПНП из плазмы. Таким образом, PCSK9 играет важную роль в регулировании уровня холестерина ЛПНП [8]. Усиление функции PCSK9, лежащей в основе СГХС, сопровождается высоким уровнем ХС ЛПНП и ранним развитием ИБС [7, 6]. При субанализе исследования JUPITER, в котором оценивалось влияние терапии розувастатином 20 мг на уровень PCSK9, было показано, что назначение розувастатина приводит к повышению содержания PCSK9 на 28 % у мужчин и 35 % у женщин. Исследователи пришли к выводу, что сопутствующее повышение образования PCSK9 на фоне терапии статинами является фактором, ослабляющим их эффективность, и, вероятно, является одной из причин того, что у трети пациентов, находящихся на максимальных дозах статинов, не удается достичь целевого значения ХС ЛПНП [9]. В настоящее время перспективным является разработка препаратов, осуществляющих ингибирование PCSK9. К таким препаратам относятся моноклональные антитела к PCSK9, изучаются эффекты Алирокумаба и Эволокумаба. В ходе

многочисленных исследований, в которых изучалась данная группа препаратов в качестве монотерапии, в комбинации со статинами, при непереносимости статинов, а также у лиц с гетерозиготной гиперхолестеринемией, показана гипохолестеринемическая эффективность указанных препаратов [10–14]. Препараты вводятся инъекционно один раз в две недели. Продemonстрировано достоверное снижение уровня ХС ЛПНП с чётким дозозависимым эффектом. Препараты данной группы способствуют снижению дозировки статинов при проведении комбинированной терапии. Для препаратов моноклональных антител к PCSK9 характерна практически плацебоподобная переносимость и высокая безопасность [15–17]. Изучение влияния указанной новой группы лекарственных препаратов, снижающей уровни холестерина, ХС ЛПНП, в настоящее время проходит третью фазу клинических испытаний, в которых исследуется их влияние на первичные конечные точки: кардиоваскулярную смертность, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт, повторную госпитализацию и вторичные конечные точки – любое сердечно-сосудистое событие, большое сердечно-сосудистое событие, общая и сердечно-сосудистая смертность, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт [18].

4. Выводы

В настоящее время, безусловно, статины являются основными препаратами в лечении и профилактике ИБС. PCSK9 является важным регулятором уровня ХС ЛПНП через влияние на рецепторы ЛПНП. Блокирование PCSK9 является новым механизмом в снижении уровня ХС ЛПНП особенно в группах пациентов с очень высоким кардиоваскулярным риском и у лиц с семейной гиперхолестеринемией.

