

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991160 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.12.30

(51) Int. Cl. *A61K 39/395* (2006.01)
C07K 16/40 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2017.11.13

(54) СРЕДСТВА КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА, ВКЛЮЧАЯ
АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

(31) 62/421,685; 62/471,874; 62/515,117;
62/581,244; 62/584,600

(32) 2016.11.14; 2017.03.15; 2017.06.05;
2017.11.03; 2017.11.10

(33) US

(86) PCT/US2017/061346

(87) WO 2018/089912 2018.05.17

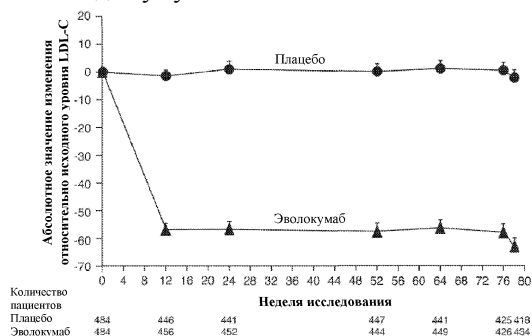
(88) 2018.06.21

(71) Заявитель:
АМГЕН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Сомаратне Ранси Мудалинайаке,
Скотт Роберт Эндрю Дональд,
Вассерман Скотт, Хонарпоур Наримон
(US), Николлс Стивен (AU)

(74) Представитель:
Строкова О.В., Глухарёва А.О., Лыгу
Т.Н., Угрюмов В.М., Христофоров
А.А., Гизатуллина Е.М., Гизатуллин
Ш.Ф., Костюшенкова М.Ю., Лебедев
В.В., Парамонова К.В., Николаева
О.А. (RU)

(57) В данном документе предусмотрены комбинации средств терапии, которые обеспечивают лечение, включая регрессию, атеросклероза и/или улучшение сердечно-сосудистых исходов. В общем описано, что это включает первое средство, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C (такое как средство терапии, содержащее статин, или другое средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C) в сочетании со вторым средством терапии на основе ингибитора PCSK9 (таким как антитело или РНК к PCSK9). Было определено, что применение обоих средств терапии при достаточно повышенных уровнях, так чтобы обеспечить снижение уровня LDL-C у субъекта до очень низких уровней в течение достаточного периода времени, обеспечивает добавленное преимущество дополнительной защиты в отношении атеросклероза и улучшение сердечно-сосудистых исходов у субъекта.



A1

201991160

201991160

A1

СРЕДСТВА КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА, ВКЛЮЧАЯ
АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительным заявкам на патент США с серийным № 62/421685, поданной 14 ноября 2016 г., с серийным № 62/471874, поданной 15 марта 2017 г., с серийным № 62/515117, поданной 5 июня 2017 г., с серийным № 62/581244, поданной 3 ноября 2017 г., и с серийным № 62/584600, поданной 10 ноября 2017 г., каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ И ТАБЛИЦЫ В ЭЛЕКТРОННОЙ ФОРМЕ

[0002] Настоящая заявка подается вместе с перечнем последовательностей в электронной форме. Перечень последовательностей представлен в виде файла под названием APMOL018WO.TXT, последнее сохранение 13 ноября 2017 г., созданного 8 ноября 2017 г., размер которого составляет 88325 байт. Информация о перечне последовательностей в электронной форме включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Область изобретения

[0003] Настоящее изобретение относится к средствам комбинированной терапии для лечения атеросклероза, включая атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание.

Описание предшествующего уровня техники

[0004] За последние пару десятилетий был разработан ряд и многообразие средств снижающей LDL терапии, доступных для контроля холестерина. Было

обнаружено, что эти соединения и способы применения этих соединений эффективны для снижения уровней LDL-C у различных субъектов до различных уровней.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[0005] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения коронарного атеросклероза. Способ включает а) идентификацию субъекта, получающего первое средство терапии, где первое средство терапии предусматривает средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, и b) введение второго средства терапии субъекту. Второе средство терапии предусматривает средство терапии на основе ингибитора PCSK9. Как первое, так и второе средство терапии вводят субъекту в количестве и в течение периода времени, достаточных для регрессии коронарного атеросклероза у субъекта, и первое средство терапии отличается от второго средства терапии.

[0006] В некоторых вариантах осуществления первое средство терапии выбрано из по меньшей мере одного из следующих: статин, включая без ограничения аторвастатин (LIPITOR®), церивастатин, флувастатин (LESCOL), ловастатин (MEVACOR, ALTOPREV), мевастатин, питавастатин, правастатин (PRAVACHOL), розувастатин, розувастатин кальция (CRESTOR) и симвастатин (ZOCOR); ADVICOR (ловастатин + ниацин), CADUET (аторвастатин + амлопидин); селективный ингибитор абсорбции холестерина, включая без ограничения эзетимиб (ZETIA); гиполипидемическая терапия (LLT), включая без ограничения фибраты или производные фиброевой кислоты, включая без ограничения гемфиброзил (LOPID), фенофибрат (ANTARA, LOFIBRA, TRICOR, TRIGLIDE) и клофибрат (ATROMID-S); смола, включая без ограничения холестирамин (QUESTRAN, QUESTRAN LIGHT, PREVALITE, LOCHOLEST, LOCHOLEST LIGHT), холестипол (CHOLESTID) и холесевелан HCl (WELCHOL), и/или их комбинация, включая без ограничения VYTORIN (симвастатин+ эзетимиб).

[0007] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения коронарного атеросклероза. Способ включает а) идентификацию субъекта, характеризующегося уровнем LDL-C менее 70 мг/дл, и b) введение субъекту

нейтрализующего антитела к PCSK9 в достаточном количестве и в течение достаточного периода времени для снижения уровня LDL-C до менее 60 мг/дл.

[0008] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ уменьшения относительного объема атеромы (PAV) у субъекта. Способ включает а) идентификацию субъекта, который получил лечение статином при по меньшей мере среднем уровне, и b) введение субъекту нейтрализующего антитела к PCSK9 в достаточном количестве и в течение достаточного периода времени для снижения уровня LDL-C до менее 100, например, менее 90 мг/дл, с уменьшением тем самым относительного объема атеромы (PAV) у субъекта.

[0009] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ уменьшения абсолютного объема атеромы (TAV) у субъекта. Способ включает а) идентификацию субъекта, который получил лечение статином при по меньшей мере среднем уровне, и b) введение субъекту нейтрализующего антитела к PCSK9 в достаточном количестве и в течение достаточного периода времени для снижения уровня LDL-C до менее 100, например, менее 90 мг/дл, с уменьшением тем самым относительного объема атеромы у субъекта.

[0010] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения коронарного атеросклероза. Способ включает а) введение субъекту средства для лечения, содержащего оптимальный уровень статина, где у субъекта имеется коронарный атеросклероз, и b) одновременное введение субъекту некоторого количества нейтрализующего антитела к PCSK9.

[0011] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения коронарного атеросклероза. Способ включает а) идентификацию субъекта, не переносящего статины, b) введение субъекту, не переносящему статины, средства для лечения, содержащего по меньшей мере низкую дозу статина, и c) введение субъекту некоторого количества нейтрализующего антитела к PCSK9 с осуществлением тем самым лечения коронарного атеросклероза.

[0012] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ обеспечения регрессии коронарного атеросклероза, при этом способ включает обеспечение субъекта, который получает статин при оптимизированном уровне, и

введение субъекту нейтрализующего антитела к PCSK9 при уровне, достаточном для регрессии коронарного атеросклероза, где регрессией является любое изменение PAV или TAV меньше нуля.

[0013] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ снижения уровня LDL-C у субъекта ниже 80 мг/дл. Способ включает введение субъекту нейтрализующего антитела к PCSK9. У субъекта имеется коронарное атеросклеротическое заболевание. Субъект получает оптимизированное содержащее статин средство терапии, в течение по меньшей мере одного года, и уровень LDL-C у субъекта снижается до среднего значения, которое составляет менее 80 мг/дл, в течение по меньшей мере одного года.

[0014] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ снижения относительного риска сердечно-сосудистого явления на по меньшей мере 10%. Способ включает введение нейтрализующего антитела к PCSK9 субъекту, который получает статин по меньшей мере средней интенсивности в количестве, достаточном для снижения уровня LDL-C у субъекта на приблизительно 20 мг/дл.

[0015] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ уменьшения количества атеросклеротических бляшек у субъекта. Способ включает введение субъекту, имеющему атеросклеротические бляшки, моноклонального антитела к PCSK9 человека. Субъект также получает оптимизированное содержащее статин средство терапии, и средство комбинированной терапии, таким образом, обеспечивает уменьшение количества атеросклеротических бляшек у субъекта.

[0016] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ снижения прогрессирования заболевания. Способ включает идентификацию субъекта, характеризующегося уровнем LDL-C не более 60 мг/дл, введение субъекту содержащего статин средства терапии по меньшей мере средней интенсивности и введение эволокумаба при уровне, достаточном для снижения уровня LDL-C у субъекта до 30 мг/дл, со снижением тем самым прогрессирования заболевания.

[0017] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ сочетания эволокумаба и средства терапии, содержащего статин, для получения большего снижения уровня LDL-C и регрессии коронарного атеросклероза при дозе,

которая хорошо переносится. Способ включает введение субъекту содержащего статин средства терапии по меньшей мере средней интенсивности, введение субъекту достаточного количества эволокумаба с обеспечением снижения уровней LDL-C субъекта до значения не более 40 мг/дл и поддержание уровней LDL-C у субъекта при значении не более 40 мг/дл в течение по меньшей мере одного года.

[0018] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения коронарного атеросклероза. Способ включает а) идентификацию субъекта, характеризующегося уровнем LDL-C менее 70 мг/дл и b) введение субъекту ингибитора PCSK9 в достаточном количестве и в течение достаточного периода времени для снижения уровня LDL-C до менее 60 мг/дл.

[0019] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ уменьшения относительного объема атеромы (PAV) у субъекта. Способ включает а) идентификацию субъекта, который получил лечение с помощью средства, не связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C при по меньшей мере среднем уровне, и b) введение субъекту ингибитора PCSK9 в достаточном количестве и в течение достаточного периода времени для снижения уровня LDL-C до менее 100 мг/дл, например, менее 90 мг/дл, с уменьшением тем самым относительного объема атеромы (PAV) у субъекта.

[0020] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ уменьшения абсолютного объема атеромы (TAV) у субъекта. Способ включает а) идентификацию субъекта, который получил лечение с помощью средства, не связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C при по меньшей мере среднем уровне, и b) введение субъекту ингибитора PCSK9 в достаточном количестве и в течение достаточного периода времени для снижения уровня LDL-C до менее 100 мг/дл, например, менее 90 мг/дл, с уменьшением тем самым относительного объема атеромы у субъекта.

[0021] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения коронарного атеросклероза. Способ включает а) введение субъекту средства терапии, не связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C при оптимальном уровне, где у

субъекта имеется коронарный атеросклероз, и b) одновременное введение субъекту некоторого количества ингибитора PCSK9.

[0022] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения коронарного атеросклероза. Способ включает а) идентификацию субъекта, не переносящего статины, b) введение субъекту, не переносящему статины, содержащего статин средства для лечения низкой интенсивности или не содержащего статин средства для лечения и c) введение субъекту некоторого количества ингибитора PCSK9 с осуществлением тем самым лечения коронарного атеросклероза.

[0023] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ обеспечения регрессии коронарного атеросклероза. Способ включает обеспечение субъекта, который получает средство, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C при оптимизированном уровне, и введение субъекту ингибитора PCSK9 при уровне, достаточном для регрессии коронарного атеросклероза. Регрессия представляет собой любое изменение PAV или TAV меньше нуля.

[0024] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ снижения уровня LDL-C у субъекта ниже 80 мг/дл. Способ включает введение субъекту ингибитора PCSK9. У субъекта имеется коронарное атеросклеротическое заболевание. Субъект получает оптимизированное средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C в течение по меньшей мере одного года. Уровень LDL-C у субъекта снижается до среднего значения, которое составляет менее 80 мг/дл, в течение по меньшей мере одного года.

[0025] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ уменьшения количества атеросклеротических бляшек у субъекта. Способ включает введение субъекту, имеющему атеросклеротические бляшки, ингибитора PCSK9. Субъект получает оптимизированное средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C с уменьшением тем самым количества атеросклеротических бляшек у субъекта.

[0026] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ снижения прогрессирования заболевания. Способ включает идентификацию субъекта, характеризующегося уровнем LDL-C не более 60 мг/дл, введение субъекту средства

терапии по меньшей мере средней интенсивности, не связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C и введение ингибитора PCSK9 при уровне, достаточном для снижения уровня LDL-C у субъекта до 30 мг/дл, со снижением тем самым прогрессирования заболевания.

[0027] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ сочетания средства терапии на основе ингибитора PCSK9 и средства терапии, не связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C для получения большего снижения LDL-C и регрессии коронарного атеросклероза при дозе, которая хорошо переносится. Способ включает введение субъекту средства терапии по меньшей мере средней интенсивности, не связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, введение субъекту достаточного количества ингибитора PCSK9 с обеспечением снижения уровней LDL-C у субъекта до значения не более чем 40 мг/дл и поддержание уровней LDL-C у субъекта при значении не более 40 мг/дл в течение по меньшей мере одного года.

[0028] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения субъекта, который не способен переносить полную терапевтическую дозу средства терапии, не связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C. Способ включает идентификацию указанного субъекта и введение субъекту ингибитора PCSK9 до тех пор, пока уровень холестерина LDL у субъекта не снизится ниже 60 мг/дл.

[0029] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения субъекта, который не способен переносить полную терапевтическую дозу статина. Способ включает идентификацию указанного субъекта и введение субъекту ингибитора PCSK9 до тех пор, пока уровень холестерина LDL у субъекта не снизится ниже 60 мг/дл.

[0030] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения коронарного атеросклероза. Способ включает а) идентификацию субъекта, характеризующегося уровнем LDL-C менее 70 мг/дл и б) введение субъекту средства терапии, не связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C в достаточном количестве и в течение достаточного периода времени для снижения уровня LDL-C до значения менее 60 мг/дл.

[0031] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания. Способ включает а)

идентификацию субъекта, получающего первое средство терапии, где первое средство терапии предусматривает средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, и b) введение второго средства терапии субъекту. Второе средство терапии предусматривает средство терапии на основе ингибитора PCSK9, где первое и второе средство терапии вводят субъекту в количестве и в течение периода времени, достаточных для снижения риска атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания у субъекта. Первое средство терапии отличается от второго средства терапии. Риск представляет собой a) совокупный показатель для смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации при нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации, или b) совокупный показатель для смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда или инсульта, или c) смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, или d) летальный и/или нелетальный МИ, или e) летальный и/или нелетальный инсульт, или f) транзиторную ишемическую атаку, или g) госпитализацию при нестабильной стенокардии, или h) плановую, экстренную и/или срочную коронарную реваскуляризацию.

[0032] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ снижения риска сердечно-сосудистого явления. Способ включает a) идентификацию субъекта, получающего первое средство терапии, где первое средство терапии предусматривает средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, и b) введение второго средства терапии субъекту. Второе средство терапии предусматривает ингибитор PCSK9, где первое и второе средства терапии вводят субъекту в количестве и в течение периода времени, достаточных для снижения риска сердечно-сосудистого явления у субъекта. Первое средство терапии отличается от второго средства терапии. Риск представляет собой a) совокупный показатель для смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации при нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации, или b) совокупный показатель для смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда или инсульта, или c) смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, или d) летальный и/или нелетальный МИ, или e) летальный и/или

нелетальный инсульт, или f) транзиторную ишемическую атаку, или g) госпитализацию при нестабильной стенокардии, или h) плановую, экстренную и/или срочную коронарную реваскуляризацию.

[0033] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ снижения риска экстренной коронарной реваскуляризации. Способ включает а) идентификацию субъекта, получающего первое средство терапии, где первое средство терапии предусматривает средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, и b) введение второго средства терапии субъекту. Второе средство терапии предусматривает средство терапии на основе ингибитора PCSK9. Как первое, так и второе средство терапии вводят субъекту в количестве и в течение периода времени, достаточных для снижения риска атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания у субъекта, и где первое средство терапии отличается от второго средства терапии.

[0034] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ снижения риска сердечно-сосудистого явления. Способ включает а) идентификацию субъекта с сердечно-сосудистым заболеванием и b) введение субъекту ингибитора PCSK9 в количестве и в течение периода времени, достаточных для снижения риска по меньшей мере одного из смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, несмертельного инфаркта миокарда, несмертельного инсульта или транзиторной ишемической атаки (TIA), коронарной реваскуляризации или госпитализации при нестабильной стенокардии.

[0035] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ снижения уровней LDL-C у субъекта. Способ включает введение: а) первого средства терапии субъекту, где первое средство терапии предусматривает средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, и b) введение второго средства терапии субъекту, где второе средство терапии предусматривает ингибитор PCSK9. Как первое, так и второе средство терапии вводят субъекту в течение по меньшей мере пяти лет, и при этом первое средство терапии отличается от второго средства терапии, и где уровень LDL-C у субъекта поддерживается ниже 50 мг/дл.

[0036] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ снижения риска сердечно-сосудистого явления. Способ включает а) идентификацию субъекта, получающего первое средство терапии, где первое средство терапии предусматривает средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C. Способ дополнительно включает б) введение второго средства терапии субъекту. Второе средство терапии предусматривает ингибитор PCSK9. Как первое, так и второе средство терапии вводят субъекту в количестве и в течение периода времени, достаточных для снижения риска сердечно-сосудистого явления у субъекта. Первое средство терапии отличается от второго средства терапии. Риск представляет собой по меньшей мере одно из смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации при нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации.

[0037] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения субъекта. Способ включает идентификацию субъекта с заболеванием периферических артерий ("PAD") и снижение уровня активности PCSK9 у субъекта.

[0038] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ снижения риска неблагоприятного явления, связанного с конечностями, у субъекта, при этом способ включает снижение уровня активности PCSK9 у субъекта, где у субъекта имеется PAD.

[0039] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ снижения риска серьезного неблагоприятного сердечно-сосудистого явления ("MACE"). Способ включает введение субъекту отличного от статина средства для снижения уровня LDL-C и введение субъекту статина. У субъекта имеется PAD. В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ снижения риска PAD, и/или CAD, и/или цереброваскулярного заболевания. Способ включает введение субъекту отличного от статина средства для снижения уровня LDL-C и введение субъекту статина.

[0040] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ снижения риска серьезного неблагоприятного явления, связанного с конечностями

("MALE"). Способ включает введение субъекту отличного от статина средства для снижения уровня LDL-C и введение субъекту статина. У субъекта имеется PAD.

[0041] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ снижения риска сердечно-сосудистого явления. Способ включает предоставление субъекту первого средства терапии. Первое средство терапии предусматривает средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C. Способ дополнительно включает предоставление субъекту второго средства терапии. Второе средство терапии предусматривает ингибитор PCSK9. Первое и второе средство терапии вводят субъекту, и субъект характеризуется уровнем Lp(a) от 11,8 до 50 мг/дл.

[0042] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ снижения риска серьезного сосудистого явления у субъекта. Способ включает 1) идентификацию субъекта, имеющего по меньшей мере одно из следующего: (a) недавний MI, (b) несколько предшествующих MI или (c) многососудистое поражение. Способ дополнительно включает 2) предоставление субъекту первого средства терапии, где первое средство терапии предусматривает средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C. Способ дополнительно включает 3) предоставление субъекту второго средства терапии, где второе средство терапии предусматривает ингибитор PCSK9, с уменьшением тем самым риска того, что у субъекта будет серьезное сосудистое явление.

В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения коронарного атеросклероза, который включает введение субъекту, характеризующемуся уровнем LDL-C более 70 мг/дл, ингибитора PCSK9 в достаточном количестве и в течение достаточного периода времени для снижения уровня LDL-C до значения менее 40 мг/дл.

В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ снижения риска сердечно-сосудистого явления, который включает введение субъекту, характеризующемуся уровнем LDL-C более 70 мг/дл, ингибитора PCSK9 в достаточном количестве и в течение достаточного периода времени для снижения уровня LDL-C до значения менее 40 мг/дл.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0043] На фигуре 1 изображено распределение пациентов в ходе исследования GLAGOV.

[0044] На фигуре 2 изображено среднее ($\pm$ стандартная ошибка) процентное изменение LDL-C у пациентов, подвергавшихся лечению с помощью плацебо (кружки) и эволокумаба (треугольники) в ходе исследования.

[0045] На фигуре 3 изображен анализ в предварительно заданных подгруппах в отношении первичной конечной точки, изменения относительного объема атеромы (PAV) относительно исходного уровня до 78-недельного периода наблюдения. Результаты выражены в виде взвешенных средних $\pm$ стандартная ошибка LDL-C, холестерина липопротеинов низкой плотности; отличного от HDL-C холестерина, холестерина всех липопротеинов, кроме липопротеинов высокой плотности; PCSK9, пропротеинконвертазы субтилизин-кексинового типа 9; TAV, абсолютного объема атеромы.

[0046] На фигуре 4A изображены изменения относительного объема атеромы (PAV, левая панель) и процента пациентов, демонстрирующих регрессию PAV (правая панель) в группах лечения плацебо (белый цвет) и эволокумабом (черный цвет), стратифицированных согласно исходному уровню LDL-C.

[0047] На фигуре 4B изображены изменения абсолютного объема атеромы (TAV, левая панель) и процента пациентов, демонстрирующих регрессию TAV (правая панель) в группах лечения плацебо (белый цвет) и эволокумабом (черный цвет), стратифицированных согласно исходному уровню LDL-C.

[0048] На фигуре 4C изображены данные исследовательской подгруппы субъектов с исходным уровнем LDL-C <70 мг/дл.

[0049] На фигуре 4D изображены данные исследовательской подгруппы с исходным уровнем LDL-C <70 мг/дл.

[0050] На фигуре 5 изображена кривая локальной регрессии (LOESS), иллюстрирующая ассоциацию (с 95% доверительными интервалами) между достигнутыми уровнями LDL-C и изменением относительного объема атеромы у всех пациентов, проходящих серийную оценку IVUS.

[0051] На **фигуре 6** изображены некоторые аспекты последовательностей из некоторых вариантов осуществления ингибиторов PCSK9. Выделенные участки обозначают переменные области.

[0052] На **фигуре 7** изображены некоторые аспекты последовательностей из некоторых вариантов осуществления ингибиторов PCSK9. Выделенные участки обозначают переменные области.

[0053] На **фигуре 8** изображены некоторые аспекты последовательностей из некоторых вариантов осуществления ингибиторов PCSK9 (фигура 8 связана с фигурой 10).

[0054] На **фигуре 9** изображены некоторые аспекты последовательностей из некоторых вариантов осуществления ингибиторов PCSK9 (фигура 9 связана с фигурой 11).

[0055] На **фигуре 10** изображены некоторые аспекты последовательностей из некоторых вариантов осуществления ингибиторов PCSK9 (фигура 10 связана с фигурой 8).

[0056] На **фигуре 11** изображены некоторые аспекты последовательностей из некоторых вариантов осуществления ингибиторов PCSK9 (фигура 11 связана с фигурой 9).

[0057] На **фигуре 12** изображены некоторые аспекты последовательностей из некоторых вариантов осуществления ингибиторов PCSK9.

[0058] На **фигуре 13** изображены некоторые аспекты последовательностей константных доменов из некоторых вариантов осуществления ингибиторов PCSK9.

[0059] На **фигуре 14A** изображена аминокислотная последовательность зрелой формы PCSK9 с подчеркнутым продоменом.

[0060] На **фигурах 14B1-14B4** изображены аминокислотная последовательность и последовательность нуклеиновой кислоты PCSK9 с подчеркнутым продоменом и сигнальной последовательностью, выделенной жирным шрифтом.

[0061] **Фигура 15** представляет собой график, показывающий уровни холестерина LDL с течением времени.

[0062] **Фигуры 16А и 16В** представляют собой графики, изображающие кумулятивную частоту возникновения сердечно-сосудистых явлений. Показаны кумулятивные частоты явлений для первичной конечной точки (совокупный показатель для смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации при нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации; **фиг. 16А**) и ключевой вторичной конечной точки эффективности (совокупный показатель для смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда или инсульта; **фиг. 16В**).

[0063] **Фигура 17** представляет собой схему распределения участников испытания FOURIER.

[0064] **Фигура 18** представляет собой график, показывающий значения холестерина LDL с течением времени. Данные представлены в фиксированной когорте из 11077 пациентов, имеющих все измерения на протяжении 120 недель, не прекращавших прием исследуемого лекарственного средства и не менявших сопутствующее средство фоновой гиполипидемической терапии. Показаны медианные значения с 95% доверительным интервалом для двух групп. Для преобразования значений холестерина в миллимоли на литр необходимо умножить на 0,02586.

[0065] **Фигура 19** представляет собой серию графиков, отображающих различные липидные параметры. Показаны средние изменения через 48 недель, за исключением триглицеридов и Lp(a), которые являются медианными изменениями. Столбики ошибок обозначают 95% CI.

[0066] **Фигура 20** представляет собой два графика, демонстрирующих ландмарк-анализы в отношении первичной конечной точки.

[0067] **На фигуре 21** изображены два графика, демонстрирующих ландмарк-анализы в отношении вторичной конечной точки.

[0068] **На фигуре 22** изображена эффективность в различных подгруппах.

[0069] **На фигуре 23** изображено отношение рисков (95% CI) на 1 ммоль/л снижения LDL-C.

[0070] **Фиг. 24а** представляет собой график, изображающий первичную комбинированную конечную точку (смерть по причине сердечно-сосудистой

патологии, инфаркт миокарда, инсульт, нестабильная стенокардия, коронарная реваскуляризация) при лечении (эволокумаб темным цветом, плацебо светлым цветом) у пациентов с симптоматическим PAD (сплошные линии) и без него (пунктирные линии).

[0071] **Фиг. 24b** представляет собой график, изображающий ключевую вторичную комбинированную конечную точку (смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда, инсульт) при лечении (эволокумаб темным цветом, плацебо светлым цветом) у пациентов с симптоматическим PAD и без него.

[0072] **Фиг. 25a** представляет собой график, отображающий серьезные неблагоприятные явления, связанные с конечностями (совокупный показатель для острой ишемии конечности, большой ампутации или срочной реваскуляризации) при лечении (эволокумаб темным цветом, плацебо светлым цветом) у всех рандомизированных пациентов.

[0073] **Фиг. 25b** представляет собой график, отображающий серьезные неблагоприятные явления, связанные с конечностями (совокупный показатель для острой ишемии конечности, большой ампутации или срочной реваскуляризации), при лечении (эволокумаб темным цветом, плацебо светлым цветом) у пациентов с симптоматическим PAD.

[0074] **Фиг. 26** представляет собой график, отображающий совокупный показатель для серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений (MACE; смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда или инсульт) и серьезных неблагоприятных явлений, связанных с конечностями (MALE; острая ишемия конечности, большая ампутация или срочная реваскуляризация), при лечении (эволокумаб темным цветом, плацебо светлым цветом) у пациентов с симптоматическим PAD или без него.

[0075] **Фиг. 27** представляет собой график, отображающий взаимосвязь между достигнутым уровнем LDL-C и серьезными неблагоприятными явлениями, связанными с конечностями (MALE; острая ишемия конечности, большая ампутация или срочная реваскуляризация).

[0076] **Фиг. 28** представляет собой графики, показывающие сердечно-сосудистые исходы через 2,5 года у пациентов, получавших плацебо, в соответствии с симптоматическим PAD на исходном уровне.

[0077] **Фиг. 29** представляет собой график, отображающий CV-смерть, MI или инсульт через 2,5 года у пациентов, получавших плацебо, в соответствии с патологическим состоянием.

[0078] **Фиг. 30** представляет собой график, показывающий сердечно-сосудистые исходы через 2,5 года у пациентов, получавших плацебо, в соответствии с симптоматическим PAD и отсутствием MI/инсульта на исходном уровне.

[0079] **Фиг. 31** представляет собой график, показывающий исходы, связанные с конечностями, через 2,5 года у пациентов, получавших плацебо, в соответствии с симптоматическим PAD и отсутствием MI или инсульта на исходном уровне.

[0080] **Фиг. 32** представляет собой график, показывающий уровень холестерина LDL по группам лечения у пациентов с симптоматическим PAD нижних конечностей.

[0081] **Фиг. 33А** представляет собой график, показывающий первичную конечную точку у пациентов с PAD и без MI или инсульта.

[0082] **Фиг. 33В** представляет собой график, показывающий CV-смерть, MI или инсульт у пациентов с PAD и без MI или инсульта.

[0083] **Фиг. 33С** представляет собой график, показывающий серьезные неблагоприятные явления, связанные с конечностями, у пациентов с PAD и без MI или инсульта.

[0084] **Фиг. 34** представляет собой график, показывающий MACE или MALE у пациентов с PAD и без MI или инсульта.

[0085] **Фиг. 35** представляет собой график, показывающий достигнутый уровень LDL-C и MACE или MALE у пациентов с PAD.

[0086] **Фиг. 36** представляет собой график, показывающий достигнутый уровень LDL-C и MACE или MALE у пациентов с PAD и без MI или инсульта.

[0087] **На фиг. 37** изображена схема испытания GLAGOV.

[0088] На фиг. 38 изображен поперечный срез просвета потока и формула для определения относительного объема атеромы.

[0089] На фиг. 39 изображен график, показывающий прогрессирование образования бляшек и относительный объем атеромы в зависимости от числа присутствующих факторов риска.

[0090] На фиг. 40 изображена схема испытания FOURIER.

[0091] На фиг. 41 изображены графики, показывающие первичные результаты испытания FOURIER в отношении плацебо в сравнении с эволокумабом.

[0092] Фиг. 42 представляет собой график, показывающий риск CVD, МІ или инсульта в зависимости от времени после МІ.

[0093] Фиг. 43 представляет собой график, показывающий риск CVD, МІ или инсульта в зависимости от количества предшествовавших МІ.

[0094] Фиг. 44 представляет собой график, показывающий риск CVD, МІ или инсульта в зависимости от наличия многососудистого поражения.

[0095] Фиг. 45 представляет собой графики, показывающие риск CVD, МІ или инсульта в зависимости от времени после предшествовавшего МІ.

[0096] Фиг. 46 представляет собой графики, показывающие риск CVD, МІ или инсульта в зависимости от времени после предшествовавшего МІ и количества предшествовавших МІ.

[0097] Фиг. 47 представляет собой графики, показывающие риск CVD, МІ или инсульта в зависимости от времени после предшествовавшего МІ и наличия многососудистого поражения.

[0098] Фиг. 48 представляет собой график, показывающий пользу средства терапии, содержащего эволокумаб, у субъектов без признаков риска.

[0099] Фиг. 49 представляет собой график, показывающий пользу средства терапии, содержащего эволокумаб, у субъектов с 1 или более признаков риска.

[0100] Фиг. 50 представляет собой график, показывающий пользу средства терапии, содержащего эволокумаб (относительно CVD, МІ или инсульта), у субъектов с признаками высокого риска МІ.

[0101] **Фиг. 51** представляет собой график, показывающий пользу средства терапии, содержащего эволокумаб (относительно CVD, MI или инсульта), у субъектов с признаками высокого риска MI.

[0102] **Фиг. 52** представляет собой график, изображающий трехлетнюю частоту КМ для смерти по причине CV, MI или инсульта в отношении низкой, средней или высокой оценки риска по TIMI.

[0103] **Фиг. 53** представляет собой набор графиков, изображающих общее количество предотвращенных первичных конечных точек (а) и события первичных конечных точек с применением модели Вей, Лин Вайсфельд.

[0104] **Фиг. 54А и 54В** представляют собой набор графиков, изображающих типы 54А и размеры 54В MI с уменьшением с помощью эволокумаба в FOURIER.

[0105] **Фиг. 55** представляет собой график, показывающий скорректированную частоту событий с помощью среднего уровня отличного от HDL-С холестерина после исходного уровня до конечной точки, определяемой временем до наступления события.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНОГО ВАРИАНТА ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0106] Статины можно использовать для лечения пациентов с клинически выраженной ишемической болезнью сердца^{23,24}. Тем не менее, многие пациенты не могут достичь оптимального снижения уровня LDL-C²⁵ или переносят сердечно-сосудистые явления, несмотря на содержащее статин средство терапии²⁶. Кроме того, некоторые пациенты сообщают о неспособности переносить полные терапевтические дозы статинов²⁷. Недостаточное снижение уровня LDL-C и высокий остаточный риск свидетельствуют о том, что для обеспечения более эффективной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний необходимы дополнительные методы лечения. Выяснение роли PCSK9 в регуляции экспрессии рецепторов к LDL в печени предоставило привлекательную мишень для терапевтической модуляции. Тот факт, что уровни PCSK9 повышаются в ответ на введение статинов, еще раз подтверждает

терапевтический потенциал ингибиторов PCSK9 для снижения остаточного сердечно-сосудистого риска у пациентов, получающих статины.²⁸

[0107] В данном документе представлены результаты клинического испытания (приведенного в примере 1), в котором пациенты, получавшие лечение с помощью средства терапии, не связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C (например, статина) и ингибитора PCSK9 (например, эволокумаба) (или в некоторых случаях только ингибитора PCSK9), получали пользу в отношении LDL-C, объема атеромы и регрессии атеромы, что было дополнительным к пользе от лечения только с помощью статина.

[0108] Раскрытые в настоящее время результаты испытаний (пример 1) предоставили возможность оценить влияние ингибитора PCSK9 при ряде условий. При изучении влияния ингибитора PCSK9 на объем атеромы получена первая оценка влияния подавления PCSK9 в отношении конечной точки эффективности за пределами LDL-C (и/или других липидов, таких как ApoB, Lp(a) и т.д.) с обеспечением доказательства того, что снижение уровня LDL-C (и/или других липидов) влияет на активность заболевания в стенке сосуда. Интересно, что преимущества наблюдались при значительно более низком уровне LDL-C, чем обычно наблюдается в исследованиях монотерапии статином средней или высокой интенсивности, и это представляет собой первое доказательство эффективности у пациентов, лечение которых осуществляли преимущественно с помощью содержащего статин средства терапии либо средней, либо высокой интенсивности.

[0109] В свете раскрытого в настоящее время исследования в данном документе представлено одно или несколько "средств комбинированной терапии" для лечения атеросклероза (включая, например, ишемическую болезнь сердца (CAD)). В "средствах комбинированной терапии" или "видах комбинированной терапии" объединяют по меньшей мере два разных средства терапии для достижения очень низкого уровня LDL-C, так что субъект, получающий оба средства терапии, будет характеризоваться сниженным риском атеросклероза (например, CAD, и/или PAD, и/или цереброваскулярного заболевания). Как описано более подробно ниже, хотя в отдельности каждый из двух типов средства терапии, подлежащих объединению, ранее

был известен, их комбинация обеспечивает пользу, заключающуюся в снижении LDL-C до очень низкого уровня, что, в свою очередь, обеспечивает лечение атеросклероза, не продемонстрированное ранее. Несмотря на то, что существует множество возможных комбинаций средств терапии для подхода "комбинированной терапии", предусмотренного в данном документе, термин обозначает первое средство терапии, которое может представлять собой любое не связанное с PCSK9 средство терапии (например, статин), которое снижает уровни LDL-C, и второе средство терапии, который может быть специфическим в отношении PCSK9 лечением (ингибитор PCSK9, например нейтрализующее антитело к PCSK9 и/или антисмысловая РНК к PCSK9). Эти два средства терапии должны быть не только объединены, но в некоторых вариантах осуществления уровень терапии устанавливается таким образом, что уровни LDL-C могут быть снижены значительно ниже других типичных целей, которые устанавливались для снижающих холестерин средств терапии (для достижения очень низкого уровня LDL-C), и поддерживаются в течение периода времени, достаточного для лечения атеросклероза, включая ишемическую болезнь сердца. Кроме того, как подробно описано в данном документе, учитывая значение таких низких уровней LDL-C у субъекта, в данном документе также предусмотрены другие средства терапии, отличной от комбинированной. В таких видах монотерапии не требуется применение второго средства для снижения уровней LDL-C до крайне низких и очень преимущественных уровней (таких как менее 50, 40, 30 или 20 мг/дл LDL-C), и можно применять одно средство, такое как нейтрализующее антитело к PCSK9, например, эволокумаб. Такое средство терапии, не содержащее статина, может быть особенно пригодно в ситуациях, когда субъект не переносит статины. В других вариантах осуществления субъект переносит статины, но, несмотря на это, применяют монотерапию.

