

ОБЗОРЫ

НЕКОТОРЫЕ НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПОДХОДЫ
К КОРРЕКЦИИ ЛИПИДНОГО ФАКТОРА РИСКА АТЕРОСКЛЕРОЗА

Ю.П. Никитин, Г.И. Симонова, К.В. Макаренкова

ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАМН

630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Одним из ведущих факторов риска атеросклероз-ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний, наряду с артериальной гипертонией и курением, является дислипидемия. В коррекции этого фактора риска большое значение имеют не только немедикаментозные мероприятия, но и холестерин-снижающие медикаменты. Наиболее эффективными и безопасными признаются сегодня статины. Однако у некоторых больных их эффект в максимальных дозах недостаточен или сопровождается побочными эффектами. В настоящее время проходят клинические испытания несколько новых классов медикаментов: ингибиторы белка-переносчика эфиров холестерина, блокаторы синтеза апопротеина В, производные тиреоидных гормонов, разрабатываются иммунологические пути вмешательства, в частности, с помощью моноклональных антител.

Ключевые слова: коррекция дислипидемий, медикаменты.

Список сокращений

АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
АпоА	– аполипопротеин А
АпоВ	– аполипопротеин В
ГМГ-КоА	– 3-гидрокси-3-метилглутарил-коферментА
ДЛП	– дислипидемия
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ЛПОНП	– липопротеины очень низкой плотности
ЛП(α)	– липопротеин (α)
РНК	– рибонуклеиновая кислота
СГХС	– семейная гиперхолестеринемия
ХС	– холестерин
ХС ЛПНП	– холестерин липопротеинов низкой плотности
ХС ЛПВП	– холестерин липопротеинов высокой плотности

Важным направлением многолетних научных исследований НИИ терапии СО РАМН в

Сибири явилось изучение распространенности сердечно-сосудистых заболеваний, их факторов риска, разработка способов профилактики и коррекции. Заболеваемость и смертность от кардиоваскулярной патологии была и остается в сибирском регионе относительно высокой [1–5]. Мониторинг уровней сердечно-сосудистой смертности от сердечно-сосудистых болезней с уточнением нозологических причин проводится по программе «регистр общей смертности» в Новосибирске с 1985 г. [5]. Заболевания, ассоциируемые с атеросклерозом, в первую очередь ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярная патология, занимают лидирующие места в преждевременной смертности населения.

К числу основных факторов риска атеросклероз-ассоциированных заболеваний относят дислипидемию (особенно гиперхолестеринемию), артериальную гипертензию и курение [1, 6–11]. Распространенность этих классических факторов риска в городах Западной Сибири, как и в других регионах России, значительна [1,

Никитин Юрий Петрович – д-р мед. наук, проф., академик РАМН, зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, e-mail: yuri-nikitin@ngs.ru

Симонова Галина Ильинична – д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний

Макаренкова Ксения Владимировна – аспирант, младший научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, кардиолог консультативно-диагностического отделения, e-mail: Xenia_Mak@rambler.ru

5, 11]. По материалам кросс-секционных эпидемиологических исследований репрезентативных выборок населения Новосибирска в возрасте 25–64 лет. распространенность гиперхолестеринемии составляет 57 % (по критерию общего холестерина крови $\geq 5,2$ ммоль/л), уровень ХС ЛПНП более 3,4 ммоль/л – у 53 %, триглицеридов (более 1,7 ммоль/л) – у 18 % и гипохолестеринемия ХС ЛПВП (менее 1,0 ммоль/л) – у 16 % [12–15].

В целом липидный профиль крови жителей Новосибирска очень мало отличается от аналогичных показателей жителей того же возраста Москвы (сравнительные исследования выполнены по программе ВОЗ MONICA*) [5, 14, 15, 16]. При изучении липидного профиля жителей Новосибирска, Кракова и нескольких городов Чехии (международная программа HAPIEE**) в возрасте 45–69 лет показано, что средние значения уровней общего холестерина (ОХС), ХС ЛПНП, триглицеридов (ТГ) и частота дислипидемий в Новосибирске значительно выше, чем в Польше и Чехии [17].

Неблагополучная эпидемиологическая ситуация с высокой распространенностью факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, в частности дислипидемий, является основной причиной высокой смертности населения трудоспособного возраста от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в Новосибирске и в целом по России. Это обосновывает необходимость разработки и внедрения на индивидуальном и популяционном уровнях комплексных региональных программ первичной профилактики. Эффективность профилактических проектов зависит от одновременного воздействия (интегральность) на несколько главных факторов риска (многофакторность) и от организации сотрудничества между всеми секторами, обеспечивающими сохранение здоровья населения, на коммунальном уровне (здравоохранение, образование, питание, сельское хозяйство, пищевая промышленность, физическая активность и др.) [18]. Занимаясь долгие годы многофакторной интегральной профилактикой заболеваний сердца и сосудов в Сибири, в данной публикации большее внимание мы уделили дислипидемии.

В немедикаментозной профилактике и коррекции нарушений липидного обмена особое место занимают программы повышения физи-

ческой активности, здорового питания в течение всей жизни и липид-корректирующая диетотерапия. Были испытаны гипокалорийные рационы с низким содержанием насыщенных жиров и холестерина, с использованием продуктов, обогащенных омега-3 жирными кислотами, с повышенным содержанием клетчатки и грубых волокон [19–21]. Использованы биологически активные добавки с высоким содержанием морских продуктов и их производных. Многолетние исследования по применению липид-корректирующих диет убедительно показали, что с их помощью возможно снижение уровня общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) в среднем на 5–6 %. В редких случаях снижение составляло 10–12 %. Важным заключением большинства исследований по оценке эффективности липид-снижающих диет явился постулат о том, что оптимально использование низкожировых диет на фоне умеренного увеличения содержания в суточном рационе питания углеводов с низким гликемическим индексом. Диетотерапия – абсолютно необходима при назначении липид-снижающей терапии. Современные рекомендации по диетотерапии в связи с гиперхолестеринемией хорошо изложены в последних методических российских документах 2009 и 2012 гг. [21].

В медикаментозной коррекции дислипидемии наиболее распространенными в использовании остаются сегодня ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы – статины. Они – более действенны и пока сохраняют репутацию малоопасных нежелательными эффектами [21–24]. Все пять разрешенных в России статинов используются в практике. Ловастатин уступил всем последующим. Флувастатин, хотя и наименее слабый по холестерин-снижающей «силе» препарат, но нашел свое место при необходимости статинотерапии у детей, подростков, некоторых больных после хирургического вмешательства или когда применяются другие медикаменты, реагирующие с изоформами 3А4 цитохрома Р450. Симвастатин хорошо изучен и сегодня остается одним из широко применяемых во врачебной практике. Два наиболее мощных статина – аторва- и розувастатин, привлекают своей высокой активностью, поэтому предпочтительны в случаях, когда требуется высокоэффективная терапия. Имеется немало сообщений, в которых авторы находят некоторые преимущества у первого или у второго из этих двух наиболее мощных статинов. Аторвастатин целесообразен в дозах до 80 мг (единственный статин, разрешенный в такой дозе), когда у пациента очень высокий исходный уровень холестерина (например,

* MONICA – Программа ВОЗ «Многонациональное мониторингирование трендов и детерминантов сердечно-сосудистых заболеваний».

** HAPIEE – Международный проект «Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе: мультицентровое когортное исследование».

при семейных формах гиперхолестеринемии) и очень высокий риск ИБС. Розувастатин, как и аторвастатин, проявляет довольно быстрый липид-корректирующий эффект, поэтому предпочтение ему отдается при необходимости получить максимально быстрый эффект, в частности, при остром коронарном синдроме (в первые сутки заболевания) [24–27].

Статины оказались наиболее сильными холестерин-снижающими препаратами, они могут уменьшить уровень ХС ЛПНП на 30–60 % и даже больше, что зависит не только от дозы, но и от индивидуальных особенностей организма. Тем не менее достижение целевых значений уровня ХС ЛПНП не всегда возможно, особенно у пациентов с высоким исходным содержанием холестерина крови, даже если пациент выполняет рекомендации врача [21, 24].

При некоторых формах наследственных, в частности семейной гиперхолестеринемии, приходится применять статины в больших дозах и длительно (годами), причем с молодого возраста [27]. Разумеется, в таких случаях возможность нежелательных явлений возрастает. Большие дозы статинов и многолетний непрерывный их прием небезопасны серьезными последствиями, особенно полинейропатией и миопатией, проявляющихся не острой, а хронической, далеко не сразу выявляющейся и прогрессирующей симптоматикой. В этой статье хотелось бы обратить внимание на поиск путей усиления холестерин-снижающего эффекта статинов при использовании их в меньших дозировках.

Один из подходов — комбинация липид-корректирующих медикаментов с диетическими продуктами и биологически активными пищевыми добавками (БАДами). Хотя публикаций на эту тему очень много, но серьезных обзоров и метаанализов очень мало. Большинство рандомизированных исследований на пациентах с умеренной гиперхолестеринемией выполнены, к сожалению, в кратковременные сроки. В последние годы интерес вызывают продукты, богатые растительными стеринами и станолами [21, 22, 28–31]. Фитостерины и фитостанолы, похожие химически на холестерин, входят в состав клеточных мембран растений. Ими рекомендуют обогащать некоторые пищевые продукты, получая от комбинации с лекарственными препаратами (статинами) дополнительный холестерин-снижающий эффект, что в медицинской практике не следует игнорировать. Безупречных научно обоснованных исследований пищевых предикторов и БАДов, выполненных по принципам современной доказательной медицины, к сожалению, мало.