Литература

1. Steg, P. G. Heart rate and use of beta-blockers in stable outpatients with coronary artery disease [Text] / P. G. Steg, R. Ferrari, I. Ford et al. CLARIFY Investigators // *Public Library of Science One*. – 2012. – Vol. 7, Issue 5. – P. 362–384. doi: 10.1371/journal.pone.0036284
2. Reiner, Ž. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) [Text] / Ž. Reiner, A. L. Catapano, G. Backer, I. Graham et al. // *European Heart Journal*. – 2011. – Vol. 32, Issue 14. – P. 1769–1818. doi: 10.1093/eurheartj/ehr158
3. Montalescot, G. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology [Text] / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach et al. // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34, Issue 38. – P. 2949–3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehr296
4. Baigent, C. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials [Text] / C. Baigent, L. Blackwell, J. Emberson et al. // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376, Issue 9753. – P. 1670–1681. doi: 10.1016/s0140-6736(10)61350-5
5. Rosenson, R. S. Current overview of statin-induced myopathy [Text] / R. S. Rosenson // *The American Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 116, Issue 6. – P. 408–416. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.10.033
6. Humphries, S. E. Familial Hyperlipidaemia Register Group and Scientific Steering Committee. Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk [Text] / S. E. Humphries, R. A. Whittall, C. S. Hubbart, S. Maplebeck, J. A. Cooper // *Journal of Medical Genetics*. – 2006. – Vol. 43, Issue 12. – P. 943–949. doi: 10.1136/jmg.2006.038356
7. Goldstein, J. L. The LDL receptor [Text] / J. L. Goldstein, M. S. Brown // *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*. – 2009. – Vol. 29, Issue 4. – P. 431–438. doi: 10.1161/atvbaha.108.179564
8. Lambert, G. The PCSK9 decade [Text] / G. Lambert, B. Sjouke, B. Choque, J. J. P. Kastelein, G. K. Hovingh // *Journal of Lipid Research*. – 2012. – Vol. 53, Issue 12. – P. 2515–2524. doi: 10.1194/jlr.r026658
9. Awan, Z. Rosuvastatin, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 concentrations, and LDL cholesterol response: the JUPITER trial [Text] / Z. Awan, N. G. Seidah, J. G. MacFadyen et al. // *Clinical Chemistry*. – 2012. – Vol. 58, Issue 1. – P. 183–189. doi: 10.1373/clinchem.2011.172932
10. Dias, C. S. Effects of AMG 145 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 [Text] / C. S. Dias, A. J. Shaywitz, S. M. Wasserman et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – Vol. 60. – P. 1888–1898.
11. Giugliano, R. P. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal 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 [Text] / R. P. Giugliano, N. R. Desai, P. Kohli, W. J. Rogers, R. Somaratne, F. Huang et al. // *The Lancet*. – 2012. – Vol. 380, Issue 9858. – P. 2007–2017. doi: 10.1016/s0140-6736(12)61770-x
12. Koren, M. J. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (MENDEL): a randomised, doubleblind, placebo-controlled, phase 2 study [Text] / M. J. Koren, R. Scott, J. B. Kim et al. // *The Lancet*. – 2012. – Vol. 380, Issue 9858. – P. 1995–2006. doi: 10.1016/s0140-6736(12)61771-1
13. McKenney, J. M. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy [Text] / J. M. McKenney, M. J. Koren, D. J. Kereiakes, C. Hanotin, A.-C. Ferrand, E. A. Stein // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – Vol. 59, Issue 25. – P. 2344–2353. doi: 10.1016/j.jacc.2012.03.007
14. Sullivan, D. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial [Text] / D. Sullivan, A. G. Olsson, R. Scott, J. B. Kim, A. Xue, V. GebSKI et al. // *Journal of the American Medical Association*. – 2012. – Vol. 308, Issue 23. – P. 2497–2506. doi: 10.1001/jama.2012.25790
15. Raal, F. 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 [Text] / F. Raal, R. Scott, R. Somaratne, I. Bridges, G. Li, S. M. Wasserman, E. A. Stein // *Circulation*. – 2012. – Vol. 126, Issue 20. – P. 2408–2417. doi: 10.1161/circulationaha.112.144055

16. Roth, E. M. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia [Text] / E. M. Roth, J. M. McKenney, C. Hanotin, G. Asset, E. A. Stein // New England Journal of Medicine. – 2012. – Vol. 367, Issue 20. – P. 1891–1900. doi: 10.1056/nejmoa1201832

17. Stein, E. A. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol [Text] / E. A. Stein, S. Mellis, G. D. Yancopoulos et al. // New England Journal of Medicine. – 2012. – Vol. 366, Issue 25. – P. 1108–1118. doi: 10.1056/nejmc1204929

18. Gregory, G. 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 [Text] / G. G. Schwartz, L. Bessac, L. G. Berdan, D. L. Bhatt, V. Bittner, R. Diaz et al. // American Heart Journal. – 2014. – Vol. 168, Issue 5. – P. 682–689. doi: 10.1016/j.ahj.2014.07.028

References

1. Steg, P. G., Ferrari, R., Ford, I. et al. CLARIFY Investigators (2012). Heart rate and use of beta-blockers in stable outpatients with coronary artery disease. Public Library of Science One, 7 (5), 362–384. doi: 10.1371/journal.pone.0036284

2. Reiner, Ž., Catapano, A. L., Backer, G., Graham, I. et al. (2011). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). European Heart Journal, 32 (14), 1769–1818. doi: 10.1093/eurheartj/ehr158

3. Montalescot, G., Sechtem, U., Achenbach, S. et al. (2013). 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. European Heart Journal, 34 (38), 2949–3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehz296