[0110] Интересно, что результаты, представленные в данном документе, противоречат результатам и предположениям, сделанным в предыдущих исследованиях, таких как ASTEROID, в которых предполагалось, что снижение LDL-C ниже 60,8 мг/дл может не иметь никакого преимущества в отношении регрессии. В отличие от результатов, полученных в ASTEROID, результаты, представленные в

данном документе, показывают, что регрессия не выходит на плато при 60 мг/дл. Вместо этого результаты в примере 1 показывают, что можно добиться неожиданно полезной регрессии атеросклероза, обеспечивая снижение LDL-C ниже 60 мг/дл. Действительно, результаты демонстрируют пользу от достижения уровней LDL-C ниже 60 мг/дл, вплоть до таких уровней, как 25 мг/дл и 20 мг/дл.

[0111] Кроме того, настоящее изобретение также предоставляет результаты и открытия из исследования FOURIER (например, пример 17). Эти данные демонстрируют эффективность средств комбинированной терапии (таких как эволокумаб, в отношении сердечно-сосудистых исходов в комбинации с не связанным с PCSK9 средством терапии (таким как статины)) у субъектов с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием.

[0112] В следующем разделе представлен краткий набор определений для настоящего изобретения, после чего следует подробное описание различных конкретных вариантов осуществления и аспектов, за которыми следует группа примеров.

Определения и варианты осуществления

[0113] Следует понимать, что как вышеприведенное общее описание, так и нижеследующее подробное описание являются лишь иллюстративными и пояснительными и не ограничивают заявленное изобретение. В данной заявке применение единственного числа включает множественное число, если конкретно не указано иное. В данной заявке применение "или" означает "и/или", если не указано иное. Кроме того, применение термина "включая", а также других форм, таких как "включает" и "включенный", не является ограничивающим. Кроме того, такие термины как "элемент" или "компонент" охватывают как элементы и компоненты, содержащие одну единицу, так и элементы и компоненты, которые содержат более одной субъединицы, если конкретно не указано иное. Также применение термина "часть" может включать часть фрагмента или весь фрагмент.

[0114] Заголовки разделов, используемые в данном документе, предназначены только для организационных целей и не должны рассматриваться как ограничивающие предмет описания. Все документы или части документов, цитируемые

в данной заявке, включая без ограничения патенты, заявки на патент, статьи, книги и трактаты, полностью включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте для любых целей. Используемые в соответствии с настоящим изобретением следующие термины, если не указано иное, должны иметь следующие значения.

[0115] Используемые в данном документе в качестве терминов выражения "средства комбинированной терапии" или "виды комбинированной терапии" предназначены для обозначения первого средства терапии, которое может представлять собой любое средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, которое обеспечивает снижение уровней LDL-C (с использованием, например, статина), и второго средства терапии, которое может представлять собой средство терапии на основе ингибитора PCSK9 (с использованием, например, нейтрализующего антитела к PCSK9 и/или антисмысловой РНК к PCSK9). В средстве комбинированной терапии будет применяться средство, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C и средство, представляющее собой ингибитор PCSK9. Средства комбинированной терапии также могут обеспечивать пользу в результате снижения других, отличных от LDL, холестериновых частиц. Такие варианты осуществления также могут быть в явном виде названы "не связанные с PCSK9 средства гиполипидемической терапии".

[0116] Термин "регрессия" или "обращение" обозначает, что один или несколько симптомов и/или аспектов расстройства были обращены вспять. "Регрессию" можно определить как любое уменьшение PAV или TAV по сравнению с исходным уровнем.

[0117] Термин "очень низкие уровни LDL-C" обозначает уровни LDL-C, составляющие ниже 40 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления очень низкий уровень составляет 25 мг/дл или ниже.

[0118] "Ингибитор PCSK9" обозначает молекулу или средство терапии, которое подавляет активность PCSK9, тем самым обеспечивая снижение уровней LDL-C (и/или других липидов, таких как отличный от HDL-C холестерин, ApoB, Lp(a) и т. д.). Это может включать, например, нейтрализующие антитела к PCSK9 и антисмысловые молекулы к PCSK9. Терапия на основе ингибитора PCSK9 обозначает способ, в котором применяют средство, представляющее собой ингибитор PCSK9.

[0119] "Средство, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C" обозначает молекулу, которая обеспечивает снижение уровней LDL-C посредством пути, отличного от такового посредством PCSK9. Средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C обозначает способ, в котором применяют средство, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C. Примеры средств, не связанных с PCSK9, для снижения LDL-C включают статины (так называемые ингибиторы HMG CoA-редуктазы), аторвастатин (LIPITOR®), перивастатин, флувастатин (LESCOL), ловастатин (MEVACOR, ALTOPREV), мевастатин, питевастатин, правастатин (PRAVACHOL), розувастатин, розувастатин кальция (CRESTOR) и симвастатин (ZOCOR); ADVICOR (ловастатин + ниацин), CADUET (аторвастатин + амлопидин); селективные ингибиторы абсорбции холестерина, эзетимиб (ZETIA); гиполипидемическую терапию (LLT) фибратами или производными фиброевой кислоты, включая гемфиброзил (LOPID), фенофибрат (ANTARA, LOFIBRA, TRICOR, TRIGLIDE) и клофибрат (ATROMID-S); смолу (так называемый секвестрант желчных кислот или лекарственные средства, связывающие желчные кислоты), холестирамин (QUESTRAN, QUESTRAN LIGHT, PREVALITE, LOCHOLEST, LOCHOLEST LIGHT), холестипол (CHOLESTID) и холесевелан HCl (WELCHOL), и/или их комбинацию, включая без ограничения VYTORIN (симвастатин + эзетимиб). Термин "средство, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C" охватывает средства, которые не просто обеспечивают снижение уровня LDL-C. Вместо этого в некоторых вариантах осуществления способы, включающие применение "средств, не связанных с PCSK9, для снижения уровня LDL-C", предусмотренных в данном документе, можно применять на практике с "гиполипидемическим средством, не связанным с PCSK9", представляющим собой средство, которое обеспечивает снижение липидов у субъекта без специфического снижения LDL-C.

[0120] Термин "пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9" или "PCSK9" относится к полипептиду, изложенному под SEQ ID NO: 1 и/или 3 на фигурах 14A, 14B1-B4. "PCSK9" также упоминается как FH3, NARC1, HCHOLA3, пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексина типа 9 и регулируемая невральным апоптозом конвертаза 1. Ген PCSK9 кодирует белок пропротеинконвертазы, который

принадлежит к подсемейству протеиназ К семейства секреторных субтилаз. Термин "PCSK9" обозначает как пробелок, так и продукт, образующийся после автокатализа пробелка. Когда упоминается только автокатализированный продукт (например, в отношении антитела, которое избирательно связывается с расщепленным PCSK9), белок можно назвать "зрелым", "расщепленным", "процессированным" или "активным" PCSK9. Когда упоминается только неактивная форма, белок может называться "неактивной", "формой-предшественником" или "непроцессированной" формой PCSK9.

[0121] Термин "активность PCSK9" включает способность PCSK9 снижать доступность LDLR и/или способность PCSK9 увеличивать количество LDL у субъекта.

[0122] Термин "выделенный белок" означает, что рассматриваемый белок (1) не содержит по меньшей мере некоторых других белков, с которыми он обычно обнаруживается, (2) по существу не содержит других белков из того же источника, *например*, из того же вида, (3) экспрессируется клеткой из другого вида, (4) отделен от по меньшей мере приблизительно 50 процентов полинуклеотидов, липидов, углеводов или других материалов, с которыми он связан в природе, (5) функционально связан (путем ковалентного или нековалентного взаимодействия) с полипептидом, с которым он не связан в природе, или (6) не встречается в природе. Как правило, "выделенный белок" составляет по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 25% или по меньшей мере приблизительно 50% данного образца. Геномная ДНК, cDNA, mRNA или другая РНК синтетического происхождения или любая их комбинация может кодировать такой выделенный белок. Предпочтительно выделенный белок, по существу, не содержит белков или полипептидов или других загрязняющих веществ, которые обнаружены в его естественной среде, способных помешать его терапевтическому, диагностическому, профилактическому, исследовательскому или другому применению.

[0123] Говорят, что антитело "специфически связывает" свой целевой антиген, когда константа диссоциации (K_d) составляет $\leq 10^{-7}$ М. Антитело специфически связывает антиген с "высокой аффинностью", когда K_d составляет $\leq 5 \times 10^{-9}$ М, и с "очень высокой аффинностью", когда K_d составляет $\leq 5 \times 10^{-10}$ М. В одном варианте

осуществления антитело имеет $K_d \leq 10^{-9}$ М. В одном варианте осуществления скорость диссоциации составляет $<1 \times 10^{-5}$. В других вариантах осуществления антитела будут связываться с PCSK9 человека с K_d от приблизительно 10^{-9} М до приблизительно 10^{-13} М, и в еще одном варианте осуществления антитела будут связываться с $K_d \leq 5 \times 10^{-10}$. Как будет понятно специалисту в данной области, в некоторых вариантах осуществления любое или все антитела могут специфически связываться с PCSK9.

[0124] Антитело является "селективным", когда оно связывается с одной мишенью более плотно, чем со второй мишенью.

[0125] Термин "антитело" относится к интактному иммуноглобулину любого изотипа и включает, например, химерные, гуманизированные, человеческие и биспецифические антитела. Интактное антитело, как правило, будет содержать по меньшей мере две полноразмерные тяжелые цепи и две полноразмерные легкие цепи. Последовательности антител могут быть получены исключительно из одного вида или могут быть "химерными", то есть разные части антитела могут быть получены из двух разных видов, как описано дополнительно ниже. Если не указано иное, термин "антитело" также включает антитела, содержащие две практически полноразмерные тяжелые цепи и две практически полноразмерные легкие цепи, при условии, что антитела сохраняют такое же или сходное связывание и/или функцию, что и антитело, состоящее из двух полноразмерных легких и тяжелых цепей. Например, антитела, имеющие замены, вставки или делеции 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных остатков с N-конца и/или C-конца тяжелых и/или легких цепей, включены в определение при условии, что антитела сохраняют такое же или сходное связывание и/или функцию, что и антитела, содержащие две полноразмерные тяжелые цепи и две полноразмерные легкие цепи. Кроме того, если явно не исключено, антитела включают, например, моноклональные антитела, поликлональные антитела, химерные антитела, гуманизированные антитела, человеческие антитела, биспецифические антитела и синтетические антитела. В некоторых разделах настоящего изобретения примеры антител описаны в данном документе в отношении номера линии гибридомы как "число/буква/число" (*например*, 21B12). В этих случаях точное название обозначает конкретное моноклональное антитело, полученное из конкретной гибридомы, имеющей

конкретную переменную область легкой цепи и переменную область тяжелой цепи. В некоторых вариантах осуществления антитело может включать одну или несколько последовательностей на фиг. 6-13.

[0126] Типичные структурные единицы антител содержат тетрамер. Каждый такой тетрамер обычно состоит из двух идентичных пар полипептидных цепей, каждая пара имеет одну полноразмерную "легкую" (в определенных вариантах осуществления приблизительно 25 кДа) и одну полноразмерную "тяжелую" цепь (в определенных вариантах осуществления приблизительно 50-70 кДа). Аминоконцевая часть каждой цепи обычно включает переменную область от приблизительно 100 до 110 или больше аминокислот, которая обычно отвечает за распознавание антигена. Карбоксиконцевая часть каждой цепи обычно определяет константную область, которая может отвечать за эффекторную функцию. Легкие цепи обычно классифицируют как легкие цепи каппа и лямбда. Тяжелые цепи обычно классифицируют как мю, дельта, гамма, альфа или эпсилон и определяют изотип антитела как IgM, IgD, IgG, IgA и IgE соответственно. IgG имеет несколько подклассов, включая без ограничения IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. IgM имеет подклассы, включая без ограничения IgM1 и IgM2. IgA аналогичным образом подразделяется на подклассы, включая без ограничения IgA1 и IgA2. В полноразмерных легких и тяжелых цепях, как правило, переменные и константные области соединены областью "J" размером приблизительно 12 или более аминокислот, причем тяжелая цепь также содержит область "D", состоящую из приблизительно 10 или более аминокислот. См., например, *Fundamental Immunology*, Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989)) (включена посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей). Переменные области каждой пары легкая/тяжелая цепь обычно образуют антигенсвязывающий участок.

[0127] Переменные области обычно характеризуются одинаковой общей структурой относительно консервативных каркасных областей (FR), соединенных тремя гиперпеременными областями, также называемыми областями, определяющими комплементарность, или CDR. CDR из двух цепей каждой пары обычно выровнены по каркасным областям, которые могут обеспечивать связывание с конкретным эпитопом. От N-конца к C-концу переменные области как легкой, так и

тяжелой цепи обычно содержат домены FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 и FR4. Распределение аминокислот по каждому домену обычно соответствует определениям из Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987 и 1991)) или Chothia & Lesk, J. Mol. Biol., 196:901-917 (1987); Chothia *et al.*, Nature, 342:878-883 (1989).

[0128] В некоторых вариантах осуществления вместо полноразмерного антитела предусмотрен "фрагмент" или "антигенсвязывающий фрагмент" антитела. Используемый в данном документе, и если не указано иное, "фрагмент антитела" относится к фрагментам Fab, Fab', F(ab')₂ и Fv, которые содержат по меньшей мере одну CDR иммуноглобулина, достаточную для обеспечения специфического антигенного связывания с целевым белком, таким как PCSK9. Фрагменты антител могут быть получены с помощью методов рекомбинантной ДНК или с помощью ферментативного или химического расщепления интактных антител.

[0129] В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь антитела связывается с антигеном в отсутствие легкой цепи антитела. В определенных вариантах осуществления легкая цепь антитела связывается с антигеном в отсутствие тяжелой цепи антитела. В определенных вариантах осуществления связывающая область антитела связывается с антигеном в отсутствие легкой цепи антитела. В определенных вариантах осуществления связывающая область антитела связывается с антигеном в отсутствие тяжелой цепи антитела. В определенных вариантах осуществления отдельная вариабельная область специфически связывается с антигеном в отсутствие других вариабельных областей.

[0130] В определенных вариантах осуществления однозначное разграничение CDR и идентификация остатков, включающих участок связывания антитела, достигаются путем определения структуры антитела и/или определения структуры комплекса антитело-лиганд. В определенных вариантах осуществления это можно осуществлять с помощью любой из множества методик, известных специалистам в данной области, такой как рентгеновская кристаллография. В определенных вариантах осуществления можно использовать различные способы анализа для идентификации или аппроксимации областей CDR. Примеры таких способов включают без ограничения

определение в соответствии с Kabat, определение в соответствии с Chothia, определение по AbM, определение по АНо и определение по месту контакта.

[0131] Определение в соответствии с Kabat является стандартом для нумерации остатков в антителе и обычно используется для идентификации областей CDR. См., например, Johnson & Wu, *Nucleic Acids Res.*, 28: 214-8 (2000). Определение в соответствии с Chothia аналогично определению по Kabat, но при определении в соответствии с Chothia учитывают положения определенных структурных областей петель. См., например, Chothia *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 196: 901-17 (1986); Chothia *et al.*, *Nature*, 342: 877-83 (1989). При определении по AbM применяют интегрированный набор компьютерных программ, выпускаемых Oxford Molecular Group, которые моделируют структуру антител. См., например, Martin *et al.*, *Proc Natl Acad Sci (USA)*, 86:9268-9272 (1989); "AbMTM, A Computer Program for Modeling Variable Regions of Antibodies," Oxford, UK; Oxford Molecular, Ltd. При определении по AbM моделируют третичную структуру антитела из первичной последовательности с применением комбинации баз данных знаний и способов *ab initio*, таких как описанные в Samudrala *et al.*, "Ab Initio Protein Structure Prediction Using a Combined Hierarchical Approach," в *PROTEINS, Structure, Function and Genetics Suppl.*, 3:194-198 (1999). Определение по АНо представляет собой схему нумерации остатков, основанную на пространственном выравнивании известных трехмерных структур доменов иммуноглобулина (см., например, Honegger and Plueckthun, *J. Mol. Biol.*, 309:657-670 (2001)). Определение по месту контакта основано на анализе доступных кристаллических структур комплексов. См., например, MacCallum *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 5:732-45 (1996).

[0132] По соглашению, области CDR в тяжелой цепи обычно обозначаются как H1, H2 и H3 и пронумерованы последовательно в направлении от аминоконца к карбоксиконцу. Области CDR в легкой цепи обычно обозначаются как L1, L2 и L3 и пронумерованы последовательно в направлении от аминоконца к карбоксиконцу.

[0133] Термин "легкая цепь" включает в себя полноразмерную легкую цепь и ее фрагменты, имеющие последовательность вариабельной области, достаточную для обеспечения специфичности связывания. Полноразмерная легкая цепь включает в себя домен вариабельной области, V_L, и домен константной области, C_L. Домен

вариабельной области легкой цепи находится на аминоконце полипептида. Легкие цепи включают каппа-цепи и лямбда-цепи.

[0134] Термин "тяжелая цепь" включает в себя полноразмерную тяжелую цепь и ее фрагменты, имеющие последовательность вариабельной области, достаточную для придания специфичности связывания. Полноразмерная тяжелая цепь включает в себя домен вариабельной области, V_H , и три домена константной области, C_{H1} , C_{H2} и C_{H3} . Домен V_H находится на аминоконце полипептида, а домены C_H находятся на карбоксильном конце, причем C_{H3} находится ближе всего к карбоксиконцу полипептида. Тяжелые цепи могут иметь любой изотип, включая IgG (включая подтипы IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4), IgA (включая подтипы IgA1 и IgA2), IgM и IgE.

[0135] Биспецифическое или бифункциональное антитело обычно представляет собой искусственное гибридное антитело с двумя разными парами тяжелой/легкой цепей и двумя разными участками связывания. Биспецифические антитела можно получить различными способами, включая без ограничения слияние гибридом или связывание Fab'-фрагментов. См., например, Songsivilai *et al.*, Clin. Exp. Immunol., 79: 315-321 (1990); Kostelny *et al.*, J. Immunol., 148:1547-1553 (1992).

[0136] Некоторые виды млекопитающих также продуцируют антитела, имеющие только одну тяжелую цепь.

[0137] Каждая отдельная цепь иммуноглобулина обычно состоит из нескольких "доменов иммуноглобулина", каждый из которых состоит из примерно 90-110 аминокислот и имеет характерный способ сворачивания. Эти домены являются основными единицами, из которых состоят полипептиды антител. У людей изотипы IgA и IgD содержат четыре тяжелые цепи и четыре легкие цепи; изотипы IgG и IgE содержат две тяжелые цепи и две легкие цепи, и изотип IgM содержит пять тяжелых цепей и пять легких цепей. С-область тяжелой цепи обычно содержит один или несколько доменов, которые могут отвечать за эффекторную функцию. Количество доменов константной области тяжелой цепи будет зависеть от изотипа. Например, тяжелые цепи IgG содержат три домена С-области, известные как C_{H1} , C_{H2} и C_{H3} . Предусмотренные антитела могут иметь любой из этих изотипов и подтипов. В определенных вариантах осуществления

настоящего изобретения антитело к PCSK9 относится к подтипу IgG1, или IgG2, или IgG4.

[0138] Термин "вариабельная область" или "вариабельный домен" относится к части легкой и/или тяжелой цепи антитела, обычно включающей примерно 120-130 аминоконцевых аминокислот в тяжелой цепи и примерно 100-110 аминоконцевых аминокислот в легкой цепи. В определенных вариантах осуществления вариабельные области различных антител сильно отличаются в отношении аминокислотной последовательности даже среди антител одного и того же вида. Вариабельная область антитела обычно определяет специфичность конкретного антитела в отношении его мишени.

[0139] Термин "нейтрализующее антитело", используемый в выражении "нейтрализующее антитело к PCSK9", относится к антителу, которое связывается с мишенью и предотвращает или снижает биологическую активность этой мишени. Это может быть осуществлено, например, путем прямой блокировки участка связывания на мишени или путем связывания с мишенью и изменения способности мишени связываться косвенными средствами (такими как структурные или энергетические изменения в мишени). При оценке связывания и/или специфичности антитела или его иммунологически функционального фрагмента антитело или фрагмент могут, по существу, подавлять связывание мишени со своим партнером по связыванию, когда избыток антитела уменьшает количество партнера по связыванию, связанного с лигандом, на по меньшей мере приблизительно 1-20, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80%, 80-85%, 85-90%, 90-95%, 95-97%, 97-98%, 98-99% или больше (как измерено в анализе конкурентного связывания *in vitro*). В случае антител к PCSK9 такая нейтрализующая молекула может снижать способность PCSK9 связывать LDLR. В некоторых вариантах осуществления нейтрализующую способность характеризуют и/или описывают с помощью конкурентного анализа. В некоторых вариантах осуществления нейтрализующую способность описывают в отношении значения IC₅₀ или EC₅₀. В некоторых вариантах осуществления антитела обеспечивают нейтрализацию путем связывания с PCSK9 и предотвращения связывания PCSK9 с LDLR (или путем снижения способности PCSK9 связываться с LDLR). В некоторых

вариантах осуществления антитела обеспечивают нейтрализацию путем связывания с PCSK9 и, хотя все еще позволяя PCSK9 связываться с LDLR, путем предотвращения или уменьшения опосредованного PCSK9 разрушения LDLR. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления нейтрализующее антитело все еще может позволять связывание PCSK9/LDLR, но будет предотвращать (или уменьшать) последующее связанное с PCSK9 разрушение LDLR. В некоторых вариантах осуществления нейтрализация приводит к снижению уровня LDL-C (и/или других липидов, таких как отличный от HDL-C холестерин, ApoB, Lp(a) и т. д.).

[0140] "Антигенсвязывающий белок" представляет собой белок, содержащий антигенсвязывающий фрагмент, который связывается с антигеном, и необязательно осто́в или часть каркаса, что позволяет антигенсвязывающему фрагменту принимать конформацию, которая способствует связыванию антигенсвязывающего белка с антигеном. В некоторых вариантах осуществления антиген представляет собой белок PCSK9 или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент содержит по меньшей мере один CDR из антитела, которое связывается с антигеном, и в некоторых вариантах осуществления содержит CDR3 тяжелой цепи из антитела, которое связывается с антигеном. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент содержит все три CDR из тяжелой цепи антитела, которое связывается с антигеном, или из легкой цепи антитела, которое связывается с антигеном. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент содержит все шесть CDR из антитела, которое связывается с антигеном (три из тяжелой цепи и три из легкой цепи). Антигенсвязывающий фрагмент в определенных вариантах осуществления представляет собой фрагмент антитела.

[0141] Термин "конкурировать" при использовании в контексте антител, которые конкурируют за один и тот же эпитоп, означает конкурентное связывание между антителами, как определено с помощью анализа, в котором тестируемые антитела предотвращают или подавляют (например, уменьшают) специфическое связывание эталонного антитела (например, лиганда или эталонного антитела) с общим антигеном (например, PCSK9 или его фрагментом). Для определения того, конкурирует ли одно антитело с другим, можно применять многочисленные типы анализов конкурентного

связывания, например: твердофазный прямой или непрямой радиоиммунологический анализ (RIA), твердофазный прямой или непрямой иммуноферментный анализ (EIA), конкурентный сэндвич-анализ (см., например, Stahli *et al.*, 1983, *Methods in Enzymology* 9:242-253); твердофазный прямой EIA с биотин-авидином (см., например, Kirkland *et al.*, 1986, *J. Immunol.* 137:3614-3619), твердофазный анализ с применением прямого мечения, твердофазный сэндвич-анализ с применением прямого мечения (см., например, Harlow and Lane, 1988, *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press); твердофазный RIA с применением прямого мечения с использованием в качестве метки I-125 (см., например, Morel *et al.*, 1988, *Molec. Immunol.* 25:7-15); твердофазный прямой EIA с биотин-авидином (см., например, Cheung, *et al.*, 1990, *Virology* 176:546-552) и RIA с применением прямого мечения (Moldenhauer *et al.*, 1990, *Scand. J. Immunol.* 32:77-82). Как правило, такой анализ включает применение очищенного антигена, связанного с твердой поверхностью, или клеток, несущих любой из них, немеченого тестируемого антитела и меченого эталонного антитела. Конкурентное ингибирование измеряют путем определения количества метки, связанной с твердой поверхностью или клетками в присутствии тестируемого антитела. Обычно тестируемое антитело присутствует в избытке. Антитела, идентифицированные с помощью конкурентного анализа, включают антитела, связывающиеся с тем же эпитопом, что и эталонное антитело, и антитела, связывающиеся с соседним эпитопом, достаточно проксимальным к эпитопу, связанному с эталонным антителом, для возникновения стерического несоответствия. Дополнительные подробности относительно способов определения конкурентного связывания предоставлены в примерах в данном документе. Обычно, если конкурирующее антитело присутствует в избытке, оно будет подавлять (например, уменьшать) специфическое связывание эталонного антитела с общим антигеном на по меньшей мере 40-45%, 45-50%, 50-55%, 55-60%, 60-65%, 65-70%, 70-75% или 75% или больше. В некоторых случаях связывание подавлено на по меньшей мере 80-85%, 85-90%, 90-95%, 95-97% или 97% или больше.

[0142] Используемый в данном документе термин "практически чистый" означает, что описанный вид молекулы является преобладающим присутствующим видом, то есть в молярном отношении он более распространен, чем любой другой

отдельный вид в той же смеси. В определенных вариантах осуществления практически чистая молекула представляет собой композицию, в которой целевые частицы составляют по меньшей мере 50% (в молярном отношении) от всех присутствующих макромолекулярных частиц. В других вариантах осуществления практически чистая композиция будет содержать по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95% или 99% от всех макромолекулярных частиц, присутствующих в композиции. В других вариантах осуществления целевую частицу очищают до существенной степени гомогенности, где загрязняющие частицы не могут быть обнаружены в композиции обычными способами обнаружения, и, таким образом, композиция состоит из одной обнаруживаемой макромолекулярной частицы.

[0143] Используемый в данном документе термин "биологический образец" включает без ограничения любое количество вещества из живого существа или ранее живого существа. Такие живые существа включают без ограничения людей, мышей, обезьян, крыс, кроликов и других животных. Такие вещества включают без ограничения кровь, сыворотку, мочу, клетки, органы, ткани, кость, костный мозг, лимфатические узлы и кожу.

[0144] Используемый в данном документе термин "композиция фармацевтического средства" (или средство, или лекарственное средство) относится к химическому соединению, композиции, средству или лекарственному средству, способному вызывать желаемый терапевтический эффект при правильном введении пациенту. Это не обязательно требует более одного типа ингредиента.

[0145] Термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству терапевтического вещества или терапевтических веществ (например, ингибитора PCSK9; средства терапии, не связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C (такого как средство терапии, содержащее статин, или другое средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C); и ингибитора PCSK9 и средства терапии, не связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C). Это будет количество, достаточное для получения терапевтического ответа у млекопитающего. Такие терапевтически эффективные количества могут быть легко установлены специалистом в данной области.

[0146] Термины "пациент" и "субъект" используются взаимозаменяемо и включают субъектов, представляющих собой людей и животных, отличных от человека, а также субъектов с официально диагностированными расстройствами, субъектов без официально признанных расстройств, субъектов, получающих медицинскую помощь, субъектов, подверженных риску развития расстройств, и т. д.

[0147] Термины "лечить" и "лечение" включают разновидности терапевтического лечения, разновидности профилактического лечения и пути применения, при которых снижается риск того, что у субъекта разовьется расстройство или другой фактор риска. Лечение не требует полного излечения расстройства и охватывает варианты осуществления, в которых уменьшают симптомы или лежащие в основе факторы риска. Лечение включает в себя регрессию.

[0148] Термин "предотвратить" не требует 100% устранения возможности явления. Скорее, это означает, что вероятность возникновения явления была снижена в присутствии соединения или способа.

[0149] Выражение "относительный объем атеромы (PAV)" можно рассчитать следующим образом.

$$PAV = \frac{\sum (EEM_{\text{площадь}} - \text{Просвет}_{\text{площадь}})}{\sum EEM_{\text{площадь}}} \times 100$$

[0150] $EEM_{\text{площадь}}$ представляет собой площадь поперечного сечения внешней эластичной мембраны, а $\text{Просвет}_{\text{площадь}}$ представляет собой площадь поперечного сечения просвета. Изменение PAV можно рассчитать как PAV в любой конкретный момент времени минус PAV на исходном уровне.

[0151] Нормализованный "абсолютный объем атеромы" (TAV) можно рассчитать следующим образом.

$$TAV_{\text{нормализованный}} = \frac{EEM_{\text{площадь}} - \text{Просвет}_{\text{площадь}}}{\text{Число изображений в отводе}} \times \text{Медианное число изображений в когорте}$$

[0152] Среднюю площадь бляшки на каждом изображении умножали на медианное число изображений, проанализированных во всей когорте, чтобы компенсировать различия в длине сегмента между субъектами. Изменение

нормализованного TAV можно рассчитать как TAV в любой конкретный период времени минус TAV на исходном уровне.

[0153] Термин средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C "средней интенсивности" (такое как средство терапии, содержащее статин, или другое средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C) означает снижение LDL-C на значение от приблизительно 30% до <50%.

[0154] Термин средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C "высокой интенсивности" (такое как средство терапии, содержащее статин, или другое средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C) означает снижение LDL-C на приблизительно $\geq 50\%$.

[0155] Термин "оптимальное" или "оптимизированное" или "доведенное до максимума" или "максимальное" средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C (такое как средство терапии, содержащее статин, или другое средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C) означает дозу средства терапии, не связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C (такого как средство терапии, содержащее статин, или другое средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C), которая введена для того, чтобы субъект смог достичь своей цели, заключающейся в снижении LDL-C. Когда субъект получает по меньшей мере некоторое количество средства терапии, не связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C (такого как средство терапии, содержащее статин, или другое средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C), субъекта можно описать как получающего средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C (такое как средство терапии, содержащее статин, или другое средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C).

[0156] В некоторых вариантах осуществления любое из определений или классификаций, используемых в отношении любого из уровней или расстройств, определенных в примере 17 (включая дополнение), можно использовать в других связанных с FOURIER вариантах осуществления или в не связанных с FOURIER вариантах осуществления. Размещение этих характеристик расстройств и т. д. в конце примера 17 должно пояснить, что именно эти определения применяли для исследования

FOURIER. Хотя нет необходимости применять такие определения (из примера 17) ко всем вариантам осуществления, предусмотренным в данном документе во всех сценариях, предполагается, что такие определения можно применять в отношении любого из вариантов осуществления, предусмотренных в данном документе, если не указано иное или не противоречит другим определениям. Если явно не указано, что должны применяться определения, применяемые в примере 17, различные термины будут иметь свое простое и обычное значение в рамках любой формулы изобретения. Стандартные методы можно применять для рекомбинантной ДНК, синтеза олигонуклеотидов, а также для культивирования и трансформации тканей (например, электропорацию, липофекцию). Ферментативные реакции и методы очистки можно осуществлять в соответствии со спецификациями производителя, или как обычно осуществляется в данной области техники, или как описано в данном документе. Вышеуказанные методы и процедуры можно в целом осуществлять в соответствии с обычными способами, хорошо известными в данной области техники, и как описано в различных общих и более конкретных ссылках, которые цитируются и обсуждаются в настоящем описании. См., например, Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2d ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989)), которая включена в данный документ посредством ссылки для любой цели. Если не даны конкретные определения, номенклатуры, применяемые в связи с описанными в данном документе лабораторными процедурами и методами аналитической химии, синтетической органической химии, а также медицинской и фармацевтической химии, хорошо известны и широко используются в данной области техники. Стандартные методики могут быть применены для химического синтеза, химического анализа, приготовления фармацевтического состава, составления и введения, и для лечения пациентов.

Средства комбинированной терапии для уменьшения атеросклероза и улучшения сердечно-сосудистых исходов у пациентов с сердечно-сосудистым заболеванием

[0157] Снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) с помощью ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзимредуктазы (статинов) является обычным при ведении пациентов с атеросклерозом. Анализ данных

в отдельных испытаниях статинов и посредством мета-анализов свидетельствует о возможной устойчивой взаимосвязи между достижением более низких уровней LDL-C и уменьшением серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений.^{1,2} Одновременно с этим в испытаниях с применением внутрисосудистой ультразвуковой диагностики (IVUS) исследовали влияние статинов в отношении коронарного атеросклероза и продемонстрировали линейную взаимосвязь между достигнутыми уровнями LDL-C и снижением тяжести атеромы.³⁻⁶ Однако в испытаниях относительно основных клинических исходов и в исследованиях с применением IVUS был изучен лишь диапазон уровней LDL-C, достигающих в среднем примерно 60 мг/дл.^{3,5}

[0158] Пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) играет ключевую роль в метаболизме LDL-C, предотвращая рециркуляцию рецептора LDL на печеночную поверхность, ограничивая тем самым удаление частиц LDL из кровообращения.⁷⁻⁹ Моноклональные антитела к PCSK9 значительно снижают уровень LDL-C, а также других липидов, таких как отличный от HDL-C холестерин, ApoB и Lp(a), при введении отдельно или в комбинации со статинами.^{10,11} Первоначальные исследования продемонстрировали возможность применения комбинации статинов и ингибиторов PCSK9 для достижения гораздо более низких уровней LDL-C, чем ранее изученные.^{10,11} Однако до настоящего времени не было проведено ни одного испытания, позволяющего исследовать, уменьшает ли снижение уровня LDL-C с помощью ингибитора PCSK9 скорость прогрессирования коронарного атеросклероза, и нет данных, позволяющих оценить, приводит ли достижение очень низких уровней LDL-C с помощью средства комбинированной терапии к увеличивающимся преимуществам в уменьшении прогрессирования заболевания по сравнению со статинами отдельно.

[0159] В данном документе представлены (в примере 1) результаты испытания "Глобальная оценка регрессии бляшек с помощью антитела к PCSK9, измеренная с помощью внутрисосудистой ультразвуковой диагностики" (GLAGOV), в котором оценивали два основных научных вопроса: влияет ли подавление PCSK9 на атеросклероз и/или уменьшает ли прогрессирование атеросклероза, и обеспечивает ли достижение очень низких уровней LDL-C с помощью комбинации статинов

(представляющих средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C) и ингибитора PCSK9 (например, эволокумаба) увеличивающийся вклад в дополнительное снижение прогрессирования ишемической болезни, как измерено с помощью IVUS.

[0160] Учитывая результаты данного исследования (в примере 1), в настоящей заявке предусмотрены различные варианты осуществления, в которых применяют средства комбинированной терапии. Это основано частично на наблюдении, что снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) с помощью содержащего статин средства терапии средней и/или высокой интенсивности (средства терапии, не связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C) обеспечивает снижение прогрессирования атеросклероза (например, коронарного атеросклероза) пропорционально достигнутым уровням LDL-C, и что ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) дополнительно вызывают увеличивающееся снижение уровня LDL-C у получавших лечение с помощью статинов пациентов. Результаты в примере 1 ниже демонстрируют, что добавление ингибитора PCSK9, например, эволокумаба, по сравнению с монотерапией статином (типичный пример средства терапии, не связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C) обеспечивало большее снижение уровня LDL-C и значительную регрессию коронарного атеросклероза при дозе, которая хорошо переносилась. Таким образом, в данном документе предусмотрены средства комбинированной терапии, которые включают ингибитор PCSK9 и средство, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C. В некоторых вариантах осуществления средства комбинированной терапии можно применять у субъектов с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием для улучшения сердечно-сосудистого исхода у субъекта.

[0161] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения коронарного атеросклероза. Способ может включать идентификацию субъекта, получающего первое средство терапии, которое включает средство, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C (например, гиполипидемическое средство для лечения, такое как средство терапии, содержащее статин, или другое средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C). Способ может дополнительно

включать введение второго средства терапии субъекту. Второе средство терапии включает введение субъекту ингибитора PCSK9, такого как нейтрализующее антитело к PCSK9. Как первое, так и второе средство терапии вводят в количестве и в течение периода времени, достаточных для регрессии коронарного атеросклероза у субъекта (в комбинации). Ингибитор PCSK9 обеспечивает снижение уровня LDL-C у субъекта. Первое средство терапии отличается от второго средства терапии. Например, в некоторых вариантах осуществления первое средство терапии не является лечением с помощью антитела к PCSK9, но представляет собой любое другое средство для снижения LDL-C (такое как средство терапии, содержащее статин, или другое средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C). В некоторых вариантах осуществления первое средство терапии не является лечением с помощью антитела. В некоторых вариантах осуществления средства комбинированной терапии можно применять у субъектов с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием для улучшения сердечно-сосудистого исхода у субъекта.

[0162] В некоторых вариантах осуществления первое средство терапии может представлять собой любое не являющееся антителом снижающее LDL-C средство терапии. В некоторых вариантах осуществления первое средство терапии выбрано из по меньшей мере одного из эзетимиба (Zetia) или статина. В некоторых вариантах осуществления первое средство терапии представляет собой оптимизированное и/или максимально переносимое содержащее статин средство терапии. В некоторых вариантах осуществления уровень LDL субъекта снижается до уровня ниже 80 мг/дл после первого средства терапии и затем снижается дополнительно после второго средства терапии. В некоторых вариантах осуществления оба средства лечения вместе приводят к снижению уровней LDL-C до по меньшей мере 80 мг/дл.