Большие надежды возлагаются в эффективной липид-корректирующей терапии на комбинированную медикаментозную терапию. Комбинация статинов с другими лекарственными препаратами представляется пока наиболее перспективной. Очень обнадеживающей является идея применения одновременно со статинами, блокирующими синтез холестерина в печени, но провоцирующих при этом большее всасывание его из кишечника, секвестрантов желчных кислот и ингибиторов абсорбции холестерина из кишечника [21, 22]. Это направление разрабатывается давно, созданы соответствующие препараты, в практике широко применяется эзетимиб [21, 23, 32–34]. Препарат хорошо уже изучен при дислипидемиях *in perse* в разных дозах и в сочетании с другими медикаментами, в основном в сочетании со статинами. Выпускается фиксированная комбинация эзетимиба с симвастатином под названием инеджи (разрешен в нашей стране). В составе одной таблетки инеджи 10 мг эзетимиба и от 10 до 80 мг симвастатина, но в дозе 80 мг такая комбинация рекомендована в основном больным с СГХС и при очень высоком риске ишемической болезни сердца [18, 28, 35]. На комбинацию эзетимиба с разными статинами возлагаются большие надежды, так как нежелательные статинотипные эффекты регистрируются реже при сравнительно высоком холестерин-снижающем результате комбинации: уровень ХС ЛПНП уменьшается от исходного в большей степени, чем от одного статина. Переносимость эзетимиба хорошая, нежелательные побочные явления редки, но как монотерапия препарат используется редко, его липид-снижающая эффективность при этом невелика, поэтому он рекомендуется в основном для комбинированной терапии. Однакостораживают сообщения о большей частоте злокачественных новообразований у лиц, получающих в течение 4–5 лет эзетимиб в комбинации с симвастатином (исследование SEAS) [36, 37]. Пока рано на этот счет делать окончательные суждения, нужны новые заключения о результатах крупных и долговременных наблюдений.

В поиске антириск-факторов сердечно-сосудистых заболеваний давно привлекала внимание щитовидная железа. Были надежды, что тиреоидные гормоны (T_4 и особенно T_3) могут быть полезны, в первую очередь, своим холестерин-снижающим эффектом на липидный обмен [9, 38, 39]. Однако от тироксина давно известен ряд неблагоприятных последствий, в первую очередь, со стороны сердца, печени, костной и мышечной системы [38]. Позже уточнили, что неблагоприятный эффект на сердце обусловлен

Д-тироксина [40], на костную систему – тиратриком [41]. Химиками был разработан ряд аналогов тиреоидного гормона, но большая их часть оказывала неблагоприятное действие на организм испытуемых в экспериментальных и клинических исследованиях. Один из тиреоимитиков – эпротиром (КВ 2115), разработанный шведской фирмой КароБио, привлек внимание своей низкой токсичностью [42–44]. Основное его действие на липидный обмен проявляется преимущественно в печени повышением экспрессии гена печеночного рецептора ЛНП и также сквенджер-рецептора В1 (SR-B1), активности холестерин-7 α -гидроксилазы при минимальном влиянии на метаболизм тиреоидных гормонов [45–48]. В конечном итоге эпротиром увеличивает клиренс холестерина, экскрецию его и желчных кислот [45–49]. Побочное действие эпротирома на другие органы минимально, нарушения в системе кровообращения, скелете, желудочно-кишечном тракте мягкие и умеренные. Липидный профиль меняется в благоприятную сторону: снижается содержание ХС ЛПНП, апоВ, триглицеридов и в значительной степени липопротеина(α) [44, 50–51]. Первые клинические испытания эпротирома были относительно кратковременными, а результаты – оптимистичными. Препарат проявил хороший липид-снижающий эффект при отсутствии нежелательных влияний на миокард, печень, почки, скелет [52].

Одно из наиболее детальных клинических исследований эпротирома опубликовано П. Ладенсоном с группой соавторов [50, 51]. Это было пилотное, рандомизированное, контролируемое исследование. Оно включало 168 пациентов, получающих симва- и аторвастатин, но эффект от статинов был недостаточен. Пациенты рандомизированы на 4 группы: плацебо, эпротиром в дозах 25, 50 или 100 мг в день в течение двух недель. Отмечено быстрое уменьшение уровня общего холестерина крови во всех четырех группах на 5, 17, 21 и 26 % от исходного. Подобная динамика зарегистрирована в содержании ХС ЛПНП (на 7, 22, 28 и 32 %), триглицеридов (3, 21, 25, 39 %), апоВ и апо(α). Уровень ХС ЛПВП и апоАI тоже снижался, но в небольшой степени. Различия с исходным уровнем в динамике всех ингредиентов, кроме групп плацебо, было статистически достоверным ($p < 0,001$). В какой-то степени препарат выступал как гепатоселективный агонист тиреоидного гормона. Никаких отрицательных побочных симптомов авторы не отметили, хотя при внимательном анализе таблиц нежелательных явлений видно, что жалобы на головную боль, абдоминальную боль, диа-

рею и боль в спине были чаще у получавших исследуемый препарат, чем в группе плацебо [50]. Исследование Ладенсона явилось важным этапом работ в области липидологии. Показана перспективность разработки для коррекции ДЛП тиреоимитиков: эпротиром сам по себе, и в комбинации со статинами проявляет хороший холестерин-снижающий эффект [52, 53].

Фирма KARO-BIO начала уже IIIa-I и IIIb-I фазы клинического исследования эпротирома на пациентах с гетерозиготной СГХС, но в дальнейшем были выявлены некоторые неблагоприятные симптомы в экспериментах на животных. В шестимесячных наблюдениях на собаках не было отмечено явного вредного эффекта от высоких доз эпротирома, но при более длительном – 12-месячном применении препарата, зарегистрировано дозозависимое повреждение хрящей. Это явилось основанием для немедленного прекращения с февраля 2012 года дальнейшего клинического исследования препарата [54]. Однако научные разработки этого принципиально нового направления коррекции ДЛП продолжаются [52, 53, 55].

Немалый интерес вызывают попытки разработать эффективный способ влияния на фактор, который рассматривается как фактор антириска атеросклероза – на фракцию липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Замечено, что при низком содержании в крови ЛПВП (о чем обычно судят по концентрации ХС ЛПВП) ишемическая болезнь сердца и ее осложнения возникают чаще, чем при уровне ХС ЛПВП выше 1,0 ммоль/л. Таких результатов опубликовано много, преимущественно в наблюдательных исследованиях [6, 9, 18, 28]. Учет содержания ХС ЛПВП в крови рекомендован при расчете риска сердечно-сосудистых событий в нескольких рискометрах, в том числе во Фремингемском и SCORE [57]. Однако вопрос о целевых значениях уровня ХС ЛПВП и клинической эффективности его повышения для уменьшения риска сердечно-сосудистых событий остается нерешенным. Наиболее признанные сегодня липид-корректирующие медикаменты оказывают сравнительно небольшое положительное влияние на сниженный уровень ХС ЛПВП: статины в пределах 3–12 %, фибраты – 2–10 %, по некоторым данным – больше 10–15 % [9, 18, 19, 21].

Попытки увеличить в крови фракцию ЛПВП делали давно, главным образом в эксперименте. Интенсивно разрабатывается направление по созданию рекомбинантных (реконструктивных) ЛПВП (рЛПВП). Предложены две модели: одна с использованием нативных апоА-I, вторая –

апоА-I Milano. Второй вариант оказался более эффективным. Основные работы выполнены на животных, но есть и пробные клинические испытания [56].

Другое направление – разработка пептидов апоА-I-миметиков. К настоящему времени создано много миметиков апопротеина А-I, некоторые из них проявляют не меньшую физиологическую активность, чем естественный апоА-I. Однако попытки использовать их на человеке (I фаза) пока не продемонстрировали благоприятный эффект в липидном профиле крови [57].

В последние годы появилась надежда на новый способ повышения в крови содержания ЛПВП путем блокады переноса холестерина с ЛПВП на фракции липопротеидов, поставляющих холестерин в ткани. Такая блокада оказалась достижима путем ингибирования особого белка-переносчика эфиров холестерина, что приводит к увеличению содержания в крови ЛПВП и апоА [58]. Был создан первый препарат этого класса – торцетрапиб, который, вроде бы, значительно улучшал липидный профиль крови, увеличивая содержание в крови ХС ЛПВП и апопротеин А и уменьшая уровень ХС ЛПНП и апоВ100 [59]. Однако не сразу выяснилось, что при этом частота сердечно-сосудистых событий не только не сокращается, а даже увеличивается (результаты большого – на 15 000 субъектах – исследования ILLUMINATE) [60, 61]. При ретроспективном анализе это связали с тем, что торцетрапиб повышает артериальное давление [59], активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, вызывает ряд других неблагоприятных нарушений, в частности, в электролитном обмене [62, 63]. В группе, получавших торцетрапиб, по объединенным результатам двух исследований – RADIANCE 1 и 2, оказалось большее прогрессирование толщины интима-медиа (по данным УЗИ) на фоне более высоких значений пострандомизированного систолического артериального давления, концентрации натрия и бикарбонатов при меньших уровнях калия плазмы крови [64–66]. Патогенез этих нарушений от торцетрапиба остался неясным, но от препарата пришлось отказаться. На смену ему появились новые препараты из класса ингибиторов белка-переносчика эфиров холестерина – дальцетрапиб, анацетрапиб, эвацетрапиб.

С дальцетрапибом выполнено 5 исследований. В одном из них (dal-VESSEL) показано, что от препарата не возникает артериальной гипертензии [68, 69], чем скомпрометировал себя торцетрапиб. В другом (dal-PLAQUE) не выявлено проатерогенных и провоспалительных из-

менений в артериальной стенке [70]. Два исследования (dal-PLAQUE-2 и dal-ACUTE), завершающиеся в 2013 г., включены в комплексную программу dal-HEART [71], результаты пока не известны. Но самое крупное исследование – dal-OUTCOMES (III фаза) – было приостановлено в августе 2012 г. в связи с тем, что, несмотря на повышение уровня ХС ЛПВП, ожидаемого клинического результата не получено [72–74]. Препарат признан пока не эффективным, возможно, новая математическая обработка всех исследований дальцетрапиба (по программе dal-HEART) даст иные результаты. К тому же не ясна судьба большого трайла dal-OUTCOMES-2 с тем же препаратом на 20 000 пациентов. Исследование планировалось на четыре года. Но полученные материалы с дальцетрапибом и торцетрапибом поставили ряд вопросов.

