



## ЛЕКЦИЯ

## Генно-инженерные биологические препараты в кардиологии

П.П. Потапов<sup>1</sup>, П.В. Лазарев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, <sup>2</sup>Российский университет дружбы народов

Обсуждаются результаты клинических исследований генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в кардиологии. Особое внимание уделено ингибиторам PCSK9, которые применяют для лечения дислипидемии. Рассматриваются перспективы использования новых ГИБП в кардиологической практике.

**Ключевые слова.** ГИБП, семейная гиперхолестеринемия, атеросклероз, ХСН, алирокумаб, эволокумаб, абциксимаб, этанерцепт, инфликсимаб, идаруцизумаб.

**Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (4), 18-23.**

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) представляют собой одно из наиболее интенсивно развивающихся направлений фармакологии. Чаще всего их используют для лечения онкологических и ревматических заболеваний. Хотя опыт применения ГИБП в кардиологии насчитывает около 30 лет (первым ГИБП стал абциксимаб, зарегистрированный в США для профилактики тромботических осложнений после чрескожных коронарных вмешательств в 1984 г.), большинство подобных препаратов, предназначенных для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, появились на рынке только в последние 2 года.

### Профилактика тромботических осложнений

Абциксимаб (Fab-фрагмент химерных мышино-человеческих антител к интегрину  $\alpha\text{IIb}\beta_3$ , торговое наименование РеоПро) применяют для профилактики тромбоза во время чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ).

Адрес: 117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61

Интегрин  $\alpha\text{IIb}\beta_3$  – это рецептор фактора Виллебранда, фибронектина, фибриногена и фибрина. Он экспрессируется на поверхности тромбоцитов при их активации и, связываясь с лигандами, привлекает новые тромбоциты, что приводит к образованию и увеличению тромба.

Эффективность и безопасность абциксимаба изучались в многочисленных исследованиях. В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании EPIC была установлена эффективность препарата у 2099 пациентов, которым проводилась коронарная ангиопластика. При болюсном введении и последующей инфузии абциксимаба частота развития тромботических осложнений после ЧКВ снизилась на 35% по сравнению с плацебо, а только при болюсном введении – на 10% [1]. Аналогичные результаты (снижение частоты тромботических осложнений на 46% по сравнению с плацебо) были получены в исследовании EPILOG у 2792 пациентов, которым проводили ЧКВ [2]. В то же время абциксимаб не оказывал влияние на частоту развития рестеноза после стентирования коронарных артерий. В исследовании ERASER были включены 215 пациентов, которые получали плацебо или абциксимаб внутривенно в течение 12 или 24 ч после стентирования коронарных артерий. При внутрисосудистом ультразвуковом исследовании достоверной разницы среднего диаметра просвета коронарных артерий между тремя группами не выявили [3]. Кроме того, абциксимаб оказался неэффективным в профилактике неблагоприятных исходов у больных острым коронарным синдромом (ОКС), относящихся к группе высокого риска, которым не проводили ЧКВ. В исследовании

GUSTO IV ACS приняли участие 7800 пациентов с ОКС, 2598 из которых получали плацебо, 2590 – абциксимаб болюсно и в виде 24-часовой инфузии, 2612 – абциксимаб болюсно и в виде 48-часовой инфузии. Первичной конечной точкой были смерть от любых причин или инфаркт миокарда в течение 30 суток после рандомизации. По первичному показателю эффективности достоверной разницы между группами сравнения не выявили (8,0% при введении плацебо, 8,2% и 9,1% при применении абциксимаба в течение 24 ч и 48 ч, соответственно). [4].

### **ГИБП, оказывающие противовоспалительное действие**

Провоспалительные цитокины, в частности фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), имеют неблагоприятное прогностическое значение при хронической сердечной недостаточности (ХСН) и, предположительно, участвуют в ее патогенезе, что послужило основанием для изучения эффективности блокаторов ФНО- $\alpha$  при этом состоянии [5]. Этанерцепт – это химерная молекула, состоящая из Fc-фрагмента IgG и человеческого рецептора ФНО- $\alpha$ . Препарат связывается с циркулирующим цитокином и блокирует его взаимодействие с поверхностными клеточными рецепторами. В исследовании RENAISSANCE (Северная Америка) и RECOVER (Европа) были включены в целом 1500 пациентов с ХСН II-IV функционального класса и снижением фракции выброса левого желудочка менее 30%. В обоих исследованиях сравнивали этанерцепт в разных дозах (подкожно по 25 мг от одного до трех раз в неделю) и плацебо. Оба исследования были прекращены досрочно из-за явной неэффективности исследуемого препарата. Этанерцепт не оказывал влияния на состояние пациентов и не снижал частоту первичной конечной точки, включавшей в себя смерть или госпитализацию по поводу ХСН (относительный риск (ОР) 1,1; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,91–1,33,  $p=0,33$ ) [6].