[0163] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения коронарного атеросклероза. Способ включает идентификацию субъекта, характеризующегося уровнем LDL-C менее 70 мг/дл, и введение субъекту нейтрализующего антитела к PCSK9 в достаточном количестве и в течение достаточного периода времени для снижения уровня LDL-C до менее 60 мг/дл. В

некоторых вариантах осуществления субъекту был поставлен диагноз сердечно-сосудистого заболевания.

[0164] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения коронарного атеросклероза. Способ включает идентификацию субъекта, характеризующегося уровнем LDL-C менее 70 мг/дл, и введение субъекту ингибитора PCSK9 в достаточном количестве и в течение достаточного периода времени для снижения уровня LDL-C до менее 60 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления субъекту был поставлен диагноз сердечно-сосудистого заболевания.

[0165] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения коронарного атеросклероза. Способ включает идентификацию субъекта, характеризующегося уровнем LDL-C менее 80 мг/дл, и введение субъекту ингибитора PCSK9 (такого как нейтрализующее антитело к PCSK9) в достаточном количестве и в течение достаточного периода времени для снижения уровня LDL-C до менее 60 мг/дл.

[0166] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения коронарного атеросклероза. Способ включает введение средства терапии на основе ингибитора PCSK9 (такого как нейтрализующее антитело к PCSK9) субъекту, который получает средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C (например, оптимизированное содержащее статин средство терапии) в достаточном количестве и в течение достаточного периода времени для снижения уровня LDL-C до менее 80 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления результат достигается после по меньшей мере одного года непрерывного лечения с помощью как содержащего статин средства терапии, так и средства терапии на основе антитела. В некоторых вариантах осуществления субъект был дополнительно идентифицирован с помощью диагностирования коронарного атеросклероза или высокого риска развития коронарного атеросклероза. В некоторых вариантах осуществления средства терапии можно применять у субъектов с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием для улучшения сердечно-сосудистого исхода у субъекта.

[0167] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ уменьшения относительного объема атеромы у субъекта. Способ включает 1) идентификацию субъекта, который получил лечение с помощью средства, не связанного

с PCSK9, для снижения LDL-C (например, статина) по меньшей мере средней интенсивности, и 2) введение субъекту ингибитора PCSK9 (например, нейтрализующего антитела к PCSK9) в достаточном количестве и в течение достаточного периода времени для снижения уровня LDL-C до менее 100 мг/дл, например, менее 90 мг/дл. Таким образом, это может обеспечить уменьшение относительного объема атеромы (PAV) у субъекта. В некоторых вариантах осуществления достаточные количество и период времени являются достаточными для снижения уровня LDL-C до менее 40 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления период времени составляет по меньшей мере один год, и количество каждого из соединений является таким, как указано в данном документе.

[0168] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ уменьшения абсолютного объема атеромы (TAV) у субъекта. Способ включает 1) идентификацию субъекта, который получил лечение с помощью средства терапии, не связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C (например, статина) при по меньшей мере среднем уровне, и 2) введение субъекту ингибитора PCSK9 (например, нейтрализующего антитела к PCSK9) в достаточном количестве и в течение достаточного периода времени для снижения уровня LDL-C до менее 100 мг/дл, например, менее 90 мг/дл. Таким образом, это может обеспечить уменьшение абсолютного объема атеромы (TAV) у субъекта. В некоторых вариантах осуществления достаточные количество и период времени являются достаточными для снижения уровня LDL-C до менее 40 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления период времени составляет по меньшей мере один год, и количество каждого из соединений является таким, как указано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления субъекту был поставлен диагноз сердечно-сосудистого заболевания.

[0169] В некоторых вариантах осуществления и TAV, и PAV уменьшены у субъекта. В некоторых вариантах осуществления уменьшение PAV составляет по меньшей мере 0,1 процента, например, достигается уменьшение PAV, составляющее 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5%. В некоторых вариантах осуществления уменьшение TAV составляет по меньшей мере 0,1 процента, например, достигается уменьшение TAV, составляющее

0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6%. В некоторых вариантах осуществления указанное уменьшение достигается в течение приблизительно 3 лет, 2 лет, 18 месяцев или 1 года. В некоторых вариантах осуществления PAV уменьшается на по меньшей мере 1% через 18 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления PAV уменьшается на по меньшей мере 2% через 18 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления TAV уменьшается на по меньшей мере 1% через 18 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления TAV уменьшается на по меньшей мере 2% через 18 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления TAV уменьшается на по меньшей мере 3% через 18 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления TAV уменьшается на по меньшей мере 4% через 18 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления TAV уменьшается на по меньшей мере 5% через 18 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления TAV уменьшается на по меньшей мере 6% через 18 месяцев лечения.

[0170] В некоторых вариантах осуществления способ лечения коронарного атеросклероза включает 1) введение субъекту оптимального средства терапии, не связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C (например, содержащего статин средства терапии), где у субъекта имеется коронарный атеросклероз, и 2) одновременное введение субъекту некоторого количества ингибитора PCSK9 (например, нейтрализующего антитела к PCSK9). Этапы могут выполняться по порядку, в один и тот же период времени (или с перекрытием) или в другом порядке.

[0171] В некоторых вариантах осуществления способ лечения коронарного атеросклероза включает 1) идентификацию субъекта, не переносящего статины, 2) введение субъекту, не переносящему статины, содержащего статин средства для лечения по меньшей мере низкой интенсивности и 3) введение субъекту некоторого количества нейтрализующего антитела к PCSK9 с осуществлением тем самым лечения коронарного атеросклероза. Этапы могут выполняться по порядку, в один и тот же период времени (или с перекрытием) или в другом порядке. В некоторых вариантах осуществления вводят содержащее статин средство терапии в средней дозе. В

некоторых вариантах осуществления вводят содержащее статин средство терапии в высокой дозе.

[0172] В некоторых вариантах осуществления любой из способов, предусмотренных в данном документе, включая средства комбинированной терапии и средства терапии, где уровни LDL-C снижают с помощью одного средства терапии (и/или уровни отличного от HDL-C холестерина) до очень низких уровней, включает снижение LDL-C на 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180 мг/дл или большее снижение LDL-C (и/или отличного от HDL-C холестерина, значения которого скорректированы в сторону увеличения на +30).

[0173] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечения регрессии коронарного атеросклероза включает обеспечение субъекта, который получает оптимизированное средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C (например, статин при оптимизированном уровне), и введение субъекту ингибитора PCSK9 (например, нейтрализующего антитела к PCSK9) при уровне, достаточном для регрессии коронарного атеросклероза, где регрессией является любое изменение PAV или TAV меньше нуля. Этапы могут выполняться по порядку, в один и тот же период времени (или с перекрытием) или в другом порядке.

[0174] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ снижения уровня LDL-C у субъекта ниже 80 мг/дл. Способ включает введение субъекту ингибитора PCSK9 (например, нейтрализующего антитела или RNAi к PCSK9), где у субъекта имеется коронарный атеросклероз, где субъект получает оптимизированное средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C (например, оптимизированное содержащее статин средство терапии) в течение по меньшей мере одного года, и где уровень LDL-C у субъекта снижается до среднего значения, которое составляет менее 80 мг/дл, в течение по меньшей мере одного года. Этапы могут выполняться по порядку, в один и тот же период времени (или с перекрытием) или в другом порядке. В некоторых вариантах осуществления уровни LDL у субъекта снижаются до среднего значения, которое составляет менее 60 мг/дл, в течение по

меньшей мере одного года, например, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20 мг/дл или ниже, в течение по меньшей мере одного года.

[0175] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ снижения относительного риска сердечно-сосудистого явления на по меньшей мере 10%. Способ включает введение ингибитора PCSK9 (например, нейтрализующего антитела к PCSK9) субъекту, который получает средство, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C (например, статин) по меньшей мере средней интенсивности, в количестве, достаточном для снижения уровня LDL-C у субъекта на приблизительно 20 мг/дл.

[0176] В некоторых вариантах осуществления сердечно-сосудистое явление представляет собой явление, выбранное из группы несмертельного инфаркта миокарда, инфаркта миокарда (MI), инсульта/транзиторной ишемической атаки (TIA), стенокардии, реваскуляризации артерий, коронарной реваскуляризации, смертельного и несмертельного инсульта, госпитализации при хронической сердечной недостаточности (CHF), смерти по причине ишемической болезни сердца (CHD), коронарной смерти. В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии может обеспечивать уменьшение и/или замедление прогрессирования атеросклероза, замедление прогрессирования коронарного атеросклероза, замедление прогрессирования атеросклероза у пациентов с CHD и замедление прогрессирования атеросклероза у пациентов с CHD. В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии может обеспечивать уменьшение и/или замедление развития атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания (ASCVD), CAD/CHD, цереброваскулярной болезни и/или заболевания периферических артерий (PAD). В некоторых вариантах осуществления любой из способов, предусмотренных в данном документе в отношении средств комбинированной терапии, можно применять для снижения риска любого одного или нескольких этих явлений. В некоторых вариантах осуществления любой пациент или субъект, подверженный риску одного из этих явлений, является субъектом, идентифицированным как субъект, подлежащий получению средства комбинированной терапии.

[0177] В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой субъекта с по меньшей мере одним из следующего: повышенного уровня LDL-C, HoFH, HeFH и несемейной гиперхолестеринемии. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой субъекта с первичной гиперлипидемией (гетерозиготной семейной и несемейной), или смешанной дислипидемией, или гомозиготной семейной гиперхолестеринемией. В некоторых вариантах осуществления субъекта, который был идентифицирован как подверженный риску сердечно-сосудистого явления, идентифицировали как такового, подлежащего получению средства комбинированной терапии. В некоторых вариантах осуществления субъектом, подлежащим получению средства комбинированной терапии, является субъект, который имеет по меньшей мере одно или несколько из следующего: а) повышенного уровня общего холестерина (t-C), б) повышенного уровня LDL-C, в) повышенного уровня Apo B, d) повышенного уровня Lp(a) и/или e) повышенного уровня триглицеридов (TG), f) повышенного уровня отличного от HDL-C холестерина, и/или g) низкого уровня HDL-C и наличия первичной гиперлипидемии (гетерозиготной семейной и несемейной) и/или смешанной дислипидемии. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет одно или несколько из диабета 1 типа, диабета 2 типа, метаболического синдрома, преддиабета и/или HIV/AIDS.

[0178] В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии, предусмотренное в данном документе, можно применять для снижения риска или лечения по меньшей мере одного или нескольких из следующего: смерти по причине CV, несмертельного инфаркта миокарда, несмертельного инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА), коронарной реваскуляризации и госпитализации при нестабильной стенокардии.

[0179] В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии, предусмотренное в данном документе, можно применять у пациентов с клинически выраженным атеросклеротическим сердечно-сосудистым (CV) заболеванием (например, предшествующим МІ, инсультом или симптоматическим PAD) для снижения риска одного или нескольких из следующего: смерти по причине CV, несмертельного инфаркта миокарда, несмертельного инсульта или транзиторной

ишемической атаки (ТИА), коронарной реваскуляризации и госпитализации при нестабильной стенокардии. В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии можно применять у пациентов, которые госпитализированы по причине HF (сердечной недостаточности).

[0180] В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии, предусмотренное в данном документе, можно применять у пациентов с клинически выраженным атеросклеротическим сердечно-сосудистым (CV) заболеванием для снижения риска одного или нескольких из смерти по причине CV, несмертельного инфаркта миокарда, несмертельного инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА), коронарной реваскуляризации и госпитализации при нестабильной стенокардии. В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии можно применять у пациентов, которые госпитализированы по причине HF.

[0181] В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии, предусмотренное в данном документе, можно применять у пациентов с клинически выраженным атеросклеротическим сердечно-сосудистым (CV) заболеванием (например, предшествующим МІ, инсультом или симптоматическим PAD плюс 1 основной или 2 второстепенных дополнительных фактора риска CV) для снижения риска смерти по причине CV, несмертельного инфаркта миокарда, несмертельного инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА), коронарной реваскуляризации и госпитализации при нестабильной стенокардии.

[0182] В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии можно применять для лечения/предотвращения/снижения риска первичной гиперлипидемии и/или смешанной дислипидемии (например, гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (HeFH), нефamilьной гиперхолестеринемии, смешанной дислипидемии, клинического атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания (CVD) или у пациентов с высоким риском без ASCVD (субклиническое ASCVD)), коронарного атеросклероза и/или сердечно-сосудистого заболевания (например, смерти по причине CV, несмертельного инфаркта миокарда, несмертельного инсульта или

транзиторной ишемической атаки (ТИА), коронарной реваскуляризации и госпитализации при нестабильной стенокардии).

[0183] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ уменьшения количества атеросклеротических бляшек у субъекта, который включает введение субъекту, имеющему атеросклеротические бляшки, ингибитора PCSK9 (например, моноклонального антитела к PCSK9, например, нейтрализующего антитела к PCSK9). Субъект получает оптимизированное средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C (например, оптимизированное содержащее статин средство терапии) с уменьшением тем самым количества атеросклеротических бляшек у субъекта. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает идентификацию субъекта, который нуждается в уменьшении количества атеросклеротических бляшек. Этапы могут выполняться по порядку, в один и тот же период времени (или с перекрытием) или в другом порядке.

[0184] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ снижения прогрессирования заболевания. Способ может включать 1) идентификацию субъекта, характеризующегося уровнем LDL-C не более 80 мг/дл, 2) введение субъекту средства терапии по меньшей мере высокой и/или средней интенсивности, не связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C (например, содержащего статин средства терапии) и 3) введение ингибитора PCSK9 (например, эволокумаба) при уровне, достаточном для снижения уровня LDL-C у субъекта до 30 мг/дл, со снижением тем самым прогрессирования заболевания. Этапы могут выполняться по порядку, в один и тот же период времени (или с перекрытием) или в другом порядке. В некоторых вариантах осуществления у субъекта был сердечный приступ. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется уровень LDL-C не более 60 мг/дл.

[0185] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ снижения прогрессирования заболевания. Способ включает идентификацию субъекта, характеризующегося уровнем LDL-C не более 80 мг/дл, введение субъекту содержащего статин средства терапии по меньшей мере средней интенсивности и введение эволокумаба при уровне, достаточном для снижения уровня LDL-C у субъекта до 30 мг/дл, со снижением тем самым прогрессирования заболевания. В некоторых вариантах

осуществления применяют содержащее статин средство терапии высокой интенсивности.

[0186] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ сочетания эволокумаба и средства терапии, содержащего статин, для получения большего снижения уровня LDL-C и регрессии коронарного атеросклероза при дозе, которая хорошо переносится. Способ включает введение субъекту содержащего статин средства терапии по меньшей мере средней интенсивности, введение субъекту достаточного количества эволокумаба с обеспечением снижения уровней LDL-C субъекта до значения не более 40 мг/дл и поддержание уровней LDL-C у субъекта при значении не более 40 мг/дл в течение по меньшей мере одного года. В некоторых вариантах осуществления применяют содержащее статин средство терапии высокой интенсивности.

[0187] В некоторых вариантах осуществления средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C средней интенсивности (такое как средство терапии, содержащее статин, или другое средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C) означает снижение LDL-C на значение от приблизительно 30% до <50%. В некоторых вариантах осуществления средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C высокой интенсивности (такое как средство терапии, содержащее статин, или другое средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C) означает снижение LDL-C на приблизительно $\geq 50\%$.

[0188] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ сочетания ингибитора PCSK9 (например, эволокумаба) и средства терапии, не связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C (например, содержащего статин средства терапии) для получения большего снижения LDL-C и регрессии коронарного атеросклероза при дозе, которая хорошо переносится. Способ может включать 1) введение субъекту средства терапии, не связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C высокой и/или средней интенсивности (например, содержащего статин средства терапии высокой и/или средней интенсивности), 2) введение субъекту достаточного количества ингибитора PCSK9 (например, эволокумаба) с обеспечением снижения уровней LDL-C субъекта до значения не более 40 мг/дл и 3) поддержание уровней LDL-

С у субъекта при значении не более 40 мг/дл в течение по меньшей мере одного года. Этапы могут выполняться по порядку, в один и тот же период времени (или с перекрытием) или в другом порядке.

[0189] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения субъекта, который не способен переносить полную терапевтическую дозу статина. Способ включает идентификацию субъекта и введение субъекту ингибитора PCSK9 (например, нейтрализующего антитела к PCSK9) до тех пор, пока уровень холестерина LDL у субъекта не снизится ниже 60 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления способ включает идентификацию субъекта и введение субъекту ингибитора PCSK9 (например, нейтрализующего антитела к PCSK9) до тех пор, пока уровень холестерина LDL у субъекта не снизится ниже 80 мг/дл.

[0190] В некоторых вариантах осуществления в зависимости от контекста первое средство терапии представляет собой независимое от PCSK9 средство терапии для снижения уровня LDL-C. То есть, оно включает применение средства терапии, не связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C. В частности, при том, что средство, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, будет обеспечивать снижение уровней LDL-C, это осуществляется не посредством PCSK9. В некоторых вариантах осуществления первое средство терапии не является средством терапии на основе антитела. В некоторых вариантах осуществления первое средство терапии может представлять собой средство терапии на основе антитела, где антитело не связывается с PCSK9. Средство/средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C не представляет собой лечение с помощью нейтрализующего PCSK9 антитела. В некоторых вариантах осуществления средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C представляет собой низкомолекулярное средство лечения, которое может обеспечивать снижение уровней LDL-C у субъекта. В некоторых вариантах осуществления средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C представляет собой гиполипидемическое средство терапии, которое исключает управляемые PCSK9 гиполипидемические средства терапии. В некоторых вариантах осуществления средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C представляет собой одно или несколько из следующего: ниацин;

эзетимиб или статин (так называемые ингибиторы HMG CoA-редуктазы), аторвастатин (LIPITOR®), церивастатин, флувастатин (LESCOL), ловастатин (Mevacor, ALTOPREV), мевастатин, питаваастатин, правастатин (PRAVACHOL), розувастатин, розувастатин кальций (CRESTOR) и симвастатин (ZOCOR). Статины также содержатся в комбинированных препаратах, в том числе: ADVICOR (ловастатин + ниацин), CADUET (аторвастатин + амлопидин); селективных ингибиторах абсорбции холестерина, эзетимибе (ZETIA); фибратах или производных фиброевой кислоты гиполипидемической терапии (LLT), включая гемфиброзил (LOPID), фенофибрат (ANTARA, LOFIBRA, TRICOR, TRIGLIDE) и клофибрат (ATROMID-S); смоле (так называемый секвестрант желчных кислот или лекарственные средства, связывающие желчные кислоты), холестираmine (QUESTRAN, QUESTRAN LIGHT, PREVALITE, LOCHOLEST, LOCHOLEST LIGHT), холестиполе (CHOLESTID) и холесевелане HCl (WELCHOL), и/или их комбинациях, включая без ограничения VYTORIN (симвастатин + эзетимиб). В некоторых вариантах осуществления средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C включает содержащее статин средство терапии средней или высокой интенсивности. В некоторых вариантах осуществления средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C предусматривает максимально переносимую дозу статина. Средство терапии средней интенсивности означает снижение уровня LDL-C на значение от примерно 30 до <50%. Средство терапии высокой интенсивности означает снижение уровня LDL-C на $\geq 50\%$. В некоторых вариантах осуществления первое средство терапии, независимое от PCSK9 средство терапии, обеспечивает снижение уровней липидов в целом и, в частности, уровней отличного от HDL-C холестерина. Таким образом, также предполагается, что не зависящие от PCSK9 гиполипидемические средства терапии можно применять в качестве первого средства терапии, даже если это средство терапии может обеспечивать изменение больше, чем в отношении лишь уровней LDL-C, и/или не выделяет уровни LDL-C.

[0191] В некоторых вариантах осуществления средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C (которое может представлять собой содержащее статин средство для лечения) представляет собой количество статина, которое по

меньшей мере столь же эффективно, как и доза аторвастатина, составляющая 20 мг в день, или эквивалент аторвастатина в эквивалентном количестве. В некоторых вариантах осуществления количество статина по меньшей мере столь же эффективно, как и доза аторвастатина, составляющая по меньшей мере 40 мг в день, или эквивалент аторвастатина в эквивалентном количестве. В некоторых вариантах осуществления статин представляет собой по меньшей мере одно из аторвастатина, симвастатина, розувастатина, правастатина, ловастатина и питавастатина. В некоторых вариантах осуществления статин представляет собой по меньшей мере одно из следующего: аторвастатин в дозе 20, 40 или 80 мг; симвастатин в дозе 40 или 80 мг; розувастатин в дозе 5, 10, 20 или 40 мг; правастатин в дозе 80 мг, ловастатин в дозе 80 мг или питавастатин в дозе 4 мг. В некоторых вариантах осуществления субъект получает или принимает по меньшей мере 40 или 80 мг аторвастатина; 10, 20 или 40 мг розувастатина или 80 мг симвастатина. В некоторых вариантах осуществления количество вводимого статина является максимально переносимым количеством статина. В некоторых вариантах осуществления количество статина эквивалентно по меньшей мере 20 мг/день аторвастатина. В некоторых вариантах осуществления количество статина эквивалентно по меньшей мере 40 мг/день аторвастатина.

[0192] В некоторых вариантах осуществления статин представляет собой монотерапию. В некоторых вариантах осуществления субъект также получает дополнительное гиполипидемическое средство терапии (и, следовательно, может получать статин, антитело к PCSK9 и третье средство лечения). В некоторых вариантах осуществления дополнительным гиполипидемическим средством терапии является ниацин, эзетимиб или и ниацин, и эзетимиб. Средства лечения по настоящему изобретению представляют собой не только варианты для первого средства терапии, но, безусловно, также варианты осуществления для гиполипидемических средств терапии и/или содержащих статин средств терапии, предусмотренных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство терапии может представлять собой ингибитор ASGR1, такой как антитело к ASGR1 или siRNA к ASGR1. В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство терапии может представлять собой ингибитор LDLR, такой как антитело к LDLR или siRNA к

LDLR. В некоторых вариантах осуществления дополнительным средством терапии может быть ингибитор Lp(a), такой как антитело к Lp(a) или siRNA к Lp(a). В некоторых вариантах осуществления дополнительным средством терапии может быть одно или несколько из следующего: антагонист Lp(a) (например, пептид, mAb и/или siRNA), антитело к ANGPTL4 и/или ANGPTL3 или их ингибитор, ингибитор PNPLA3 (например, siRNA), ингибитор ASGR1, ингибитор ASGR2 (siRNA), ингибитор ApoC3 (например, siRNA), агонист рецептора GLP-1 и/или антагонист GIPR.

[0193] В некоторых вариантах осуществления средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C (которое может представлять собой содержащее статин средство для лечения) можно вводить при любом уровне, достаточном для снижения уровня холестерина в крови. В некоторых вариантах осуществления средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C (которое может представлять собой содержащее статин средство для лечения и/или LLT) вводят в количестве и в течение периода времени, достаточных для достижения максимального уровня снижения уровня LDL в крови. В некоторых вариантах осуществления любой один или несколько из указанных выше статинов вводят ежедневно.

[0194] В некоторых вариантах осуществления второе средство терапии, связанное с PCSK9 средство для снижения LDL-C, ингибитор PCSK9, отличное от статина средство для снижения LDL-C может представлять собой любое средство терапии, которое обеспечивает снижение уровней LDL-C посредством PCSK9. Его также можно описать как предусматривающий ингибитор PCSK9. Такие ингибиторы PCSK9 могут включать в себя антитела эволокумаб (рег. № в CAS 1256937-27-5; WHO № 9643, IND № 105188) (REPATHA®), алирокумаб (PRALUENT®), бокоцизумаб, REGN728, RG7652, LY3015014, LGT209, 1D05 (патент США № 8188234), 1B20 (патент США № 8188233). В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой нейтрализующее антитело. В некоторых вариантах осуществления нейтрализующее антитело к PCSK9 представляет собой эволокумаб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор представляет собой антитело к PCSK9, которое содержит одну или несколько (в том числе все 6) CDR из конструкций антител, показанных на любой одной или нескольких из фиг. 6-12. В некоторых вариантах осуществления

ингибитор PCSK9 представляет собой антитело к PCSK9, которое содержит одну или несколько аминокислотных тяжелых и/или легких цепей на фиг. 6-12. В некоторых вариантах осуществления можно применять антитела, которые включают в себя одну или несколько любых CDR из антител, указанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления можно применять антитела, которые включают переменные области тяжелых и легких цепей антител, указанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления антитело на по меньшей мере 95, 96, 97, 98, 99% идентично в отношении аминокислотной последовательности антителу, указанному в данном документе. В некоторых вариантах осуществления антитело к PCSK9 выбрано из антител в US 8062640 (например, HCVR/LCVR = SEQ ID NO:90/92), US 8501184 (например, REGN728, HCVR/LCVR = SEQ ID NO:218/226), US 8080243 (например, бокоцизумаб, HCVR/LCVR = SEQ ID No:54/53), US 8188234 (например, 1D05, HCVR/LCVR = SEQ ID No:11/27), US 8188233 (например, 1B20, HCVR/LCVR = SEQ ID No:11/27), LGT209 в US 8710192, US 2011/0142849, и US 2013/0315927, и RG7652 в US 2012/0195910, LY3015014 в US 8530414 (HCVR/LCVR = SEQ ID No:7/8) В некоторых вариантах осуществления ингибитор PCSK9 включает специфическую двухнитевую последовательность ALN-PCSSc (из US 7605251, US 8809292, US 9260718 и US 8273869). Полное описание каждого из них включено в данный документ посредством ссылки, включая раскрытие конкретно упоминаемых ингибиторов PCSK9. Такие ингибиторы PCSK9 также могут включать средства терапии на основе RNAi, такие как siRNA и ALN-PCSSc. В данном документе также рассматриваются связанные с PCSK9 гиполипидемические средства, которые могут снижать уровень других липидов (помимо LDL-C). Конечно, вышеуказанное "второе средство терапии", "связанное с PCSK9 средство для снижения уровня LDL-C", "ингибитор PCSK9" и/или "отличное от статинов средство для снижения LDL-C" может снижать как уровень LDL-C, так и других липидов. Дополнительно рассматриваются связанные с PCSK9 гиполипидемические средства, которые могут обеспечивать снижение уровня липидов в целом. Все варианты осуществления, представленные в настоящем параграфе, можно применять в отношении одного или нескольких средств комбинированной терапии, предусмотренных в данном документе. Кроме того, в случае вариантов осуществления,

представленных в данном документе, которые не требуют комбинации средств терапии (таких как средства, которые обеспечивают особенно большое снижение уровня LDL-C или отличного от HDL-C холестерина с помощью одного средства), настоящие терапевтические средства также можно применять для этих вариантов осуществления (даже если в этом контексте отсутствует "второе средство терапии").

[0195] Количество введенного средства терапии, не связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C может быть достаточным для достижения желаемого результата в комбинации со средством терапии на основе ингибитора PCSK9 в течение достаточного периода времени.

[0196] В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят по меньшей мере 50, 60, 70, 75, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450 мг ингибитора PCSK9 (такого как нейтрализующее антитело). В некоторых вариантах осуществления эволюкумаб вводят в количестве по меньшей мере 140 мг, например, по меньшей мере 150 мг, 300 мг, 400 мг или по меньшей мере 420 мг. В некоторых вариантах осуществления количество нейтрализующего антитела к PCSK9 составляет по меньшей мере 140 мг, например, по меньшей мере 150 мг, 300 мг, 400 мг или по меньшей мере 420 мг.

[0197] В некоторых вариантах осуществления ингибитор PCSK9 (например, нейтрализующее антитело, например, эволюкумаб) вводят с частотой по меньшей мере один раз в неделю, по меньшей мере один раз в месяц, по меньшей мере один раз в две недели, один раз в три месяца или по меньшей мере один раз в неделю.

[0198] В некоторых вариантах осуществления средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C и/или средства терапии на основе ингибитора PCSK9 можно вводить таким образом, как его обычно вводят для снижения уровня LDL-C. В некоторых вариантах осуществления это осуществляется таким образом, чтобы доза была максимально переносимой для субъекта. В определенных вариантах осуществления путь введения двух ингредиентов в средстве комбинированной терапии соответствует известным способам, например, пероральному, путем инъекции внутривенным, внутривенным, интрацеребральным (интрапаренхимальным),

интрацеребровентрикулярным, внутримышечным, подкожным, внутриглазным, внутриартериальным, интрапортальным или интралезиальным путями; с помощью систем замедленного высвобождения или имплантированных устройств.

[0199] В некоторых вариантах осуществления ингибитор PCSK9 (например, нейтрализующее антитело, например, эволокумаб) вводят субъекту по меньшей мере ежемесячно в течение по меньшей мере одного года. В некоторых вариантах осуществления его вводят в течение по меньшей мере 0,5, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60 или более месяцев.

[0200] В некоторых вариантах осуществления уровень LDL-C у субъекта, получающего средство комбинированной терапии, снижается на по меньшей мере 40%, например, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85% или более.

[0201] В некоторых вариантах осуществления субъект был подвергнут лечению с помощью стабильной дозы средства терапии, не связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C (например, статина) в течение по меньшей мере четырех недель и характеризовался уровнем LDL-C ≥ 80 мг/дл или от 60 до 80 мг/дл с одним основным и/или тремя второстепенными сердечно-сосудистыми факторами риска. Основным фактор риска может представлять собой по меньшей мере одно из следующего: атеросклеротическое заболевание некоронарных сосудов, инфаркт миокарда или госпитализацию при нестабильной стенокардии в предшествующие 2 года или сахарный диабет 2 типа. Второстепенный фактор риска может представлять собой по меньшей мере одно из следующего: курение сигарет в настоящий момент, гипертония, низкие уровни холестерина липопротеинов высокой плотности (HDL-C), преждевременная ишемическая болезнь сердца в семейном анамнезе, или содержание высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP) ≥ 2 мг/л, или возраст ≥ 50 лет у мужчин и 55 лет у женщин.

[0202] В некоторых вариантах осуществления обеспечение регрессии коронарного атеросклероза означает уменьшение PAV и/или TAV. В некоторых вариантах осуществления уменьшение PAV составляет по меньшей мере 0,1 процента, например, достигается уменьшение PAV, составляющее 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, или 2,5%. В некоторых

вариантах осуществления уменьшение TAV составляет по меньшей мере 0,1 процента, например, достигается уменьшение TAV, составляющее 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, 10%.

[0203] В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии обеспечивает снижение риска атеросклероза, коронарного атеросклероза, атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания, ишемической болезни сердца (CAD), сердечно-сосудистого явления, несмертельного инфаркта миокарда, коронарной реваскуляризации, PAD и/или цереброваскулярного заболевания в отношении субъекта. В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии обеспечивает снижение риска возникновения одного или нескольких из смерти по любой причине, смертей по причине CHD, смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, стенокардии, инфаркта миокарда (MI), инсульта, смертельного и несмертельного инсульта, процедур артериальной реваскуляризации, процедур коронарной реваскуляризации, госпитализации при CHF и/или нестабильной стенокардии.

[0204] В некоторых вариантах осуществления средства комбинированной терапии обеспечивают снижение уровня LDL-C у субъекта ниже 80 мг/дл, например, ниже 70, 60, 50, 40, 30, 20 мг/дл.

[0205] В некоторых вариантах осуществления любой из приведенных выше вариантов осуществления (или других вариантов осуществления, предусмотренных в данном документе), касающихся атеросклероза, можно применить для улучшения сердечно-сосудистых исходов у пациентов с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием. В таких вариантах осуществления можно применять сходные терапевтические подходы (например, средство комбинированной терапии), в которых субъект может получать два средства терапии, одно из которых, например, является отличным от PCSK9 ингибитором, таким как статин, тогда как другое,

например, является ингибитором PCSK9, таким как эволокумаб. Средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C будет обеспечивать снижение уровней LDL-C.

[0206] В некоторых вариантах осуществления способ в отношении сердечно-сосудистой системы может включать подавление PCSK9 с помощью эволокумаба у субъекта, который получает содержащее статин средство терапии. Это может приводить к снижению уровня холестерина LDL до 30 мг/дл и снижению риска сердечно-сосудистых явлений. В некоторых вариантах осуществления этого достигают без существенного снижения безопасности.

[0207] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания. Способ может включать а) идентификацию субъекта, получающего первое средство терапии, где первое средство терапии предусматривает средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C. Способ может дополнительно включать б) введение субъекту второго средства терапии. Второе средство терапии предусматривает средство терапии на основе ингибитора PCSK9. Как первое, так и второе средство терапии вводят субъекту в количестве и в течение периода времени, достаточных для снижения риска атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания у субъекта. Первое средство терапии отличается от второго средства терапии, и риск представляет собой а) совокупный показатель для смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации при нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации, или б) совокупный показатель для смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда или инсульта, или с) смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, или д) летальный и/или нелетальный МИ, или е) летальный и/или нелетальный инсульт, или ф) транзиторную ишемическую атаку, или г) госпитализацию при нестабильной стенокардии, или h) плановую, экстренную и/или срочную коронарную реваскуляризацию.

[0208] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ снижения риска сердечно-сосудистого явления. Способ включает а) идентификацию субъекта, получающего первое средство терапии, где первое средство терапии

предусматривает средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C. Способ может дополнительно включать b) введение субъекту второго средства терапии. Второе средство терапии предусматривает ингибитор PCSK9. Как первое, так и второе средство терапии вводят субъекту в количестве и в течение периода времени, достаточных для снижения риска сердечно-сосудистого явления у субъекта. Первое средство терапии отличается от второго средства терапии. Риск представляет собой a) совокупный показатель для смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации при нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации, или b) совокупный показатель для смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда или инсульта, или c) смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, или d) летальный и/или нелетальный МИ, или e) летальный и/или нелетальный инсульт, или f) транзиторную ишемическую атаку, или g) госпитализацию при нестабильной стенокардии, или h) плановую, экстренную и/или срочную коронарную реваскуляризацию.

[0209] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ снижения риска экстренной коронарной реваскуляризации. Способ включает a) идентификацию субъекта, получающего первое средство терапии, где первое средство терапии предусматривает средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C. Способ дополнительно включает b) введение второго средства терапии субъекту. Второе средство терапии предусматривает средство терапии на основе ингибитора PCSK9. Как первое, так и второе средство терапии вводят субъекту в количестве и в течение периода времени, достаточных для снижения риска атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания у субъекта. Первое средство терапии отличается от второго средства терапии.

[0210] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ снижения риска сердечно-сосудистого явления. Способ включает a) идентификацию субъекта с сердечно-сосудистым заболеванием и b) введение субъекту ингибитора PCSK9 в количестве и в течение периода времени, достаточных для снижения риска по меньшей мере одного из смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, несмертельного инфаркта миокарда, несмертельного инсульта или транзиторной

ишемической атаки (ТИА), коронарной реваскуляризации или госпитализации при нестабильной стенокардии.

[0211] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ снижения риска сердечно-сосудистого явления. Способ включает: а) идентификацию субъекта, получающего первое средство терапии, где первое средство терапии предусматривает средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, и б) введение второго средства терапии субъекту, где второе средство терапии предусматривает ингибитор PCSK9. Как первое, так и второе средство терапии вводят субъекту в количестве и в течение периода времени, достаточных для снижения риска сердечно-сосудистого явления у субъекта. Первое средство терапии отличается от второго вида терапии, и риск представляет собой совокупный показатель для коронарной реваскуляризации, инфаркта миокарда, острого церебрального сосудистого расстройства.

[0212] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ снижения риска сердечно-сосудистого явления. Способ включает: а) идентификацию субъекта, получающего первое средство терапии, где первое средство терапии предусматривает средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, и б) введение второго средства терапии субъекту, где второе средство терапии предусматривает ингибитор PCSK9. Как первое, так и второе средство терапии вводят субъекту в количестве и в течение периода времени, достаточных для снижения риска сердечно-сосудистого явления у субъекта, и где первое средство терапии отличается от второго средства терапии, и при этом риск представляет собой совокупный показатель для смертельного МІ, и/или несмертельного МІ, и смертельной и/или несмертельной коронарной реваскуляризации.

[0213] В некоторых вариантах осуществления риск представляет собой любое одно или несколько из коронарной реваскуляризации, инфаркта миокарда, острого церебрального сосудистого расстройства, их комбинацию или их совокупность. В некоторых вариантах осуществления риск представляет собой любое одно или несколько из смертельного МІ, и/или несмертельного МІ, и смертельной и/или несмертельной коронарной реваскуляризации, их комбинацию или их совокупность.