Возникает своеобразный парадокс: фракция ЛПВП, которая, как принято считать на основании многих исследований, проявляет антиатерогенный эффект, при применении дальцетрапиба количественно увеличивается (судя по уровню ХС ЛПВП), а клинического эффекта при этом в показателях заболеваемости и смертности обследованных и в других проявлениях атеросклероза не зарегистрировано. Большая дискуссия на этот счет развернулась в литературе – от полного отрицания антиатерогенности ЛПВП до предположения об особом специфическом для торцетрапиба и дальцетрапиба влиянии на ЛПВП [9, 72, 74–76]. Процесс транспорта холестерина частицами ЛВП очень сложен. Кроме белка-переносчика эфиров холестерина, который является основной мишенью для торцетрапиба и дальцетрапиба, много других узловых факторов и компонентов в обратном транспорте холестерина, определяющих акцепцию холестерина с клеточных мембран разных тканей, эстерификацию холестерина, транспорт эфиров холестерина и фосфолипидов, взаимодействие ЛПВП с гепатоцитами. Известно, что ЛПВП – гетерогенны и функционально не однородны. Почему ЛПВП при применении торцетрапиба вредны, а индуцированные дальцетрапибом по меньшей мере не антиатерогенны, следует еще разобраться, по-видимому они функционально не полноценны, а пока в медицинской практике эти два препарата не рекомендуются.

Не исключено, что кроме названных выше блокаторов переноса эфиров холестерина другие аналогичные препараты-блокаторы тоже, повышая уровень ХС ЛПВП, не проявят положительного эффекта на атеросклероз и его клинические проявления. Но два препарата из упомянутого класса ингибиторов проходят в на-

стоящее время серьезные испытания. Один из них — анацетрапиб — пока не скомпрометирован долгосрочными клиническими наблюдениями.

Анацетрапиб появился почти одновременно с дальцетрапибом (2008). Результаты одного завершеного клинического исследования — DEFINE (III фаза) [77–79] представлены в 2010–2011 гг. Были рандомизированы 1623 пациента с ИБС или ее эквивалентами, получавших статины и достигших до рандомизации уровень ХС ЛПНП ниже 100 мг/дл. В группе принимавших анацетрапиб содержание ХС ЛПВП увеличилось за 18 месяцев лечения с 1,0 до 2,6 ммоль/л, т. е. на 138 %. Одновременно резко снизился уровень ХС ЛПНП: в среднем на 40 %, с 2,1 до 1,2 ммоль/л, у отдельных больных даже ниже. Существенных изменений в содержании электролитов и в артериальном давлении от анацетрапиба не зафиксировано, количество случаев сердечно-сосудистых событий в группе наблюдения было у 16 человек (2,0 %), в группе плацебо — у 21 пациента (2,6 %) [79–82].

Анацетрапибу посвящено в последние годы немало свежих публикаций [80–83], в которых сообщаются положительные результаты в изменении липидного профиля крови при отсутствии серьезных нежелательных нарушений, отмеченных при использовании торцетрапиба. В июне 2012 г. начато клиническое исследование по изучению липид-корректирующего эффекта анацетрапиба в дозе 100 мг/сут (исследование REVEAL) против плацебо у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, инсульт или/и имеющих атеросклеротическое поражение периферических артерий. Планируется включить около 30 000 человек. Срок данного испытания — 4 года.

Резюмируя известные о анацетрапибе материалы, следует отметить следующие доводы в его пользу, позволяющие сохранить его в списке рекомендуемых лечебных препаратов. По эффекту на ЛПВП и ЛПНП он превосходит дальцетрапиб, он уменьшает, хотя и не на много, содержание ЛП(α) (в среднем на 17 %), у него нет нежелательных нарушений, которые чаще регистрируются у дальцетрапиба. Но для окончательных суждений надо дождаться результатов OUTCOMES-2 с дальцетрапибом и REVEAL с анацетрапибом [84–87].

Эвацетрапиб — еще один представитель класса ингибиторов белка-переносчика эфиров холестерина (фирма Eli Lilly and Company) [88, 89]. II фаза исследования выполнена на 393 пациентах с повышенным уровнем ХС ЛПНП (в среднем 144 мг/дл) или сниженным содержанием ХС ЛПВП (в среднем — 55 мг/дл). Эвацетрапиб

изучен относительно плацебо как при монотерапии в разных дозах, так и на фоне терапии аторва- или розувастатином. Срок — 12 недель. Оценен эффект на липидный профиль крови и на переносимость медикамента. При монотерапии эвацетрапибом получено увеличение содержания ХС ЛПВП на 30–66 мг/дл (в среднем на 55,3 мг/дл) и снижение значений ХС ЛПНП на 20–51 мг/дл (т. е. на 13,6 от исходного уровня). Различие с плацебо статистически достоверно ($p < 0,001$). При добавлении эвацетрапиба к статинам достигнут дополнительный эффект снижения содержания ХС ЛПНП на 32–42 % по сравнению с плацебо и повышение уровня ХС ЛПВП на 42–50 мг/дл от исходного [88–91].

В 2012 г. начата III фаза изучения эвацетрапиба — исследование ACCELERATE. Планируется на 11 000 субъектов оценить клинические эффекты эвацетрапиба у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых событий. Набор пациентов начат в октябре 2012 г. Наблюдение будет в течение четырех лет (окончание в январе 2016 г.) [92].

Представляет интерес другой тип ингибиторов — селективный ингибитор микросомального белка транспортера триглицеридов, который необходим для сборки ЛПНП в печени и тонком кишечнике и последующей их секреции [1, 6, 93, 94]

Первый препарат этого класса — ломитапид — представлен фирмой Aegerion Pharmaceuticals (AEGR-773, BMS-201038), известный также под названиями Juxtapid (США) и Loxjuxta (Европа). Механизм его действия на липидный обмен заключается в непосредственном связывании и ингибировании микросомального триглицеридтранспортирующего белка (МТР), который находится в просвете эндоплазматического ретикулума и блокирует сборку апоВ-содержащих липопротеинов в энтероцитах и гепатоцитах [96]. Таким путем он ингибирует синтез хиломикронов и ЛПОНП. Уменьшение синтеза ЛПОНП приводит в конечном итоге к уменьшению уровня ХС ЛПНП. Его влияние на липидный профиль крови проявляется уменьшением содержания ХС ЛПНП, ОХС, апоВ и ХСнеЛПВП [97].

Ломитапид прошел этапы II и III фаз исследования, хотя исследования этих фаз были единичны. Основные результаты представлены открытым исследованием на 29 взрослых пациентах с гомозиготной СГХС с целью оценки безопасности и эффективности препарата. Назначали его в дозах от 5 до 60 мг в сутки (в зависимости от толерантности печени) в течение 78 недель (полтора лет). При добавле-

нии препарата к обычной липид-снижающей терапии отмечено значительное уменьшение ХС ЛПНП от исходного среднего уровня 336 мг/дл (8,7 ммоль/л) до 120 мг/дл (3,1 ммоль/л), т. е. на 40 % за период непрерывной терапии в течение 26 недель. За тот период содержание общего холестерина снизилось на 36 %, апопротеина В – на 39 %, ХСнелПВП – на 40 %, ХС ЛПОНП – на 29 %, триглицеридов – на 45 %, ХС ЛПВП – всего на 7 % (NS).

О побочных реакциях, в основном желудочно-кишечных, сообщили 27 пациентов из 29. Частота диареи – около 79 %, тошноты – 65 %, рвоты – 34 %, диспепсии – 38 %, абдоминальной боли – 34 %, дискомфорта в животе – 21 %, запоров – 10 %. Шесть человек (21 %) испытали простудное состояние, 17 % – назофарингит. Снижение веса тела зафиксировали 7 испытуемых (24 %), среднее изменение массы тела у всех 29 человек составило 2,9% от исходного.

У 10 из 29 человек (34 %) произошло увеличение активности печеночных ферментов (АЛТ или АСТ) выше 3-кратной нормы. Содержание жира в печени оценивали методом магнитно-резонансной спектроскопии. Увеличение его в среднем на 6 % зарегистрировано после 26- и 78-недельного лечения. Стеатоз печени, связанный с лечением ломитапидом, по-видимому, можно рассматривать как риск-фактор прогрессирования патологии печени, включая стеатогепатит и цирроз печени.

Ломитапид, разумеется, изучен пока мало, отношение к нему сохраняется осторожное, показание к применению* – очень узкое (гомозиготная форма СГХС). Длительных наблюдений с оценкой эффективности и безопасности нет, влияния на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность – тоже нет. В детском возрасте препарат не изучался. Поэтому, предупреждение о возможной гепатотоксичности препарата и осторожном отношении к нему сохраняются [96].

Известно другое перспективное направление в липидологии – блокирование в печени синтеза не молекулы холестерина из мевалоновой кислоты, а синтеза основного белка липопротеина низкой плотности – апопротеина В100. Один из конкретных способов для этого был разработан и реализован в форме лечеб-

ного препарата, названного мипомерсен (ISIS-301012, торговое название KYNAMRO) [98]. Мипомерсен – синтетический второй генерации антисмысловой олигонуклеотид, состоящий из 20 нуклеиновых оснований, ингибирующий матричную РНК, причем тот ее участок, который кодирует образование апопротеина В100. АпоВ100, как известно, синтезируется печенью и является основным апо-белком липопротеинов низкой плотности и других апоВ-содержащих липопротеинов. АпоВ100 составляет также основной белковый компонент липопротеина(а), который, как и ЛПНП, признается наиболее проатерогенным. Но мипомерсен в дозах 200–300 мг/нед уменьшает концентрацию в плазме не только апоВ100, но и апопротеина С_{III} и содержащих его липопротеинов, в частности, ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП [99, 100]. Меньшие концентрации апоС_{III} в плазме крови и сниженный уровень ЛПНП с апоС_{III} ассоциируется с меньшим риском ИБС.