Инфликсимаб, представляющий собой химерное моноклональное антитело к ФНО- $\alpha$ , в исследовании АТТАСН применяли у 150 пациентов со стабильной ХСН III-IV функционального класса и фракцией выброса левого желудочка  $\leq 35\%$  (в дозах 5 или 10 мг/кг; 0, 2 и 6 недель). Первичной конечной точкой исследования было клиническое состояние пациентов через 14 недель. В обеих дозах инфликсимаб по эффективности не отличался от плацебо, несмотря на снижение концентрации маркеров воспаления (С-реактивного белка и интерлейкина-6) и небольшое увеличение фракции выброса при введении дозы 5 мг/кг ( $p=0,013$ ). Более того, при применении препарата в дозе 10 мг/кг через 24 недели было выявлено увеличение смертности и частоты госпитализации по поводу ХСН (ОР 2,84, 95% ДИ 1,01–7,97,  $p=0,043$ ) [7].

Интерлейкин (ИЛ)-6 – это провоспалительный цитокин, который предположительно играет роль в развитии атеросклероза. В пилотном нерандомизированном исследовании применение тоцилизумаба (моно-

клональных антител к рецептору ИЛ-6) у больных ревматоидным артритом вызывало уменьшение жесткости стенки аорты и выраженности эндотелиальной дисфункции [8]. В то же время лечение тоцилизумабом может сопровождаться ухудшением липидного спектра крови [9], хотя данных в пользу повышения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при его применении нет.

Другой важный медиатор воспаления – ИЛ-1 – также может оказаться одной из возможных терапевтических мишеней для лечения атеросклероза. В клиническом исследовании IIb фазы у 556 пациентов с контролируемым сахарным диабетом и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений применение канакинумаба (человеческих моноклональных антител к ИЛ-1 $\beta$ ) в дозах 5, 15, 50 и 150 мг/мес в течение 4 месяцев привело к снижению концентрации С-реактивного белка на 36,4%, 53,0%, 64,6% и 58,7% соответственно, в группе плацебо – на 4,7%. При этом препарат не оказывал существенного влияния на содержание гликированного гемоглобина, глюкозы и инсулина крови [10]. В настоящее время эффективность канакинумаба в дозах 50, 150 или 300 мг каждые 3 месяца изучается в плацебо-контролируемом исследовании SANTOS, в которое планируется включить 17200 пациентов, перенесших инфаркт миокарда, со стойким повышением концентрации высокочувствительного С-реактивного белка. Первичная конечная точка исследования включает в себя нефатальный инфаркт миокарда и инсульт и смерть от сердечно-сосудистых причин. Планируемая длительность наблюдения – 4 года.

### **Ингибиторы PCSK9 в лечении нарушений липидного обмена**

Еще одно перспективное показание к применению ГИБП в кардиологии – лечение дислипидемии с помощью ингибиторов пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9). В 2015 г. США были зарегистрированы два препарата этой группы – алирокумаб (Sanofi) и эволокумаб (Amgen), которые могут быть использованы для лечения гетерозиготной или гомозиготной формы семейной гиперхолестеринемии, а также для снижения содержания холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛНП) у пациентов с клинически значимым атеросклерозом, не достигших адекватного гиполипидемического эффекта при лечении статинами в максимальных дозах. Еще один препарат – боксизумаб (Pfizer) в настоящее время изучается в клинических исследованиях III фазы.