[0214] В некоторых вариантах осуществления применение средства комбинированной терапии (или любого из средств монотерапии, предусмотренных в данном документе) продолжается в течение более шести месяцев, например, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84 или более месяцев, после чего риск сердечно-сосудистого явления, такого как смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация при нестабильной стенокардии или коронарная реваскуляризация, снижен на по меньшей мере 5, 10, 15, 20, 25 или более процентов. В некоторых вариантах осуществления риск представляет собой совокупный показатель для этих расстройств (первое появление любого из них в комбинации). В некоторых вариантах осуществления риск относится к комбинации из этих расстройств. В некоторых вариантах осуществления риск относится к каждому из расстройств отдельно. В некоторых вариантах осуществления риск относится лишь к смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркту миокарда или инсульту (но в виде совокупного показателя). В некоторых вариантах осуществления комбинированный риск всего из этого снижается на по меньшей мере 5, 10, 15, 20, 25% или больше в течение 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84 или более месяцев. В некоторых вариантах осуществления сниженная частота представляет собой совокупный показатель для этих расстройств (первое появление любого из них в комбинации). В некоторых вариантах осуществления риск относится к комбинации из этих расстройств. В некоторых вариантах осуществления риск относится к каждому из расстройств отдельно. В некоторых вариантах осуществления риск относится лишь к смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркту миокарда или инсульту (но в виде совокупного показателя). В некоторых вариантах осуществления риск снижается от приблизительно 16% в течение первого года терапии до приблизительно 25% после первого года терапии.

[0215] В некоторых вариантах осуществления применение средства комбинированной терапии (или любого из средств монотерапии, предусмотренных в данном документе) продолжается в течение более шести месяцев, например, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84 или более месяцев, после чего риск сердечно-сосудистого явления, такого как смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда или инсульт, снижен на по меньшей мере 5, 10, 15, 20, 25 или более процентов. В некоторых вариантах осуществления риск представляет собой совокупный показатель для этих расстройств (первое появление любого из них в комбинации). В некоторых вариантах осуществления риск относится к комбинации из этих расстройств. В некоторых вариантах осуществления риск относится к каждому из расстройств отдельно. В некоторых вариантах осуществления комбинированный риск всего из этого снижается на по меньшей мере 5, 10, 15, 20, 25% или больше в течение 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84 или более месяцев. В некоторых вариантах осуществления сниженная частота представляет собой совокупный показатель для этих расстройств (первое появление любого из них в комбинации). В некоторых вариантах осуществления риск относится к комбинации из этих расстройств. В некоторых вариантах осуществления риск относится к каждому из расстройств отдельно. В некоторых вариантах осуществления риск снижается от приблизительно 16% в течение первого года терапии до приблизительно 25% после первого года терапии.

[0216] В некоторых вариантах осуществления любой из предусмотренных в данном документе способов, связанных со снижением риска, может исключать снижение риска смерти по причине сердечно-сосудистой патологии в течение более 12 месяцев и менее 36 месяцев при отделении от инфаркта миокарда и инсульта. В некоторых вариантах осуществления любой из предусмотренных в данном документе

способов, связанных со снижением риска, может исключать снижение риска смерти по причине сердечно-сосудистой патологии в течение более 12 месяцев. В некоторых вариантах осуществления любой из предусмотренных в данном документе способов, связанных со снижением риска, может включать снижение риска смерти по причине сердечно-сосудистой патологии в течение более 36 месяцев.

[0217] В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии (или любое из средств монотерапии, предусмотренных в данном документе) позволяет значительно снизить риск сердечно-сосудистых явлений, например, с 15% уменьшением риска первичной составной конечной точки из смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации при нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации (либо а) по отдельности, либо б) в виде совокупного показателя (любое из них, но в виде комбинации) и с 20% уменьшением риска клинически строгой ключевой вторичной конечной точки из смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда или инсульта (либо а) по отдельности, либо б) в виде совокупного показателя (любое из них в виде комбинации)). В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии обеспечивает снижение риска инфаркта миокарда на 27%, инсульта на 21% и коронарной реваскуляризации на 22%. В некоторых вариантах осуществления первичная конечная точка представляет собой совокупный показатель для (например, первое из любого из них в комбинации) периода времени до смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда, инсульта, коронарной реваскуляризации или госпитализации при нестабильной стенокардии, в зависимости от того, что наступит раньше. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способ позволяет снизить риск (или увеличить период времени до) смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда, инсульта, коронарной реваскуляризации или госпитализации при нестабильной стенокардии, в зависимости от того, что наступит раньше. В некоторых вариантах осуществления способ позволяет обеспечить уменьшение совокупного показателя для (например, первое из любого из них в комбинации) периода времени до смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда, инсульта, коронарной реваскуляризации или

госпитализации при нестабильной стенокардии, в зависимости от того, что наступит раньше.

[0218] В некоторых вариантах осуществления способ позволяет снизить риск (или увеличить период времени до) смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда или инсульта, в зависимости от того, что наступит раньше. В некоторых вариантах осуществления способ позволяет обеспечить уменьшение совокупного показателя для (например, первого любого из них в комбинации) периода времени до смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда или инсульта, в зависимости от того, что наступит раньше.

[0219] В некоторых вариантах осуществления способы, предусмотренные в данном документе, приводят к снижению уровня холестерина LDL на значительное количество. В некоторых вариантах осуществления снижение составляет по меньшей мере 50%, например, 59% от медианы 92-30 мг/дл (от 2,4 до 0,8 ммоль/л). Этот эффект может сохраняться в течение 3 лет без признаков ослабления.

[0220] В некоторых вариантах осуществления субъект, который должен получить улучшенный сердечно-сосудистый исход, получает (1) статин с эффективностью, эквивалентной 20 мг аторвастатина в день или больше (см., например, таблицу 17.4), и (2) при следовании этой схеме характеризуется уровнем LDL-C ≥ 70 мг/дл или уровнем отличного от HDL-C холестерина ≥ 100 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления субъект, подлежащий лечению, характеризуется уровнями отличного от HDL-C холестерина, которые по меньшей мере так же высоки, как соответствующий уровень LDL-C. В некоторых вариантах осуществления это означает любой уровень LDL-C, предусмотренный в данном документе, +30 мг/дл (в качестве коэффициента преобразования из уровня отличного от HDL-C холестерина в уровень LDL-c). Отличный от HDL-C холестерин обозначен с помощью признанного для его в данной области техники значения и означает холестерин минус HDL-C. Он включает в себя LDL-C, VLDL-C (определенный примерно как $tg/5$) и Lp(a). Как показано на фиг. 55, снижение уровня отличного от HDL-C холестерина (примерно до 30 мг/дл) обеспечивает снижение частоты явлений и, таким образом, риск того, что у субъекта будет широкий спектр явлений. Как показано на фиг. 55, снижение уровня отличного от

HDL-C холестерина до таких очень низких уровней (например, менее чем 50, 40, 30, 20 и т. д.) обеспечивает снижение у субъекта частоты явлений: первичного, вторичного, CVD, MI, инсульта, реваскуляризации и госпитализации при нестабильной стенокардии ("HUA"). Первичными и вторичными конечными точками являются определенные в FOURIER. Первичная конечная точка представляет собой: смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, MI, инсульт, госпитализацию при нестабильной стенокардии или коронарную реваскуляризацию. Вторичная конечная точка представляла собой совокупный показатель для смерти по причине CV, MI или инсульта. Субъекты, подверженные риску любого из показаний (или их частей), показанных на фиг. 55, могут получить пользу с помощью способов, представленных в данном документе. Кроме того, в случае любого из показаний, имеющих пользу, описанную в данном документе, в результате снижения уровня LCL-C у субъекта, также можно отслеживать прогресс путем контроля уровней отличного от HDL-C холестерина. То есть, также предполагается, что каждый из способов снижения уровня LDL-C может также (или альтернативно сфокусирован на том, чтобы) обеспечивать снижение уровня отличного от HDL-C холестерина. Специалист в данной области поймет, что эти два подхода перекрываются, поскольку LDL-C является компонентом отличного от HDL-C холестерина.

[0221] В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется клинически выраженное атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание. В некоторых вариантах осуществления это определяется как инфаркт миокарда в анамнезе, негеморрагический инсульт в анамнезе или симптоматическое заболевание периферических артерий и дополнительные характеристики, которые повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний (такие как описанные в дополнительном разделе примера 17). В некоторых вариантах осуществления у субъект натошак должен характеризоваться уровнем холестерина LDL ≥ 70 мг/дл или отличного от HDL холестерина ≥ 100 мг/дл при получении оптимизированной стабильного гиполипидемического средства терапии, предпочтительно содержащего статин, высокой интенсивности, но оно должно представлять собой по меньшей мере 20 мг аторвастатина в день или эквивалент, с эзетимибом или без него. В некоторых вариантах

осуществления такие субъекты после идентификации могут получать средство комбинированной терапии и получать улучшенные сердечно-сосудистые исходы.

[0222] В некоторых вариантах осуществления способ позволяет снизить риск или частоту возникновения совокупного показателя для (например, первого любого из них в комбинации) смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации при нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации. В некоторых вариантах осуществления риск значительно снижен при $P < 0,05$. В некоторых вариантах осуществления имеет место снижение риска рецидива совокупного показателя для (например, первого любого из них в комбинации) смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации при нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации.

[0223] В некоторых вариантах осуществления способ позволяет снизить риск или частоту возникновения совокупного показателя для (например, первого возникновения любого из них в комбинации) смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда или инсульта. "Совокупный показатель" обозначает первое возникновение (например, период время до) элемента, перечисленного в группе явлений. "Совокупный риск" или другой аналогичный термин обозначает риск в отношении периода времени до первого из явлений в списке. Таким образом, совокупный риск в отношении смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда или инсульта будет описывать риск первого возникновения любого из этих трех, рассматриваемых в комбинации. В некоторых вариантах осуществления имеет место снижение риска частоты возникновения совокупного показателя для смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда, госпитализации при нестабильной стенокардии, инсульта или коронарной реваскуляризации. В некоторых вариантах осуществления имеет место снижение риска частоты возникновения совокупного показателя для смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда или инсульта. Используемый в данном документе термин "совокупный показатель" будет контролировать то, как необходимо интерпретировать значение списка элементов.

[0224] В некоторых вариантах осуществления комбинированное применение ингибитора, отличного от PCSK9, и ингибитора PCSK9 может обеспечить значительное снижение частоты смерти, инфаркта миокарда, инсульта, коронарной реваскуляризации или госпитализации при нестабильной стенокардии. В некоторых вариантах осуществления сниженная частота представляет собой совокупный показатель для этих расстройств (первое появление любого из них в комбинации). В некоторых вариантах осуществления, например, величина снижения риска может дополнительно увеличиться с течением времени от 12% (95% CI 3-20) в первый год до 19% (95% CI 11-27) после первого года. Аналогичным образом, в отношении вторичных конечных точек, описанных в данном документе касательно результатов FOURIER, риск снижался от 16% (95% CI 4-26) в первый год до 25% (95% CI 15-34) после первого года (см. фигуру 20 и пример 17, дополнительные результаты). В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии обеспечивает отношение рисков в первый год со сниженным риском, составляющее 0,84 (95% CI, 0,74-0,96), в отношении смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда или инсульта (в виде совокупного показателя). В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии обеспечивает отношение рисков после первого года со сниженным риском, составляющее 0,75 (95% CI, 0,66-0,85), в отношении смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда или инсульта (в виде совокупного показателя). В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии обеспечивает отношение рисков в первый год со сниженным риском, составляющее 0,88 (95% CI, 0,80-0,97), в отношении смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации при нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации (в виде совокупного показателя). В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии обеспечивает отношение рисков после первого года со сниженным риском, составляющее 0,81 (95% CI, 0,73-0,89), в отношении смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации при нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации (в виде совокупного показателя).

[0225] В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии обеспечивает отношение рисков, показанное в таблице 17.2b, в результате соответствия способу средств комбинированной терапии, как описано в данном документе.

Таблица 17.2b

Исход	Соотношение рисков (95% CI)	
	в первый год	после первого года
Первичная конечная точка	0,88 (0,80-0,97)	0,81 (0,73-0,89)
Ключевая вторичная конечная точка	0,84 (0,74-0,96)	0,75 (0,66-0,85)
Смерть по причине сердечно-сосудистой патологии	0,96 (0,74-1,25)	1,12 (0,88-1,42)
Инфаркт миокарда	0,80 (0,68-0,94)	0,65 (0,55-0,77)
Госпитализация при нестабильной стенокардии	0,97 (0,77-1,22)	0,99 (0,75-1,30)
Инсульт	0,83 (0,63-1,08)	0,76 (0,60-0,97)
Коронарная реваскуляризация	0,84 (0,74-0,96)	0,72 (0,63-0,82)
Срочная	0,84 (0,71-1,00)	0,63 (0,52-0,75)
Плановая	0,86 (0,72-1,03)	0,81 (0,68-0,97)
Совокупная конечная точка по СТТС	0,87 (0,79-0,97)	0,78 (0,71-0,86)
Смерть от коронарной болезни сердца, МИ, ишемический инсульт или срочная реваскуляризация	0,86 (0,76-0,97)	0,76 (0,68-0,86)
Смерть от коронарной болезни сердца, МИ или инсульт	0,84 (0,73-0,95)	0,73 (0,65-0,83)
Смертельный или несмертельный МИ или инсульт	0,81 (0,70-0,93)	0,67 (0,59-0,77)

[0226] В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии обеспечивает отношение рисков, составляющее 0,96 (0,74-1,25) в первый год в отношении смерти по причине сердечно-сосудистой патологии.

[0227] В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии обеспечивает отношение рисков, составляющее 0,80 (0,68-0,94) в первый год в отношении инфаркта миокарда. В некоторых вариантах осуществления средство

комбинированной терапии обеспечивает отношение рисков, составляющее 0,65 (0,55-0,77) после первого года в отношении инфаркта миокарда.

[0228] В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии обеспечивает отношение рисков, составляющее 0,97 (0,77-1,22) в первый год в отношении госпитализации при нестабильной стенокардии. В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии обеспечивает отношение рисков, составляющее 0,99 (0,75-1,30) после первого года в отношении госпитализации при нестабильной стенокардии.

[0229] В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии обеспечивает отношение рисков, составляющее 0,83 (0,63-1,08) в первый год в отношении инсульта. В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии обеспечивает отношение рисков, составляющее 0,76 (0,60-0,97) после первого года в отношении инсульта.

[0230] В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии обеспечивает отношение рисков, составляющее 0,84 (0,74-0,96) в первый год в отношении коронарной реваскуляризации. В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии обеспечивает отношение рисков, составляющее 0,72 (0,63-0,82) после первого года в отношении коронарной реваскуляризации.

[0231] В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии обеспечивает отношение рисков, составляющее 0,84 (0,71-1,00) в первый год в отношении срочной коронарной реваскуляризации. В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии обеспечивает отношение рисков, составляющее 0,63 (0,52-0,75) после первого года в отношении срочной коронарной реваскуляризации.

[0232] В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии обеспечивает отношение рисков, составляющее 0,86 (0,72-1,03) в первый год в отношении плановой коронарной реваскуляризации. В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии обеспечивает отношение рисков, составляющее 0,81 (0,68-0,97) после первого года в отношении плановой коронарной реваскуляризации.

[0233] В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии обеспечивает отношение рисков, составляющее 0,87 (0,79-0,97) в первый год в отношении составной конечной точки по СТТС. В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии обеспечивает отношение рисков, составляющее 0,78 (0,71-0,86) во второй год в отношении составной конечной точки по СТТС.

[0234] В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии обеспечивает отношение рисков, составляющее 0,86 (0,76-0,97) в первый год в отношении внезапной коронарной смерти, МИ, ишемического инсульта или срочной реваскуляризации в виде совокупного показателя. В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии обеспечивает отношение рисков, составляющее 0,76 (0,68-0,86) во второй год в отношении внезапной коронарной смерти, МИ, ишемического инсульта или срочной реваскуляризации в виде совокупного показателя.

[0235] В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии обеспечивает отношение рисков, составляющее 0,84 (0,73-0,95) в первый год в отношении внезапной коронарной смерти, МИ или инсульта (в виде совокупного показателя). В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии обеспечивает отношение рисков, составляющее 0,73 (0,65-0,83) во второй год в отношении внезапной коронарной смерти, МИ или инсульта (в виде совокупного показателя).

[0236] В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии обеспечивает отношение рисков, составляющее 0,81 (0,70-0,93) в первый год в отношении смертельного или несмертельного МИ или инсульта (в виде совокупного показателя). В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии обеспечивает отношение рисков, составляющее 0,67 (0,59-0,77) во второй год в отношении смертельного или несмертельного МИ или инсульта (в виде совокупного показателя).

[0237] В некоторых вариантах осуществления "снижение риска" означает по меньшей мере одно из а) увеличения количества времени до первого из любого из смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда, инсульта,

госпитализации при нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации (в виде совокупного показателя, или отдельно, или в комбинации), или b) увеличения количества времени до первого из любого из смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда или инсульта (в виде совокупного показателя, или отдельно, или в комбинации). В некоторых вариантах осуществления снижения риска можно достичь в течение периода лечения, например, в месяц 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или в месяц 12 или после него (в виде совокупного показателя, или отдельно, или в комбинации).

[0238] В некоторых вариантах осуществления способ может привести к 17% снижению риска ключевой вторичной конечной точки у пациентов, которые начинают от медианного уровня холестерина LDL, составляющего 126, который затем снижается с помощью эволокумаба до 43 мг/дл, и к 22% снижению риска у пациентов, которые начинают при медианном уровне холестерина LDL, составляющем 73, который затем снижается с помощью эволокумаба до 22 мг/дл.

[0239] В некоторых вариантах осуществления имеет место 21%-27% снижение риска инфаркта миокарда, инсульта и коронарной реваскуляризации (в виде совокупного показателя, отдельно или в комбинации).

[0240] В некоторых вариантах осуществления имеет место 17% снижение риска смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда или инсульта у субъекта, где исходный медианный уровень холестерина LDL у субъекта составляет 126 мг/дл (в виде совокупного показателя, отдельно или в комбинации). В некоторых вариантах осуществления конечный медианный уровень холестерина LDL у субъекта составляет 43 мг/дл.

[0241] В некоторых вариантах осуществления имеет место 22% снижение риска смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда или инсульта у субъекта, где исходный медианный уровень холестерина LDL у субъекта составляет 73 мг/дл (в виде совокупного показателя, отдельно или в комбинации). В некоторых вариантах осуществления конечный медианный уровень холестерина LDL у субъекта составляет 22 мг/дл.

[0242] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение совокупного показателя для инфаркта миокарда, инсульта или смерти по причине сердечно-сосудистой патологии у пациентов с установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (ASCVD). В некоторых вариантах осуществления способ включает введение эволокумаба субъекту, имеющему ASCVD, который получает стандартное средство фоновой терапии (включая, например, статины, что приводит к получению средства комбинированной терапии). В некоторых вариантах осуществления результатом является снижение риска сердечно-сосудистых явлений, включая инфаркт миокарда, ишемический инсульт и смерть по причине сердечно-сосудистой патологии. В некоторых вариантах осуществления год жизни субъекта с поправкой на качество (QALY) увеличивается. Год жизни с поправкой на качество или скорректированный на качество жизни год (QALY) является общей мерой тяжести болезни, включая как качество, так и количество прожитой жизни.

[0243] В некоторых вариантах осуществления частота сердечно-сосудистых явлений в течение жизни может составлять приблизительно 179 на 100 пациентов при стандартном средстве фоновой терапии, но может снижаться до приблизительно 135 при добавлении эволокумаба (в средстве комбинированной терапии). В некоторых вариантах осуществления частота сердечно-сосудистых явлений в течение жизни может составлять от приблизительно 140 до 130-120 на 100 пациентов, когда стандартное средство фоновой терапии сочетают со средством терапии на основе антитела, такого как эволокумаб (в случае средства комбинированной терапии). В некоторых вариантах осуществления средство для лечения вводят пациентам с уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL), составляющим ≥ 80 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления 2-летний риск возникновения первого явления (несмертельный инфаркт миокарда, несмертельный инсульт или смерть по причине сердечно-сосудистой патологии) составляет менее 13,9% в случае субъектов, получающих антитела и стандартное средство фоновой терапии (например, средство комбинированной терапии), например, от 13,9 до 7, от 13 до 7, от 12 до 7, от 11 до 7, от 10 до 7, от 9 до 7, от 8 до 7,4%.

[0244] В некоторых вариантах осуществления отдельные параметры снижения риска несмертельного инфаркта миокарда, несмертельного ишемического инсульта и коронарной реваскуляризации соответственно, могут составлять 21%, 26% и 16% в первый год и 36%, 25% и 28% после 1-го года при применении средства комбинированной терапии.

[0245] В некоторых вариантах осуществления QALY в течение жизни может составлять 7,23 при стандартном средстве фоновой терапии и может увеличиваться до 7,62 при применении эволокумаба (в средстве комбинированной терапии) при разнице в эффектах в отношении здоровья 0,39 QALY. В некоторых вариантах осуществления повышение может составлять по меньшей мере 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6 QALY при введении эволокумаба (в средстве комбинированной терапии). В некоторых вариантах осуществления сам QALY может составлять более 7,23 при введении эволокумаба, например, 7,23, 7,25, 7,3, 7,35, 7,4, 7,45, 7,5, 7,55, 7,6, 7,7, 7,8 или более.

[0246] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение частоты последующих явлений, показателей полезности для состояния здоровья (качество жизни-продолжительность) и стоимости явлений и процедур в отношении сердечно-сосудистых заболеваний за счет снижения частоты несмертельных явлений, даже при отсутствии прямой пользы для выживания.

[0247] В некоторых вариантах осуществления эволокумаб при добавлении к стандартному средству фоновой терапии, включая содержащее статин средство терапии, высокой или средней интенсивности, у пациентов с установленным ASCVD обеспечивает 15% снижение относительного риска совокупного показателя для смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации при нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации в течение медианного периода наблюдения, составляющего 2,2 года. В некоторых вариантах осуществления может иметь место 20% снижение риска совокупного показателя для смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда или инсульта. В некоторых вариантах осуществления большая величина клинических преимуществ может наблюдаться после первого года лечения с помощью эволокумаба.

[0248] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает постепенное снижение частоты сердечно-сосудистых явлений, что соответствует уменьшению числа госпитализаций и реваскуляризаций, возникающему в результате добавления эволокумаба (в средстве комбинированной терапии).

[0249] В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется установленное ASCVD. Кроме того, пациент сможет с помощью других доступных в настоящее время модифицирующих уровни липидов средств терапии, включая максимально переносимые дозы статинов, получать преимущество от дополнительного снижения уровня холестерина LDL. Такой пациент может получать эволокумаб, который способен способствовать улучшению клинических исходов в отношении субъекта. В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии вводят пациенту с ASCVD, который характеризуется особенно высоким риском явлений, основанным на клинических факторах, формальных показателях риска и/или применении более высокого уровня холестерина LDL.

[0250] В таблице ниже приведены исходные характеристики популяции пациентов с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием в США из NHANES. В некоторых вариантах осуществления любой один или несколько из перечисленных ниже элементов можно применять для помощи при идентификации субъектов с более высоким риском развития атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания.

	LDL-C $\geq$ 70 мг/дл	LDL-C $\geq$ 100 мг/дл
Возраст, лет, среднее (SD)	66 (11)	64 (12)
Пол, мужчины, %	61%	59%
Раса, %		
Европеоидная	78%	74%
Негроидная или афроамериканцы	8%	11%
Монголоидная или другая	14%	14%
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, %		
Гипертония	74%	77%
Сахарный диабет	26%	27%
Курение сигарет в настоящее время	26%	20%
Сосудистое заболевание в анамнезе, %		

	LDL-C $\geq$ 70 мг/дл	LDL-C $\geq$ 100 мг/дл
Установленное сердечно-сосудистое заболевание	14%	29%
Инфаркт миокарда	52%	44%
Инсульт	34%	27%
Применение эзетимиба, %	7%	5%
Липидные параметры на исходном уровне в первоначальном исследовании		
LDL-C, мг/дл	104 (28)	130 (27)
LDL 70–99 мг/дл, %	59%	0%
LDL $\geq$ 100 мг/дл, %	41%	100%
HDL-C, мг/дл	50 (12)	48 (11)
Триглицериды, мг/дл	138 (74)	164 (85)

Сокращения: HDL-C, холестерин липопротеинов высокой плотности; LDL-C, холестерин липопротеинов низкой плотности; SD, стандартное отклонение.

[0251] В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии обеспечивает улучшение (снижение) в популяции частоты явлений на 100 пациентов (стандартное средство фоновой терапии по сравнению с эволокумабом плюс стандартное средство фоновой терапии), как отмечено в таблице ниже.

	Эволокумаб + SOC	SOC
10-летняя перспектива		
Частота несмертельного MI	18	29
Частота несмертельного IS	18	26
Частота смерти по причине CV	23	25
Частота реваскуляризации	27	38
Частота MI, IS или смерти по причине CV	58	79
Риск MI, IS или смерти по причине CV (%)	44%	55%
Пожизненная перспектива		
Частота несмертельного MI	41	65
Частота несмертельного IS	43	58
Частота смерти по причине CV	51	56
Частота реваскуляризации	58	79

	Эволокумаб + SOC	SOC
Частота МИ, IS или смерти по причине CV	135	179
Риск МИ, IS или смерти по причине CV (%)	74%	83%

Сокращения: CV, сердечно-сосудистый; IS, ишемический инсульт; МИ, инфаркт миокарда; SOC, стандарт лечения.

[0252] В некоторых вариантах осуществления способ снижения риска срочной коронарной реваскуляризации может включать а) идентификацию субъекта, получающего первое средство терапии, где первое средство терапии предусматривает средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, и b) введение второго средства терапии субъекту, где второе средство терапии предусматривает ингибитор PCSK9. Как первое, так и второе средство терапии вводят субъекту в количестве и в течение периода времени, достаточных для снижения риска атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания у субъекта, и где первое средство терапии отличается от второго средства терапии. В некоторых вариантах осуществления риск не предусматривает смерть по причине сердечно-сосудистой патологии в течение более 12 месяцев и менее 36 месяцев в отдельности от инфаркта миокарда и инсульта.

[0253] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ снижения риска сердечно-сосудистого явления. Способ включает а) идентификацию субъекта с сердечно-сосудистым заболеванием и b) введение субъекту ингибитора PCSK9 в количестве и в течение периода времени, достаточных для снижения риска по меньшей мере одного из смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, несмертельного инфаркта миокарда, несмертельного инсульта или транзиторной ишемической атаки (TIA), коронарной реваскуляризации или госпитализации при нестабильной стенокардии. В некоторых вариантах осуществления субъект с сердечно-сосудистым заболеванием получает средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, где средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C отличается от средства терапии на основе ингибитора PCSK9. Как средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, так и ингибитор

PCSK9 вводят субъекту в количестве и в течение периода времени, достаточных для снижения риска сердечно-сосудистого явления у субъекта. В некоторых вариантах осуществления средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C предусматривает статин. В некоторых вариантах осуществления риск не предусматривает смерть по причине сердечно-сосудистой патологии в течение более 12 месяцев и менее 36 месяцев в отдельности от инфаркта миокарда и инсульта.

[0254] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ снижения уровней LDL-C у субъекта. Способ включает введение: а) первого средства терапии субъекту, где первое средство терапии предусматривает средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, и b) второго средства терапии субъекту, где второе средство терапии предусматривает ингибитор PCSK9. Как первое, так и второе средство терапии вводят субъекту в течение по меньшей мере пяти лет, и первое средство терапии отличается от второго средства терапии. В некоторых вариантах осуществления уровень LDL-C субъекта поддерживается ниже 50 мг/дл.

[0255] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ снижения риска сердечно-сосудистого явления. Способ включает а) идентификацию субъекта, получающего первое средство терапии, где первое средство терапии предусматривает средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, и b) введение второго средства терапии субъекту. Второе средство терапии предусматривает ингибитор PCSK9. Как первое, так и второе средство терапии вводят субъекту в количестве и в течение периода времени, достаточных для снижения риска сердечно-сосудистого явления у субъекта. Первое средство терапии отличается от второго средства терапии. Риск представляет собой по меньшей мере одно из инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации при нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации.

[0256] В некоторых вариантах осуществления субъект, который подлежит получению средства комбинированной терапии для улучшения сердечно-сосудистого исхода, характеризуется по меньшей мере 1 основным фактором риска или по меньшей мере 2 второстепенными факторами риска, приведенными ниже.

Основные факторы риска:

- диабет (1 типа или 2 типа);
- возраст ≥ 65 лет при рандомизации (и ≤ 85 лет на момент подписания информированного согласия);
- МІ или негеморрагический инсульт в пределах 6 месяцев скрининга;
- дополнительный диагноз инфаркта миокарда или негеморрагического инсульта, за исключением квалифицирующего МІ или негеморрагического инсульта^a;
- ежедневное курение сигарет в настоящий момент;
- симптоматическое PAD в анамнезе (перемежающаяся хромота с $ABI < 0,85$, или процедура реваскуляризации периферических артерий, или ампутация по причине атеросклеротического заболевания), если соответствует критериям МІ или инсульта в анамнезе.

Второстепенные факторы риска:

- не связанная с МІ коронарная реваскуляризация в анамнезе^a;
- остаточное заболевание коронарной артерии с $\geq 40\%$ стенозом в ≥ 2 крупных сосудах;
- самый последний уровень HDL-C < 40 мг/дл (1,0 ммоль/л) для мужчин и < 50 мг/дл (1,3 ммоль/л) для женщин, измеренный центральной лабораторией перед рандомизацией;
- самый последний уровень hsCRP $> 2,0$ мг/л, измеренный центральной лабораторией перед рандомизацией;
- самый последний уровень LDL-C ≥ 130 мг/дл (3,4 ммоль/л) или отличного от HDL-C ≥ 160 мг/дл (4,1 ммоль/л), измеренный центральной лабораторией перед рандомизацией;

- метаболический синдром^b.

[0257] В некоторых вариантах осуществления субъект, который подлежит получению средства комбинированной терапии для улучшения сердечно-сосудистого исхода, характеризуется: самым последним уровнем LDL-C натощак, составляющим ≥ 70 мг/дл ($\geq 1,8$ ммоль/л), или отличным от HDL-C холестерина, составляющим ≥ 100 мг/дл ($\geq 2,6$ ммоль/л) через ≥ 2 недели стабильного гиполипидемического средства терапии согласно обсуждению в примере 17, и/или самые последние триглицериды натощак ≤ 400 мг/дл (4,5 ммоль/л), измеренные центральной лабораторией перед рандомизацией.

Заболевание периферических артерий

[0258] В некоторых вариантах осуществления один или несколько различных подходов к лечению, предусмотренных в данном документе, можно применять у субъекта, который имеет заболевание периферических артерий ("PAD") или подвержен риску его развития. Применение средства комбинированной терапии у такого субъекта описано в примере 18. В контексте наличие заболевания периферических артерий (PAD) является маркером злокачественного сосудистого фенотипа с частотой явлений, превышающей таковые в других стабильных популяциях с атеросклерозом, особенно в условиях полисосудистого заболевания. (Suarez C, Zeymer U, Limbourg T, et al. Influence of polyvascular disease on cardiovascular event rates. Insights from the REACH Registry. *Vasc Med* 2010; **15**(4): 259-65. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res* 2015; **116**(9): 1509-26. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, et al. Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016; **67**(23): 2719-28.) Таким образом, пациенты с симптоматическим PAD имеют повышенный риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений (MACE), включая инфаркт миокарда, инсульт и смерть по причине сердечно-сосудистой патологии. (Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering

atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2017; Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2016.) Кроме того, пациенты с PAD страдают значительной заболеваемостью с серьезными неблагоприятными явлениями, связанными с конечностями (MALE), включая острую ишемию конечностей, срочную периферическую реваскуляризацию и большую ампутацию. (Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, et al. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J* 2014; **35**(41): 2864-72; Jones WS, Baumgartner I, Hiatt WR, et al. Ticagrelor Compared With Clopidogrel in Patients with Prior Lower Extremity Revascularization for Peripheral Artery Disease. *Circulation* 2016; Bonaca MP, Scirica BM, Creager MA, et al. Vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from TRA2{degrees}P-TIMI 50. *Circulation* 2013; **127**(14): 1522,9, 1529e1-6.)

[0259] Хотя гиполипидемическое средство терапии коррелировало с уменьшением MACE у стабильных пациентов с ишемической болезнью сердца или факторами риска атеросклероза, было проведено мало убедительных проспективных рандомизированных исследований по снижению уровня холестерина липопротеинов низкой плотности LDL (LDL-C), особенно у пациентов с PAD. (Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; **(4)**(4): CD000123.) Более того, в этих исследованиях специально не рассматривали возможности снижения уровня LDL-C для снижения риска MALE, важной причины заболеваемости у пациентов с PAD. (Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, et al. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J* 2014; **35**(41): 2864-72; Aronow WS, Nayak D, Woodworth S, Ahn C. Effect of simvastatin versus placebo on

treadmill exercise time until the onset of intermittent claudication in older patients with peripheral arterial disease at six months and at one year after treatment. *Am J Cardiol* 2003; **92**(6): 711-2; Mohler ER, 3rd, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation* 2003; **108**(12): 1481-6; Spring S, Simon R, van der Loo B, et al. High-dose atorvastatin in peripheral arterial disease (PAD): effect on endothelial function, intima-media-thickness and local progression of PAD. An open randomized controlled pilot trial. *Thromb Haemost* 2008; **99**(1): 182-9; Schanzer A, Hevelone N, Owens CD, Beckman JA, Belkin M, Conte MS. Statins are independently associated with reduced mortality in patients undergoing infrainguinal bypass graft surgery for critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2008; **47**(4): 774-81.) Наконец, поскольку PAD часто применяют просто как усилитель риска, мало что известно о пациентах с PAD без предшествующего инфаркта миокарда или инсульта. (Bonaca MP, Scirica BM, Creager MA, et al. Vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from TRA2{degrees}P-TIMI 50. *Circulation* 2013; **127**(14): 1522,9, 1529e1-6. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; **(4)**(4): CD000123; Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med* 2016; Anand S. et al.
COMPASS PAD- Cardiovascular Outcomes for People using Anticoagulation Strategies trial: Results in Patients with Peripheral Artery Disease. *European Society of Cardiology Hotline* 2017.)

[0260] FOURIER представляло собой крупное исследование сердечно-сосудистых исходов с применением ингибитора PCSK9 эволокумаба и включало пациентов с атеросклеротическим заболеванием в коронарном, цереброваскулярном или периферическом артериальном русле. Таким образом, FOURIER позволило проверить следующие гипотезы: (1) пациенты с PAD будут подвергаться большему риску MACE по сравнению с пациентами с коронарной или цереброваскулярной болезнью без PAD; (2) последовательное снижение относительного риска MACE с помощью эволокумаба приведет к показателям большего снижения абсолютного риска у пациентов с PAD по сравнению с пациентами без него; и (3) снижение уровня LDL-C с помощью эволокумаба значительно уменьшит MACE с преимуществами,

распространяющимися на очень низкие уровни LDL-C. Это изучено, и применение подтверждено в примере 18 ниже.

[0261] Как подробно описано в примере 18 ниже, пациенты с симптоматическим PAD нижних конечностей подвергаются повышенному риску серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых и связанных с конечностями рисков. Средства комбинированной терапии, такие как эволокумаб, добавленные к средству терапии, содержащему статин, значительно и надежно снижали риск MACE даже у пациентов с PAD и без предшествующего МИ или инсульта. Аналогичным образом, средства комбинированной терапии, такие как добавление эволокумаба к статину, снижали риск серьезных неблагоприятных явлений, связанных с конечностями, а взаимосвязь между достигнутым уровнем LDL-C и более низким риском явлений, связанных с конечностями, распространялась вплоть до очень низких достигнутых уровней LDL. Эти преимущества не сопровождаются наблюдаемыми проблемами безопасности. Таким образом, снижение уровня LDL-C до очень низкого уровня пригодно у пациентов с PAD, независимо от наличия МИ или инсульта в анамнезе, для снижения риска MACE и MALE.

[0262] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения субъекта. Способ включает идентификацию субъекта с заболеванием периферических артерий и снижение уровня активности PCSK9 у субъекта.

[0263] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ снижения риска неблагоприятного явления, связанного с конечностями, у субъекта, при этом способ включает снижение уровня активности PCSK9 у субъекта, где у субъекта имеется заболевание периферических артерий.

[0264] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ снижения риска серьезного неблагоприятного сердечно-сосудистого явления ("MACE"). Способ включает введение субъекту отличного от статина средства для снижения уровня LDL-C и введение субъекту статина. У субъекта имеется PAD.