Мипомерсен прошел все три фазы клинических испытаний. Все исследования (их было более пяти) выполнены, разумеется, в полном соответствии с правилами клинических испытаний фармакологических препаратов. Исследования проведены на клинически наиболее «тяжелых» группах пациентов: с семейной гиперхолестеринемией гомозиготного и гетерозиготного вариантов, как без ишемической болезни сердца, так и с ИБС. Испытан препарат и у пациентов с гиперхолестеринемией высокого риска, в частности, резистентных к статинотерапии. Мипомерсен применялся в дозах от 40 до 400 мг, последняя рекомендация – по 200 мг 1 раз в неделю подкожно в течение полугода и более. При лечении им сохранялся весь комплекс проводимой базисной (основной) терапии, диета, статины, нередко также эзетимиб или другие медикаменты. Группы плацебо (без мипомерсена) и с мипомерсеном были сопоставимы. Биохимический результат по липидному профилю крови оказался в группе мипомерсена намного лучшим, чем в группе плацебо: получено дополнительное снижение содержания не только ХС ЛПНП (на 20–42 %), но и ЛП(а), ХС ЛПОНП, а также триглицеридов (на 10 %). Особо следует обратить внимание на уменьшение концентрации ЛП(а), причем значительное – на 20–40 % и больше – в группе мипомерсена. Такой эффект мипомерсена «заслуживает» особого внимания, так как ЛП(а) – очень независимый фактор риска ИБС, который трудно поддается влиянию других медикаментов. Серьезные нежелательные явления, связанные с исследуемым препаратом, зарегистрированы нечасто: наблю-

* Препарат одобрен в декабре 2012 г. Американской ассоциацией FDA и 30 мая 2013 г. европейским комитетом медицинских продуктов для применения у людей в качестве лекарства у пациентов с гомозиготной СГХС. Рекомендован также как дополнительное средство к другим липид-снижающим медикаментам и низкожировой диете.

дали чаще других (70–100 %) локальную болезненность в местах инъекций, простудоподобные симптомы, увеличение активности печеночных трансаминаз в 6–15 % и умеренное увеличение липоидоза (стеатоза) печени по данным МРТ. Повышение активности АЛТ и содержания жира в печени некоторые авторы связывают с резким снижением содержания ХС ЛПНП [101].

Изучение мипомерсена продолжается, выполняется несколько новых трайлов. Но уже сегодня складывается впечатление, что мипомерсен претендует занять свое место в комбинированной терапии гетеро- и гомозиготных форм семейной гиперхолестеринемии. Механизм действия мипомерсена непосредственно не связан с рецепцией ЛПНП, поэтому при семейной гиперхолестеринемии, в патогенезе которой – нарушение рецепции ЛПНП, мипомерсену отводится ведущая роль наряду с другими препаратами традиционной терапии. Кроме пациентов с СГХС, представляется целесообразным применение мипомерсена у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний при рефрактерности к статинотерапии. Одно такое исследование было выполнено на 33 субъектах с ИБС, устойчивых к статинам в период отказа от лечения статинами. Мипомерсен был применен в дозе 200 мг в течение 26 недель. Уровень ХС ЛПНП снизился на 47 %, ЛП(а) – на 27 %. Но содержание жира в печени изменилось, по данным МРТ, в диапазоне от 0,8 до 47 %. Биопсия печени у двух субъектов подтвердила печеночный стеатоз с небольшим воспалением и фиброзом [102].

Второе подобное исследование проведено на 158 пациентах с выраженной гиперхолестеринемией и высоким риском ИБС, резистентных к статинам. Статины сохранялись всем пациентам в максимально допустимых дозах. У получавших кроме статинов мипомерсен уровень ХС ЛПНП уменьшился в среднем на 37 %, у получавших только статины – на 5 %. Однако вопрос о допустимости и целесообразности применения мипомерсена у такой категории больных требует накопления фактов и обсуждения [103].

Мипомерсен изучен пока очень мало, настораживает его возможная гепатолитогенность при длительном применении. В США препарат недавно (2012 г.) разрешен (FDA) к применению, в основном при гомозиготных формах СГХС [104]. Однако Европейское медицинское агентство (ЕМА) пока отказало в регистрации мипомерсена даже для лечения больных СГХС, так как нет достаточных оснований полагать, что польза от препарата превышает риск для сердечно-сосудистой системы и печени. Комитет по медицинским продуктам для использо-

вания человеком настораживает то, что мипомерсен вызывает гриппоподобные симптомы, местную реакцию от инъекции и, особенно, его гепатотоксичность [105]. Но все же можно надеяться, что мипомерсен получит свое место в терапии гомо- и гетерозиготных СГХС, а также рефрактерных к статинам высоких гиперхолестеринемий [106].

Намерения изыскать новые пути влияния на липидные факторы риска сердечно-сосудистых и других заболеваний привели к попыткам использовать иммунные механизмы ограничения содержания проатерогенных ЛПНП. Мишенью избрана сывороточная пропротеин-конвертаза субтилизин/кексин 9 (PCSK-9) [107, 108]. Этот фермент относится к субтилизиновому семейству сериновых протеаз, синтезируется он главным образом в печени, в меньшей степени – в нервной ткани и внутренних органах [107–109]. Синтез его протекает в эндоплазматическом ретикулуле путем трансляции матричной РНК PCSK-9. В ретикулуле гепатоцитов в результате процессинга фермент подвергается созреванию путем аутокатализа, при этом отщепленный продомен сохраняет нековалентную связь с основной частью молекулы PCSK-9, блокируя тем самым ее протеолитическую активность. В такой функционально неактивной форме молекула PCSK-9 секретируется печенью в межклеточное пространство и в кровь [110]. На поверхности гепатоцита она внеклеточно связывается с доменом рецептора ЛПНП, этот комплекс интернализируется в клетку в форме эндосомы и в ней подвергается деградации лизосомальными ферментами. В результате количество рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов уменьшается, замедляется и удаление из крови ЛПНП, в связи с чем увеличивается концентрация в крови ХС ЛПНП [109–117]. Схема этих взаимосвязей проста:

↓ PCSK-9 → ↑ количество рецепторов ЛПНП
→ ↓ уровень ХС ЛПНП → ↓ риск атеросклероза;

↑ PCSK-9 → ↓ количество рецепторов ЛПНП
→ ↑ уровень ХС ЛПНП → ↑ риск атеросклероза.

Подобный процесс от воздействия PCSK-9, возможно, происходит не только в гепатоцитах, но и в других клетках, так как на своей поверхности они тоже имеют рецепторы ЛНП, хотя в несопоставимо меньших количествах, чем на гепатоцитах. Действительно, парентеральное введение PCSK-9 приводит в эксперименте *in vivo* к снижению количества рецепторов ЛПНП на поверхности клеток жировой ткани, почек, легких, нервной системы, но не надпочечников [108, 109]. Очевидно, молекула PCSK-9 в

большей степени влияет на рецепторы ЛПНП печени, чем других органов и тканей. Пока эта интересная проблема остается почти не изученной. Мало известно также о возможном влиянии PCSK-9 на другие рецепторные системы клеток. Хотя в экспериментальных условиях показано, что PCSK-9 уменьшает экспрессию рецепторов ЛПНП на гепатоцитах, а также рецепторов апоЕ-2 на поверхности нейронов мозжечка [109].

Продукция PCSK-9 и уровень его в крови определяются, вероятно, несколькими факторами. Известно, что его содержание в крови в некоторой степени связано с возрастом и полом, приемом пищи, голоданием, применением инсулина и эстрогенов [108–111]. Недавно установлено, что экспрессия гена *PCSK-9* зависит от содержания и активности в ядре клетки особого белка – SREBP-2 (стерольный регуляторный элемент-связывающий белок) [112–114]. Этот белок, обладая широким физиологическим эффектом, стимулирует, в частности, транскрипцию гена рецептора ЛПНП, и уже только этим путем может влиять на содержание холестерина в сторону его снижения. Но одновременно SREBP-2 активирует транскрипцию гена *PCSK-9*, что в конечном итоге ведет к увеличению синтеза холестерина и его содержания в крови. Этот сложный и разнонаправленный результат активности малоизвестного белка SREBP-2 влияет на выраженность эффекта статинов, уменьшая или нивелируя их холестерин-снижающее действие [109]. Неслучайно, в литературе последних лет все больше накапливается данных о резистентности некоторых больных к статинам, даже большими дозами статинов нередко (по некоторым материалам у 1/3–1/4 больных) не удается достигнуть целевых уровней ХС ЛПНП [115].

Мы очень мало знаем о роли PCSK-9 в метаболизме липидов и способах воздействия на этот фермент. Однако то, что о нем известно, открывает принципиально новые возможности влияния на липидный обмен. Если этот фермент может увеличивать содержание в крови ЛПНП, то его инактивация каким-либо химическим или иммунологическим способом «обещает» сохранение и увеличение количества рецепторов ЛПНП на гепатоците и, таким образом, снижение содержания ХС ЛПНП, что важно в лечебных целях [116–118].

Ряд молекулярно-генетических исследований подтверждает изложенное выше о роли пропротеин-конвертазы PCSK-9. Описаны случаи, когда бессмысловые мутации гена *PCSK-9* проявлялись очень низким (даже нулевым) содержа-

нием в крови ХС ЛПНП, при этом каких-либо патологических проявлений не наблюдалось [113–118]. Известны и популяционные работы на американцах-европеоидах, когда при определенном варианте мутации гена *PCSK-9* уровень ХС ЛПНП оказывается уменьшенным на 15 %, снижен при этом и риск ИБС на 47 % [119]. Среди афро-американцев тоже известны другого типа бессмысловые мутации гена *PCSK-9*, проявляющиеся сниженным на 28 % содержанием ХС ЛПНП [113].