PCSK9 – это сериновая протеаза, являющаяся одним из важных элементов регуляции содержания ЛНП в крови. Данный белок синтезируется преимущественно в печени, тонком кишечнике и почках в виде предшественника, который в эндоплазматическом ретикулуме подвергается аутокаталитическому протеолизу и секретуруется в активной форме в кровь. PCSK9 связывается с рецептором ЛНП и вызывает эндоцитоз и последующую деградацию образовавшегося комплекса. Коли-

## ЛЕКЦИЯ

чество рецепторов на клеточной мембране снижается, что приводит к нарушению захвата клетками ЛНП и повышению их концентрации в плазме. Предполагаемый механизм действия ингибиторов PCSK9 основан на молекулярном сходстве отдельных регионов варибельных доменов данных антител со структурой рецептора ЛНП, благодаря чему PCSK9 связывается с антителом. Снижение активности PCSK9 приводит к увеличению содержания рецепторов ЛНП на мембране клеток, что способствует более активному захвату и снижению их концентрации в крови [11].

Эффективность алирокумаба изучалась в программе ODYSSEY, которая включала в себя 12 клинических исследований более чем у 23000 пациентов (в настоящее время продолжается исследование ODYSSEY OUTCOMES, в котором оценивается влияние длительной терапии алирокумабом на риск развития ишемических событий).

В рандомизированном исследовании ODYSSEY MONO сравнивали гиполипидемический эффект алирокумаба (75 мг подкожно каждые две недели) и эзетимиба (10 мг/сут внутрь) в течение 24 недель у 88 пациентов с гиперхолестеринемией (холестерин ЛНП от 100 до 190 мг/дл) и умеренным риском ишемических событий, не получавших другие липидснижающие препараты. Первичной конечной точкой было снижение концентрации холестерина ЛНП через 24 недели по сравнению с исходной. В группе алирокумаба она снизилась на 47%, а в группе эзетимиба – на 16%. Частота нежелательных эффектов достоверно не отличалась между группами [12]. Таким образом, алирокумаб в 24-недельном исследовании достоверно превосходил эзетимиб по липидснижающей активности и вызывал снижение содержания холестерина ЛНП по крайней мере на 50% у большинства пациентов.

В исследованиях ODYSSEY FH I и ODYSSEY FH II изучалась эффективность алирокумаба у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, которую не удавалось контролировать статинами в максимальных переносимых дозах [13]. Пациенты основной группы (n=481) получали алирокумаб (75-150 мг подкожно каждые 2 недели) в сочетании со статинами, а пациенты контрольной группы (n=240) – плацебо в комбинации со статинами. В течение 24 недель в исследовании ODYSSEY FH I концентрация холестерина ЛНП в двух группах снизилась на 49% и 9%, соответственно (p<0,0001), в исследовании ODYSSEY FH II – на 49% и 3% (p<0,0001). В обоих исследованиях достигнутый эффект сохранялся через 52 недели. Целевых значений холестерина ЛНП при лечении алирокумабом достигли 72% и 81% больных в исследованиях ODYSSEY FH I и FH II, соответственно, а в группах плацебо – всего 2% и 11% (в обоих случаях p<0,0001). В исследовании ODYSSEY HIGH FH были включены 105 пациентов с тяжелой формой гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии, которую не удавалось контролировать другими препаратами (концентрация холестерина ЛНП  $\geq$ 160 мг/дл, 80% пациентов принимали

статины в высоких дозах). Через 24 недели концентрация холестерина ЛНП снизилась на 46% в группе алирокумаба и на 7% в группе плацебо (p<0,0001).

Целью двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования ODYSSEY LONG TERM было изучение переносимости и эффективности 78-недельной терапии алирокумабом у 2341 пациента с высоким риском развития ишемических событий и повышенным уровнем холестерина ЛНП (>70 мг/дл) несмотря на прием статинов в максимальных переносимых дозах [14]. Через 24 недели лечение алирокумабом привело к снижению концентрации холестерина ЛНП на 61% по сравнению с плацебо; этот эффект сохранялся через 78 недель. Целевого содержания холестерина ЛНП удалось достичь у 81% пациентов основной группы. Более того, при анализе *post hoc* в основной группе выявили снижение частоты основных сердечно-сосудистых исходов (смерти от ИБС, нефатального инфаркта миокарда, фатального и нефатального инсульта или госпитализации по поводу нестабильной стенокардии) (отношение рисков 0,52; 95% ДИ 0,31-0,90; p=0,02).