[0265] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ снижения риска серьезного неблагоприятного явления, связанного с конечностями ("MALE"). Способ включает введение субъекту отличного от статина средства для

снижения уровня LDL-C и введение субъекту статина. У субъекта имеется заболевание периферических артерий ("PAD").

[0266] Для любого из предшествующих вариантов осуществления, касающихся PAD, MACE, MALE или их комбинации, можно применять любые средства комбинированной терапии и/или композиции, предусмотренные в настоящей заявке.

[0267] Для любого из предшествующих вариантов осуществления, касающихся PAD, MACE, MALE или их комбинации, также рассматривается любой из следующих аспектов (а также любые соответствующие аспекты, предусмотренные в другом месте в настоящем описании).

[0268] В некоторых вариантах осуществления субъекту дополнительно вводят средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C. В некоторых вариантах осуществления средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C предусматривает статин. В некоторых вариантах осуществления можно использовать любое средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, предусмотренное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления количество статина может составлять по меньшей мере 20 мг аторвастатина в день или эквивалентное количество, титрованное с достижением снижения уровня LDL-C в соответствии с региональными рекомендациями. В некоторых вариантах осуществления количество статина может составлять количество, эквивалентное по меньшей мере 40 мг аторвастатина в день или выше.

[0269] В некоторых вариантах осуществления неблагоприятное явление, связанное с конечностями, выбрано из группы, состоящей из по меньшей мере одного из острой ишемии конечности, большой ампутации и срочной периферической реваскуляризации.

[0270] В некоторых вариантах осуществления у субъекта нет инфаркта миокарда или инсульта в анамнезе. Несмотря на это, субъект все еще получает пользу от средства терапии. В некоторых вариантах осуществления у субъекта есть инфаркт миокарда и/или инсульт в анамнезе, и он будет получать пользу от средства терапии. В некоторых вариантах осуществления субъект не имел предшествующего МІ или

инсульта. В некоторых вариантах осуществления субъект имел предшествующий МІ или инсульт.

[0271] В некоторых вариантах осуществления субъекта идентифицируют для получения средства терапии, если у субъекта была перемежающаяся хромота и лодыжечно-плечевой индекс, составляющий $<0,85$, если у него была предшествующая периферическая процедура (реваскуляризация или ампутация нижних конечностей), или если у него было и то и другое.

[0272] В некоторых вариантах осуществления терапия предусматривает снижение риска совокупного показателя для смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации при нестабильной стенокардии, или коронарной реваскуляризации.

[0273] В некоторых вариантах осуществления снижение уровня активности PCSK9 у субъекта достигают с помощью антитела к PCSK9. В некоторых вариантах осуществления можно применять любой ингибитор PCSK9 или средство или средство терапии, связанные с PCSK9, для снижения уровня LDL-C. В некоторых вариантах осуществления можно применять любой ингибитор PCSK9 или средство или средство терапии, связанные с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, предусмотренные в данном описании. В некоторых вариантах осуществления средство, связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C включает антитело. В некоторых вариантах осуществления средство, связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C включает эволокумаб. В некоторых вариантах осуществления количество вводимого средства, связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, является таким, как указано в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления количество средства, связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C будет достаточным, так что в комбинации со средством, не связанным с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, уровень LDL-C у субъекта снижается до менее 70, 60, 50, 40, 30, 20 или 10 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления количество вводимого эволокумаба составляет от 100 до 840, например, от 120 до 700, от 140 до 600, от 140 до 500, от 140 до 420, от 210 до 630, 140 или 420 мг. В некоторых вариантах осуществления количество вводимого эволокумаба составляет 140 мг один раз в две недели или 420 мг один раз в месяц. В некоторых вариантах

осуществления средство комбинированной терапии (как предусмотрено в данном документе) можно вводить субъекту, у которого уровень LDL-C превышает 70 мг/дл, со снижением уровня LDL-C субъекта до очень низкого уровня, например, менее 60, такого как менее 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15 или 10 мг/дл или ниже (включая любой диапазон между любыми двумя из предыдущих значений). Данный способ можно применить в отношении любого одного или нескольких показаний и/или целей, предусмотренных в данном документе, включая без ограничения снижение риска серьезного сосудистого явления, сердечно-сосудистого явления, серьезного неблагоприятного сердечно-сосудистого явления, серьезного неблагоприятного явления, связанного с конечностями, неблагоприятного явления, связанного с конечностями, PAD, смертельного МІ и/или несмертельного МІ и смертельной и/или несмертельной коронарной реваскуляризации, совокупного показателя для а) коронарной реваскуляризации, б) инфаркта миокарда и с) острого церебрального сосудистого расстройства, совокупного показателя для а) смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, б) инфаркта миокарда, с) инсульта, d) госпитализации при нестабильной стенокардии или е) коронарной реваскуляризации, срочной коронарной реваскуляризации, по меньшей мере одного из: а) смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, б) инфаркта миокарда, с) инсульта, d) госпитализации при нестабильной стенокардии или е) коронарной реваскуляризации или сердечно-сосудистого явления, на по меньшей мере 10%. Данный способ можно также применять для лечения атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания, лечения коронарного атеросклероза, обеспечения регрессии коронарного атеросклероза, лечения субъекта, который не способен переносить полную терапевтическую дозу статина, лечения субъекта, который не способен переносить полную терапевтическую дозу средства терапии, не связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, сочетания средства терапии на основе ингибитора PCSK9 и средства терапии, не связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C с получением большего снижения уровня LDL-C и регрессии коронарного атеросклероза при дозе, которая хорошо переносится, уменьшения прогрессирования заболевания, уменьшения количества атеросклеротических бляшек у субъекта, сочетания эволокумаба и средства терапии,

содержащего статин, с получением большего снижения уровня LDL-C и регрессии коронарного атеросклероза при дозе, которая хорошо переносится, снижения уровня LDL-C у субъекта ниже 80 мг/дл, уменьшения абсолютного объема атеромы (TAV) у субъекта, уменьшения относительного объема атеромы (PAV) у субъекта, для снижения уровня LDL-C и для уменьшения прогрессирования заболевания или любой их комбинации. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления любое из средств комбинированной терапии, предусмотренных в данном документе, можно применять в любом из этих путей применения у субъекта, характеризующегося уровнем LDL-C по меньшей мере 70 мг/дл, при уровне, эффективном для снижения уровня LDL-C у субъекта до низкого уровня, составляющего менее 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15 или 10, с достижением одного или нескольких из этих аспектов. Что касается упомянутого средства комбинированной терапии, оно может быть любым, описанным в данном документе, включая первое средство терапии (например, средство, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, статин, оптимизированное количество статина) со вторым средством терапии (например, средством, связанным с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, ингибитором PCSK9, отличным от статина средством для снижения уровня LDL-C, нейтрализующим антителом к PCSK9, эволокумабом). В некоторых вариантах осуществления это средство терапии можно вводить в количестве по меньшей мере 140 мг один раз в две недели или 420 мг один раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления вместо получения субъектом средства комбинированной терапии, если у него уровень LDL-C составляет выше 70 мг/дл (или другое значение, предусмотренное в данном документе), он может получить ее с помощью альтернативного показателя, такого как отличный от HDL холестерин, который может быть (в случае 70 мг/дл) больше или равным 100 (отличный от HDL холестерин).

[0274] В некоторых вариантах осуществления снижение риска в отношении субъекта больше у субъекта, имеющего PAD, чем у субъекта, который не имеет PAD.

[0275] В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется PAD, и после осуществления терапии у субъекта снижается риск возникновения MACE, MALE или MACE и MALE.

[0276] В некоторых вариантах осуществления MALE представляет собой совокупный показатель для острой ишемии конечности (ALI), большой ампутации (выше колена, АКА, или ниже колена, ВКА, исключая передний отдел стопы или большой палец) или экстренной реваскуляризации (тромболиз или срочное сосудистое вмешательство при ишемии). В некоторых вариантах осуществления MACE представляет собой совокупный показатель для смерти по причине CV, MI или инсульта.

[0277] В некоторых вариантах осуществления уровень LDL-C у субъекта снижается до по меньшей мере 50 мг/дл, например, менее 50, 40, 30, 25, 20, 15 или 10 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления сердечно-сосудистый риск снижается на по меньшей мере 10%, например, по меньшей мере 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50% снижение сердечно-сосудистого риска.

[0278] В некоторых вариантах осуществления риск MALE после осуществления терапии снижается на по меньшей мере 10%, например, по меньшей мере 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50% снижение риска. В некоторых вариантах осуществления риск MACE после осуществления терапии снижается на по меньшей мере 10%, например, по меньшей мере 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50% снижение риска. В некоторых вариантах осуществления риск MALE и MACE на снижается по меньшей мере 5%, например, на по меньшей мере 5, 10, 15, 20, 25 или 30%.

[0279] В некоторых вариантах осуществления субъект, который подлежит получению средства терапии, идентифицирован как имеющий риск MACE, MALE или MACE и MALE. В некоторых вариантах осуществления субъект, который подлежит получению терапии, представляет собой субъекта с риском PAD или фактически имеющего его.

[0280] В некоторых вариантах осуществления субъекты с PAD особенно получают пользу с помощью одного или нескольких способов, предусмотренных в данном документе, поскольку они относятся к группе пациентов с наибольшим риском. То есть, субъекты, у которых есть PAD, считаются трудными в отношении лечения с помощью других подходов. Таким образом, настоящий подход может быть особенно выгодным по сравнению с другими, менее эффективными подходами.

[0281] В некоторых вариантах осуществления субъектом является субъект с PAD, и/или одним или несколькими, или недавними инфарктами миокарда ("MI").

[0282] Как показано в примере 19, в некоторых вариантах осуществления способы, предусмотренные в данном документе, являются более эффективными у субъектов с меньшим количеством таких факторов риска. Например, в некоторых вариантах осуществления субъект, подлежащий лечению, имеет менее 3 таких факторов риска, например 2, 1 или 0 этих факторов риска. В некоторых вариантах осуществления факторами риска является по меньшей мере одно из PAV, HbA1c и/или изменения аполипопротеина A-I. В некоторых вариантах осуществления нежелательное систолическое артериальное давление может представлять собой фактор риска. В некоторых вариантах осуществления факторы, связанные с большей склонностью к продолжающемуся прогрессированию образования бляшек, включали наличие дополнительных атерогенных факторов, и, таким образом, в некоторых вариантах осуществления субъект, подлежащий лечению, не имеет слишком много дополнительных атерогенных факторов (например, менее 3, 2, 1 или не имеет). В некоторых вариантах осуществления любое из средств комбинированной терапии, предусмотренных в данном документе, можно применять для оказания помощи субъектам с недавними и/или множественными инфарктами миокарда. В некоторых вариантах осуществления MI имеет место в пределах 4 или более недель. В некоторых вариантах осуществления MI имеет место в пределах 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 месяцев. В некоторых вариантах осуществления субъект пострадал от более чем одного MI, например, 2, 3, 4 или более MI. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется многососудистое заболевание. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется некоторая комбинация из 1) недавнего MI (в течение 2 лет), 2) множественных MI (более 1) и/или многососудистого поражения. В некоторых вариантах осуществления субъект с одним или несколькими из них, который затем получает средство терапии, отмеченное в данном документе, затем может получить сниженный риск CVD, MI и/или инсульта. В некоторых вариантах осуществления этот дополнительный процесс скрининга или отбора можно применять для идентификации субъекта для получения одного

или нескольких средств комбинированной терапии, предусмотренных в данном документе, включая, например, любое из описанных в кратком изложении или формуле изобретения. В некоторых вариантах осуществления риск снижается на по меньшей мере 1%, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30%, или более. В некоторых вариантах осуществления субъекту, имеющему недавние или множественные МІ, вводят (или он продолжает получать) первое средство терапии, где первое средство терапии предусматривает средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, и субъекту также вводят второе средство терапии. Второе средство терапии предусматривает средство терапии на основе ингибитора PCSK9. В некоторых вариантах осуществления как первое, так и второе средство терапии вводят субъекту в количестве и в течение периода времени, достаточных для регрессии коронарного атеросклероза у субъекта.

[0283] Как продемонстрировано в результатах в примере 20, в некоторых вариантах осуществления любой из способов, предусмотренных в данном документе, можно применить избирательно в отношении субъектов, характеризующихся уровнем Lp(a) более 11,8 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется уровнем Lp(a) более 11,8 мг/дл, и, таким образом, он может получить еще большую пользу в отношении регрессии бляшек. В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется уровнем Lp(a), составляющим по меньшей мере (или диапазон между любыми двумя из следующего) 11,8, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 49 или 50 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления уровень Lp(a) составляет более 30 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления этот дополнительный процесс скрининга или отбора можно применять для идентификации субъекта для получения одного или нескольких средств комбинированной терапии, предусмотренных в данном документе, включая, например, любое из описанных в кратком изложении или формуле изобретения. В некоторых вариантах осуществления способ, который подлежит применению после того, как субъекта идентифицировали как характеризующегося уровнем Lp (a) выше 11,8 мг/дл (но необязательно ниже 30

мг/дл), предназначен для обеспечения (или продолжения обеспечения) первого средства терапии, где первое средство терапии предусматривает средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, и для введения второго средства терапии субъекту. Второе средство терапии предусматривает средство терапии на основе ингибитора PCSK9. В некоторых вариантах осуществления как первое, так и второе средство терапии вводят субъекту в количестве и в течение периода времени, достаточных для регрессии коронарного атеросклероза у субъекта. В некоторых вариантах осуществления как первое, так и второе средство терапии вводят субъекту в количестве и в течение периода времени, достаточных для уменьшения образования бляшек.

[0284] В некоторых вариантах осуществления можно применять любую из следующих пронумерованных схем.

1. Способ лечения коронарного атеросклероза, при этом способ включает:
 - a. идентификацию субъекта, получающего первое средство терапии, где первое средство терапии предусматривает средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C; и
 - b. введение второго средства терапии субъекту, где второе средство терапии предусматривает средство терапии на основе ингибитора PCSK9, где как первое, так и второе средство терапии вводят субъекту в количестве и в течение периода времени, достаточных для регрессии коронарного атеросклероза у субъекта, и где первое средство терапии отличается от второго средства терапии.
2. Способ по схеме 1, где первое средство терапии выбрано из по меньшей мере одного из статина, включая без ограничения аторвастатин (LIPITOR®), церивастатин, флувастатин (LESCOL), ловастатин (MEVACOR, ALTOPREV), мевастатин, питавастатин, правастатин (PRAVACHOL), розувастатин, розувастатин кальция (CRESTOR) и симвастатин (ZOCOR); ADVICOR (ловастатин + ниацин), CADUET (аторвастатин + амлопидин); селективного ингибитора абсорбции холестерина, включая без ограничения эзетимиб (ZETIA); гиполипидемического средства терапии (LLT), включая без ограничения фибраты или производные фиброевой

кислоты, включая без ограничения гемфиброзил (LOPID), фенофибрат (ANTARA, LOFIBRA, TRICOR, TRIGLIDE) и клофибрат (ATROMID-S); смолы, включая без ограничения холестирамин (QUESTRAN, QUESTRAN LIGHT, PREVALITE, LOCHOLEST, LOCHOLEST LIGHT), холестипол (CHOLESTID) и холесевелан HCl (WELCHOL), и/или их комбинации, включая без ограничения VYTORIN (симвастатин+ эзетимиб).

3. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где первое средство терапии представляет собой оптимизированное содержащее статин средство терапии.

4. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где уровень LDL у субъекта снижается до уровня ниже 80 мг/дл.

5. Способ лечения коронарного атеросклероза, при этом способ включает:

- a. идентификацию субъекта, который характеризуется уровнем LDL-C менее 70 мг/дл; и
- b. введение субъекту нейтрализующего антитела к PCSK9 в достаточном количестве и в течение достаточного периода времени для снижения уровня LDL-C до менее 60 мг/дл.

6. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где субъект был дополнительно идентифицирован с помощью диагностирования ишемической болезни сердца.

7. Способ уменьшения относительного объема атеромы (PAV) у субъекта, при этом способ включает:

- a. идентификацию субъекта, который получил лечение статином при по меньшей мере среднем уровне; и
- b. введение субъекту нейтрализующего антитела к PCSK9 в достаточном количестве и в течение достаточного периода времени для снижения уровня LDL-C до менее 100 мг/дл, например, менее 90 мг/дл, с уменьшением тем самым относительного объема атеромы (PAV) у субъекта.

8. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где достаточные количество и период времени являются достаточными для снижения уровня LDL-C до менее 40 мг/дл.

9. Способ уменьшения абсолютного объема атеромы (TAV) у субъекта, при этом способ включает:

- a. идентификацию субъекта, который получил лечение статином при по меньшей мере среднем уровне; и
- b. введение субъекту нейтрализующего антитела к PCSK9 в достаточном количестве и в течение достаточного периода времени для снижения уровня LDL-C до менее 100 мг/дл, например, менее 90 мг/дл, с уменьшением тем самым абсолютного объема атеромы у субъекта.

10. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где достаточные количество и период времени являются достаточными для снижения уровня LDL-C до менее 40 мг/дл.

11. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где введение субъекту нейтрализующего антитела к PCSK9 обеспечивает уменьшение относительного объема атеромы у субъекта.

12. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где достигают уменьшения PAV на по меньшей мере 0,1 процента.

13. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где достигают уменьшения в течение 18 месяцев.

14. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где обеспечивают уменьшение PAV на по меньшей мере 1% после 18 месяцев лечения.

15. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где обеспечивают уменьшение PAV на по меньшей мере 2% после 18 месяцев лечения.

16. Способ лечения коронарного атеросклероза, при этом способ включает:

- a. введение субъекту средства для лечения, содержащего оптимальный уровень статина, где у субъекта имеется коронарный атеросклероз; и
- b. одновременное введение субъекту некоторого количества нейтрализующего антитела к PCSK9.

17. Способ лечения коронарного атеросклероза, при этом способ включает:
 - a. идентификацию не переносящего статины субъекта;
 - b. введение субъекту, не переносящему статины, средства для лечения, содержащего по меньшей мере низкую дозу статина; и
 - c. введение субъекту некоторого количества нейтрализующего антитела к PCSK9 с осуществлением тем самым лечения коронарного атеросклероза.
18. Способ обеспечения регрессии коронарного атеросклероза, при этом способ включает:

обеспечение субъекта, который получает статин при оптимизированном уровне; и

введение субъекту нейтрализующего антитела к PCSK9 при уровне, достаточном для регрессии коронарного атеросклероза, где регрессия представляет собой любое изменение PAV или TAV меньше нуля.
19. Способ снижения уровня LDL-C у субъекта ниже 80 мг/дл, при этом способ включает введение субъекту нейтрализующего антитела к PCSK9, где у субъекта имеется коронарное атеросклеротическое заболевание, где субъект получает оптимизированное содержащее статин средство терапии, в течение по меньшей мере одного года, и где обеспечивают снижения уровня LDL-C у субъекта до среднего значения, которое составляет менее 80 мг/дл, в течение по меньшей мере одного года.
20. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где обеспечивают снижение у субъекта до среднего значения, которое составляет менее 60 мг/дл, в течение по меньшей мере одного года.
21. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где обеспечивают снижение у субъекта до среднего значения, которое составляет менее 40 мг/дл, в течение по меньшей мере одного года.
22. Способ снижения относительного риска сердечно-сосудистого явления на по меньшей мере 10%, при этом способ включает введение нейтрализующего антитела к PCSK9 субъекту, который получает статин по меньшей мере средней интенсивности

в количестве, достаточном для снижения уровня LDL-C у субъекта на приблизительно 20 мг/дл.

23. Способ по схеме 22, где сердечно-сосудистое явление представляет собой явление, выбранное из группы несмертельного инфаркта миокарда, инфаркта миокарда (MI), инсульта/TIA, стенокардии, артериальной реваскуляризации, коронарной реваскуляризации, смертельного и несмертельного инсульта, госпитализации при CHF, смерти по причине CHD, коронарной смерти, сердечно-сосудистой.

24. Способ уменьшения количества атеросклеротических бляшек у субъекта, при этом способ включает введение субъекту, имеющему атеросклеротические бляшки, моноклонального антитела к PCSK9 человека, где субъект получает оптимизированное содержащее статин средство терапии, с уменьшением тем самым количества атеросклеротических бляшек у субъекта.

25. Способ по схеме 24, дополнительно включающий идентификацию субъекта, который нуждается в уменьшении количества атеросклеротических бляшек у субъекта.

26. Способ уменьшения прогрессирования заболевания, при этом способ включает:

идентификацию субъекта, характеризующегося уровнем LDL-C не более 60 мг/дл;

введение субъекту содержащего статин средства терапии по меньшей мере средней интенсивности, и

введение эволокумаба при уровне, достаточном для снижения уровня LDL-C у субъекта до 30 мг/дл, с уменьшением тем самым прогрессирования заболевания.

27. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где у субъекта был сердечный приступ.

28. Способ сочетания эволокумаба и средства терапии, содержащего статин, для получения большего снижения уровня LDL-C и регрессии коронарного атеросклероза при дозе, которая хорошо переносится, при этом способ включает:

введение субъекту содержащего статин средства терапии по меньшей мере средней интенсивности;

введение достаточного количества эволокумаба субъекту с обеспечением снижения уровней LDL-C у субъекта до значения не более 40 мг/дл и

поддержание уровней LDL-C у субъекта при значении не более 40 мг/дл в течение по меньшей мере одного года.

29. Способ лечения коронарного атеросклероза, при этом способ включает:

- a. идентификацию субъекта, который характеризуется уровнем LDL-C менее 70 мг/дл; и
- b. введение субъекту ингибитора PCSK9 в достаточном количестве и в течение достаточного периода времени для снижения уровня LDL-C до менее 60 мг/дл.

30. Способ уменьшения относительного объема атеромы (PAV) у субъекта, при этом способ включает:

- a. идентификацию субъекта, который получил лечение с помощью средства, не связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C при по меньшей мере среднем уровне; и
- b. введение субъекту ингибитора PCSK9 в достаточном количестве и в течение достаточного периода времени для снижения уровня LDL-C до менее 100 мг/дл, например, менее 90 мг/дл, с уменьшением тем самым относительного объема атеромы (PAV) у субъекта.

31. Способ уменьшения абсолютного объема атеромы (TAV) у субъекта, при этом способ включает:

- a. идентификацию субъекта, который получил лечение с помощью средства, не связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C при по меньшей мере среднем уровне; и
- b. введение субъекту ингибитора PCSK9 в достаточном количестве и в течение достаточного периода времени для снижения уровня LDL-C до

менее 100 мг/дл, например, менее 90 мг/дл, с уменьшением тем самым абсолютного объема атеромы у субъекта.

32. Способ лечения коронарного атеросклероза, при этом способ включает:

- a. введение субъекту оптимального средства терапии, не связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, где у субъекта имеется коронарный атеросклероз; и
- b. одновременное введение субъекту некоторого количества ингибитора PCSK9.

33. Способ лечения коронарного атеросклероза, при этом способ включает:

- a. идентификацию не переносящего статины субъекта;
- b. введение субъекту, не переносящему статины, содержащего статин средства для лечения по меньшей мере низкой интенсивности и
- c. введение субъекту некоторого количества ингибитора PCSK9 с осуществлением тем самым лечения коронарного атеросклероза.

34. Способ обеспечения регрессии коронарного атеросклероза, при этом способ включает:

обеспечение субъекта, который получает средство, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C при оптимизированном уровне; и

введение субъекту ингибитора PCSK9 при уровне, достаточном для регрессии коронарного атеросклероза, где регрессия представляет собой любое изменение PAV или TAV меньше нуля.

35. Способ снижения уровня LDL-C у субъекта ниже 80 мг/дл, при этом способ включает: введение субъекту ингибитора PCSK9, где у субъекта имеется коронарное атеросклеротическое заболевание, где субъект получает оптимизированное средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C в течение по меньшей мере одного года, и где обеспечивают снижение уровня LDL-C у субъекта до среднего значения, которое составляет менее 80 мг/дл, в течение по меньшей мере одного года.

36. Способ уменьшения количества атеросклеротических бляшек у субъекта, при этом способ включает введение субъекту, имеющему атеросклеротические бляшки,

ингибитора PCSK9, где субъект получает оптимизированную средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, с уменьшением тем самым количества атеросклеротических бляшек у субъекта.

37. Способ уменьшения прогрессирования заболевания, при этом способ включает:

идентификацию субъекта, характеризующегося уровнем LDL-C не более 60 мг/дл;

введение субъекту средства терапии по меньшей мере средней интенсивности, не связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C и

введение ингибитора PCSK9 при уровне, достаточном для снижения уровня LDL-C у субъекта до 30 мг/дл, с уменьшением тем самым прогрессирования заболевания.

38. Способ сочетания средства терапии на основе ингибитора PCSK9 и средства терапии, не связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C для получения большего снижения уровня LDL-C и регрессии коронарного атеросклероза при дозе, которая хорошо переносится, при этом способ включает:

введение субъекту средства терапии по меньшей мере средней интенсивности, не связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C;

введение достаточного количества ингибитора PCSK9 субъекту с обеспечением снижения уровней LDL-C у субъекта до значения не более 40 мг/дл и

поддержание уровней LDL-C у субъекта при значении не более 40 мг/дл в течение по меньшей мере одного года.

39. Способ лечения субъекта, который не способен переносить полную терапевтическую дозу средства, не связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, при этом способ включает:

идентификацию указанного субъекта и

введение субъекту ингибитора PCSK9 до тех пор, пока уровень холестерина LDL у субъекта не снизится ниже 60 мг/дл.

40. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где ингибитор PCSK9 содержит любую из 6 последовательностей CDR, изображенных на фигурах 6-12.

41. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где первое средство терапии предусматривает содержащее статин средство терапии средней или высокой интенсивности.

42. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, предусматривающий статин при уровне эффективной дозы аторвастатина по меньшей мере 20 мг в день или эквивалента аторвастатина в эквивалентном количестве.

43. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где количество статина составляет по меньшей мере эффективную дозу аторвастатина по меньшей мере 40 мг в день или эквивалента аторвастатина в эквивалентном количестве.

44. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где статин представляет собой по меньшей мере одно из аторвастатина, симвастатина, розувастатина, правастатина, ловастатина и питавастатина.

45. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где статин представляет собой по меньшей мере одно из аторвастатина в дозе 20, 40 или 80 мг; симвастатина в дозе 40 или 80 мг; розувастатина в дозе 5, 10, 20 или 40 мг; правастатина в дозе 80 мг, ловастатина в дозе 80 мг или питавастатина в дозе 4 мг.

46. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где субъект получает по меньшей мере 40 или 80 мг аторвастатина; 10, 20 или 40 мг розувастатина или 80 мг симвастатина.

47. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где статин представляет собой средство монотерапии на основе статина.

48. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где субъект получает также дополнительное гиполипидемическое средство терапии.

49. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где дополнительное гиполипидемическое средство терапии представляет собой ниацин, эзетимиб или одновременно ниацин и эзетимиб.

50. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где ингибитор PCSK9 или антитело к PCSK9 представляет собой эволокумаб, и где эволокумаб вводят в количестве по меньшей мере 140 мг.

51. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где эволокумаб вводят в количестве по меньшей мере 420 мг.

52. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где ингибитор PCSK9 или антитело к PCSK9 представляет собой эволокумаб, и где эволокумаб вводят с частотой по меньшей мере один раз в месяц.

53. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где обеспечение регрессии коронарного атеросклероза означает уменьшение PAV.

54. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где обеспечивают снижение уровня LDL-C у субъекта ниже 60 мг/дл.

55. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где обеспечивают снижение уровня LDL-C у субъекта ниже 50 мг/дл.

56. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где обеспечивают снижение уровня LDL-C у субъекта ниже 40 мг/дл.

57. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где обеспечивают снижение уровня LDL-C у субъекта ниже 30 мг/дл.

58. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где обеспечивают снижение уровня LDL-C у субъекта ниже 20 мг/дл.

59. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где обеспечивают снижение риска смерти по причине CV, несмертельного инфаркта миокарда, несмертельного инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА), коронарной реваскуляризации и госпитализации при нестабильной стенокардии в отношении субъекта.

60. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где количество нейтрализующего антитела к PCSK9 составляет по меньшей мере 140 мг.

61. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где количество нейтрализующего антитела к PCSK9 составляет по меньшей мере 150 мг.

62. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где количество нейтрализующего антитела к PCSK9 составляет по меньшей мере 300 мг.

63. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где количество нейтрализующего антитела к PCSK9 составляет по меньшей мере 400 мг.

64. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где количество нейтрализующего антитела к PCSK9 составляет по меньшей мере 420 мг.

65. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, дополнительно предусматривающий эволокумаб.

66. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где эволокумаб вводят подкожно.

67. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где эволокумаб вводят субъекту по меньшей мере ежемесячно в течение по меньшей мере одного года.

68. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где относительный объем атеромы (PAV) у субъекта уменьшается на 0,1-2,5%.

69. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где нормализованный абсолютный объем атеромы уменьшается на 0,1-10%.

70. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где уровень LDL-C у субъекта снижается на по меньшей мере 40%.

71. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где уровень LDL-C у субъекта снижается на по меньшей мере 60%.

72. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где субъект получал лечение с помощью стабильной дозы статина в течение по меньшей мере четырех недель и характеризуется уровнем LDL-C, составляющим ≥ 80 мг/дл или от 60 до 80 мг/дл, с одним основным или тремя второстепенными сердечно-сосудистыми факторами риска.

73. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, предусматривающий нейтрализующее антитело к PCSK9.

74. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где нейтрализующее антитело к PCSK9 представляет собой эволокумаб.

75. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где основной фактор риска включает по меньшей мере одно из атеросклеротического заболевания некоронарных сосудов, инфаркта миокарда, или госпитализации при нестабильной стенокардии в предшествующие 2 года, или сахарного диабета 2 типа.

76. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где второстепенный фактор риска включает по меньшей мере одно из курения сигарет в настоящий момент, гипертонии, низких уровней холестерина липопротеинов высокой плотности (HDL-C), преждевременной ишемической болезни сердца в семейном анамнезе, содержания высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP) ≥ 2 мг/л или возраста ≥ 50 лет у мужчин и 55 лет у женщин.

77. Способ лечения субъекта, который не способен переносить полную терапевтическую дозу статина, при этом способ включает:

идентификацию указанного субъекта и

введение субъекту ингибитора PCSK9 до тех пор, пока уровень холестерина LDL у субъекта не снизится ниже 60 мг/дл.

78. Способ лечения коронарного атеросклероза, при этом способ включает:

- a. идентификацию субъекта, который характеризуется уровнем LDL-C менее 70 мг/дл; и
- b. введение субъекту средства терапии, не связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C в достаточном количестве и в течение достаточного периода времени для снижения уровня LDL-C до менее 60 мг/дл.

79. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где статин вводят субъекту с высокой интенсивностью.

80. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где у человека было диагностировано сердечно-сосудистое заболевание.

81. Способ по любой из пронумерованных схем в данном разделе, где эволокумаб вводят раз в две недели.

82. Способ лечения атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания, при этом способ включает:

- a. идентификацию субъекта, получающего первое средство терапии, где первое средство терапии предусматривает средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C; и
- b. введение субъекту второго средства терапии, где второе средство терапии предусматривает средство терапии на основе ингибитора PCSK9, где как первое, так и второе средство терапии вводят субъекту в количестве и в течение периода времени, достаточных для снижения риска атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания у субъекта, и где первое средство терапии отличается от второго средства терапии, и где риск представляет собой а) совокупный показатель для смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации при нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации, или b) совокупный показатель для смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда или инсульта.

83. Способ по схеме 82, где продолжают применение первого и второго средств терапии в течение по меньшей мере двух лет.

84. Способ по схеме 83, где обеспечивают снижение риска совокупного показателя для смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации при нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации на по меньшей мере 15%.

85. Способ по схеме 82, где обеспечивают снижение риска совокупного показателя для смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда или инсульта на по меньшей мере 20%.

86. Способ снижения риска сердечно-сосудистого явления, при этом способ включает:

- a. идентификацию субъекта, получающего первое средство терапии, где первое средство терапии предусматривает средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C; и

- b. введение субъекту второго средства терапии, где второе средство терапии предусматривает ингибитор PCSK9, где как первое, так и второе средство терапии вводят субъекту в количестве и в течение периода времени, достаточных для снижения риска сердечно-сосудистого явления у субъекта, и где первое средство терапии отличается от второго средства терапии, и где риск представляет собой а) совокупный показатель для смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации при нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации, или б) совокупный показатель для смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда или инсульта.

87. Способ по схеме 86, где сердечно-сосудистое явление выбрано из по меньшей мере одного из смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации при нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации, и где продолжают применение первого и второго средств терапии в течение по меньшей мере двух лет.

88. Способ по схеме 86, где обеспечивают снижение риска совокупного показателя для смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации при нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации на по меньшей мере 15%.

89. Способ по схеме 86, где обеспечивают снижение риска совокупного показателя для смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда или инсульта на по меньшей мере 20%.

90. Способ по схеме 86, где отношение рисков в первый год снижения риска составляет 0,84 (95% CI, 0,74-0,96) в отношении смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда или инсульта.

91. Способ по схеме 86, где отношение рисков во второй год снижения риска составляет 0,75 (95% CI, 0,66-0,85) в отношении смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда или инсульта.

92. Способ по схеме 86, где отношение рисков в первый год снижения риска составляет 0,88 (95% CI, 0,80-0,97) в отношении смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации при нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации.

93. Способ по схеме 86, где отношение рисков во второй год снижения риска составляет 0,81 (95% CI, 0,73-0,89) в отношении смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации при нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации.

94. Способ по любой из схем 82-93, где снижение риска означает по меньшей мере одно из а) увеличения количества времени до первого из любого из смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации при нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации, или б) увеличения количества времени до первого из любого из смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда или инсульта.

95. Способ по схеме 86, где имеет место 21-27% снижение риска инфаркта миокарда, инсульта и коронарной реваскуляризации.

96. Способ по схеме 86, где имеет место 17% снижение риска смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда или инсульта у субъекта, где субъект характеризуется исходным медианным уровнем холестерина LDL, составляющим 126 мг/дл.

97. Способ по схеме 96, где конечный медианный уровень холестерина LDL у субъекта составляет 43 мг/дл.

98. Способ по схеме 86, где имеет место 22% снижение риска смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда или инсульта у субъекта, где субъект характеризуется исходным медианным уровнем холестерина LDL, составляющим 73 мг/дл.

99. Способ по схеме 98, где конечный медианный уровень холестерина LDL у субъекта составляет 22 мг/дл.

100. Способ снижения риска срочной коронарной реваскуляризации, при этом способ включает:

- a. идентификацию субъекта, получающего первое средство терапии, где первое средство терапии предусматривает средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C; и
- b. введение второго средства терапии субъекту, где второе средство терапии предусматривает средство терапии на основе ингибитора PCSK9, где как первое, так и второе средство терапии вводят субъекту в количестве и в течение периода времени, достаточных для снижения риска атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания у субъекта, и где первое средство терапии отличается от второго средства терапии.

101. Способ снижения риска сердечно-сосудистого явления, при этом способ включает:

- a. идентификацию субъекта с сердечно-сосудистым заболеванием;
- b. введение субъекту ингибитора PCSK9 в количестве и в течение периода времени, достаточных для снижения риска по меньшей мере одного из смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, несмертельного инфаркта миокарда, несмертельного инсульта или транзиторной ишемической атаки (TIA), коронарной реваскуляризации или госпитализации при нестабильной стенокардии.

102. Способ по схеме 101, где субъект с сердечно-сосудистым заболеванием получает средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, где средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C отличается от средства терапии на основе ингибитора PCSK9, где как средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, так и ингибитор PCSK9 вводят субъекту в количестве и в течение периода времени, достаточных для снижения риска сердечно-сосудистого явления у субъекта.

103. Способ по схеме 102, где средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C предусматривает статин.

104. Способ по любой из схем 82-103, где риск относится к совокупного показателя для смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда или инсульта.

105. Способ по любой из схем 82-103, где риск относится к совокупного показателя для смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации при нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации.

106. Способ снижения уровня LDL-C у субъекта, при этом способ включает введение:

- a. первого средства терапии субъекту, где первое средство терапии предусматривает средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C; и
- b. введение второго средства терапии субъекту, где второе средство терапии предусматривает ингибитор PCSK9, где как первое, так и второе средство терапии вводят субъекту в течение по меньшей мере пяти лет, и где первое средство терапии отличается от второго средства терапии, и где уровень LDL-C у субъекта поддерживают ниже 50 мг/дл.