Недавно описана новая мутация именно гена *PCSK-9* как причина СГХС [117]. До этого были известны две других мутации при СГХС – мутации генов ЛПНП и апоВ. Мутация гена *PCSK-9* клинически проявляется также высокими гиперхолестеринемией и риском ИБС [117, 118].

Экспериментальные и клинические наблюдения по изучению фермента PCSK-9 подвели к идее изыскать способы снижения его активности или инактивации. Первым таким способом явился иммунологический – использование антител к *PCSK-9* [119].

Иммунологический препарат, содержащий человеческие моноклональные антитела тоже к человеческому энзиму – PCSK-9, является первым из серии иммунологических специфических блокаторов наиболее проатерогенной фракции липопротеинов – ЛПНП. Кодовый номер его – SAR236553 / REGN727, название – алирокумаб (Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals Inc.), применяется подкожно по 150 мг с интервалом в 2 недели.

Доклинические исследования, выполненные на разных видах животных, включая обезьян, продемонстрировали отчетливый ЛПНП-снижающий эффект при хорошей переносимости препарата и отсутствии патологических отклонений морфологического и метаболического характера. Эмбриофетотоксичность также не отмечена. Отклонений в иммунном статусе не зафиксировано.

В I фазе исследований алирокумаба на здоровых людях и пациентах с СГХС было установлено значительное и быстрое снижение уровня ХС ЛПНП крови у обследуемых при отсутствии побочных явлений. Во II фазе выполнено пять исследований для подбора доз, режимов введения, оценки эффекта краткосрочных курсов лечения, причем как при монотерапии изучаемым препаратом, так и в комбинации со статинами и эзетимибом.

Завершенных исследований II фазы пока три, из них два описаны детально в авто-

ритетных журналах. В одном из этих исследований участвовало 77 пациентов с гетерозиготной формой СГХС (среднее содержание ХС ЛПНП – 2,59 ммоль/л), у которых эффект от статинов был очень скромный. В группе получавших только статинов в максимальной дозе с эзетимибом или без него за 12 недель наблюдения уровень ХС ЛПНП снизился всего на 10,8 %, тогда как в группе получавших еще и препарат SAR236553 / REGN727 – на 29–68 %. Целевой уровень ХС ЛПНП в 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) был достигнут в первой группе только у 13 %, во второй – в 94 %, целевые цифры содержания ХС ЛПНП в 70 мг/дл (1,8 ммоль/л) в группе плацебо были нулевыми, в группе изучаемого препарата – 81 % [120, 121].

В другом исследовании с подобным дизайном было 92 пациента с содержанием ХС ЛПНП выше 2,59 ммоль/л. В группе плацебо больные с СГХС получали аторвастатин в дозе 80 мг/сут, в группе сравнения – в той же дозе аторвастатин плюс REGN727/SAR236553 по 1 мл (150 мг) каждые две недели. Через 8 недель в группе плацебо средний уровень ХС ЛПНП уменьшился на 17 %, целевой уровень 70 мг/дл достигнут у 17 %. В группе исследования эти показатели были 73 и 90 %. В небольшой группе пациентов, принимавших аторвастатин в суточной дозе 10 мг и исследуемый препарат, целевой уровень ХС ЛПНП (100 мг/дл) зарегистрирован у 96 % получавших REGN727/SAR236553 [122]. Уровень общего холестерина, апоВ, ХСнеЛПВП, соотношение апоВ/апоА коррелировали с динамикой ХС ЛПНП. Содержание ХС ЛПВП несколько увеличивалось, ЛП(α) – снижалось в одном из исследований на 32–33 %.

Побочные нежелательные симптомы в исследованиях I и II фаз отмечались относительно редко – головная боль – 4,5 %, головокружение, миалгия – менее 3 %, диарея. Наиболее часто сообщали о локальной реакции в местах инъекций. Повышенных значений активности КФК, трансаминаз и других биохимических, гематологических, иммунологических отклонений не зарегистрировано. Профиль безопасности пациентов, у которых уровень ХС ЛПНП снижался ниже 25 мг/дл, был таким же, как у остальных обследуемых пациентов. Иммуногенность изучаемого препарата оказалась низкой, лишь в 26 % наблюдалось появление антител к препарату, титры которых были низкими (кроме одного пациента). Частота местной реакции на инъекцию препарата была чаще у тех, у кого выявлялись антитела к препарату, чем у тех, у кого их не было.

Среди выполняемых исследований III фазы четыре посвящены оценке эффективности безо-

пасности применения алирокумаба при СГХС в течение длительного срока (18 недель). При этом подбор больных производится с учетом отсутствия или недостаточности эффекта от статинов. В одном исследовании подбираются больные, нуждающиеся в статинах, но не переносящие их. В одном испытании акцент сделан на больных с высоким риском ИБС и его осложнений при сахарном диабете, другом – на больных после инфаркта миокарда или мозгового инсульта. Крупное исследование запланировано на нескольких тысячах пациентов в ближайшие дни острого коронарного синдрома. Все трайлы III фазы продолжительные – 1,5–2 года и больше. Во всех случаях пациенты с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, не реагирующие или слабо реагирующие на лечение статином с эзетимибом или без него. В качестве статина чаще используется аторвастатин, в одном случае – розувастатин. Всего в III фазе выполняется в настоящее время более 11 исследований. Будем надеяться, что с алирокумабом будут получены новые, интересные результаты, которые позволят ему занять достойное место в лечении больных с проатерогенными дислипидемиями.

Несколько позже алирокумаба появился аналогичный препарат другой фирмы (Amgen), который пока не имеет торгового названия и обозначается условно AMG 145.

Препарат AMG 145 был испытан, как это принято, сначала в I фазе на здоровых взрослых пациентах (фаза Ia) и больных с гиперхолестеринемией, получавших статины (фаза Ib). Дозы испытуемого препарата были разными – от 7 до 420 мг один раз в неделю или две недели. От однократной дозы 21 мг уменьшение содержания ХС ЛПНП наблюдалось в среднем до 64 % относительно плацебо, от дозы 35 мг – до 81 %. Подобный гипохолестеринемический результат отмечен и у больных с СГХС [123].

Во II фазе испытаний проведено несколько исследований (четыре). В одном из них (GAUSS-trial [124]) эффективность и толерантность AMG 145 оценена у 236 скринированных пациентов, все они ранее получали статины, но в связи с развитием миопатии были признаны интолерантными. Рандомизировано 160 человек со средним уровнем ХС ЛПНП 193 мг/дл на 5 групп: AMG 145 в дозе 280 мг (1-я группа), 350 мг (2-я), 420 мг (3-я), любая из перечисленных доз плюс эзетимиб (4-я) и только эзетимиб с плацебо (5-я группа). Препарат вводили подкожно каждые 4 недели в течение 12 недель. В первой группе содержание ХС ЛПНП уменьшилось на 41 %, во второй – на 43 %, в третьей –

на 51 %, в четвертой – на 63 %, в пятой – на 15 %. Серьезные побочные явления зарегистрированы у четырех, усиления миалгии – у пятирх (15 %).

Другое исследование II фазы выполнено на пациентах с гетерозиготной СГХС (RUTHERFORD) [125]. Рандомизировано 168 пациентов с уровнем ХС ЛПНП >2,6 ммоль/л (100 мг/дл). AMG 145 применялся в дозе 420 мг каждые 4 недели подкожно. Срок наблюдения 12 недель. Среднее уменьшение ХС ЛПНП достигнуто на 43 % от дозы 350 мг и на 55 % от дозы 420 мг изучаемого препарата. Побочные нарушения, не потребовавшие лечения, отмечены у двух пациентов.

Третье исследование (MENDEL), тоже во II фазе, выполнено на 406 пациентах с СГХС при отсутствии лечебного эффекта на традиционную терапию. Подобраны пациенты с уровнем ХС ЛПНП в диапазоне 2,6–4,9 ммоль/л. Лечебный препарат (AMG 145) применяли в дозах 70, 105 или 140 мг каждые 2 недели или по 280, 350 или 420 мг каждые 4 недели. Некоторые получали эзетимиб 10 мг *per os*. Уменьшение содержания ХС ЛПВП было быстрым и значительным: у получавших препарат каждые 2 недели по 70 мг – на 41 %, по 105 мг – на 44 %, по 140 мг – на 51 %. Легкие побочные симптомы зарегистрированы в 50 % у получавших AMG 145 и у 46 % принимавших плацебо [126].

В четвертом исследовании II фазы (LAPLACE-TIMI 57) проведены наблюдения над больными в возрасте 18–80 лет также с гиперхолестеринемией, получающих стабильную дозу статинов (с эзетимибом или без него) ($n = 631$ пациент) [127]. AMG 145 применяли каждые две недели по 105 мг или 140 мг, в другой группе – каждые 4 недели по 280 мг, 350 мг или 420 мг. Средний уровень ХС ЛПНП уменьшился в первой группе на 41,8–66,1 %, во второй – на 41,8–50,3 %. Частота нежелательных явлений была подобной с группой плацебо.

Доктор Stein с соавторами опубликовали еще одно исследование AMG 145, оно оригинально тем, что выполнено на больных с гомозиготной СГХС [128]. Таких больных удалось выбрать 8 человек, у шестерых был мутационный дефект в гене рецептора ЛПНП и у двоих этот рецептор отсутствовал. Все 8 пациентов получали стабильную лекарственную терапию и дополнительно AMG 145 по 420 мг с интервалом в 4 недели в течение 12 недель и в последующем дополнительно по 420 мг каждые 2 недели тоже 12 недель. Уровень ХС ЛПНП изменился от исходного за 12 недель в среднем на 16,5 и на 13,9 % при переходе на двухнедельный интервал. У двух больных с рецептор-негативной

формой СГХС результаты были отрицательные. У пациентов с дефектным рецептором ЛНП результат получен в 19,3 и 26,3 % при 4- и 2-недельном интервале введения препарата. Серьезных побочных явлений не отмечено.