В исследовании ODYSSEY ALTERNATIVE сравнивали эффективность и безопасность алирокумаба и эзетимиба у пациентов с непереносимостью по крайней мере двух статинов [15]. Важность данного исследования заключается в том, что липидснижающая терапия у данной категории больных мало изучена. В исследование были включены 314 пациентов, которые получали алирокумаб 75 мг подкожно каждые две недели (при необходимости доза могла быть увеличена до 150 мг каждые 2 недели), эзетимиб 10 мг/сут или аторвастатин 20 мг/сут. В группе алирокумаба через 24 недели средняя концентрация холестерина ЛНП снизилась на 45,0%, а в группе эзетимиба – на 14,6% (p<0,0001). Частота нежелательных явлений при лечении алирокумабом была значительно ниже, чем при приеме аторвастатина (p=0,042).

В исследованиях ODYSSEY OPTIONS I и II сравнивали эффективность присоединения алирокумаба к аторвастатину или розувастатину, соответственно, или других стратегий усиления липидснижающей терапии (присоединение эзетимиба, удвоение дозы статина или замена аторвастатина на розувастатин) у 355 и 305 пациентов, получавших аторвастатин 20-40 мг/сут или розувастатин в дозе 10-20 мг/сут [16,17]. В исследовании ODYSSEY OPTIONS I добавление алирокумаба к аторвастатину в дозах 20 и 40 мг/сут привело к снижению концентрации холестерина ЛНП на 44,1% и 54,0% (p<0,001), в то время как при назначении эзетимиба она снизилась на 20,5% и 22,6%, соответственно, при удвоении дозы аторвастатина – на 5,0% и 4,8%, при переходе с аторвастатина на розувастатин – на 21,4%. В исследовании ODYSSEY OPTIONS II добавление алирокумаба к розувастатину в дозах 10-20 мг/сут также имело достоверные преимущества перед другими стратегиями липидснижающей терапии, включая дополнительный прием эзетимиба или удвоение дозы розувастатина. Целевых концентраций холестерина

ЛНП достигли 84,9% и 66,7% больных, которым к розувастатину в дозах 10 и 20 мг/сут, соответственно, добавляли алирокумаб. Примерно у 80% пациентов доза последнего составляла 75 мг каждые 2 недели.

В исследованиях ODYSSEY COMBO I и II изучали эффективность и безопасность алирокумаба у 966 пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, получавших статины в максимальных переносимых дозах ± другие липидснижающие препараты. В плацебо-контролируемом исследовании COMBO I через 24 недели концентрация холестерина ЛНП в группах алирокумаба и плацебо снизилась на 46,1% и 0,2%, соответственно [18], а в исследовании COMBO II, в котором алирокумаб сравнивали с эзетимибом, — на 51% и 30% в двух группах, соответственно ( $p < 0,0001$ ) [19].

Эффективность и безопасность эволокумаба оценивали в программе PROFICIO, объединившей 14 клинических исследований III фазы, большинство из которых к настоящему времени завершены. Отдельно следует выделить незавершенное исследование FOURIER, в котором изучается эффективность длительной терапии препаратом в профилактике ишемических исходов.

В двойном слепом, рандомизированном исследовании MENDEL-2 сравнивали эффективность и безопасность эволокумаба (140 мг каждые 2 недели или 420 мг/мес), эзетимиба и плацебо у 614 пациентов с гиперхолестеринемией (средний уровень холестерина ЛНП 140 мг/дл), не принимающих статины. Эволокумаб в двух дозах снижал содержание холестерина ЛНП на 55-57% по сравнению с плацебо и на 38-40% по сравнению с эзетимибом ( $p < 0,001$  для всех сравнений) и оказывал благоприятное влияние на уровни других липопротеидов. Целевых значений холестерина ЛНП ( $< 70$  мг/дл) достигли около 70% пациентов, получавших эволокумаб, и только 2% больных в группе эзетимиба. Частота нежелательных эффектов достоверно не отличалась между группами [20].

В исследовании DESCARTES включили 901 пациента с концентрацией холестерина ЛНП  $> 75$  мг/дл на фоне предыдущей липидснижающей терапии. Через 52 недели применение эволокумаба в дозе 420 мг подкожно каждые 4 недели привело к снижению содержания холестерина ЛНП на 57,0% по сравнению с плацебо, в том числе на 55,7%, 61,6%, 56,8% и 48,5% у больных, получавших до назначения препарата только диету, аторвастатин 10 мг, аторвастатин 80 мг и комбинацию аторвастатина 80 мг и симвастатина 10 мг, соответственно. Кроме того, эволокумаб значительно снизил уровни аполипопротеина В, липопротеина (а) и триглицеридов. Наиболее распространенными побочными эффектами были назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, гриппоподобные состояния, боли в спине [21].