107. Способ снижения риска сердечно-сосудистого явления, при этом способ включает:

- a. идентификацию субъекта, получающего первое средство терапии, где первое средство терапии предусматривает средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C; и
- b. введение субъекту второго средства терапии, где второе средство терапии предусматривает ингибитор PCSK9, где как первое, так и второе средство терапии вводят субъекту в количестве и в течение периода времени, достаточных для снижения риска сердечно-сосудистого явления у субъекта, и где первое средство терапии отличается от второго средства терапии, и где риск представляет собой по меньшей мере одно из инфаркта миокарда, инсульта,

госпитализации при нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации.

108. Способ снижения риска сердечно-сосудистого явления, при этом способ включает:

- a. идентификацию субъекта, получающего первое средство терапии, где первое средство терапии предусматривает средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C; и
- b. введение субъекту второго средства терапии, где второе средство терапии предусматривает ингибитор PCSK9, где как первое, так и второе средство терапии вводят субъекту в количестве и в течение периода времени, достаточных для снижения риска сердечно-сосудистого явления у субъекта, и где первое средство терапии отличается от второго средства терапии, и где риск представляет собой совокупный показатель для коронарной реваскуляризации, инфаркта миокарда, острого церебрального сосудистого расстройства.

109. Способ снижения риска сердечно-сосудистого явления, при этом способ включает:

- a. идентификацию субъекта, получающего первое средство терапии, где первое средство терапии предусматривает средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C; и
- b. введение субъекту второго средства терапии, где второе средство терапии предусматривает ингибитор PCSK9, где как первое, так и второе средство терапии вводят субъекту в количестве и в течение периода времени, достаточных для снижения риска сердечно-сосудистого явления у субъекта, и где первое средство терапии отличается от второго средства терапии, и где риск представляет собой совокупный показатель для смертельного МІ и/или несмертельного МІ и смертельной и/или несмертельной коронарной реваскуляризации.

110. Способ лечения субъекта, при этом способ включает:
идентификацию субъекта с заболеванием периферических артерий и
снижение уровня активности PCSK9 у субъекта.
111. Способ снижения риска неблагоприятного явления, связанного с
конечностями, у субъекта, при этом способ включает снижение уровня активности
PCSK9 у субъекта, где у субъекта имеется заболевание периферических артерий.
112. Способ по схеме 111, где субъекту дополнительно вводят средство
терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C.
113. Способ по схеме 112, где средство терапии, не связанное с PCSK9, для
снижения уровня LDL-C предусматривает статин.
114. Способ по схеме 113, где неблагоприятное явление, связанное с
конечностями, выбрано из группы, состоящей из по меньшей мере одного из острой
ишемии конечности, большой ампутации и срочной периферической реваскуляризации.
115. Способ по схеме 113, где у субъекта отсутствует инфаркт миокарда или
инсульт в анамнезе.
116. Способ по схеме 113, где субъекта идентифицируют, если у субъекта была
перемежающаяся хромота и лодыжечно-плечевой индекс, составляющий $<0,85$, если у
него была предшествующая периферическая процедура (реваскуляризация или
ампутация нижних конечностей), или если у него было и то и другое.
117. Способ по схеме 113, где имеет место снижение риска совокупного
показателя для смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда,
инсульта, госпитализации при нестабильной стенокардии или коронарной
реваскуляризации.
118. Способ по любой из схем 110-117, где снижения уровня активности
PCSK9 у субъекта достигают с помощью антитела к PCSK9.
119. Способ по схеме 118, где антитело предусматривает эволюкумаб.
120. Способ по любой из схем 110-119, где снижение риска в отношении
субъекта больше у субъекта, имеющего PAD, чем у субъекта, который не имеет PAD.
121. Способ по любой из схем 110-119, где у субъекта имеется PAD, и где, в
соответствии со способом, субъект характеризуется сниженным риском MACE.

122. Способ по любой из схем 110-119, где у субъекта не было предшествующего МІ или инсульта.

123. Способ снижения риска серьезного неблагоприятного явления, связанного с конечностями ("MALE"), при этом указанный способ включает:

введение субъекту отличного от статина средства для снижения уровня LDL-C и

введение статина субъекту, где у субъекта имеется заболевание периферических артерий ("PAD").

124. Способ по схеме 123, где MALE представляет собой совокупный показатель для острой ишемии конечности (ALI), большой ампутации (выше колена, АКА, или ниже колена, ВКА, исключая передний отдел стопы или большой палец) или экстренной реваскуляризации (тромболиз или срочное сосудистое вмешательство при ишемии).

125. Способ снижения риска серьезного неблагоприятного сердечно-сосудистого явления ("MACE"), при этом указанный способ включает:

введение субъекту отличного от статина средства для снижения уровня LDL-C и

введение статина субъекту, где у субъекта имеется PAD.

126. Способ по схеме 125, где MACE представляет собой совокупный показатель для смерти по причине CV, МІ или инсульта.

127. Способ по любой из схем 110-126, где у субъекта не было предшествующего МІ или инсульта.

128. Способ по любой из схем 110-127, где обеспечивают снижение уровня LDL-C у субъекта до по меньшей мере 50 мг/дл.

129. Способ по любой из схем 110-128, где обеспечивают снижение уровня LDL-C у субъекта до по меньшей мере 10 мг/дл.

130. Способ по любой из схем 110-129, где обеспечивают снижение сердечно-сосудистого риска на по меньшей мере 10%.

131. Способ по любой из схем 110-129, где обеспечивают снижение сердечно-сосудистого риска на по меньшей мере 40%.

132. Способ по любой из схем 111-124, где обеспечивают снижение риска MALE на по меньшей мере 10%.

133. Способ по любой из схем 111-124, где обеспечивают снижение риска MALE на по меньшей мере 20%.

134. Способ по любой из схем 110-134, где обеспечивают снижение комбинированного риска MALE и MACE на по меньшей мере 10%.

135. Способ по любой из схем 110-134, где обеспечивают снижение комбинированного риска MALE и MACE на по меньшей мере 20%.

136. Способ снижения риска сердечно-сосудистого явления, при этом способ включает:

предоставление первого средства терапии субъекту, где первое средство терапии предусматривает средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, и

предоставление второго средства терапии субъекту, где второе средство терапии предусматривает ингибитор PCSK9, где как первое, так и второе средство терапии вводят субъекту, и где субъект характеризуется уровнем Lp(a) от 11,8 до 50 мг/дл.

137. Способ снижения риска серьезного сосудистого явления у субъекта, при этом способ включает:

1) идентификацию субъекта, имеющего по меньшей мере одно из (a) недавнего MI, (b) нескольких предшествующих MI или (c) многососудистого поражения;

2) предоставление первого средства терапии субъекту, где первое средство терапии предусматривает средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, и

3) предоставление второго средства терапии субъекту, где второе средство терапии предусматривает ингибитор PCSK9,

со снижением тем самым риска того, что у субъекта будет серьезное сосудистое явление.

138. Способ по схеме 137, где серьезное сосудистое явление выбрано из группы, состоящей из по меньшей мере одного из CVD, МИ или инсульта.

139. Способ по схеме 137 или 138, где имел место недавний МИ в течение двух лет.

140. Способ по одной из схем 137-139, где несколько предшествующих МИ представляют собой по меньшей мере 2.

141. Способ по любой из схем 137-140, где у субъекта имеется по меньшей мере два из (a) недавнего МИ, (b) нескольких предшествующих МИ или (c) многососудистого поражения.

142. Способ по любой из схем 137-140, где у субъекта имеются все три из (a) недавнего МИ, (b) нескольких предшествующих МИ или (c) многососудистого поражения.

143. Способ по любой из схем 1, 16, 18, 19, 32, 34, 35, 36, 82, 86, 100, 106, 107, 108, 109, 123, 125, 136 или 137, где первое средство терапии, или средство, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, или статин состоит из оптимизированного количества статина или предусматривает его, и где второе средство терапии, средство, связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, ингибитор PCSK9, отличное от статина средство для снижения уровня LDL-C или нейтрализующее антитело к PCSK9 состоит из эволокумаба, алирокумаба или антитела, которое конкурирует с эволокумабом или алирокумабом, или предусматривает их.

144. Способ по любой из схем 5, 7, 9, 17, 18, 19, 22, 29, 30, 31, 33, 37, 38, 39, 77 или 101, где второе средство терапии, средство, связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, ингибитор PCSK9, отличное от статина средство для снижения уровня LDL-C или нейтрализующее антитело к PCSK9 состоит из эволокумаба, алирокумаба или антитела, которое конкурирует с эволокумабом или алирокумабом, или предусматривает их.

145. Способ по схемам 143 или 144, где статин представляет собой по меньшей мере одно из аторвастатина в дозе 20, 40 или 80 мг; симвастатина в дозе 40 или 80 мг; розувастатина в дозе 5, 10, 20 или 40 мг; правастатина в дозе 80 мг, ловастатина в дозе

80 мг или питавастатина в дозе 4 мг, или где первое средство терапии или средство, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C представляет собой эзетимиб.

146. Способ по схемам 143 или 144, где ингибитор PCSK9 или антитело к PCSK9 представляет собой эволокумаб, и где эволокумаб вводят в количестве по меньшей мере 140 мг один раз в две недели.

147. Способ по схемам 143 или 144, где эволокумаб вводят в количестве по меньшей мере 420 мг один раз в месяц.

148. Способ по схемам 143 или 144, где количество нейтрализующего антитела к PCSK9 составляет по меньшей мере 150 мг.

149. Способ по любой из схем 143 или 144, где количество нейтрализующего антитела к PCSK9 составляет по меньшей мере 300 мг.

150. Способ по любой из схем 1, 16, 18, 19, 32, 34, 35, 36, 82, 86, 100, 106, 107, 108, 109, 123, 125, 136 или 137, где первое средство терапии, или средство, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, или статин состоит из оптимизированного количества статина или предусматривает его, и где второе средство терапии, средство, связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, ингибитор PCSK9, отличное от статина средство для снижения уровня LDL-C или нейтрализующее антитело к PCSK9 состоит из эволокумаба или предусматривает его, и где эволокумаб вводят в количестве по меньшей мере 140 мг один раз в две недели или 420 мг один раз в месяц.

151. Способ по любой из схем 5, 7, 9, 17, 18, 19, 22, 29, 30, 31, 33, 37, 38, 39, 77 или 101, где второе средство терапии, средство, связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, ингибитор PCSK9, отличное от статина средство для снижения уровня LDL-C или нейтрализующее антитело к PCSK9 состоит из эволокумаба или предусматривает его, и где эволокумаб вводят в количестве по меньшей мере 140 мг один раз в две недели или 420 мг один раз в месяц.

152. Способ по схеме 150 или 151, где у субъекта имеется клиническое атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, и при этом способ обеспечивает снижение риска инфаркта миокарда, инсульта и/или коронарной реваскуляризации.

153. Способ по схеме 150 или 151, где у субъекта имеется первичная (гетерозиготная семейная или несемейная) гиперлипидемия.

154. Способ по одной из схем 150-153, где эволокумаб вводят с помощью шприц-ручки или нательного аппарата для внутривенных вливаний с предварительно заполненным картриджем.

155. Способ лечения атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания и/или первичной (гетерозиготной семейной или несемейной) гиперлипидемии, при этом способ включает обеспечение лечения субъекту, при этом лечение предусматривает статины и эволокумаб, где эволокумаб обеспечивают в количестве по меньшей мере 140 мг один раз в две недели или 420 мг один раз в месяц.

156. Способ лечения атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания и/или первичной (гетерозиготной семейной или несемейной) гиперлипидемии, при этом способ включает: получение по меньшей мере одного из аторвастатина в дозе 20, 40 или 80 мг; симвастатина в дозе 40 или 80 мг; розувастатина в дозе 5, 10, 20 или 40 мг; правастатина в дозе 80 мг, ловастатина в дозе 80 мг или питавастатина в дозе 4 мг; и получение эволокумаба в количестве по меньшей мере 140 мг один раз в две недели или 420 мг один раз в месяц.

157. Способ лечения атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания и/или первичной (гетерозиготной семейной или несемейной) гиперлипидемии, при этом способ включает: обеспечение или введение по меньшей мере одного из аторвастатина в дозе 20, 40 или 80 мг; симвастатина в дозе 40 или 80 мг; розувастатина в дозе 5, 10, 20 или 40 мг; правастатина в дозе 80 мг, ловастатина в дозе 80 мг или питавастатина в дозе 4 мг; и обеспечение или введение эволокумаба в количестве по меньшей мере 140 мг один раз в две недели или 420 мг один раз в месяц.

158. Способ лечения коронарного атеросклероза, при этом способ включает: идентификацию субъекта, характеризующегося уровнем LDL-C более 70 мг/дл, и введение субъекту нейтрализующего антитела к PCSK9 в достаточном количестве и в течение достаточного периода времени для снижения уровня LDL-C до менее 40 мг/дл, менее 30 или менее 20 мг/дл.

159. Способ по любой из приведенных выше схем, где вместо показания и/или цели в любой из приведенных выше схем применяют по меньшей мере одно из А) снижения риска по меньшей мере одного из серьезного сосудистого явления, сердечно-

сосудистого явления, серьезного неблагоприятного сердечно-сосудистого явления, серьезного неблагоприятного явления, связанного с конечностями, неблагоприятного явления, связанное с конечностями, PAD, смертельного МІ и/или несмертельного МІ и смертельной и/или несмертельной коронарной реваскуляризации, совокупного показателя для а) коронарной реваскуляризации, б) инфаркта миокарда и с) острого церебрального сосудистого расстройства, совокупного показателя для а) смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, б) инфаркта миокарда, с) инсульта, d) госпитализации при нестабильной стенокардии или е) коронарной реваскуляризации, срочной коронарной реваскуляризации, по меньшей мере одного из а) смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, б) инфаркта миокарда, с) инсульта, d) госпитализации при нестабильной стенокардии или е) коронарной реваскуляризации, или сердечно-сосудистого явления на по меньшей мере 10%, или В) по меньшей мере одного из лечения атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания, лечения коронарного атеросклероза, обеспечения регрессии коронарного атеросклероза, лечения субъекта, который не способен переносить полную терапевтическую дозу статина, лечения субъекта, который не способен переносить полную терапевтическую дозу средства терапии, не связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, сочетания средства терапии на основе ингибитора PCSK9 и средства терапии, не связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C для получения большего снижения LDL-C и регрессии коронарного атеросклероза при дозе, которая хорошо переносится, снижения прогрессирования заболевания, уменьшения количества атеросклеротических бляшек у субъекта, сочетания эволокумаба и средства терапии, содержащего статин, для получения большего снижения уровня LDL-C и регрессии коронарного атеросклероза при дозе, которая хорошо переносится, снижения уровня LDL-C у субъекта ниже 80 мг/дл, уменьшения абсолютного объема атеромы (TAV) у субъекта, уменьшения относительного объема атеромы (PAV) у субъекта, для снижения уровня LDL-C и для снижения прогрессирования заболевания или любой их комбинации.

160. Любой из способов из схем, представленных выше, который включает средство комбинированной терапии, где средство терапии, не связанное с PCSK9, для

снижения уровня липидов, или средство, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, или статины применяют в качестве первого средства терапии.

161. Способ лечения коронарного атеросклероза, включающий а) идентификацию не переносящего статины субъекта, б) введение субъекту, не переносящему статины, средства для лечения, содержащего низкую дозу статина или не содержащего дозу статина, и с) введение субъекту некоторого количества нейтрализующего антитела к PCSK9 для снижения уровня LDL-C у не переносящего статины субъекта до менее 60 мг/дл с осуществлением тем самым лечения коронарного атеросклероза, например, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20 или менее мг/дл.

162. Любой из способов из схем, представленных выше, где обеспечивают снижение уровня отличного от HDL-C холестерина у субъекта до менее 100, 90, 80, 70, 60, 50 или 40.

163. Способ по схеме 162, где обеспечивают снижение риска первичного, вторичного, CVD, MI, инсульта, реваскуляризации и/или госпитализации при нестабильной стенокардии ("HUA") у субъекта.

164. Способ по любой из схем 1, 16, 18, 19, 32, 34, 35, 36, 82, 86, 100, 106, 107, 108, 109, 123, 125, 136, 137, 7, 9, 17, 18, 19, 22, 29, 30, 31, 33, 37, 38, 39, 77 или 101, где второе средство терапии, средство, связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, ингибитор PCSK9, отличное от статина средство для снижения уровня LDL-C или нейтрализующее антитело к PCSK9 содержит по меньшей мере одну из шести CDR из эволюкумаба.

165. Способ по схеме 164, где второе средство терапии, средство, связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, ингибитор PCSK9, отличное от статина средство для снижения уровня LDL-C или нейтрализующее антитело к PCSK9 содержит все 6 CDR из эволюкумаба.

166. Способ по схеме 165, где 6 CDR представляют собой 6 CDR на фиг. 8-11 из конструкции, обозначенной как 21B12.

167. Способ по схеме 164, где второе средство терапии, средство, связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, ингибитор PCSK9, отличное от статина средство

для снижения LDL-C или нейтрализующее антитело к PCSK9 содержит аминокислотную последовательность тяжелой и легкой цепи эволокумаба.

168. Способ по схеме 167, где второе средство терапии, средство, связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, ингибитор PCSK9, отличное от статина средство для снижения уровня LDL-C или нейтрализующее антитело к PCSK9 содержит тяжелую и легкую цепь эволокумаба, показанные на фиг. 12.

В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения коронарного атеросклероза. Способ включает а) идентификацию не переносящего статины субъекта, б) введение субъекту, не переносящему статины, средства для лечения, содержащего низкую дозу статина или не содержащего дозу статина, и с) введение субъекту некоторого количества по меньшей мере одного из средства, связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, ингибитора PCSK9, отличного от статина средства для снижения уровня LDL-C, нейтрализующего антитела к PCSK9, эволокумаба, алирокумаба и/или антитела, которое конкурирует с эволокумабом или алирокумабом, для снижения уровня LDL-C у не переносящего статины субъекта до менее 60 мг/дл с осуществлением тем самым лечения коронарного атеросклероза. В некоторых вариантах осуществления субъект подвергается лечению достаточно долго и с помощью достаточного количества нейтрализующего антитела к PCSK9 для снижения у него уровня LDL-C до 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20 или менее мг/дл. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой эволокумаб. Если применяют только одно средство терапии, данное средство терапии не рассматривается как "средство комбинированной терапии" как термин, используемый в данном документе. Однако любой из вариантов осуществления, предусмотренных в данном документе в отношении средств комбинированной терапии, также рассматривается в отношении средства терапии по настоящему изобретению, связанного с очень низким уровнем LDL-C, поскольку они допускают соответствующую модификацию. В частности, применение по меньшей мере одного из средства, связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, ингибитора PCSK9, отличное от статина средства для снижения уровня LDL-C, нейтрализующего антитела к PCSK9, эволокумаба, алирокумаба и/или антитела,

которое конкурирует с эволокумабом или алирокумабом, приведет к получению исключительно низкого уровня LDL-C у субъекта, что обеспечит указанную пользу (для этого конкретного варианта осуществления).

[0285] В некоторых вариантах осуществления предусмотрена композиция для достижения любого указанного выше способа. В некоторых вариантах осуществления композиция может представлять собой комбинацию первого и второго средств терапии. В некоторых вариантах осуществления средство терапии можно предоставить в виде отдельных компонентов, и каждый компонент можно вводить субъекту отдельно или одновременно. В некоторых вариантах осуществления второе средство терапии вводят в живот, бедро или плечо.

[0286] В некоторых вариантах осуществления один или несколько способов, предусмотренных в данном документе, можно применять для снижения риска инфаркта миокарда, инсульта и коронарной реваскуляризации у взрослых с клиническим атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием.

[0287] В некоторых вариантах осуществления один или несколько способов, предусмотренных в данном документе, можно применять в качестве дополнения к диете, отдельно или в комбинации с другими гиполипидемическими средствами терапии (например, статинами, эзетимибом), для лечения взрослых с первичной (гетерозиготной семейной или несемейной) гиперлипидемией для снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C).

[0288] В некоторых вариантах осуществления один или несколько способов, предусмотренных в данном документе, можно применять в качестве дополнения к диете и другим средствам терапии для снижения уровня LDL (например, статинам, эзетимибу, афарезу LDL) у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией (HoFH), которым необходимо дополнительное снижение уровня LDL-C. В некоторых вариантах осуществления гиполипидемическое средство терапии, не связанное с PCSK9, включает процедуры, подобные афарезу. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления любое из средств комбинированной терапии, предусмотренных в данном документе, может включать не связанное с PCSK9 гиполипидемическое лечение, и/или содержащее

статинов средство терапии, и/или средство терапии, связанное с PCSK9. В некоторых вариантах осуществления любое из средств комбинированной терапии, предусмотренных в данном документе, может включать не связанное с PCSK9 гиполипидемическое лечение и/или средство терапии, связанное с PCSK9. В некоторых вариантах осуществления любое из средств комбинированной терапии, предусмотренных в данном документе, может включать не связанное с PCSK9 гиполипидемическое средство для лечения и/или содержащее статин средство терапии.

[0289] В некоторых вариантах осуществления можно вводить REPATHA в дозе 420 мг: в течение 9 минут с применением одноразового нательного аппарата для внутривенных вливаний с предварительно заполненным картриджем или путем последовательного введения 3 инъекций в течение 30 минут с применением одноразовой предварительно заполненной шприц-ручки или одноразового предварительно заполненного шприца.

[0290] В некоторых вариантах осуществления в отношении субъектов, получающих средство комбинированной терапии для уменьшения количества бляшек, факторы риска у субъекта отсутствуют или присутствуют в относительно небольшом числе (как отмечено на фиг. 39, например, и в примере 19). В некоторых вариантах осуществления у субъекта отсутствует PAV, HbA1c и изменения уровня липопротеина A-I ($p=0,01$), что указывает на риск, или сопряженное с риском систолическое артериальное давление.

[0291] В некоторых вариантах осуществления субъект, подлежащий лечению с помощью любого из способов, предусмотренных в данном документе, характеризуется уровнем Lp(a) от 11,8 до 49 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления средства комбинированной терапии, предусмотренные в данном документе, можно применять у субъекта, характеризующегося нормальным уровнем Lp(a), и субъект все еще сможет получить пользу в отношении снижения риска атеросклероза от результатов, заключающихся в интенсивном снижении уровня липидов, полученных с помощью средства комбинированной терапии. Таким образом, субъект может получить дополнительную пользу, характеризуясь уровнем LDL-C, сниженным до менее 70, менее 60, менее 50, менее 40 или, например, менее 30 мг/дл.

[0292] В некоторых вариантах осуществления субъект получает большее абсолютное уменьшение в отношении серьезных явлений CV. Подтверждение данного вывода можно найти, например, в примере 22. В некоторых вариантах осуществления субъект, характеризующийся высоким риском, получает средство комбинированной терапии, предусмотренное в данном документе (например, статин и эволокумаб), чтобы снизить уровень LDL-C у субъекта до уровня менее 70, менее 60, менее 50, менее 40 или, например, менее 30 мг/дл. Риск у субъекта со средним риском (промежуточный риск развития атеросклеротического заболевания CV; балл по TRS 2°P = 24; 79% населения) может характеризоваться как минимум 1,9% снижением абсолютного риска (ARR) в отношении смерти по причине CV, MI или инсульта за 3 года с применением EvoMab по сравнению с Pbo по отдельности. Риск у субъекта с высоким риском (высокий риск атеросклеротического заболевания CV, балл ≥ 5 ; 16%) может характеризоваться 3,6% ARR в отношении смерти по причине CV, MI или инсульта (см., например, фиг. 52 и пример 22).

[0293] В некоторых вариантах осуществления любой из способов, предусмотренных в данном документе, можно применять для уменьшения общего числа серьезных сосудистых явлений у субъекта, не только риска первого явления. Подтверждение этого можно найти, например, в примере 23 настоящего изобретения. В некоторых вариантах осуществления субъекты, получающие одно из средств комбинированной терапии, предусмотренных в данном документе, могут характеризоваться уровнем LDL-C, сниженным до менее 70, менее 60, менее 50, менее 40 или, например, менее 30 мг/дл, что может, в свою очередь, обеспечивать снижение риска не только первого серьезного сердечно-сосудистого явления, но, если оно произойдет, это обеспечит снижение риска любого последующего сердечно-сосудистого явления. Это может произойти в течение 2, 4, 6, 8, 10, 12 месяцев или 1, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8, 2, 2,2, 2,4, 2,6, 2,8, 3 или лет или более. В некоторых вариантах осуществления риск последующего MI, инсульта или коронарной реваскуляризации уменьшается как в отношении вероятности возникновения, так и в отношении периода времени до такого события у субъекта.

[0294] В некоторых вариантах осуществления любой из способов, предусмотренных в данном документе, можно применять для снижения риска МІ среди различных подтипов МІ, связанных с разрывом бляшки, МІ меньшего и большего размера, и как STEMI, так и NSTEMI, и/или типов 1-4. Подтверждение этого можно найти, например, в примере 24 настоящего изобретения. В некоторых вариантах осуществления субъекты, получающие одно из средств комбинированной терапии, предусмотренных в данном документе, могут характеризоваться уровнем LDL-C, сниженным до менее 70, менее 60, менее 50, менее 40 или, например, менее 30 мг/дл, что позволит обеспечить снижение риска МІ среди различных подтипов МІ, связанных с разрывом бляшки, МІ меньшего и большего размера, и/или как STEMI, так и NSTEMI, типа 1, типа 2, типа 3 и/или типа 4. В некоторых вариантах осуществления это особенно пригодно в отношении подтипов МІ STEMI, NSTEMI, типа 1 и/или типа 4. В некоторых вариантах осуществления также можно обеспечивать снижение риска МІ с различными порогами тропонина. В некоторых вариантах осуществления любой из комбинированных способов, предусмотренных в данном документе, особенно пригоден в отношении субъектов с повышенным уровнем тропонина. Как отмечено в примере ниже, в некоторых вариантах осуществления можно применять средство комбинированной терапии для уменьшения МІ у субъектов с большим $Tn \geq 10 \times \text{ULN}$. Таким образом, способы могут быть особенно преимущественными для субъектов с повышенным уровнем тропонина, и это можно применять для скрининга субъектов, которые будут иметь дополнительное преимущество от способа (например, уровень тропонина в 10 раз выше, например).

[0295] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения субъекта. Способ включает предоставление первого средства терапии субъекту, где первое средство терапии предусматривает средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, и введение второго средства терапии субъекту, где второе средство терапии предусматривает ингибитор PCSK9. Субъект имеет инсульт и/или диабет в анамнезе. Способ можно объединить с любым из других комбинированных вариантов осуществления, предусмотренных в данном документе.

[0296] В случае вариантов осуществления, предусмотренных в данном документе в отношении "инсульта", настоящее раскрытие "инсульта" раскрывает все варианты осуществления, связанные с инсультом, включая "смертельный инсульт", "несмертельный инсульт" и как "смертельный инсульт", так и "несмертельный инсульт". Аналогичным образом, раскрытие "смертельного инсульта" также означает возможность применения способа в случае несмертельных инсультов или также широкого применения в случае и того и другого.

[0297] В случае вариантов осуществления, предусмотренных в данном документе в отношении "МИ", настоящее раскрытие "МИ" раскрывает все варианты осуществления, связанные с инсультом, включая "смертельный МИ", "несмертельный МИ" и как "смертельный МИ", так и "несмертельный МИ". Аналогичным образом, раскрытие "смертельного МИ" также означает возможность применения способа в случае несмертельного МИ или также широкого применения в случае и того и другого.

[0298] В случае вариантов осуществления, предусмотренных в данном документе в отношении "коронарной реваскуляризации", раскрытие "коронарной реваскуляризации" раскрывает все варианты осуществления, связанные с ней, включая "срочную коронарную реваскуляризацию", "несрочную коронарную реваскуляризацию" и как "срочную коронарную реваскуляризацию", так и "несрочную коронарную реваскуляризацию". Аналогичным образом, раскрытие "срочной коронарной реваскуляризации" также означает возможность применения способа в случае коронарной реваскуляризации или широкого применения в случае того и другого.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

Введение

[0299] В настоящем примере изложены и представлены результаты общей оценки регрессии образования бляшек с использованием антитела к PCSK9, измеренной с помощью внутрисосудистого ультразвукового (GLAGOV) испытания. В этом испытании оценивали несколько основных научных вопросов, в том числе снижает ли ингибирование PCSK9 прогрессирование атеросклероза, и обеспечивает ли достижение очень низких уровней LDL-C комбинацией статинов и ингибитора PCSK9 инкрементальное значение для дальнейшего уменьшения прогрессирования коронарной болезни сердца, измеряемой с помощью IVUS. Результаты также продемонстрировали, что результат комбинированной терапии (достигающей очень низких уровней LDL-C) не только снижает прогрессирование, но может фактически обратить нарушение.

Способы

Схема исследования

[0300] Испытание GLAGOV являлось рандомизированным многоцентровым двойным слепым с одобрением протокола каждого участка экспертным советом медицинского учреждения и с обеспечением письменного информированного согласия пациентов. Протокол и план статистического анализа доступны на JAMAnetwork.com, а схема испытания описана ранее.¹²

[0301] Пациенты возрастом ≥ 18 лет подходили для исследования, если они демонстрировали по меньшей мере один эпикардальный коронарный стеноз $\geq 20\%$ при клинически показанной коронарной ангиографии и имели целевой сосуд, пригодный для визуализации с $\leq 50\%$ визуальной обструкции. Пациенты должны были получать лечение стабильной дозой статина в течение по меньшей мере четырех недель и иметь уровень LDL-C ≥ 80 мг/дл или от 60 до 80 мг/дл с одним основным или тремя незначительными сердечно-сосудистыми факторами риска. Основные факторы риска включали атеросклеротическое заболевание некоронарных сосудов, инфаркт миокарда или госпитализацию при нестабильной стенокардии в предшествующие 2 года или сахарного диабета 2 типа. Незначительные факторы риска включали имеющиеся на данным момент курение сигарет, гипертонию, низкие уровни холестерина

липопротеинов высокой плотности (HDL-C), семейный анамнез преждевременной коронарной болезни сердца, высокочувствительный С-реактивный белок (hs-CRP) $\geq$ 2 мг/л или возраст $\geq$ 50 лет у мужчин и 55 лет у женщин. По схеме пациенты с начальным уровнем LDL-C 60-80 мг/дл были ограничены 25% от общей когорты пациентов. Четырехнедельный период стабилизации липидов включали для пациентов, которые на данный момент не получали липидомодифицирующее средство терапии при скрининге. Включение пациентов, не переносящих статины, было ограничено 10% от общей когорты. Пациентов исключали, если у них был неконтролируемый диабет, или гипертония, или сердечная недостаточность, почечная дисфункция или заболевание печени. Пациентов просили определить расу в соответствии с фиксированными категориями, определенными протоколом исследования, чтобы оценить потенциальные различия в сопутствующем лечении и прогрессировании заболевания.

[0302] Пациентов подвергали рандомизации в соотношении распределения 1:1 с размером блока 4 с использованием системы с интерактивным голосовым ответом на лечение с помощью 420 мг эволюкумаба или плацебо, ежемесячно вводимых посредством подкожной инъекции в течение 76 недель. В течение периода лечения пациенты проходили визиты в клинику на неделях 4, 12, 24, 36, 52, 64, 76 и повторную визуализацию IVUS на неделе 78. Комитет по оценке клинических явлений, не осведомленный о распределении лечения, рассматривал сердечно-сосудистые явления. Независимый осведомленный комитет по мониторингу данных, возглавляемый академическим кардиологом, рассматривал безопасность клинического испытания в ходе исследования.

Получение и анализ ультразвуковых изображений

[0303] После коронарной ангиографии выполняли исходную внутрисосудистую ультрасонографию. В предыдущих отчетах описывали способы получения и анализа изображений.^{3,5,6,13-18} Получение изображений проводили в одной артерии и скрининг осуществляли в основной лаборатории. Пациентов, отвечающих заданным требованиям к качеству изображения, включали в рандомизацию. На неделе 78 пациентов подвергали второму ультрасонографическому обследованию в той же артерии. С использованием оцифрованных изображений персонал, не знающий о

статусе лечения, выполнял измерения просвета и внешней эластичной мембраны на изображениях внутри подобранного сегмента артерии. Персонал, проводивший измерения, был не осведомлен о последовательности исследований с помощью визуализации (исходный уровень относительно последующих наблюдений). Точность и воспроизводимость этого способа были описаны ранее.^{3,5,6,13-18}

[0304] Первичный показатель эффективности - процент объема атеромы (PAV) рассчитывали следующим образом:

$$PAV = \frac{\sum (EEM_{\text{площадь}} - \text{Просвет}_{\text{площадь}})}{\sum EEM_{\text{площадь}}} \times 100$$

[0305] где $EEM_{\text{площадь}}$ представляет собой площадь поперечного сечения внешней эластичной мембраны, а $\text{Просвет}_{\text{площадь}}$ представляет собой площадь поперечного сечения просвета. Изменение PAV рассчитывали как PAV через 78 недель минус PAV на исходном уровне. Вторичную меру эффективности - нормализованный абсолютный объем атеромы (TAV) рассчитывали следующим образом:

$$TAV_{\text{нормализованный}} = \frac{EEM_{\text{площадь}} - \text{Просвет}_{\text{площадь}}}{\text{Число изображений в отводе}} \times \text{Медианное число изображений в когорте}$$

[0306] где среднюю площадь бляшки в каждом изображении умножали на среднее число изображений, проанализированных во всей когорте, чтобы компенсировать различия в длине сегмента между субъектами. Изменение нормализованного TAV рассчитывали как TAV через 78 недель минус TAV на исходном уровне. Регрессию определяли как любое уменьшение PAV или TAV по сравнению с исходным уровнем.

Конечные точки эффективности

[0307] Первичная конечная точка эффективности представляла собой номинальное изменение в PAV от исходного уровня до недели 78, как описано выше. Вторичные конечные точки эффективности включали, в последовательном порядке тестирования, номинальное изменение TAV от исходного уровня до недели 78, как описано выше, любое снижение PAV от исходного уровня и любое снижение TAV от

исходного уровня. Исследовательские конечные точки включали частоту возникновения подтвержденных явлений (смертность по любой причине, смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда, госпитализация при нестабильной стенокардии, коронарная реваскуляризация, инсульт, транзиторная ишемическая атака [TIA] и госпитализация при сердечной недостаточности) и изменение в липидных параметрах. Дополнительные исследовательские апостериорные анализы включали сравнение изменения PAV и процент пациентов, испытывающих регрессию PAV с уровнем LDL-C менее или более 70 мг/дл на исходном уровне. Подбор кривой локально-взвешенной полиномиальной регрессии (LOESS) проводили для изучения связи между достигнутыми уровнями LDL-C и прогрессированием заболевания.

Статистический анализ

[0308] Все статистические анализы выполняли с использованием SAS версии 9.4 (SAS Inc, Кэри, Северная Каролина). Для непрерывных переменных с приблизительно нормальным распределением сообщаются средние и стандартные отклонения. Для переменных, которые нормально не распределены, сообщаются медианы и межквартильные диапазоны. Параметры эффективности IVUS сообщаются в виде средних значений, полученных методом наименьших квадратов (95% доверительных интервалов [CI]), и групп лечения, сравниваемых с использованием анализа ковариации (ANCOVA) на преобразованных в ранге данных с поправкой на исходное значение и географический регион. Уровни липопротеинов во время лечения сообщаются как взвешенные по времени средние значения (95% доверительные интервалы [CI]) и сравниваются с использованием ANCOVA с поправкой на группу лечения и географический регион. Взвешенные по времени средние значения для каждого лабораторного параметра получали путем суммирования произведения каждого измерения и временного интервала между каждым посещением, деленного на суммарное время.

[0309] Статистический подход с понижением применяли для исследования первичных и вторичных конечных точек. Первую первичную конечную точку тестировали при уровне значимости 0,05, затем вторичные конечные точки тестировали

при уровне значимости 0,05 в последовательном порядке, как изложено в разделе 4.1.2 в плане статистического анализа. Проводили анализ чувствительности с использованием многократного заполнения для расчета отсутствующих данных первичной конечной точки. Модель заполнения включала переменные для группы лечения, интенсивность фоновой терапии на основе статинов, регион, исходный уровень LDL, исходный уровень PAV, возраст и пол в качестве ковариат. Анализ подгрупп по первичной конечной точке проводили с использованием подгрупп, указанных в разделе 7.4 плана статистического анализа. Тестировали взаимосвязь подгрупп с лечением. Проводили дополнительный исследовательский анализ у пациентов с исходным уровнем LDL-C менее или более 70 мг/дл.