Результаты всех исследований AMG 145 на этапах I и II фаз обобщены в нескольких публикациях [129–131]. Можно заключить, что два разных коммерческих препарата из серии моноклональных антител к ферменту PCSK-9 продемонстрировали аналогичные результаты в I и II фазах исследования: значительное и быстрое снижение содержания ХС ЛПНП. Дозы 50–150 мг каждые 2 недели или 200–400 мг один раз в 4 недели обуславливают подобные дозозависимые эффекты. У пациентов с гиперхолестеринемией уменьшение уровня ХС ЛПНП наблюдается в диапазоне до 60 %, и даже больше для больных, леченных статинами. Благоприятные биохимические сдвиги отмечаются также в содержании apoB, apo(a), ХС ЛПВП, триглицеридов. Оба изучаемых препарата не только высокоэффективны, но и хорошо переносятся и, возможно, безопасны.

Имеющиеся в настоящее время липид-корригирующие медикаменты – статины, фибраты, ингибиторы абсорбции холестерина и другие – уже вооружают врача эффективными средствами, позволяющими достигать у большинства пациентов высоких клинических результатов в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Важно добиваться хорошей приверженности пациентов и достигать целевых уровней терапии. Новые медикаменты дадут врачам новые возможности в дополнение к используемым, что позволит добиться, надо надеяться, больших положительных результатов в сокращении заболеваемости и смертности населения от сердечно-сосудистых болезней.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Оганов Р.Г., Масленникова В.А.** Смертность от сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2002. Т. 3. С. 4–8.
2. **Никитин Ю.П., Симонова Г.И.** Эпидемиологические аспекты терапевтических заболеваний в Новосибирске, заболеваемость, смертность и факторы риска // Актуальная статистика Сибири. Информ.-статистич. журн. 2012. № 2. С. 57–63.
3. **Симонова Г.И., Богатырев С.Н., Опенко Т.Г., Щербакова Л.В., Никитин Ю.П.** 23-летние тренды смертности в городской сибирской популяции // Бюл. СО РАМН. 2011. Т. 31, № 1. С. 96–101.
4. **Гафаров В.В.** Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в условиях крупно-

- го промышленного центра Западной Сибири. Новосибирск, 1992. 327 с.
5. **Симонова Г.И.** Хронические неинфекционные заболевания в Сибири, смертность, заболеваемость, профилактика: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 1998.
 6. Дислипидемия и атеросклероз / Ред. Р.Г. Оганов. М.: Гэотар-Медиа, 2009. 160 с.
 7. **Климов А.Н., Никульчева Н.Г.** Липиды и липопротеиды и атеросклероз СПб.: Питер, 1995. 300 с.
 8. **Никитин Ю.П., Панин Л.Е., Воевода М.И. и др.** Вопросы атерогенеза. Новосибирск: Ротапринт СНИИГиМСа, 2005. 371 с.
 9. **Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Волков А.М. и др.** Факторы и механизмы развития коронарного атеросклероза. Новосибирск: Наука, 2011. 168 с.
 10. **Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Волков А.М. и др.** Факторы и механизмы нестабильности атеросклеротической бляшки. Новосибирск: Наука, 2008. 88 с.
 11. **Тот П.П., Мэки К.К.** Нарушения липидного обмена. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 266 с.
 12. **Malyutina S., Simonova G., Nikitin Yu.** Coronary Heart Disease and Cardiovascular Mortality in an Urban Siberian Population: Gender-Specific Findings from a 10-Year Cohort Study // Heart Disease: Environment, Stress and Gender / Ed. G. Weidner, M. Kopp, M. Kristenson.: IOS Press, 2002. 384 p.
 13. **Kuulasmaa K., Tunstall-Pedoe H., Dobson A. et al.** Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations // Lancet. 2000. Feb 26. Vol. 355(9205). P. 675–687.
 14. WHO MONICA. Monograph and Multimedia Sourcebook. World's largest study of heart disease, stroke, risk factors, and population trends 1979–2002 / Ed. Hugh Tunstall-Pedoe. WHO. 2003.
 15. **Никитин Ю.П., Макаренкова К.В., Малютина С.К., Щербакова Л.В.** Основные липидные параметры крови жителей Новосибирска // Атеросклероз. 2012. Т. 8, № 2. С. 14–20.
 16. **Nikitin Yu., Malyutina S., Makarenkova K., Deyev A., Shalnova S.** Blood lipid profile in 35–64-year-old men in Novosibirsk and Moscow (epidemiological study) // Abstracts of the 80th EAS Congress, 26–29 May 2012. Milan, Italy.
 17. **Makarenkova K., Malyutina S., Simonova G. Nikitin Y., Bobak M.** Napiee Group. Average lipid parameters in three centers of central and eastern Europe: napiee project // Official Journal of the European Atherosclerosis Society Abstracts of the 79th EAS Congress 26–29 June, 2011, Gothenburg, Sweden. Vol. 12, N 1. P. 27.
 18. **Симонова Г.И.** Эпидемиологические аспекты профилактики терапевтических заболеваний и снижения сверхсмертности населения Сибири // Журн. эксперимент. и клинич. медицины. 2004. № 4. С. 71–75.
 19. **Симонова Г.И., Тутельян В.А., Погожева А.В.** Питание и атеросклероз // Бюл. СО РАМН. 2006. № 2. С. 60–65.
 20. **Симонова Г.И., Никитин Ю.П., Брагина О.М. и др.** Фактическое питание и здоровье населения Сибири: результаты двадцатилетних эпидемиологических исследований // Бюл. СО РАМН. 2006. № 4. С. 22–30.
 21. Российские рекомендации ВНОК. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (IV и V пересмотра) // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2009. № 8. Прил. 3. С. 58; Рос. кардиол. журн. Прил. 1. 2012. Vol. 4 (96). 32 с.
 22. Руководство по лечению дислипидемий Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза // Атеросклероз и дислипидемии. 2011. № 4. С. 4–72.
 23. **Шевченко О.П., Мишнев О.Д.** Ишемическая болезнь сердца. М.: Реафарм, 2005. 416 с.
 24. **Шевченко О.П., Шевченко А.О.** Статины ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. М.: Реафарм, 2003. 112 с.
 25. **Kwiterovich P.O.** The Johns Hopkins Textbook of Dyslipidemia. Philadelphia: LWW.com, 2010.
 26. **Welder G., Zineh I., Pacanowski M.A. et al.** High dose atorvastatin causes a rapid, sustained increase in human serum PCSK9 and disrupts its correlation with LDL cholesterol // J. Lipid Res. 2010. Vol. 5. P. 2714–2721.
 27. **Титов В.Н., Алиджанова Х.Г., Малышев П.П.** Семейная гиперхолестеринемия. М.: БИНОМ, 2011.
 28. **Перова Н.В.** Нарушения липидного обмена, их диагностика и коррекция // Болезни сердца / Ред. Р.Г. Оганов. М.: Литера, 2006. С. 205–217.
 29. **Huan Y.J., Kim O.Y., Kang J.B. et al.** Plant stanol esters in low-fat yoghurt reduces total and low-density lipoprotein oxidation in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects // Nutritional Research. 2006. Vol. 25. P. 743–753.
 30. **Korpela R., Tuomilehto J., Hogstrom R. et al.** Safety aspects and cholesterol-lowering efficacy of low fat dairy products containing plant sterol // Eur. J. Clin. Nutr. 2006. Vol. 60. P. 633–642.
 31. **Thompson G.R., Grundy S.M.** History and development of plant sterol and stanol esters for cholesterol-lowering purposes // Am. J. Cardiol. 2005. Vol. 1A. P. 3D–9D.
 32. **Лякишев А.А., Семенова А.Е., Миклишанская С.В.** Перспективы применения эзетимиба в кардиологической практике // Атеросклероз и дислипидемии. 2010. № 1. С. 50–54.
 33. **Mikhailidis D.P., Wierzbicki A.S., Daskalopoulou S.S. et al.** The use of ezetimibe in achieving low density lipoprotein lowering goals in clinical practice: position of a United Kingdom consensus panel // Curr. Med. Res. Opin. 2005. Vol. 21, N 6. P. 959–969.
 34. **Murdoch D., Scott L.J.** Ezetimibe / Simvastatin. A review of its Use in the Management of Hypercholesterolemia // Am. J. Cardiovasc. Drugs. 2004. Vol. 4, N 6. P. 405–422.
 35. **Thomas A. Pearson, Margo A. Denke, Patrick E. McBride et al.** A community-Based, Randomized Trial of Ezetimibe Added to Statin Therapy to Attain NCEP ATP III Goals for LDL Cholesterol in Hypercholes-