Двенадцатинедельное исследование LAPLACE-2 было направлено на изучение эффективности эволокумаба у пациентов, принимающих статины в высоких и умеренных дозах. 2067 пациентов были распределены

на 24 группы в два этапа. На первом этапе (4 недели) пациенты получали статины в высоких (аторвастатин 80 мг или розувастатин 40 мг) или умеренных (симвастатин 40 мг, аторвастатин 10 мг или розувастатин 5 мг) дозах. На втором этапе у 1899 пациентов сравнивали результаты применения эволокумаба (в дозе 140 мг каждые две недели или 420 мг каждые 4 недели), плацебо или эзетимиба, которые добавляли к статинам. Через 12 недель лечение эволокумабом в дозе 420 мг каждые 4 недели привело к снижению концентрации холестерина ЛНП на 66% по сравнению с плацебо и на 43% по сравнению с эзетимибом, а в дозе 140 мг каждые две недели — на 63% и 40%, соответственно [22].

В исследовании GAUSS-2 были включены 307 пациентов с гиперхолестеринемией, которые не переносили по крайней мере два статина. Первичной конечной точкой было снижение концентрации холестерина ЛНП через 12 недель после начала лечения эволокумабом в дозах 140 мг каждые две недели или 420 мг каждые 4 недели или эзетимибом в дозе 10 мг/сут. В группах эволокумаба содержание холестерина ЛНП снизилось в среднем на 53-56%, а в группах эзетимиба — на 37-39%. Частота развития нежелательных явлений со стороны мышц при приеме эволокумаба была значительно ниже, чем при лечении эзетимибом (12% и 23%, соответственно), в то время как частота других нежелательных явлений и изменений лабораторных показателей существенно не отличалась [23]. Изучение сходной выборки пациентов было продолжено в исследовании GAUSS-3, которое проводилось в две фазы [24]. На первом этапе в 24-недельном перекрестном исследовании выделяли пациентов, у которых симптомы со стороны мышц были действительно связаны с лечением статином. Во время этой фазы у 209 из 491 пациентов мышечные симптомы отмечались при приеме аторвастатина, но отсутствовали при назначении плацебо. На втором этапе 199 из 209 пациентов были рандомизированы (2:1) на группы эволокумаба (420 мг каждые 4 недели) или эзетимиба, которые добавляли к аторвастатину. Как и в предыдущем исследовании, эволокумаб по липидснижающей активности достоверно превосходил эзетимиб. Так, через 24 недели разница снижения концентрации холестерина ЛНП между двумя группами составила 36,1%, а абсолютная разница — 71,7 мг/дл. Частота мышечных симптомов была выше в группе эзетимиба, однако разница между группами не достигла статистической значимости. Из-за таких нежелательных явлений лечение эзетимибом было прекращено у 5 (6,8%) из 73 пациентов, а эволокумабом — у 1 (0,7%) из 145.

Влияние различных дозировок эволокумаба (140 мг каждые 2 недели или 420 мг каждые 4 недели) на липиды крови изучалось в 12-недельном плацебо-контролируемом исследовании RUTHERFORD-2 у 331 пациента с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией [25]. По сравнению с плацебо лечение эволокумабом в обеих дозах привело к значительному снижению концентрации холестерина ЛНП примерно на 60%. Среди побоч-

ных эффектов, связанных с приемом препарата, наиболее распространенными были назофарингит и миалгии [25].

Исследование TESLA Part B было посвящено изучению эффектов эволокумаба у 50 пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией [26]. Все они принимали статины, а 90% – также эзетимиб. Несмотря на проводимую терапию, средний уровень холестерина ЛНП в плазме крови больных составлял 351 мг/дл. В ходе 12-недельного приема эволокумаба в дозе 420 мг каждые четыре недели удалось добиться снижения уровня холестерина ЛНП на 31% по сравнению с группой плацебо [26].

Еще один ингибитор PCSK9, бокоцизумаб, в настоящее время находится в III фазе клинических исследований (SPIRE-HF, SPIRE-HR, SPIRE-LDL, SPIRE-1 и SPIRE-2). Согласно предварительным данным, полученным в клинических исследованиях II фазы, бокоцизумаб снижал концентрацию холестерина ЛНП в среднем на 56% (4% в группе плацебо), а по безопасности существенно не отличался от плацебо [19].