[0310] Для изменения параметра первичной эффективности, PAV, требовался размер выборки из 356 субъектов в каждой группе лечения для обеспечения 90% мощности при двухстороннем уровне значимости 0,05, чтобы обнаружить номинальное различие лечения в 0,71%, с предположением стандартного отклонения 2,9%. Ранее сообщалось, что различие в 0,5% отличает пациентов, испытывающих сердечно-сосудистые явления, от тех, у кого их нет.¹⁹ При условии, что показатель досрочного прекращения участия в исследовании составляет 25%, потребовалось 950 рандомизированных пациентов. Все сообщаемые р-значения являются 2-сторонними. Р-значение < 0,05 считали статистически значимым.

Результаты

Характеристики субъекта

[0311] Распределение пациентов, включенных в исследование, показано на фигуре 1. С 3 мая 2013 года по 12 января 2015 года в 197 центрах 970 пациентов рандомизировали и 968 получали исследуемое лекарственное средство, 484 составляли получающую эволокумаб группу лечения, и 484 - получающую плацебо группу. 846 пациентов (87,2%) имели поддающуюся оценке визуализацию IVUS и на исходном уровне, и при последующем наблюдении. Из этих пациентов 423 находились в получающей плацебо группе, а 423 - в получающей эволокумаб группе. Среднее

воздействие исследуемого лекарственного средства составляло 17,6 месяцев. В таблице 1 приводятся исходные характеристики рандомизированных пациентов.

Таблица 1. Исходные характеристики субъектов в рандомизированной популяции, которые получали исследуемое лекарственное средство (N = 968)

Параметр	Плацебо (N = 484)	Эволокумаб (N = 484)
Возраст	59,8±8,8	59,8±9,6
Число мужчин (%)	350 (72,3%)	349 (72,1%)
Число белых (%)	452 (93,4%)	456 (94,2%)
ВМІ	29,5±5,0	29,4±5,0
Число случаев гипертензии (%)	405 (83,7%)	398 (82,2%)
Число предварительных РСІ (%)	188 (38,8%)	189 (39,0%)
Число предварительных МІ (%)	171 (35,3%)	169 (34,9%)
Число курящих (%)	113 (23,3%)	124 (25,6%)
Число диабетиков (%)	104 (21,5%)	98 (20,2%)
Число исходных применений статина (%) †	476 (98,3%)	478 (98,8%)
Число случаев высокой интенсивности (%)	290 (59,9%)	280 (57,9%)
Число случаев средней интенсивности (%)	185 (38,2%)	196 (40,5%)
Число случаев низкой интенсивности (%)	1 (0,2%)	2 (0,4%)
Число исходных применений эзетимиба (%) †	9 (2,1%)	9 (2,1%)
Число исходных применений лекарственной терапии (%) †		
Средство антитромбоцитарной терапии	465 (96,1%)	454 (93,8%)
Бета-блокатор	370 (76,4%)	362 (74,8%)
Ингибитор ACE	264 (54,5%)	260 (53,7%)
ARB	92 (19,0%)	87 (18,0%)

Возраст и ВМІ выражали как среднее ± стандартное отклонение. † Исходное применение статина и эзетимиба определяют как субъект, лечение которого осуществляют содержащим статин или эзетимиб средством терапии в конце периода стабилизации липидов при рандомизации.

[0312] В таблице 1 (выше) представлены клинические характеристики и сопутствующие виды лекарственной терапии пациентов, получавших лечение плацебо или эволокумабом с поддающейся оценке визуализацией на исходном уровне и при последующем наблюдении. Результаты выражены как среднее $\pm$ стандартное отклонение для непрерывных переменных и частоты (в процентах) для категориальных переменных. ACE - ангиотензинпревращающий фермент; ARB - блокатор ангиотензиновых рецепторов; BMI - индекс массы тела; MI - инфаркт миокарда; PCI - чрескожное коронарное вмешательство.

[0313] На момент рандомизации 58,9% получали статин высокой интенсивности, а 39,4% - содержащее статин средство терапии средней интенсивности, при этом 1,4% пациентов не получали лечение статином. На исходном уровне пациенты имели средний уровень LDL-C $92,5 \pm 27,2$ мг/дл и медиану hsCRP 1,6 (межквартильный диапазон 0,8, 3,4) мг/л. Никаких существенных различий в этих параметрах не наблюдали между пациентами, которые имели поддающуюся оценке визуализацию IVUS при последующем наблюдении, и которые этого не имели (см. таблицу 1.1).

Таблица 1.1. Исходные характеристики субъектов в рандомизированной популяции, которые получали исследуемое лекарственное средство с поддающейся оценке визуализации IVUS при последующем наблюдении и без таковой (N = 968)

Параметр	№ IVUS (N = 122)	IVUS (N = 846)
Возраст	61,0 $\pm$ 9,7	59,6 $\pm$ 9,1
Число мужчин (%)	85 (69,7)	614 (72,6)
Число белых (%)	112 (91,8)	796 (94,1)
BMI	29,2 $\pm$ 4,7	29,4 $\pm$ 5,0
Число диабетиков (%)	27 (22,1)	175 (20,7)
Число случаев гипертензии (%)	108 (88,5)	695 (82,2)
Число курящих (%)	32 (26,2)	205 (24,2)
Число предварительных MI (%)	53 (43,4)	287 (33,9)
Число предварительных PCI (%)	45 (36,9)	332 (39,2)

Число исходных применений статина (%) †	117 (95,9)	837 (98,9)
Число случаев высокой интенсивности (%)	62 (50,8)	50,8 (60,0)
Число случаев средней интенсивности (%)	55 (45,1)	326 (38,5)
Число случаев низкой интенсивности (%)	0 (0)	3 (0,4)
Число исходных применений эзетимиба (%) †	5 (4,1)	13 (1,5)
Число исходных применений лекарственной терапии (%)†		
Средство антитромбоцитарной терапии	115 (94,3)	804 (95,0)
Бета-блокатор	88 (72,1)	644 (76,1)
Ингибитор ACE	66 (54,1)	458 (54,1)
ARB	18 (14,8)	161 (19,0)

Возраст и ВМІ выражали как среднее $\pm$ стандартное отклонение. † Исходное применение лекарственной терапии определяют как субъект, лечение которого осуществляют содержащим статин или эзетимиб средством терапии в конце периода стабилизации липидов при рандомизации.

Биохимические измерения

[0314] В приведенной ниже таблице 2 приведены лабораторные значения при исходном посещении и в процессе лечения для 846 пациентов, которых подвергали визуализации IVUS при последующем наблюдении. В течение 78 недель лечения взвешенные по времени средние уровни LDL-C составляли 93,0 мг/дл (изменение на 3,9% от исходного уровня, что приводило к 90 мг/дл LDL-C) в получающей плацебо группе и 36,6 мг/дл (изменение на -59,8% от исходного уровня, что приводило к 29 мг/дл LDL-C) в получающей эволокумаб группе ($P < 0,001$), что представляет собой увеличение уровня LDL-C на 0,5 мг/дл в получающей плацебо группе по сравнению со снижением на 56,1 мг/дл в получающей эволокумаб группе, с различием между группами -56,5 мг/дл (95% CI -59,7, -53,4, $P < 0,001$). (Фигура 2) Получавшие лечение эволокумабом пациенты демонстрировали большее снижение уровня apoB (-38,8 относительно +2,7 мг/дл, с различием между группами -40,6 мг/дл [95% CI -42,9, -38,3],

$P < 0,001$), триглицеридов (-9,6 относительно +5,6 мг/дл, с различием между группами -19,1 мг/дл [95% CI -27,5, -10,6], $P < 0,001$) и Lp(a) (-3,8 относительно -0,2 мг/дл, с различием между группами -6,7 мг/дл [95% CI -7,9, -5,5], $P < 0,001$) и большее повышение в уровнях HDL-C (+4,0 относительно +1,2 мг/дл, с различием между группами 2,5 мг/дл [95% CI 1,7, 3,4], $P < 0,001$). Медианные уровни hsCRP во время лечения составляли 1,4 мг/л (IQR 0,7, 3,0) в получающей плацебо группе и 1,4 мг/л (IQR 0,7, 3,0) в получающей эволокумаб группе, $P = 0,48$.

Таблица 2

Параметр	Исходный уровень			В процессе лечения			Абсолютное изменение		
	Плацебо (N = 484)	Эволокумаб (N = 484)	P-значение@	Плацебо (N = 484)	Эволокумаб (N = 484)	P-значение@	Плацебо (N = 484)	Эволокумаб (N = 484)	P-значение@
Общий холестерин (мг/дл)	166,2 (34,2)	166,1 (34,1)	0,96	169,1 (31,5)	108,6 (29,8)	<0,001	1,8 (-2,0, 5,6)	-59,0 (-62,8, -55,2)	<0,001
Холестерин LDL (мг/дл)*	92,4 (26,9)	92,6 (27,5)	0,95	93,0 (26,8)	36,6 (23,5)	<0,001	0,2 (-2,9, 3,4)	-56,3 (-59,4, -53,1)	<0,001
HDL холестерин (мг/дл)	45,4 (12,9)	46,7 (12,6)	0,13	47,1 (12,3)	51,0 (13,1)	<0,001	0,7 (-0,1, 1,6)	3,3 (2,4, 4,1)	<0,001
Триглицериды (мг/дл) †	124,5 (90,0, 173,0)	117,0 (88,0, 155,0)	0,10	130,5 (100,3, 560,4)	105,1 (82,5, 141,6)	<0,001	8,1 (-0,4, 16,6)	-19,1 (-27,5, -2,5)	<0,001
Отличный от HDL холестерин (мг/дл)	120,8 (32,2)	119,4 (32,0)	0,51	122,0 (30,3)	57,7 (28,4)	<0,001	1,1 (-2,7, 4,8)	-62,3 (-66,0, -58,5)	<0,001
Общий/HDL холестерин	3,9 (1,1)	3,7 (1,1)	0,10	3,8 (1,1)	2,3 (0,8)	<0,001	-0,1 (-0,2, 0,04)	-1,5(-1,6, -1,4)	<0,001
АpoB (мг/дл)	81,9 (19,8)	81,1 (20,2)	0,55	83,5 (18,6)	42,4 (17,8)	<0,001	0,3 (-2,0, 2,6)	-40,3 (-42,6, -38,0)	<0,001
АpoA-I (мг/дл)	139,5 (26,0)	140,5 (25,3)	0,55	145,4 (22,2)	151,6 (23,4)	<0,001	3,5 (1,5, 5,5)	8,5 (6,5, 10,5)	<0,001
АpoB/A-I	0,60 (0,17)	0,59 (0,18)	0,38	0,59 (0,16)	0,29 (0,14)	<0,001	-0,02 (-0,04, -0,001)	-0,3 (-0,33, -0,29)	<0,001
hsCRP (мг/л) ††	1,6 (0,8, 3,4)	1,6 (0,8, 3,4)	0,96	1,4 (0,7, 3,0)	1,4 (0,7, 3,0)	0,26	-0,3 (-1,3, 0,6)	-0,4 (-1,3, 0,6)	0,35
Lp(a) (мг/дл) #	10,9 (3,9, 50,7)	12,1 (4,6, 57,1)	0,03	8,9 (3,9, 48,1)	7,1 (2,5, 46,7)	0,07	-1,0 (-2,2, 0,2)	-7,8 (-9,0, -6,6)	<0,001
PCSK9 (нг/мл)	322,5 (99,6)	325,4 (95,3)	0,65	307,8 (66,6)	146,9 (66,8)	<0,001	-7,2 (-19,4, 5,0)	-172,8 (-184,9, -160,7)	<0,001

Параметр	Исходный уровень			В процессе лечения			Абсолютное изменение		
	Плацебо (N = 484)	Эволокумаб (N = 484)	Р-значение [@]	Плацебо (N = 484)	Эволокумаб (N = 484)	Р-значение [@]	Плацебо (N = 484)	Эволокумаб (N = 484)	Р-значение [@]
Глюкоза (мг/дл) ^{†¶}	107,3 (30,3)	104,0 (24,1)	0,06	109,4 (28,2)	110,1 (25,6)	0,72	3,9 (1,3, 6,5)	7,8 (5,3, 10,4)	0,02
HbA1c (%) [¶]	5,9 (0,9)	5,8 (0,7)	0,44	6,0 (0,9)	6,0 (0,8)	0,85	0,2 (0,1, 0,2)	0,2 (0,15, 0,25)	0,09
Систолическое ВР (мм рт. ст.)	129,6 (15,5)	131,4 (14,9)	0,07	131,9 (12,7)	131,5 (11,5)	0,55	0,9 (-0,7, 2,5)	-1,3 (-2,9 0,4)	0,007
Диастолическое ВР (мм рт. ст.)	76,7 (10,0)	78,0 (9,6)	0,03	78,5 (7,8)	78,6 (7,1)	0,94	2,2 (1,0, 3,3)	0,9 (-0,2, 1,99)	0,01

[@] Р-значение для сравнения групп лечения. Исходные лабораторные переменные представлены с использованием средних значений и стандартного отклонения, за исключением случаев, когда указано иное. [†] Медиана и межквартильный диапазон представлены для параметров, распределение которых отлично от нормального, и протестированы с использованием критерия суммы рангов Уилкоксона. [‡] Лабораторные параметры в процессе лечения представляют собой средневзвешенные по времени значения ($\pm$ стандартная ошибка) всех значений после исходного посещения, и оценки получены на модели ANOVA с факторами для группы лечения и региона. [¶] Конечные измерения используют для значений в процессе лечения. Абсолютные изменения представлены как средние значения, полученные методом наименьших квадратов (95% доверительные интервалы). * Если рассчитанный уровень LDL-C составляет <40 мг/дл, или триглицериды составляют > 400 мг/дл, то ультрацентрифугирование LDL-C определяют из того же образца крови. # Lp(a) переводят из нмоль/л в мг/дл путем деления на 2,8. В таблице 2 показаны исходные и взвешенные по времени средние значения в процессе лечения и изменения в процентах лабораторных измерений и кровяное давление пациентов, получавших лечение плацебо или эволокумабом, с поддающейся оценке визуализации на исходном уровне и при последующем наблюдении. Результаты выражали как среднее $\pm$ стандартное отклонение на исходном уровне и полученное методом наименьших квадратов среднее $\pm$ стандартная ошибка для значений в процессе лечения. Apo - аполипопротеин; ВР - кровяное давление; HbA1c - гликозилированный гемоглобин; HDL - липопротеин высокой плотности; hsCRP - высокочувствительный С-реактивный белок; LDL - липопротеин низкой плотности; Lp(a) - липопротеин (a); PCSK9 - пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинного типа 9.

Первичные и вторичные конечные точки IVUS

[0315] Изменения в измерениях IVUS объема бляшки кратко изложены в таблице 3 ниже. В таблице 3 представлены первичные и вторичные конечные точки,

оцениваемые по внутрисосудистой ультрасонографии на исходном уровне и при последующем наблюдении через 78 недель с изменениями от исходного уровня. Результаты выражены как среднее $\pm$ SD и медиана (95% доверительный интервал) для непрерывных переменных и процентное отношение для категориальных переменных на исходном уровне и при последующем наблюдении. Изменение в параметрах выражено как полученное методом наименьших квадратов среднее $\pm$ стандартная ошибка.

Таблица 3. Первичные и вторичные конечные точки исследования, оцениваемые по внутрисосудистой ультрасонографии

Параметр	Плацебо (N = 423)	Эволокумаб (N = 423)	Различия между группами	Р-значени е
Исходный уровень				
Относительный объем атеромы (%)				
Среднее±SD	37,2±8,5	36,4±8,7	-0,76 (-1,9, 0,4)	0,18
Медиана (95% CI)	37,1 (36,0, 38,0)	36,4 (35,5, 37,5)		
Абсолютный объем атеромы (мм³)				
Среднее±SD	191,4±85,7	187,0±81,8	-4,3 (-15,6, 7,0)	0,63
Медиана (95% CI)	175,8 (164,0, 187,4)	174,6 (164,1, 183,1)		
Последующее наблюдение через 78 недель				
Относительный объем атеромы (%)				
Среднее±SD	37,3±8,2	35,6±8,2	-1,7 (-2,8, -0,6)	0,002
Медиана (95% CI)	36,8 (35,7, 37,8)	35,7 (34,8, 36,5)		
Абсолютный объем атеромы (мм³)				
Среднее±SD	190,6±84,4	181,5±77,6	-8,9 (-19,9, 2,0)	0,23
Медиана (95% CI)	174,4 (164,3, 186,6)	169,6 (160,9, 180,7)		

Изменение от исходного уровня					
Относительный объем атеромы (%)					Р-значени е между группам и†
	Среднее LS (95% CI)	0,05 (-0,32, 0,42)	-0,95 (-1,33, -0,58)	-1,01 (-1,78, 0,64)	<0,001
	Р-значение для изменения от исходного уровня	P=0,78	P<0,001		
Абсолютный объем атеромы (мм ³)					
	Среднее LS (95% CI)	-0,91 (-3,29, 1,47)	-5,80 (-8,19, -3,41)	-4,9 (-7,3, 2,5)	<0,001
	Р-значение для изменения от исходного уровня	P=0,45	P<0,001		
Процент пациентов с регрессией относительного объема атеромы (%) (95% CI)		47,3 (42,5, 52,0)	64,2 (59,7, 68,9)	17,0 (10,4, 23,6)	<0,001
Процент пациентов с регрессией абсолютного объема атеромы (%) (95% CI)		48,9 (44,2, 53,7)	61,3 (56,8, 66,1)	12,5 (5,9, 19,2)	<0,001

† Р-значение для сравнения между вариантами лечения для изменения от исходного уровня получали из анализа ковариации.

[0316] Измерение первичной эффективности, PAV, не изменялось в получающей плацебо группе (+0,05%, P = 0,78 по сравнению с исходным уровнем) и снижалось на 0,95% в получающей эволокумаб группе (P < 0,001 по сравнению с исходным уровнем; с различием между группами -1,01% (95% CI -1,78, 0,64) P < 0,001). Измерение вторичной эффективности, TAV, не изменялось в получающей плацебо группе (-0,9 мм³, P = 0,45 по сравнению с исходным уровнем) и снижалось на 5,8 мм³ в получающей эволокумаб группе (P < 0,001 по сравнению с исходным уровнем; с различием между группами -4,9 мм³ [95% CI -7,3, 2,5] P < 0,001). У большинства получавших лечение эволокумабом пациентов наблюдали регрессию PAV с 64,2% относительно 47,3%, P < 0,001) и регрессию TAV с 61,3% относительно 48,9%, P < 0,001). Для всех предварительно определенных подгрупп не было никаких статистических данных взаимодействия (фигура 3). В частности, не было никакого

различия в эффекте лечения, наблюдаемого у пациентов, стратифицированных в соответствии с исходным уровнем LDL-C. Моделирование заполнения для пациентов, у которых не было поддающейся оценке визуализации IVUS при последующем наблюдении, демонстрировало аналогичные результаты с уменьшением PAV с плацебо (-0,02%) и эволокумабом (-1,05%), с различием между группами -1,03% (95% CI -1,51, -0,55), $P < 0,001$.

Исследовательские апостериорные анализы

[0317] У 144 пациентов с исходным уровнем LDL-C < 70 мг/дл лечение эволокумабом по сравнению с плацебо было связано с благоприятными эффектами в отношении изменения PAV (-1,97% относительно -0,35%, с различием между группами -1,62% [95% CI -2,50, -0,74], $P < 0,001$). В данной подгруппе процент пациентов с регрессией PAV для эволокумаба по сравнению с плацебо составлял 81,2% относительно 48,0%, с различием между группами 33,2% [95% CI 18,6, 47,7] $P < 0,001$). (Фигура 4А, черные столбики представляют собой статин, объединенный с эволокумабом, а белые столбики представляют собой монотерапию статином). Изменение в PAV для монотерапии статином составляло 0,05%, изменение в PAV для статин + эволокумаб составляло -0,95% (по всем получающим лечение группам). Подобную ассоциацию наблюдали для вторичной конечной точки TAV. (Фигура 4В, черные столбики представляют собой статин, объединенный с эволокумабом, а белые столбики представляют собой монотерапию статином). Изменение в TAV для монотерапии статином составляло -0,9%, а изменение в TAV для статин + эволокумаб составляло -5,8% (по всем получающим лечение группам). На правой панели фигуры 4А показан процент субъектов с регрессией PAV (сумма < 70 и ≥ 70 составляет монотерапию: 47,3% регрессоров, 52,7% прогрессоров; и статин + эволокумаб: 64,3% регрессоров и 35,7% прогрессоров). На правой панели фигуры 4В показан процент субъектов с регрессией TAV.

[0318] На фигуре 4С изображены данные исследовательской подгруппы субъектов с исходным уровнем LDL-C < 70 мг/дл. Средний уровень LDL-C составлял 70,6 мг/дл для монотерапии (изменение 16,4% от исходного уровня к концу при 65,5 мг/дл) и 24,0 мг/дл для комбинированной терапии (изменение -58,3% к концу при

15,0 мг/дл). На фигуре 4D представлены данные исследовательской подгруппы с исходным уровнем LDL-C < 70 мг/дл, показывающие изменение в PAV при -0,35% для монотерапии статином и -1,97% для комбинированной терапии, причем 48,0% демонстрируют регрессию при монотерапии, а 81,2% демонстрируют регрессию при комбинированной терапии.

[0319] График LOESS демонстрирует линейную зависимость между достигнутым уровнем LDL-C и прогрессированием PAV для уровней LDL-C, находящихся в диапазоне от 110 мг/дл до всего лишь 20 мг/дл. (Фигура 5, график демонстрирует 95% доверительные интервалы).

Исследовательские клинические явления и лабораторные неблагоприятные явления

[0320] В таблице 4 описываются центрально рассматриваемые клинические явления, клинические неблагоприятные явления, лабораторные аномалии и причины для прекращения исследования. В таблице 4 кратко описываются клинические и лабораторные неблагоприятные явления и причины для прекращения в популяции для оценки безопасности. Результаты выражали как частоту (в процентах). ULN - верхняя граница нормы.

Таблица 4. Клинические и биохимические неблагоприятные явления и причины для прекращения в популяции для оценки безопасности

Параметр	Плацебо (N = 484)	Эволокумаб (N = 484)
Число сердечно-сосудистых явлений (%) ‡		
Смерть	4 (0,8%)	3 (0,6%)
Несмертельный инфаркт миокарда	14 (2,9%)	10 (2,1%)
Несмертельный инсульт	3 (0,6%)	2 (0,4%)
Госпитализация при нестабильной стенокардии	4 (0,8%)	3 (0,6%)
Коронарная реваскуляризация	66 (13,6%)	50 (10,3%)
Первое основное нежелательное сердечно-сосудистое явление	74 (15,3%)	59 (12,2%)
Число клинически важных неблагоприятных явлений (%)		

Параметр	Плацебо (N = 484)	Эволокумаб (N = 484)
Реакция в участке инъекции	0 (0)	2 (0,4%)
Миалгия	28 (5,8%)	34 (7,0%)
Нейрокогнитивные явления*	6 (1,2%)	7 (1,4%)
Новый диагноз сахарного диабета*	18 (3,7%)	17 (3,6%)
Число аномалий в лабораторном значении (%) †		
Аспартат- или аланинаминотрансфераза > 3 x ULN	2 (0,5%)	2 (0,5%)
Общий билирубин > 2 x ULN	2 (0,5%)	1 (0,3%)
Креатинфосфокиназа > 5 x ULN	3 (0,7%)	3 (0,7%)
Креатинин > ULN	5 (1,0%)	3 (0,6%)
Связывающее антитело к эволокумабу	N/A	1 (0,2%)
Нейтрализующее антитело к эволокумабу	N/A	0 (0)
Число случаев прекращения лечения (%)		
Число пациентов	35 (7,2%)	38 (7,9%)
Причина прекращения		
Предпочтение пациента	21 (4,3%)	15 (3,1%)
Неблагоприятное явление	7 (1,4%)	15 (3,1%)
Утрата возможности последующего наблюдения	2 (0,4%)	3 (0,6%)
Решение лечащего врача	2 (0,4%)	3 (0,6%)
Другие	2 (0,4%)	3 (0,6%)

† Знаменатель как для плацебо, так и для эволокумаба с нормальным значением на исходном уровне составляет 958. Всего было 10 субъектов с отсутствующими лабораторными данными по безопасности. ‡ Суммарное число сердечно-сосудистых явлений включало 2 явления, произошедшие в период между последним запланированным посещением и окончанием периода оценки безопасности. *Нейрокогнитивные явления и новый диагноз сахарного диабета регистрировались исследователями как неблагоприятные явления. N/A: не предусмотрено.

[0321] Хотя в исследовании не было возможности оценить эффекты в отношении сердечно-сосудистых явлений, исследовательский анализ выявил численно меньшее количество неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (12,2% относительно 15,3%), несмертельных инфарктов миокарда (2,1% относительно 2,9%) и коронарной реваскуляризации (10,3% относительно 13,6%) в получающих эволокумаб

группах относительно получающих плацебо групп. Введение эволокумаба хорошо переносилось без значительного превышения частоты реакций в участке инъекции (0,4% относительно 0%), миалгии (7,0% относительно 5,8%) и нейрокогнитивных явлений (1,4% относительно 1,2%). Частота лабораторных аномалий была низкой в обеих группах. Только у 1 пациента (0,2%) вырабатывались антитела к эволокумабу, и ни у кого не было выявлено нейтрализующих антител. Уровни гликозилированного гемоглобина не изменялись ни в одной группе лечения.

Обсуждение примера 1

[0322] Вышеупомянутое испытание продемонстрировало, что добавление ингибитора PCSK9 эволокумаба у пациентов, получавших лечение с помощью содержащего статин средства терапии, средней или высокой интенсивности (комбинированную терапию), оказывало благоприятное влияние на прогрессирование коронарного атеросклероза, измеренное с помощью IVUS. Как первичные, так и вторичные показатели эффективности IVUS демонстрировали регрессию атеросклероза в течение 18 месяцев терапии у пациентов, получавших лечение комбинацией эволокумаба и статинов, и отсутствие регрессии у пациентов, получавших лечение только статином. По сравнению с исходным посещением для первичной конечной точки IVUS, PAV, у пациентов в группе лечения плацебо не наблюдалось снижения объема атеромы (+0,05%, $P = 0,78$), тогда как у пациентов в получающей эволокумаб группе наблюдалось значительное снижение PAV (-0,95%, $P < 0,001$), с различием между группами -1,01%, $P < 0,001$. Аналогичные результаты наблюдали для основной вторичной конечной точки, TAV (с различием между группами -4,9 мм³, $P < 0,001$). Эти данные свидетельствуют о том, что ингибирование PCSK9 дает дополнительные преимущества в отношении прогрессирования коронарной болезни сердца у получающих лечение статином пациентов.

[0323] Оценивали процент пациентов, демонстрирующих регрессию коронарного атеросклероза, определяемую как любое изменение в PAV или TAV меньше нуля. С использованием данного определения для первичной конечной точки, PAV, выяснили, что приблизительно 47% пациентов в получающей плацебо группе испытывали регрессию по сравнению с 67% из группы лечения, получающей

комбинацию статина и ингибитора PCSK9 (с различием между группами 17,0%, $P < 0,001$). Аналогичные результаты наблюдали для TAV с большим количеством пациентов, достигших регрессии при комбинированной терапии (с различием между группами 12,5%, $P < 0,001$). Это первое клиническое испытание для демонстрации инкрементальных эффектов в отношении регрессии у пациентов, которые получали лечение с помощью содержащего статин средства терапии средней или высокой интенсивности, до начала исследования. Это также первая демонстрация снижения прогрессирования атеросклеротического заболевания с помощью IVUS для средства терапии, снижающего уровень LDL, отличного от статина.

[0324] После демонстрации основных клинических преимуществ в многочисленных испытаниях с большим количеством результатов¹⁹⁻²² статины считаются необходимыми в общих руководствах по ведению пациентов с клинически манифестирующей коронарной болезнью сердца^{23,24}. Тем не менее, многие пациенты не могут достичь оптимального снижения уровня LDL-C²⁵ или переносят сердечно-сосудистые явления несмотря на содержащее статин средство терапии.²⁷ Кроме того, некоторые пациенты сообщают о неспособности переносить полные терапевтические дозы статинов.²⁷ Недостаточное снижение уровня LDL-C и высокий остаточный риск свидетельствуют о том, что необходимы дополнительные средства терапии. Регуляция PCSK9 экспрессии рецепторов LDL в печени обеспечила потенциально пригодную мишень для терапевтической модуляции для устранения остаточного сердечно-сосудистого риска у получающих лечение статином пациентов, особенно с наблюдением того, что уровни PCSK9 повышаются в ответ на введение статинов.²⁸ В текущем испытании почти каждый пациент до начала исследования лечился статином, и добавление ингибитора PCSK9, эволокумаба, обеспечивало постепенное снижение уровней LDL-C и объема атеромы.

[0325] Благоприятные эффекты наблюдали в испытании, кратко изложенном в примере 1, в отношении прогрессирования заболевания без увеличения частоты возникновения миалгий, повышения уровня печеночных трансаминаз или нового проявления диабета. Однако количество получавших лечение пациентов было относительно небольшим. Подкожные инъекции хорошо переносились, о реакциях в

участке инъекции сообщили только два получающих лечение эволокумабом пациента, с низким уровнем выявления антител к лекарственному средству и отсутствием нейтрализующих антител. Эти данные по безопасности согласуются с предыдущими наблюдениями, показывающими отсутствие явного избытка неблагоприятных явлений у получающих лечение статином пациентов при достижении очень низких уровней LDL-C.

[0326] Анализ подгрупп не выявил гетерогенности в благоприятных эффектах ингибирования PCSK9 в отношении прогрессирования заболевания. Регрессию с эволокумабом наблюдали независимо от исходных уровней LDL-C. LDL-C 70 мг/дл представляет собой наиболее строгий целевой уровень, рекомендованный любым общим руководством по лечению со снижением уровня холестерина.^{24,25} У пациентов с исходным уровнем LDL-C < 70 мг/дл апостериорный анализ в данном испытании демонстрировал регрессию в PAV у > 80% пациентов, получающих средство комбинированной терапии. Это наблюдение подтверждает современные руководства по лечению, рекомендуемые интенсивное снижение уровня липидов у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском.^{23,24} Эти данные обнадеживают с точки зрения безопасности.

[0327] Окончательное доказательство того, что ингибиторы PCSK9 являются клинически эффективной терапевтической стратегией, зависит от способности этих лекарственных средств снижать сердечно-сосудистые неблагоприятные явления. Предыдущие доклады продемонстрировали связь между объемом и скоростью прогрессирования коронарного атеросклероза и сердечно-сосудистыми исходами.^{30,31} Несмотря на то, что текущие данные об эффекте эволокумаба в отношении прогрессирования заболевания являются многообещающими, завершение продолжающихся крупных исследований сердечно-сосудистых исходов с ингибиторами PCSK9 может обеспечить дальнейшее подтверждение эффективности и безопасности этих лекарственных средств.

[0328] Большинство (приблизительно две трети) пациентов достигали регрессии атеромы, несмотря на достижение очень низких уровней LDL-C с помощью эволокумаба. Тем не менее, в испытании в примере 1 оценивали пациентов после 18

месяцев лечения, относительно короткой продолжительности терапии по сравнению с другими недавними исследованиями содержащего статин средства для лечения высокой интенсивности, при которых пациентов лечили в течение 24 месяцев. По-прежнему возможно, что больший процент пациентов будет демонстрировать регресс при этих низких уровнях LDL при более продолжительном лечении.

[0329] В вышеупомянутом испытании изучали эффекты ингибирования PCSK9 в отношении прогрессирования заболевания у пациентов с клинически показанной коронарной ангиограммой. Предполагается, что подобные эффекты будут наблюдаться у асимптоматических пациентов с манифестным атеросклерозом. В то время как удержание пациентов (87%) было лучше, чем в предыдущих исследованиях IVUS, как и в любом исследовании, на результаты могли повлиять пациенты, которые не завершили испытание.

[0330] В течение двух десятилетий после прорывных наблюдений того, что статины уменьшают неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы, продолжался поиск для определения дополнительных способов терапии, которые обеспечивают инкрементальное клиническое преимущество. Ингибитор PCSK9, эволокумаб, снижает уровень LDL-C до очень низких уровней, что приводит к выраженной регрессии коронарного атеросклероза. В то время как крупные испытания исходов с ингибиторами PCSK9 продолжаются, текущие результаты указывают, что комбинация ингибиторов PCSK9 со статинами обеспечивает существенное инкрементальное снижение прогрессирования заболевания в широком диапазоне исходных уровней LDL.

[0331] Кратко описывая результаты примера 1, среди 968 получающих лечение пациентов (средний возраст 59,8 [9,2]; 269 [27,8%] женщин; LDL-C 92,5 мг/дл [27,2]), 846 имели поддающуюся оценке визуализацию при последующем наблюдении. По сравнению с плацебо получающая эволокумаб группа достигала более низкого среднего значения, взвешенные по времени уровни LDL-C 93,0 относительно 36,6 мг/дл, различие -56,5 мг/дл (95% доверительный интервал [CI] -59,7, -53,4), $P < 0,001$. Параметр первичной эффективности PAV повышался на 0,05% с плацебо и снижался на 0,95%, с эволокумабом, различие -1,01% (95% CI -1,78, 0,64), $P < 0,001$. Параметр вторичной эффективности нормализованный TAV снижался на 0,9 мм³ с плацебо и на

5,8 мм³ с эволокумабом, различие -4,9 мм³ (95% CI -7,3, 2,5), $P < 0,001$). Эволокумаб индуцировал регрессию образования бляшек у большего процента пациентов, чем плацебо, в отношении PAV 64,3% относительно 47,3%, $P < 0,001$ и в отношении TAV 61,5% относительно 48,9%, $P < 0,001$.

[0332] Среди пациентов с ангиографической коронарной болезнью сердца, которых лечили статинами, добавление эволокумаба по сравнению с плацебо привело к большему снижению PAV через 78 недель. Эволокумаб хорошо переносился с низкой частотой возникновения лабораторных аномалий в отношении безопасности и сердечно-сосудистых явлений. Средство комбинированной терапии не только предотвратило прогрессирование заболевания, но и фактически остановило его с точки зрения PAV и TAV.

[0333] Вышеприведенные результаты подтверждают, что более низкие уровни LDL-C наблюдались в группе комбинированной терапии с эволокумабом (36,6 относительно 93,0 мг/дл), что было связано с уменьшением относительного объема атеромы для эволокумаба (-0,95%), но не плацебо (+0,05%) и с большим процентом пациентов, демонстрирующих регрессию образования бляшек (64,3% относительно 47,3%). Таким образом, добавление ингибитора PCSK9, эволокумаба, к средству терапии, содержащему статин, приводило к большему снижению LDL-C и регрессии атеромы. Кроме того, данные указывают на то, что любое лечение, при котором уровни LDL-C достигнут всего 20 мг/дл, будет обеспечивать преимущество для субъекта. Кроме того, вышеуказанные преимущества также поддерживают подход, при котором преимущества достигаются путем снижения уровней LDL-C ниже самых низких уровней, рекомендованных в настоящее время в соответствии с общими руководствами (< 70 мг/дл). Не было выявлено никаких проблем с безопасностью при средних уровнях LDL-C, 36,6 мг/дл, достигнутых в ходе испытания, в том числе отсутствие избытка в новых проявлениях диабета, отсутствие миалгий и отсутствие нейрокогнитивных побочных эффектов.

1. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1425-1435.

2. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-1681.
3. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med*. 2011;365(22):2078-2087.
4. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA*. 2007;297(5):499-508.
5. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*. 2006;295(13):1556-1565.
6. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(9):1071-1080.
7. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nature genetics*. 2003;34(2):154-156.
8. Maxwell KN, Breslow JL. Adenoviral-mediated expression of Pcsk9 in mice results in a low-density lipoprotein receptor knockout phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(18):7100-7105.
9. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(3):928-933.

10. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(18):1870-1882.
11. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med*. 2014;370(19):1809-1819.
12. Puri R, Nissen SE, Somaratne R, et al. Impact of PCSK9 inhibition on coronary atheroma progression: Rationale and design of Global Assessment of Plaque Regression with a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound (GLAGOV). *Am Heart J*. 2016;176:83-92.
13. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(13):1561-1573.
14. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. Effect of rimonabant on progression of atherosclerosis in patients with abdominal obesity and coronary artery disease: the STRADIVARIUS randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(13):1547-1560.
15. Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, et al. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2007;356(13):1304-1316.
16. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(17):2292-2300.