- terolemic Patients: The Ezetimibe Add-On to Statin Effectiveness (EASE) Trial // *Mayo Clin. Proc.* 2005. Vol. 80, N 5. P. 587–595.
36. **Rossebo A.B., Pederson T.R., Boman K. et al.** Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. P. 1343–1356.
 37. **Peto R., Emberson J., Landray M. et al.** Analyses of cancer data from three ezetimibe trials // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. P. 1357–1366.
 38. **Duntas L.H.** Thyroid disease and lipids // *Thyroid.* 2002. Apr. Vol. 12, N 4. P. 287–293.
 39. **Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.Ф.** Эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 432 с.
 40. **Strisower E.H., Strisower B.** The separate hypolipoproteinemic effects of dextrothyroxine and ethyl chlorophenoxyisobutirate // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1964. Vol. 24. P. 139–144.
 41. **Sherman S.I., Ringel M.D., Smith M.J. et al.** Augmented hepatic and skeletal thyromimetic effects of tiratricol in comparison with levothyroxine // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 82. P. 2153–2158.
 42. **Berkenstam A., Kristensen J., Mellstrom K. et al.** The thyroid hormone mimetic compound KB2115 lowers plasma LDL cholesterol and stimulates bile acid synthesis without cardiac effects in humans // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008. Vol. 105. P. 663–667.
 43. **Morkin E., Pennock G., Spoonet P.H. et al.** Pilot studies on the use of 3,5-diiodothyropropionic acid, a thyroid hormone analog, in the treatment of congestive heart failure // *Cardiology.* 2002. Vol. 97. P. 218–225.
 44. **Grover G.J., Mellstrom K., Ye L. et al.** Selective thyroid hormone receptor-beta activation: a strategy for reduction of weight, cholesterol, and lipoprotein(a) with reduced cardiovascular liability // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. Vol. 100. P. 10067–10072.
 45. **Angelin B., Rudling M.** Lipid lowering with thyroid hormone and thyromimetics // *Curr. Opin. Lipidol.* 2010. Vol. 21, N 6. P. 499–506.
 46. **Webb P.** Thyroid hormone receptor and lipid regulation // *Curr. Opin. Investig. Drugs.* 2010. Oct 11. (10). P. 1135–1142.
 47. **Ness G.C., Pendleton L.C., Li Y.C., Chiang I.Y.** Effect of thyroid hormone on hepatic cholesterol 7 alpha hydroxylase, LDL receptor, HMG-CoA reductase, farnesyl pyrophosphate synthetase and apolipoprotein A-I mRNA levels in hypophysectomized rats // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1990. Vol. 172. P. 1150–1156.
 48. **Gullberg H., Rudling M., Salto C., Forrest D., Angelin B., Vennstrom B.** Requirement for thyroid hormone receptor beta in T3 regulation of cholesterol metabolism in mice // *Mol. Endocrinol.* 2002. Vol. 16. P. 1767–1777.
 49. **Day R., Gebhard R.L., Schwartz H.L. et al.** Time course of hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity and messenger ribonucleic acid, biliary lipid secretion, and hepatic cholesterol content in methimazole-treated hypothyroid and hypophysectomized rats after triiodothyronine administration: possible linkage of cholesterol synthesis to biliary secretion // *Endocrinology.* 1989. Vol. 125. P. 459–468.
 50. **Landenson P.W., McCarren M., Morkin E. et al.** Effects of the thyromimetic agent diiodothyropropionic acid (DITPA) on body weight, BMI, and serum lipoprotein: a pilot prospective, randomized, controlled study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. P. 349–354.
 51. **Landenson P.W., Kristensen J.D., Ridgway E.C., Olsson A.G., Carlsson B., Klein I., Baxter J., Angelin B.** Use of the thyroid hormone analogue eprotirome in statin-treated dyslipidemia // *N. Engl. J. Med.* 2010. Mar. 11. Vol. 362, N 10. P. 906–916.
 52. **Koch L.** Lipids: Eprotirome shows promise as a novel way to target dyslipidemia // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2010. Jul. Vol. 6, N 7. P. 354.
 53. **Shoemaker T.J., Kono T., Mariash C.N., Evans-Molina C.** Thyroid hormone analogues for the treatment of metabolic disorders: new potential for unmet clinical needs? // *Endocrinol. Pract.* 2012. Nov.-Dec. Vol. 18, N 6. P. 954–964.
 54. КароBio, информационное письмо от 16.02.2012 о прекращении исследования КВТ 009.
 55. **Clofi F., Lanni A., Goglia F.** Thyroid hormones, mitochondrial bioenergetics and lipid handling // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes.* 2010. Oct. Vol. 17, N 5. P. 402–407.
 56. **Nissen S.E., Tsunoda T., Tuzcu E.M. et al.** Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial // *JAMA.* 2003. Nov. 5. Vol. 290, N 17. P. 2292–2300.
 57. **Поляков Л.М., Панин Л.М.** Липопротеины высокой плотности и апопротеин А-I: регуляторная роль и новые терапевтические стратегии лечения атеросклероза // *Атеросклероз.* 2013. Т. 9, № 1. С. 42–53.
 58. **Barter P.J., Rye K.A.** Current status and future direction // *Sherborne Gibbs Limited. Birmingham. UK.* 2008. P. 1–51.
 59. **Alan R. Tall, Laurent Yvan-Charvet, Nan Wang.** The Failure of Torcetrapib. Was it the Molecule or the Mechanism? // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2007. Vol. 27. P. 257–260
 60. **Barter P.** Lessons learned from the Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events (ILLUMINATE) trial // *Am. J. Cardiol.* 2009. Nov 16. Vol. 104 (10 Suppl). P. 10E-5E.
 61. **Rensen P.C., Jukema J.W.** [Torcetrapib increases mortality in patients with a high risk of cardiovascular disorders] // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2008. May 10. Vol. 152, N 19. P. 1088–1090.
 62. **Blasi E., Bamberger M., Knight D. et al.** Effects of CP-532,623 and torcetrapib, cholesteryl ester transfer protein inhibitors, on arterial blood pressure // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2009. Jun. Vol. 53, N 6. P. 507–516.
 63. **Hu X., Dietz J.D., Xia C. et al.** Torcetrapib induces aldosterone and cortisol production by an intracellular calcium-mediated mechanism independently of cholesteryl ester transfer protein inhibition //

- Endocrinology. 2009. May. Vol. 150, N 5. P. 2211–2219.
64. **Kastelein J.J., van Leuven S.I., Burgess L. et al.** RADIANCE 1 Investigators. Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia // *N. Engl. J. Med.* 2007. Apr. 19. Vol. 356, N 16. P. 1620–1630.
 65. **Dogan S., Duivenvoorden R., Grobbee D.E. et al.** Radiance 1 and Radiance 2 Study Groups. Ultrasound protocols to measure carotid intima-media thickness in trials; comparison of reproducibility, rate of progression, and effect of intervention in subjects with familial hypercholesterolemia and subjects with mixed dyslipidemia // *Ann. Med.* 2010. Sep. Vol. 42, N 6. P. 447–464.
 66. **Bots M.L., Visseren F.L., Evans G.W. et al.** RADIANCE 2 Investigators. Torcetrapib and carotid intima-media thickness in mixed dyslipidaemia (RADIANCE 2 study): a randomised, double-blind trial // *Lancet.* 2007. Jul 14. Vol. 370 (9582). P. 153–160.
 67. **Paolillo S., Della Ratta G.L., Vitagliano A. et al.** New perspectives in cardiovascular risk reduction: focus on HDL // *Monaldi Arch. Chest. Dis.* 2013. Mar. Vol. 80, N 1. P. 27–30.
 68. **Robinson J.G.** Dalcetrapib: a review of Phase II data // *Expert. Opin. Investig. Drugs.* 2010. Jun. Vol. 19, N 6. P. 795–805.
 69. **Lüscher T.F., Taddei S., Kaski J.C. et al.** dal-VESSEL Investigators. Vascular effects and safety of dalcetrapib in patients with or at risk of coronary heart disease: the dal-VESSEL randomized clinical trial // *Eur. Heart J.* 2012. Apr. Vol. 33, N 7. P. 857–865.
 70. **Fayad Z.A., Mani V., Woodward M. et al.** Safety and efficacy of dalcetrapib on atherosclerotic disease using novel non-invasive multimodality imaging (dal-PLAQUE): a randomised clinical trial // *Lancet.* 2011. Oct. 29. Vol. 378. (9802). P. 1547–1559.
 71. **Landmesser U., von Eckardstein A., Kastelein J. et al.** CEPT-inhibition: lessons from the halted dal-HEART programme // *Eur. Heart J.* 2012. N 13.
 72. **Schwartz G.G., Olsson A.G., Ballantyne C.M. et al.** dal-OUTCOMES Committees and Investigators. Rationale and design of the dal-OUTCOMES trial: efficacy and safety of dalcetrapib in patients with recent acute coronary syndrome // *Am. Heart J.* 2009. Dec. 158, N 6. P. 896–901.
 73. **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. Nov. 29. Vol. 367, N 22. P. 2089–2099.
 74. **Tomoda H.N.** Dalcetrapib in patients with an acute coronary syndrome // *Engl. J. Med.* 2013. Feb. 28. Vol. 368, N 9. P. 869.
 75. **Гуревич В.С., Уразгильдеева С.А., Бутхашвили М.И., Васина Л.В.** Эволюция представлений о про- и антиатерогенных свойствах липопротеинов // *Атеросклероз и дислипидемии.* 2012. № 4. С. 52–61.
 76. **Voight B.F., Peloso G.M., Orbo-Melander M. et al.** Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction a mendelian randomization study // *The Lancet* published online. 2012. May 17.
 77. **Cannon C.P., Shah S., Danksy H.M.** Safety of Anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. P. 2406–2415.
 78. **Lewis C.E.** Defining the Safety of Anacetrapib, a CETP Inhibitor, in Patients at High Risk for Coronary Heart Disease: the DEFINE study // *Curr. Cardiovasc. Risk. Rep.* 2011. Apr. Vol. 5, N 2. P. 109–112.
 79. **Hooper A.J., Burnett J.R.** Anacetrapib, a cholesteryl ester transfer protein inhibitor // *Expert. Opin. Investig. Drugs.* 2012. Jan. Vol. 21, N 1. P. 103–109.
 80. **Gotto A.M. Jr., Moon J.E.** Safety of inhibition of cholesteryl ester transfer protein with anacetrapib: the DEFINE study // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2012. Aug. Vol. 10, N 8. P. 955–963.
 81. **Davidson M., Liu S.X., Barter P. et al.** Measurement of LDL-C after treatment with the CETP inhibitor anacetrapib // *J. Lipid. Res.* 2013. Feb. Vol. 54, N 2. P. 467–472.
 82. **Teramoto T., Shirakawa M., Kikuchi M. et al.** Efficacy and safety of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor anacetrapib in Japanese patients with dyslipidemia // *Atherosclerosis.* 2013. Sep. Vol. 230, N 1. P. 52–60.
 83. **Miyares M.A., Davis K.** Patient considerations and clinical impact of cholesteryl ester transfer protein inhibitors in the management of dyslipidemia: focus on anacetrapib // *Vasc. Health Risk. Manag.* 2012. Vol. 8. P. 483–493.
 84. Презентация Roshe / Investor science conference call from ESC 2011 Paris, 29 August 2011, <http://www.roche.com/irp110829.pdf>
 85. **Horowitz J.D., Rosenson R.S., McMurray J.J. et al.** Clinical Trials Update AHA Congress 2010 // *Cardiovasc. Drugs. Ther.* 2011. Feb. Vol. 25, N 1. P. 69–76.
 86. **Shinkai H.** Cholesteryl ester transfer-protein modulator and inhibitors and their potential for the treatment of cardiovascular diseases // *Vasc. Health. Risk. Manag.* 2012. Vol. 8. P. 323–331.
 87. **Hewing B., Fisher E.A.** Rationale for cholesteryl ester transfer protein inhibition // *Curr. Opin. Lipidol.* 2012. Aug. Vol. 23, N 4. P. 372–376.
 88. **Cao G., Beyer T.P., Zhang Y., Schmidt R.J. et al.** Evacetrapib is a novel, potent, and selective inhibitor of cholesteryl ester transfer protein that elevates HDL cholesterol without inducing aldosterone or increasing blood pressure // *J. Lipid. Res.* 2011. Dec. 52, N 12. P. 2169–2176.
 89. **Mearns B.M.** Pharmacotherapy: Beneficial effects of evacetrapib // *Nat. Rev. Cardiol.* 2011. Nov. 29. Vol. 9, N 1. P. 6.
 90. **Steen D.L., Cannon C.P.** Atherosclerosis. Effects of evacetrapib administered as monotherapy or in combination with statins // *Rev. Cardiovasc. Med.* 2012. Vol. 13, N 1. P. e48–e51.
 91. **Nicholls S.J.** Evacetrapib // *Curr. Cardiol. Rep.* 2012. Jun. Vol. 14, N 3. P. 245–250.
 92. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01687998> или <http://apps.who.int/trialsearch/trial.aspx?trialid=EUCTR2012-000061-21-EE>
 93. **Jamil H.D., Gordon A.** An inhibitor of microsomal triglyceride transfer protein inhibits apoB secretion