Таким образом, в рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов, не достигших целевых показателей липидов при лечении статинами, ингибиторы PCSK9 вызывали значительное снижение концентрации холестерина ЛНП и по эффективности превосходили не только плацебо, но и эзетимиб. Присоединение алирокумаба к статину имело достоверные преимущества перед другими стратегиями интенсификации липидснижающей терапии, такими как присоединение эзетимиба, удвоение дозы статина или переход с аторвастатина на розувастатин. В клинических исследованиях была также показана высокая безопасность препаратов этой группы. Учитывая значительное снижение концентрации холестерина ЛНП при лечении ингибиторами PCSK9 (до 50-60% и более), можно ожидать, что они, как и статины, будут снижать риск сердечно-сосудистых исходов, хотя этот эффект нуждается в подтверждении в крупных контролируемых клинических исследованиях.

#### **Идаруцизумаб – специфический антитокс дабигатрана**

Идаруцизумаб (Fab-фрагмент гуманизированных человеческих антител к дабигатрану) был разработан компанией Boehringer Ingelheim для нейтрализации антикоагулянтного действия дабигатрана этексилата (перорального прямого ингибитора тромбина), который в настоящее время применяется в качестве альтернативы варфарину для профилактики ишемического инсульта и системных эмболий у больных с фибрилляцией предсердий, а также для лечения и профилактики венозных тромбоэмболических осложнений. Безопасность и эффективность внутривенного применения идаруцизумаба в дозе 5 г изучались в проспективном когортном исследовании REVERSE-AD [27]. В него были включены 90 больных, которым требовалось введение антитокса дабигатрана в связи с развитием тяжелого кровотечения (группа А) или необходимостью в

неотложном хирургическом вмешательстве (группа В). Уже через несколько минут идаруцизумаб вызывал нормализацию показателей свертывания крови (разведенного тромбинового времени и экаринового времени свертывания) у 88-98% пациентов. Концентрация несвязанного дабигатрана была ниже 20 нг/мл через 24 ч у 79% больных. У пациентов группы А медиана времени восстановления гемостаза составила 11,4 ч. Практически у всех пациентов группы В оперативное вмешательство было выполнено в условиях нормального гемостаза. У 1 пациента, у которого не была возобновлена антикоагулянтная терапия, через 72 ч после введения идаруцизумаба отмечено развитие тромботического осложнения.

Появление идаруцизумаба на рынке имеет важное значение, учитывая отсутствие специфических антитоксов новых пероральных антикоагулянтов, которые сегодня все шире используются в клинической практике. Следует отметить, что потребность в идаруцизумабе скорее всего будет относительно невысокой, так как действие новых пероральных антикоагулянтов прекращается быстро, поэтому для нейтрализации их действия в случае кровотечения чаще всего достаточно отмены препарата.

#### **Заключение**

Применение ГИБП в кардиологии долгое время было ограниченным. Изучение деталей “молекулярного конструктора”, обеспечивающих слаженную работу организма в норме и играющих важную роль в развитии патологических состояний, позволило разработать принципиально новые лекарственные препараты, например, ингибиторы PCSK9 – белка, контролирующего метаболизм ЛНП. В рандомизированных контролируемых исследованиях они вызывали значительное снижение концентрации холестерина ЛНП у пациентов с гиперхолестеринемией, не ответивших на стандартную липидснижающую терапию. ГИБП, блокирующие провоспалительные цитокины, в частности канакинумаб (моноклональные антитела к ИЛ-1 $\beta$ ), могут найти применение в профилактике сердечно-сосудистых осложнений атеросклероза. В настоящее время проводится крупное плацебо-контролируемое исследование CANTOS, в котором изучается эффективность канакинумаба в профилактике инфаркта миокарда, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин у 17200 пациентов, перенесших инфаркт миокарда, со стойким повышением концентрации высокочувствительного С-реактивного белка. Опубликованы первые результаты применения инклакумаба – рекомбинантных моноклональных антител к Р-селектину, обеспечивающему взаимодействие эндотелиальных клеток, тромбоцитов и лейкоцитов. В исследовании SELECT-ACS введение инклакумаба в дозе 20 мг/кг вызывало уменьшение повреждения миокарда после ЧКВ у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST [28], однако этот препарат не давал положительного эффекта при аорто-коронарном шунтировании [29].