4. Baigent, C., Blackwell, L., Emberson, J. et al. (2010). Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet, 376 (9753), 1670–1681. doi: 10.1016/s0140-6736(10)61350-5

5. Rosenson, R. S. (2004). Current overview of statin-induced myopathy. The American Journal of Medicine, 116 (6), 408–416. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.10.033

6. Humphries, S. E., Whittall, R. A., Hubbart, C. S., Maplebeck, S., Cooper, J. A. (2006). Familial Hyperlipidaemia Register Group and Scientific Steering Committee. Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. Journal of Medical Genetics, 43 (12), 943–949. doi: 10.1136/jmg.2006.038356

7. Goldstein, J. L., Brown, M. S. (2009). The LDL receptor. Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology, 29 (4), 431–438. doi: 10.1161/atvbaha.108.179564

8. Lambert, G., Sjouke, B., Choque, B., Kastelein, J. J. P., Hovingh, G. K. (2012). The PCSK9 decade. Journal of Lipid Research, 53 (12), 2515–2524. doi: 10.1194/jlr.r026658

9. Awan, Z., Seidah, N. G., MacFadyen, J. G., Benjannet, S., Chasman, D. I., Ridker, P. M., Genest, J. (2011). Rosuvastatin,

Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Concentrations, and LDL Cholesterol Response: the JUPITER Trial. Clinical Chemistry, 58 (1), 183–189. doi: 10.1373/clinchem.2011.172932

10. Dias, C. S., Shaywitz, A. J., Wasserman, S. M. et al. (2012). Effects of AMG 145 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. Journal of the American College of Cardiology, 60, 1888–1898.

11. Giugliano, R. P., Desai, N. R., Kohli, P., Rogers, W. J., Somaratne, R., Huang, F. et al. (2012). Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal 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. The Lancet, 380 (9858), 2007–2017. doi: 10.1016/s0140-6736(12)61770-x

12. Koren, M. J., Scott, R., Kim, J. B., Knusel, B., Liu, T., Lei, L. et al. (2012). Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (MENDL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. The Lancet, 380 (9858), 1995–2006. doi: 10.1016/s0140-6736(12)61771-1

13. McKenney, J. M., Koren, M. J., Kereiakes, D. J., Hanotin, C., Ferrand, A.-C., Stein, E. A. (2012). Safety and Efficacy of a Monoclonal Antibody to Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Serine Protease, SAR236553/REGN727, in Patients With Primary Hypercholesterolemia Receiving Ongoing Stable Atorvastatin Therapy. Journal of the American College of Cardiology, 59 (25), 2344–2353. doi: 10.1016/j.jacc.2012.03.007

14. Sullivan, D., Olsson, A. G., Scott, R., Kim, J. B., Xue, A., GebSKI, V. et al. (2012). Effect of a Monoclonal Antibody to PCSK9 on Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Statin-Intolerant Patients. Journal of the American Medical Association, 308 (23), 2497–2506. doi: 10.1001/jama.2012.25790

15. Raal, F., Scott, R., Somaratne, R., Bridges, I., Li, G., Wasserman, S. M., Stein, E. A. (2012). 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, 126 (20), 2408–2417. doi: 10.1161/circulationaha.112.144055

16. Roth, E. M., McKenney, J. M., Hanotin, C., Asset, G., Stein, E. A. (2012). Atorvastatin with or without an Antibody to PCSK9 in Primary Hypercholesterolemia. New England Journal of Medicine, 367 (20), 1891–1900. doi: 10.1056/nejmoa1201832

17. Stein, E. A., Mellis, S., Yancopoulos, G. D. et al. (2012). Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. New England Journal of Medicine, 366 (25), 1108–1118. doi: 10.1056/nejmc1204929

18. Schwartz, G. G., Bessac, L., Berdan, L. G., Bhatt, D. L., Bittner, V., Diaz, R. et al. (2014). 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. American Heart Journal, 168 (5), 682–689.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2014.07.028

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Целуйко В. Й.
Дата надходження рукопису 18.02.2015*

Кузнецов Игорь Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра кардиологии и функциональной диагностики, Харьковская медицинская академия последипломного образования, ул. Корчагинцев, 48, г. Харьков, Украина, 61168
E-mail: kuznetsov_i_v@mail.ru