- from HepG2 cells // Proc. of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1996. Vol. 93, N 21. P. 11991–11995.
94. **Liao W., Hui T.Y.** Blocking microsomal triglyceride transfer protein interferes with apoB secretion without causing retention or stress in the ER // *J. Lipid Res.* 2003. Vol. 44, N 5. P. 978–985.
 95. **Rizzo M.** Lomitapide, a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor for treatment of hypercholesterolemia // *Drugs.* 2010. Feb. 13, N 2. P. 103–111.
 96. **Perry C.M.** Lomitapide: a review of its use in adults with homozygous familial hypercholesterolemia // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2013. Aug. Vol. 13, N 4. P. 285–296.
 97. **Raal F.G.** Lomitapide for homozygous familial hypercholesterolemia // *Lancet.* 2013. Jan. 5. Vol. 381 (9860). P. 7–8.
 98. **Athyros V.G., Kakafika A.I., Tziomalos K. et al.** Antisense technology for the prevention or the treatment of cardiovascular disease: the next blockbuster? // *Expert Opin Investig Drugs.* 2008. Vol. 17, N 7. P. 969–972.
 99. **Merki E., Graham M.J., Mullick A.E. et al.** Antisense oligonucleotide directed to human apolipoprotein B-100 reduces lipoprotein(a) levels and oxidized phospholipids on human apolipoprotein B-100 particles in lipoprotein(a) transgenic mice // *Circulation.* 2008. Vol. 118, N 7. P. 743–753.
 100. **Akdim F., Stroes E.S., Sijbrands E.J. et al.** Efficacy and safety of mipomersen, an antisense inhibitor of apolipoprotein B, in hypercholesterolemic subjects receiving stable statin therapy // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. Apr. 13. Vol. 55, N 15. P. 1611–1618.
 101. **Hovingh K., Besseling J., Kastelein J.** Efficacy and safety of mipomersen sodium (Kynamro) // *Expert Opin. Drug. Saf.* 2013. Jul. Vol. 12, N 4. P. 569–579.
 102. **Raal F.J., Santos R.D., Blom D.J. et al.** Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* 2010. Mar. 20. Vol. 375 (9719). P. 998–1006.
 103. **Thomas G.S., Cromwell W.C., Ali S. et al.** Mipomersen, an Apolipoprotein B Synthesis Inhibitor, Reduces Atherogenic Lipoproteins in Patients with Severe Hypercholesterolemia at High Cardiovascular Risk: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Aug 30. pii: S0735-1097(13)04044-8.
 104. <http://www.fda.gov/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugadvisorycommittee/ucm323925.htm>
 105. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002429/WC500136279.pdf
 106. **Harchaoui K., Akdim F., Stroes E.S. et al.** Current and future pharmacologic options for the management of patients unable to achieve low-density lipoprotein-cholesterol goals with statins // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2008. Vol. 8, N 4. P. 233–242.
 107. **Lambert G., Charlton F., Rye K.-A. et al.** Molecular basis of PCSK9 Function // *Atherosclerosis.* 2009. Vol. 203. P. 1–7.
 108. **Cunningham D., Danley D.E., Geoghegan K.F. et al.** Structural and biophysical studies of PCSK9 and its mutants linked to familial hypercholesterolemia // *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2007. Vol. 14, N 5. P. 413–419.
 109. **Piper D.E., Jackson S., Liu Q., Romanow W.G., Shetterly S., Thibault S.T. et al.** The crystal structure of PCSK9: a regulator of plasma LDL-cholesterol // *Structure.* 2007. Vol. 15, N 5. P. 545–552.
 110. **McNutt M.C., Lagace A., Horton J.D.** Catalytic activity is not required for secreted PCSK9 to reduce low density lipoprotein receptors in HepG2 cells // *J. Biol. Chem.* 2007. Vol. 282, N 29. P. 20799–20803.
 111. **Grundy S.M., Deedwania P., Barter P. et al.** Reduction of low density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome. Analysis of the Treating to New Targets study // *Lancet.* 2006. Vol. 368 (9539). P. 919–928.
 112. **Urban D., Pöss J., Böhm M., Laufs U.** Targeting the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) for the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Aug 12.
 113. **Hooper A.J., Marais A.D., Tanyanyiwa D.M., Burnett J.R.** The C679X mutation in PCSK9 is present and lowers blood cholesterol in a Southern African population // *Atherosclerosis.* 2007. Vol. 193. N 2. P. 445–448.
 114. **Zhao Z., Tuakli-Wosornu Y., Lagace T.A. et al.** Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote // *Am. J. Hum. Genet.* 2006. Vol. 79. P. 514–523.
 115. **Cariou B., Ouguerram K., Zair Y. et al.** PCSK9 dominant negative mutant results in increased LDL catabolic rate and familial hypobetalipoproteinemia // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009. Vol. 29, N 12. P. 2191–2197.
 116. **Cohen J.C., Boerwinkle E., Mosley T.H., Hobbs H.H.** Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354, N 12. P. 1264–1272.
 117. **Abifadel M., Varret M., Rabes J.P., Allard D., Ouguerram K., Devillers M. et al.** Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia // *Nat Genet.* 2003. Vol. 34, N 2. P. 154–156.
 118. **Abifadel M., Rabs J.P., Devillers M. et al.** Mutations and polymorphisms in the proprotein convertase, subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) gene in cholesterol metabolism and disease // *Hum. Mutat.* 2008. Vol. 30, N 4. P. 1–11.
 119. **Stein E.A., Mellis S., Yancoupoloulos G.D. et al.** Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. P. 1108–1118.
 120. **McKenney J.M., Koren M.J., Kerüiakes D.J. et al.** Safety and efficiency of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR 236553/REGN 727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy // *Am. Coll. Cardiol.* 2012. Vol. 59. P. 2344–2353.

121. 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.
122. 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. Vol. 380 (9836). P. 29–36.
123. Dias C.S., Shaywitz A.J., Wasserman S.M. et al. 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 // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012. Nov. 6. Vol. 60, N 19. P. 1888–1898.
124. 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. Dec. 19. Vol. 308, N 23. P. 2497–2506.
125. 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. Nov. 13. Vol. 126, N 20. P. 2408–2417.
126. 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. Dec. 8. Vol. 380. (9858). P. 1995–2006.
127. Giugliano R.P., Desai N.R., Kohli P. et al. 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 // *Ibid.* P. 2007–2017.
128. Stein E.A., Honarpour N., Wasserman S.M. et al. Effect of the PCSK9 Monoclonal Antibody, AMG 145, in Homozygous Familial Hypercholesterolemia // *Circulation.* 2013. Sep. 6.
129. Stein E.A., Swergold G.D. Potential of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 based therapeutics // *Curr. Atheroscler. Rep.* 2013. Mar. Vol. 15, N 3. P. 310.
130. Davidson M.H. Emerging low-density lipoprotein therapies: Targeting PCSK9 for low-density lipoprotein reduction // *J. Clin. Lipidol.* 2013. May-Jun. Vol. 7. (3 Suppl). P. S11–S15.
131. Lee P., Hegele R.A. Current Phase II proprotein convertase subtilisin/kexin 9 inhibitor therapies for dyslipidemia // *Expert. Opin. Investig. Drugs.* 2013. Jul. 26.

SOME NEW PERSPECTIVES FOR THE CORRECTION OF LIPID RISK FACTOR OF ATHEROSCLEROSIS

Yu.P. Nikitin, G.I. Simonova, K.V. Makarenkova

Dyslipidemia is one of the leading risk factors for atherosclerosis-associated cardiovascular disease, along with hypertension and smoking. Not only non-drug measures have great importance in the correction of this risk factor, but also cholesterol-lowering medicines. Now the statins are recognized as the most effective and safe. However, its effect of the maximum dose is insufficient or accompanied by side effects in some patients. Currently, several new classes of drugs have tested in clinical trials: cholesterol ester transfer protein inhibitors, blockers of apolipoprotein B synthesis, analogue of thyroid hormones; immunological intervention ways are developed, by monoclonal antibodies in particular.

Keywords: correction of dyslipidemia, medicines.

Статья поступила 3 октября 2013 г.