## ЛЕКЦИЯ

1. The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994;330(14):956-61.
2. EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997;336(24):1689-96.
3. Acute platelet inhibition with abciximab does not reduce in-stent restenosis (ERASER study). The ERASER Investigators. *Circulation* 1999;100(8):799-806.
4. The GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001;357:1915.
5. Hori M, Yamaguchi O. Is tumor necrosis factor- $\alpha$  friend or foe for chronic heart failure? *Circ Res* 2013;113(5):492-4.
6. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004;109:1594-602.
7. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT; Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- $\alpha$ , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003;107:3133-6.
8. Protogerou AD, Zampeli E, Fragiadaki K, Stamatelopoulos K, Papamichael C, Sfikakis PP. A pilot study of endothelial dysfunction and aortic stiffness after interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis* 2011;219(2):734-6.
9. Новикова Д.С., Панасюк Е.Ю., Авдеева А.С., Удачкина Е.В., Александрова Е.Н., Новиков А.А. и др. Влияние тоцилизумаба на систему транспорта холестерина крови и ранние проявления атеросклероза у больных ревматоидным артритом. *Тер архив* 2012;84(5):10-8.
10. Соловьева А.Е., Кобалава Ж.Д. Перспективы противовоспалительной терапии атеросклероза. *Клин фармакол тер* 2014;23(3):28-38.
11. Giunzioni I, Tavori H. New developments in atherosclerosis: clinical potential of PCSK9 inhibition. *Vascular Health Risk Manag* 2015;11:493-501.
12. Roth EM, Taskinen MR, Ginsberg HN, et al. Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: results of a 24 week, double-blind, randomized Phase 3 trial. *Int J Cardiol* 2014;176(1):55-61.
13. Kastelein JJ, Robinson JG, Farnier M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy: design and rationale of the ODYSSEY FH studies. *Cardiovasc Drugs Ther* 2014;28(3):281-9.
14. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al.; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372(16):1489-99.
15. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, et al.; ODYSSEY ALTERNATIVE Investigators. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol* 2015;9(6):758-69.
16. Farnier M, Jones P, Severance R, Averna M, Steinhagen-Thiessen E, Colhoun HM, et al. Efficacy and safety of adding alirocumab to rosuvastatin versus adding ezetimibe or doubling the rosuvastatin dose in high cardiovascular-risk patients: The ODYSSEY OPTIONS II randomized trial. *Atherosclerosis* 2016;244:138-46.
17. Bays H, Gaudet D, Weiss R, Ruiz JL, Watts GF, Gouni-Berthold I, et al. Alirocumab as Add-On to Atorvastatin Versus Other Lipid Treatment Strategies: ODYSSEY OPTIONS I Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(8):3140-8.
18. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study. *Am Heart J* 2015;169(6):906915.
19. Cannon CP, Cariou B, Blom D, et al.; ODYSSEY COMBO II Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015;36(19):1186-94.
20. Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, Neutel JM, Monsalvo ML, Yang J, et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(23):2531-40.
21. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al.; DESCARTES Investigators. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2014;370(19):1809-19.
22. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al.; LAPLACE-2 Investigators. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311(18):1870-82.
23. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, et al.; GAUSS-2 Investigators. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(23):2541-8.
24. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, et al.; GAUSS-3 Investigators. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: The GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315(15):1580-90.
25. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al.; RUTHERFORD-2 Investigators. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385(9965):331-40.
26. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, et al.; TESLA Investigators. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385(9965):341-50.
27. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015;373(6):511-20.
28. Tardif JC, Tanguay JF, Wright SR, et al. Effects of the P-selectin antagonist inlacumab on myocardial damage after percutaneous coronary intervention for non-ST-segment elevation myocardial infarction: results of the SELECT-ACS trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(20):2048-55.
29. Stähli BE, Tardif JC, Carrier M, et al. Effects of P-selectin antagonist inlacumab in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: SELECT-CABG trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(3):344-6.

## Biologic agents in cardiology

P.P. Potapov, P.V. Lazarev

The review summarizes the results of clinical trials of biologic agents for the treatment of cardiovascular diseases. Emphasis is given to the PCSK9 inhibitors as the most well-studied biological agents.

**Keywords.** *Biologic agents, familial hypercholesterolemia, atherosclerosis, chronic heart failure, alirocumab, evolocumab, abciximab, etanercept, infliximab, idarucizumab.*

**Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (4), 18-23.**