17. Nissen SE, Tuzcu EM, Brewer HB, et al. Effect of ACAT inhibition on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354(12):1253-1263.
18. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292(18):2217-2225.
19. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 1994;344(8934):1383-1389.
20. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med.* 1998;339(19):1349-1357.
21. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med.* 1996;335(14):1001-1009.
22. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333(20):1301-1307.
23. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart

- Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2889-2934.
24. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016.
25. Jones PH, Nair R, Thakker KM. Prevalence of dyslipidemia and lipid goal attainment in statin-treated subjects from 3 data sources: a retrospective analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2012;1(6):e001800.
26. Libby P. The forgotten majority: unfinished business in cardiovascular risk reduction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(7):1225-1228.
27. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, et al. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(15):1580-1590.
28. Mayne J, Dewpura T, Raymond A, et al. Plasma PCSK9 levels are significantly modified by statins and fibrates in humans. *Lipids in health and disease*. 2008;7:22.
29. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, Ray KK, Pfeffer MA, Braunwald E. Can low-density lipoprotein be too low The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(8):1411-1416.

30. Nicholls SJ, Hsu A, Wolski K, et al. Intravascular ultrasound-derived measures of coronary atherosclerotic plaque burden and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(21):2399-2407.
31. Puri R, Nissen SE, Shao M, et al. Coronary atheroma volume and cardiovascular events during maximally intensive statin therapy. *Eur Heart J.* 2013;34(41):3182-3190.

ПРИМЕР 2

Варианты применения антител к PCSK9 и статинов для снижения

атеросклероза

[0334] Идентифицировали субъекта-человека с риском развития атеросклероза. Субъекту вводили терапевтически эффективное количество эволокумаба со статином при оптимизированном уровне введения статина. Комбинированную терапию поддерживали в течение по меньшей мере одного года. В течение года уровни LDL-C у субъекта падали ниже 90 мг/дл, за счет чего обеспечивалось снижение у него риска атеросклероза по сравнению с пациентами, не получающими лечение.

ПРИМЕР 3

[0335] Идентифицировали пациента с клинически выраженным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (CV). Пациенту вводили терапевтически эффективное количество эволокумаба с 40 мг/сутки аторвастатина (или его эквивалента). Комбинированную терапию поддерживали в течение по меньшей мере одного года. В течение года уровни LDL-C у субъекта падали ниже 90 мг/дл, за счет чего обеспечивалось снижение у него риска смерти от CV, несмертельного инфаркта миокарда, несмертельного инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) и коронарной реваскуляризации.

ПРИМЕР 4

[0336] Идентифицировали пациента с клинически выраженным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (CV). Пациенту вводили 420 мг/месяц эволокумаба с 80 мг/сутки аторвастатина (или его эквивалента). Комбинированную терапию поддерживали в течение по меньшей мере одного года. Средство комбинированной терапии за счет этого обеспечивает снижение у него риска смерти от CV, несмертельного инфаркта миокарда, несмертельного инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА), коронарной реваскуляризации и госпитализации при нестабильной стенокардии.

ПРИМЕР 5

[0337] Идентифицировали пациента с атеросклеротической бляшкой. Пациенту вводили эволокумаб с количеством статина, эквивалентным 40 или, или в качестве альтернативы, 80 мг/сутки аторвастатина. Комбинированную терапию поддерживали в течение по меньшей мере одного года. Средство комбинированной терапии за счет этого обеспечивает снижение PAV у пациента.

ПРИМЕР 6

[0338] Идентифицировали пациента с атеросклеротической бляшкой. Пациенту вводили эволокумаб с количеством статина, эквивалентным 40 или, или в качестве альтернативы, 80 мг/сутки аторвастатина. Комбинированную терапию поддерживали в течение по меньшей мере одного года. Средство комбинированной терапии за счет этого обеспечивает снижение TAV у пациента.

ПРИМЕР 7

[0339] Идентифицировали пациента с коронарным атеросклерозом. Пациент получал отличное от PCSK9 снижающее уровень LDL-C средство терапии (например, содержащее статин). Пациенту вводили средство терапии на основе ингибитора PCSK9. Количество и время терапии ингибитором PCSK9 (например, нейтрализующим антителом к PCSK9), объединенным с непрерывным применением отличного от PCSK9

снижающего уровень LDL-C средства терапии, являются достаточными для обращения коронарного атеросклерозу у субъекта.

ПРИМЕР 8

[0340] Идентифицировали пациента с заболеванием коронарной артерии. Пациенту вводили количество нейтрализующего антитела к PCSK9 и максимальную переносимую дозу статина. Комбинированную терапию поддерживали в течение по меньшей мере одного года. Средство комбинированной терапии за счет этого обеспечивает снижение TAV и PAV у пациента.

ПРИМЕР 9

[0341] Идентифицировали пациента с атеросклерозом. Пациенту вводили количество нейтрализующего антитела к PCSK9 и максимальную переносимую дозу статина. Комбинированную терапию поддерживали в течение по меньшей мере одного года так, что уровень LDL-C у пациента сохранялся ниже 90 мг/дл. Средство комбинированной терапии за счет этого обеспечивает снижение TAV и PAV у пациента.

ПРИМЕР 10

[0342] Идентифицировали пациента с бляшками и/или атеросклерозом. Пациенту вводили количество ингибитора PCSK9 и максимально переносимую дозу статина. Комбинированную терапию поддерживали в течение по меньшей мере одного года так, что уровень LDL-C у пациента был ниже 60 мг/дл. Средство комбинированной терапии за счет этого обеспечивала регрессию бляшек и регрессию атеросклероза.

ПРИМЕР 11

[0343] Идентифицировали пациента с атеросклерозом. Пациенту вводили количество ингибитора PCSK9 и оптимизированную дозу статина. Комбинированную терапию поддерживали в течение по меньшей мере одного года так, что уровень LDL-C у пациента был ниже 60 мг/дл. Средство комбинированной терапии за счет этого обеспечивала регрессию атеросклероза.

ПРИМЕР 12

[0344] Идентифицировали субъекта с риском развития атеросклероза. Субъекту вводили количество ингибитора PCSK9 и оптимизированную дозу статина. Комбинированную терапию поддерживали в течение по меньшей мере одного года так, что уровень LDL-C у субъекта был ниже 60 мг/дл. Средство комбинированной терапии за счет этого обеспечивала снижение риска развития у субъекта атеросклероза.

ПРИМЕР 13

[0345] Идентифицировали пациента с атеросклерозом. Пациенту вводили количество ингибитора PCSK9 при таком количестве и времени, что уровень LDL-C у пациента поддерживался ниже 60 мг/дл в течение по меньшей мере одного года. Средство терапии за счет этого обеспечивала регрессию атеросклероза.

ПРИМЕР 14

[0346] Идентифицировали пациента с атеросклеротической бляшкой. Пациенту вводили количество ингибитора PCSK9 при таком количестве и времени, что уровень LDL-C у пациента поддерживался от 20 мг/дл до 40 мг/дл в течение по меньшей мере одного года. Средство терапии за счет этого обеспечивала регрессию атеросклеротической бляшки.

ПРИМЕР 15

[0347] Идентифицировали пациента с атеросклеротической бляшкой. Пациенту вводили количество статина при таком количестве и в течение периода времени, что уровень LDL-C у пациента поддерживался от 20 мг/дл до 40 мг/дл в течение по меньшей мере одного года. Средство терапии за счет этого обеспечивала регрессию атеросклеротической бляшки.

ПРИМЕР 16

[0348] Идентифицировали пациента с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием. Пациенту вводили количество статина при таком количестве и в течение периода времени, что уровень LDL-C у пациента поддерживался от 20 мг/дл

до 50 мг/дл в течение по меньшей мере двух лет. Средство терапии за счет этого обеспечивала снижение на 15% риска совокупного показателя для смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации при нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации и к снижению на 20% риска смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда или инсульта.

ПРИМЕР 17

[0349] Проводили рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое испытание, включающее 27564 пациентов с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием и холестерином LDL ≥ 70 мг/дл или отличным от HDL ≥ 100 при применении содержащего статин средства терапии. Пациентов рандомизировали для получения эволокумаба (либо 140 мг каждые 2 недели, либо 420 мг ежемесячно) или соответствующих подкожных инъекций плацебо. Первичной конечной точкой эффективности был совокупный показатель для смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации при нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации, в зависимости от того, что наступит раньше. Ключевой вторичной конечной точкой эффективности был совокупный показатель для смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда или инсульта, в зависимости от того, что наступит раньше. Медиана последующего наблюдения составляла 2,2 года.

[0350] **Краткое описание результатов.** Эволокумаб снижал уровень холестерина LDL на 59% от медианы 92 до 30 мг/дл ($P < 0,001$). Эволокумаб значительно снижал риск первичной конечной точки [1344 (9,8%) относительно 1563 (11,3%) пациентов; HR 0,85, 95%CI 0,79–0,92, $P < 0,001$] и ключевой вторичной конечной точки [816 (5,9%) относительно 1013 (7,4%) пациентов; HR 0,80, 95%CI 0,73–0,88, $P < 0,001$]. Результаты были согласованными в ключевых подгруппах, в том числе по самому низком квартилю исходного уровня холестерина LDL (медиана 74 мг/дл). Частота возникновения неблагоприятных явлений, в том числе связанных с мышцами, диабет и нейрокогнитивные, была подобной в двух группах.

[0351] Краткое описание заключений. Ингибирование PCSK9 эволокумабом на фоне применения содержащего статин средства терапии, снижало уровень холестерина LDL до 30 мг/дл и снижало риск сердечно-сосудистого явления без каких-либо серьезных проблем с безопасностью. Эти данные показывают, что пациенты с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием получают преимущество от снижения уровня холестерина LDL ниже текущих целей.

[0352] В данном примере представлены результаты исследования, озаглавленного "Дальнейшее исследование исходов сердечно-сосудистых заболеваний с ингибированием PCSK9 у субъектов с повышенным риском" (FOURIER). FOURIER представляло собой специализированное испытание исходов сердечно-сосудистых заболеваний, в котором тестировали клиническую эффективность и безопасность эволокумаба при добавлении к содержащему статин средству терапии высокой или средней интенсивности, у пациентов с клинически выраженным атеросклеротическим сосудистым заболеванием.

ПОДРОБНОЕ ОБСУЖДЕНИЕ СПОСОБОВ ИЗ ПРИМЕРА 17

Схема исследования

[0353] Данный пример ("FOURIER испытание") представлял собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многонациональное клиническое испытание, в котором рандомизировали пациентов по 1242 участкам в 49 странах.

Популяция исследования

[0354] Подходящие для участия пациенты были возрастом от 40 до 85 лет с клинически выраженным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием, определяемым как история инфаркта миокарда, негеморрагического инсульта или симптоматического заболевания периферических артерий, и с дополнительными характеристиками, которые повышали риск сердечно-сосудистых заболеваний (критерии полной пригодности в дополнительном приложении). Пациенты должны были иметь уровень холестерина LDL ≥ 70 мг/дл натошак или отличного от HDL

холестерина ≥ 100 мг/дл при оптимизированном стабильном гиполипидемическом средстве терапии, предпочтительно содержащем статин высокой интенсивности, но должны были принимать по меньшей мере 20 мг аторвастатина в сутки или эквивалента, с эзетимибом или без него.

Рандомизация и исследуемое лечение

[0355] Подходящих для участия пациентов рандомизировали 1:1 для получения либо эволокумаба (либо 140 мг каждые 2 недели, либо 420 мг каждый месяц согласно предпочтению пациента) или соответствующих подкожных инъекций плацебо. Рандомизированное распределение исследуемого лечения выполняли через централизованную компьютеризированную систему со стратификацией путем окончательного скрининга холестерина LDL (< 85 относительно ≥ 85 мг/дл) и региона, и оно было двойным слепым.

Конечные точки

[0356] Первичной конечной точкой эффективности служили основные сердечно-сосудистые явления, определяемые как совокупный показатель для смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации при нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации. Ключевой вторичной конечной точкой эффективности был совокупный показатель для смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда или инсульта. Другие конечные точки эффективности приведены в дополнительном разделе примера 17. Безопасность оценивали с помощью совокупности неблагоприятных явлений и тестирования в центральной лаборатории (см. дополнительный раздел примера 17). Описания конечных точек приведены в дополнительном разделе примера 17.

Статистические положения

[0357] Анализ первичной эффективности основывался на периоде времени от рандомизированного назначения лечения до первого появления любого элемента первичной конечной точки совокупного показателя. Если первичная конечная точка была значительно снижена ($P < 0,05$), то иерархически ключевая вторичная конечная

точка и затем смерть по причине сердечно-сосудистой патологии подлежали тестированию при уровне значимости 0,05. См. дополнительный раздел в примере 17 для получения дополнительной информации. Все анализы эффективности проводили на основе выборки всех пациентов, начавших проходить лечение. Оценки безопасности включали всех рандомизированных пациентов, которые получили по меньшей мере одну дозу исследуемого средства лечения, и для которых доступны данные после введения дозы. Размер испытываемого образца основывался на ключевой вторичной конечной точке, и было подсчитано, что 1630 таких конечных точек должны были обеспечить мощность 90% для выявления относительного снижения риска на 15% с помощью эволокумаба. (Sabatine MS, Giugliano RP, Keech A, et al. Rationale and design of the Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk trial. Am Heart J 2016;173:94-101.) Соотношения рисков и 95% доверительные интервалы получали с использованием модели пропорциональных рисков Кокса с факторами стратификации в качестве ковариат и Р-значений для анализов периода времени до наступления явления взяты из логарифмических тестов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕРА 17

Пациенты

[0358] Всего рандомизировали 27564 пациентов с февраля 2013 года по июнь 2015 года. Исходные характеристики пациентов в двух группах хорошо совпадали и показаны в таблице 17.1.

Таблица 17.1. Исходные характеристики пациентов

Характеристики	Эволокумаб (N = 13,784)	Плацебо (N = 13,780)
Возраст - годы	62,5±9,1	62,5±8,9
Число мужчин (%)	10,397 (75,4)	10,398 (75,5)
Число представителей белой расы (%)†	11,748 (85,2)	11,710 (85,0)
Вес - кг	85,0±17,3	85,5±17,4
Регион		
Северная Америка	2,287 (16,6)	2,284 (16,6)
Европа	8,666	8,669 (62,9)
Латинская Америка	913 (6,6)	910 (6,6)
Азиатско-Тихоокеанский регион и Южная	1,918 (13,9)	1,917 (13,9)

Характеристики	Эволокумаб (N = 13,784)	Плацебо (N = 13,780)
Африка		
Тип атеросклероза†		
Число случаев инфаркта миокарда (%)	11,145 (80,9)	11,206 (81,3)
Медиана периода времени от самого последнего инфаркта миокарда (IQR) в годах	3,4 (1,0-7,4)	3,3 (0,9-7,7)
Негеморрагический инсульт	2686 (19,5)	2651 (19,2)
Медиана периода времени от самого последнего инсульта (IQR) в годах	3,2 (1,1-7,1)	3,3 (1,1-7,3)
Число заболеваний периферических артерий (%)	1,858 (13,5)	1,784 (12,9)
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний		
Число случаев гипертензии/суммарное число (%)	11,045/13,784 (80,1)	11,039/13,779 (80,1)
Число случаев сахарного диабета (%)	5,054 (36,7)	5,027 (36,5)
Число случаев текущего использования сигарет/суммарное число (%)	3854/13,783 (28,0)	3923/13,779 (28,5)
Число случаев применения статина (%)††		
Высокая интенсивность	9,585 (69,5)	9,518 (69,1)
Средняя интенсивность	4,161 (30,2)	4,231 (30,7)
Низкая интенсивность, неизвестная интенсивность или отсутствие данных	38 (0,3)	31 (0,2)
Число случаев эзетимиба (%)	726 (5,3)	714 (5,2)
Число других видов лекарственной сердечно-сосудистой терапии/суммарное число (%)		
Аспирин, ингибитор P2Y ₁₂ или оба	12,766/13,772 (92,7)	12,666/13,767 (92,0)
Бета-блокатор	10,441/13,772 (75,8)	10,374/13,767 (75,4)
Ингибитор ACE или ARB, антагонист альдостерона или оба	10,803/13,772 (78,4)	10,730/13,767 (77,9)
Медиана измерений липидов (IQR)		
Холестерин LDL – мг/дл	92 (80-109)	92 (80-109)
Суммарный холестерин – мг/дл	168 (151-188)	168 (151-189)
HDL холестерин – мг/дл	44 (37-53)	44 (37-53)
Триглицериды – мг/дл	134 (101-183)	133 (99-181)
Липопротеин(а) – нмоль/литр	37 (13-166)	37 (13-164)

*Не было никаких номинально значимых различий между двумя группами по исходным характеристикам, за исключением веса ($P = 0,01$) и использования аспирина, ингибитора P2Y₁₂, или обоих ($P = 0,03$). Для преобразования значений холестерина в миллимоли на литр необходимо умножить на 0,02586. Для преобразования значения триглицеридов в миллимоли на литр умножьте на 0,01129. ACE означает ангиотензинпревращающий фермент, ARB - блокатор ангиотензинового рецептора, HDL - липопротеин высокой плотности, IQR -

межквартильный диапазон, и LDL - липопротеин низкой плотности.

†Раса сообщалась пациентами.

‡Пациенты могли иметь более одного типа атеросклероза.

†† Интенсивность статинов классифицировали в соответствии с рекомендациями Американского кардиологического общества и Американской ассоциации здоровья.¹²

[0359] Средний возраст пациентов составлял 63 года, 25% составляли женщины; 81% имели в анамнезе инфаркт миокарда, 19% ранее имели негеморрагический инсульт, а 13% - симптоматическое заболевание периферических артерий. При исходном посещении всего 69,3% пациентов принимали содержащее статин средство терапии высокой интенсивности (определенной в соответствии с рекомендациями ACC/AHA (Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014;129:S1-45.), см. дополнительный раздел в примере 17), а 30,4% принимали содержащее статин средство терапии средней интенсивности; 5,2% также принимали эзетимиб. На протяжении испытания только 9,8% пациентов изменили средство фоновой гиполипидемической терапии (см. дополнительный раздел в примере 17, результаты, для подробной информации). Применение вторичных превентивных средств терапии было высоким, при этом 93% пациентов принимали антитромбоцитарную терапию, 76% принимали бета-блокаторы, и 78% принимали ингибитор ACE (ангиотензин-превращающего фермента) или ARB (блокатор ангиотензинового рецептора) и/или антагонист альдостерона при вступлении в испытание.

[0360] Всего 27525 пациентов (99,9%) получали по меньшей мере одну дозу исследуемого лекарственного средства. Преждевременное прекращение приема исследуемого препарата произошло у 12,5% пациентов (5,7% в год), отказ от согласия у 0,7% (0,3% в год) и потеря для последующего наблюдения у < 0,1% (0,03% в год), с аналогичными показателями в двух группах исследования (фигура 17). Медиана длительности последующего наблюдения составляла 26 месяцев (IQR 22–30), что дало

59865 пациенто-лет последующего наблюдения. Выявление первичной конечной точки завершали для 99% потенциальных пациенто-лет последующего наблюдения.

Данные по липидам

[0361] Медиана исходного уровня холестерина LDL составляла 92 мг/дл (IQR 80-109 мг/дл). Эволокумаб по сравнению с плацебо снижал уровень холестерина LDL в среднем на 59% (95% CI 58-60; $P < 0,001$) через 48 недель, при среднем абсолютном снижении 56 мг/дл (95% CI 55-57) до медианы 30 мг/дл (IQR 19-46 мг/дл). Снижение уровня холестерина LDL поддерживалось с течением времени (фигура 15 и фигура 18). Через 48 недель уровень холестерина LDL снижался до ≤ 70 мг/дл у 87%, до ≤ 40 мг/дл у 67% и до ≤ 25 мг/дл у 42% из получающей эволокумаб группы по сравнению с 18%, 0,5% и $< 0,1\%$, соответственно, из получающей плацебо группы ($P < 0,001$ для всех сравнений лечения). Эволокумаб аналогичным образом снижал соответствующие показатели атерогенного липида с плацебо-контролируемыми снижениями через 48 недель на 52% отличного от HDL холестерина и на 49% аполипопротеина В ($P < 0,001$ для обоих). См. дополнительные результаты в примере 17 и на фиг. 19 для получения дополнительной информации.

Конечные точки эффективности

[0362] Эволокумаб существенно снижал риск первичной совокупной конечной точки смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации при нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации. Первичная конечная точка наступала у 1344 пациентов (9,8%) в получавшей эволокумаб группе и 1563 пациентов (11,3%) в получавшей плацебо группе (HR 0,85, 95% CI 0,79–0,92, $P < 0,001$) (таблица 17.2а и фигура 16А). На фигурах 16А и 16В оценки методом Каплана-Майера для первичной конечной точки через 1, 2 и 3 года составляли 5,3% (95% CI 4,9-5,7) относительно 6,0% (95% CI 5,6-6,4), 9,1% (95% CI 8,6-9,6) относительно 10,7% (95% CI 10,1-11,2) и 12,6% (95% CI 11,7-13,5) относительно 14,6% (95% CI 13,8-15,5), соответственно, для получавших эволокумаб и плацебо групп. Оценки методом Каплана-Майера для ключевой вторичной конечной точки через 1, 2 и 3 года составляли 3,1% (95% CI 2,8-3,4) относительно 3,7% (95% CI 3,4-4,0), 5,5% (95%

CI 5,1-5,9) относительно 6,8% (95% CI 6,4-7,3) и 7,9% (95% CI 7,2-8,7) относительно 9,9% (95% CI 9,2-10,7), соответственно, для получавших эволокумаб и плацебо групп.

Р-значения вычисляли с помощью логарифмических ранговых критериев.

Таблица 17.2а

Исход	Эволокумаб (N = 13784)	Плацебо (N = 13780)	Соотношение рисков (95% CI)	Р- значение*
<i>Число пациентов (%)</i>				
Первичная конечная точка: смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация при нестабильной стенокардии или коронарная реваскуляризация	1344 (9,8)	1563 (11,3)	0,85 (0,79-0,92)	<0,001
Ключевая вторичная конечная точка: Смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда или инсульт	816 (5,9)	1013 (7,4)	0,80 (0,73-0,88)	<0,001
Другие конечные точки				
Смерть по причине сердечно-сосудистой патологии	251 (1,8)	240 (1,7)	105 (0,88-1,25)	0,62
Из-за острого инфаркта миокарда	25 (0,18)	30 (0,22)	0,84 (0,49-1,42)	
Из-за инсульта	31 (0,22)	33 (0,24)	0,94 (0,58-1,54)	
Смерть по причине другой сердечно-сосудистой патологии	195 (1,4)	177 (1,3)	1,10 (0,90-1,35)	
Смерть по любой причине	444 (3,2)	426 (3,1)	1,04 (0,91-1,19)	0,54
Инфаркт миокарда	468 (3,4)	639 (4,6)	0,73 (0,65-0,82)	<0,001
Госпитализация при нестабильной стенокардии	236 (1,7)	239 (1,7)	0,99 (0,82-1,18)	0,89
Инсульт	207 (1,5)	262 (1,9)	0,79 (0,66-0,95)	0,01
Ишемический	171 (1,2)	226 (1,6)	0,75 (0,62-0,92)	
Геморрагический	29 (0,21)	25 (0,18)	1,16 (0,68-1,98)	
Неизвестный	13 (0,09)	14 (0,10)	0,93 (0,44-1,97)	
Коронарная реваскуляризация	759 (5,5)	965 (7,0)	0,78 (0,71-0,86)	<0,001
Срочная	403 (2,9)	547 (4,0)	0,73 (0,64-0,83)	
Плановая	420 (3,0)	504 (3,7)	0,83 (0,73-0,95)	
Смерть по причине сердечно-сосудистой патологии или госпитализация при усугублении сердечной недостаточности	402 (2,9)	408 (3,0)	0,98 (0,86-1,13)	0,82
Ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака	229 (1,7)	295 (2,1)	0,77 (0,65-0,92)	0,003
Совокупная конечная точка по СТТС†	1271 (9,2)	1512 (11,0)	0,83 (0,77-0,90)	<0,001

*Учитывая иерархический характер статистического тестирования, Р-значения для первичных и ключевых вторичных конечных точек следует считать значимыми, тогда как все остальные Р-значения следует рассматривать как исследовательские.

†Совокупная конечная точка совместного проекта исследователей лечения со снижением уровня холестерина (СТТС) состоит из смерти от коронарной болезни сердца, несмертельного МІ, инсульта или коронарной реваскуляризации.

[0363] СТТС означает совместный проект исследователей лечения со снижением уровня холестерина и с совокупной конечной точкой смерти от коронарной болезни сердца, несмертельного МІ, инсульта или коронарной реваскуляризации.

*Учитывая иерархический характер статистического тестирования, Р-значения для первичных и ключевых вторичных конечных точек следует считать статистически значимыми, тогда как все остальные Р-значения следует рассматривать как исследовательские.

[0364] Аналогичным образом, эволокумаб значительно снижал частоту ключевой вторичной совокупной конечной точки смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда или инсульта. Ключевая вторичная конечная точка наступала у 816 пациентов (5,9%) в получавшей эволокумаб группе и 1013 (7,4%) в получавшей плацебо группе (HR 0,80, 95% CI 0,73-0,88, $P < 0,001$) (таблица 17.2 и фигура 16B). Величина снижения риска в отношении первичной конечной точки проявляла тенденцию к увеличению с течением времени от 12% (95% CI 3-20) в первый год до 19% (95% CI 11-27) после первого года. Аналогичным образом, в отношении ключевой вторичной конечной точки риск снижался от 16% (95% CI 4-26) в первый год до 25% (95% CI 15-34) после первого года (см. фигуру 20, таблицу 17.2b и дополнительные результаты из примера 17).

Таблица 17.2b

Исход	Соотношение рисков (95% CI)	
	В первый год	После первого года
Первичная конечная точка	0,88 (0,80-0,97)	0,81 (0,73-0,89)
Ключевая вторичная конечная точка	0,84 (0,74-0,96)	0,75 (0,66-0,85)
Смерть по причине сердечно-сосудистой патологии	0,96 (0,74-1,25)	1,12 (0,88-1,42)
Инфаркт миокарда	0,80 (0,68-0,94)	0,65 (0,55-0,77)
Госпитализация при нестабильной стенокардии	0,97 (0,77-1,22)	0,99 (0,75-1,30)
Инсульт	0,83 (0,63-1,08)	0,76 (0,60-0,97)
Коронарная реваскуляризация	0,84 (0,74-0,96)	0,72 (0,63-0,82)
Срочная	0,84 (0,71-1,00)	0,63 (0,52-0,75)
Плановая	0,86 (0,72-1,03)	0,81 (0,68-0,97)
Совокупная конечная точка по СТТС	0,87 (0,79-0,97)	0,78 (0,71-0,86)
Смерть от коронарной болезни сердца, МИ, ишемический инсульт или срочная реваскуляризация	0,86 (0,76-0,97)	0,76 (0,68-0,86)
Смерть от коронарной болезни сердца, МИ или инсульт	0,84 (0,73-0,95)	0,73 (0,65-0,83)
Смертельный или несмертельный МИ или инсульт	0,81 (0,70-0,93)	0,67 (0,59-0,77)

Первичная конечная точка состоит из смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации при нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации. Ключевая вторичная конечная точка состоит из смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда или инсульта.

[0365] Наблюдали снижения от 21 до 27% риска МИ, инсульта и коронарной реваскуляризации, но не наблюдали эффекта в отношении госпитализации при нестабильной стенокардии, госпитализации при усугублении сердечной недостаточности или смерти по какой-либо причине (таблица 17.2). Преимущества эволокумаба в отношении риска первичных и ключевых вторичных совокупных конечных точек были в значительной степени сопоставимы в основных подгруппах, в том числе возраст, пол и тип атеросклеротических сосудистых заболеваний (фигура 22).

Они также был одинаковыми для квартилей исходного уровня холестерина LDL, варьируя от пациентов в верхнем квартиле, начинающемся с медианного уровня холестерина LDL 126 мг/дл (IQR 116-143), до пациентов в самом низком квартиле, начинающемся с медианного уровня холестерина LDL 74 мг/дл (IQR 69-77). Преимущество эволокумаба также было сопоставимым по интенсивности статина, независимо от использования эзетимиба, а также при режимах введения дозы 140 мг каждые 2 недели и 420 мг ежемесячно (фигура 22).

Безопасность

[0366] Статистически значимых межгрупповых различий не наблюдали в общей частоте неблагоприятных явлений, серьезных неблагоприятных явлений или неблагоприятных явлений, которые, как считается, связаны с исследуемым лекарственным средством и приводят к прекращению приема исследуемого лекарственного средства (таблица 17.3).

Таблица 17.3

Исход	Эволокумаб (N = 13769)	Плацебо (N = 13756)
Число пациентов с неблагоприятными явлениями (%)		
Любые	10,664 (77,4)	10,664 (77,4)
Тяжелые	3410 (24,8)	3404 (24,7)
Предполагают, что зависит от исследуемого лекарственного средства и приводит к прекращению режима исследования	226 (1,6)	201 (1,5)
Реакция в участке инъекции*	296 (2,1)	219 (1,6)
Аллергическая реакция	420 (3,1)	393 (2,9)
Связанное с мышцами явление	682 (5,0)	656 (4,8)
Рабдомиолиз	8 (0,1)	11 (0,1)
Катаракта	228 (1,7)	242 (1,8)
Рассматриваемый случай нового проявления диабета†	677 (8,1)	644 (7,7)
Нейрокогнитивное явление	217 (1,6)	202 (1,5)
Лабораторные результаты – число пациентов/суммарное число (%)		
Уровень аминотрансферазы в 3 раза превышает верхний предел нормального диапазона	240/13,543 (1,8)	242/13,523 (1,8)

Уровень креатининкиназы в 5 раз превышает верхний предел нормального диапазона	95/13,543 (0,7)	99/13,523 (0,7)

[0367] Аналогичным образом, частота связанных с мышцами явлений, катаракты, нейрокогнитивных неблагоприятных явлений и геморрагического инсульта незначительно различались у двух групп. Реакции в участке инъекции были редкими, но чаще встречались с эволокумабом (2,1% относительно 1,6%). Подавляющее большинство реакций (~ 90% в каждой группе) классифицировали как легкие, и только 0,1% пациентов в каждой группе прекратили прием исследуемого лекарственного средства из-за реакции в участке инъекции. Частота рассматриваемого нового проявления диабета существенно не отличалась у двух групп (HR 1,05, 95% CI 0,94-1,17). Частота аллергических реакций также существенно не отличалась (3,1% относительно 2,9%). В получавшей эволокумаб группе выявляли новые связывающие антитела у 43 пациентов (0,3%), а нейтрализующие - ни у одного.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИЗ ПРИМЕРА 17

[0368] При добавлении к средству терапии, содержащему статин, ингибитор PCSK9 эволокумаб снижал уровень холестерина LDL на 59% от медианы 92-30 мг/дл (от 2,4 до 0,8 ммоль/л). Этот эффект сохранялся в течение 3 лет без признаков ослабления. Данные результаты подтверждают, что, впервые в специальном исследовании сердечно-сосудистых исходов, добавление ингибитора PCSK9 к средству терапии, содержащему статин, значительно снижает риск сердечно-сосудистых явлений, с уменьшением на 15% риска первичной совокупной конечной точки смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации при нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации, а также с уменьшением на 20% риска более тяжелой ключевой вторичной конечной точки смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда или инсульта. Кроме того, не было никаких серьезных проблем с безопасностью с эволокумабом.

[0369] Данные из настоящего примера (FOURIER) дают представление о преимуществе снижения уровня холестерина LDL до беспрецедентно низких уровней (в виде медианных значений). Ранее значительное снижение основных сердечно-

сосудистых явлений наблюдали в испытаниях PROVE-IT TIMI 22 и TNT, при которых в принимающей более интенсивный статин группе уровень холестерина LDL снижался от приблизительно 100 до 70 мг/дл. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504; и LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.) Совсем недавно добавление эзетимиба к средству терапии, содержащему статин, в испытании IMPROVE-IT снизило уровень холестерина LDL от 70 до 54 мг/дл и существенно снизило серьезные сосудистые явления. (Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.) В данном примере (FOURIER) наблюдали последовательное снижение сердечно-сосудистых явлений в диапазоне исходного уровня холестерина LDL. В частности, было отмечено снижение риска ключевой вторичной конечной точки на 17% у пациентов в верхнем квартеле исходного уровня холестерина LDL, у которых эволокумаб снижал медианный уровень холестерина LDL от 126 до 43 мг/дл (аналогично уровню, достигнутому с помощью эзетимиба у пациентов в самом низком квартеле уровней холестерина LDL при вступлении в IMPROVE-IT (Giugliano RP, Cannon C, Blazing M, et al. Baseline LDL-C and clinical outcomes with addition of ezetimibe to statin in 18,144 patients post ACS. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:A4), и снижение риска на 22% у пациентов в самом нижнем квартеле уровня холестерина LDL, у которых эволокумаб снижал медианный уровень холестерина LDL от 73 до 22 мг/дл. Эти наблюдения хорошо согласуются с эффектами эволокумаба в отношении объема коронарной атеросклеротической бляшки из испытания GLAGOV (Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;316:2373-84) и показывают, что продолжительное преимущество для сердечно-сосудистой системы может быть достигнуто даже при снижении уровня холестерина LDL до диапазона 20-25 мг/дл, что значительно ниже текущих целей. (Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease

Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. J Am Coll Cardiol 2016;68:92-125; Landmesser U, John Chapman M, Farnier M, et al. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. Eur Heart J 2016; Sabatine MS. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors: comparing and contrasting guidance across the Atlantic. Eur Heart J 2017.)

[0370] В FOURIER величина снижения риска в ключевой вторичной конечной точке, по-видимому, со временем возрастала с 16% в течение первого года до 25% за 12 месяцев, что свидетельствует о том, что отражение снижения уровня холестерина LDL на клиническое преимущество для сердечно-сосудистой системы требует времени. В целом, количество, необходимое для лечения с целью предупреждения смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда или инсульта, составляло 74 в течение 2 лет или 50 в течение 3 лет.

[0371] В соответствии с предыдущими испытаниями средства терапии с более высокой интенсивностью для снижения уровня холестерина LDL по сравнению с содержащим статин средством терапии средней интенсивности (Cannon CP, Blazing MA, Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2015;372:2387-97; Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376:1670-81) не наблюдали эффекта дополнительного снижения уровня холестерина LDL в отношении смертности по причине сердечно-сосудистой патологии. Использование основанной на фактических данных сердечно-сосудистых фармакотерапевтических средств, которые снижают смертность по причине сердечно-сосудистой патологии, было очень высоким в FOURIER, при этом частота смертности по причине сердечно-сосудистой патологии составляла одну треть от частоты в испытании 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;344:1383-89.) Относительно короткая

продолжительность испытания, возможно, предотвратила появление преимущества в отношении смертности по причине сердечно-сосудистой патологии. Схоже с результатами в SEARCH и IMPROVE-IT, не наблюдали эффекта в отношении госпитализации при нестабильной стенокардии. Появление более чувствительных анализов сердечного тропонина, вероятно, ставит под сомнение сердечную ишемию, в качестве истинной причины госпитализации при симптомах боли в груди без биохимического доказательства повреждения миоцитов. (Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: is it time for a requiem? *Circulation* 2013;127:2452-7.) Наконец, срочная коронарная реваскуляризация, по-видимому, является более модифицируемой, чем плановая реваскуляризация.

[0372] С учетом этих предостережений величина пользы от применения эволокумаба для снижения риска серьезных коронарных явлений, инсульта и срочной коронарной реваскуляризации в значительной степени согласуется с пользой, наблюдаемой со статинами в пересчете на ммоль/л в отношении снижения уровня холестерина LDL (фигура 23). Эти наблюдения согласуются с данными метаанализов данных клинических испытаний различных гиполипидемических вмешательств, показывающих постоянные клинические преимущества на единицу снижения уровня холестерина LDL. (Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1289-97.) Аналогичным образом эти наблюдения подтверждаются данными недавнего исследования с менделевской рандомизацией, в котором варианты в *PCSK9* и в *HMGCR* были связаны с почти идентичным более низким риском сердечно-сосудистых явлений на единицу более низкого уровня холестерина LDL. (Ference BA, Robinson JG, Brook RD, et al. Variation in *PCSK9* and *HMGCR* and Risk of Cardiovascular Disease and Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:2144-53.)

[0373] Достижение этих очень низких уровней холестерина LDL с помощью эволокумаба не привело к каким-либо заметным различиям между двумя группами исследования по частоте неблагоприятных явлений или по прекращению приема исследуемого лекарственного средства. Частота прекращения приема эволокумаба из-

за неблагоприятных явлений, приписываемых исследуемому лекарственному средству, была аналогична плацебо (0,76%/год относительно 0,67%/год) и выгодно отличалась от частот, наблюдаемых для аторвастатина 80 мг/сутки (1,5%/год) и эзетимиба (1,1%/год) (LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35 и Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.) Не наблюдали статистически значимого увеличения нового проявления диабета с эволокумабом, хотя 95% доверительные интервалы не исключают точечные оценки, наблюдаемые со статинами. (Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42; Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2556-64.) Потенциальные опасения по поводу повышенного риска нейрокогнитивных неблагоприятных явлений в этом исследовании не подтвердились. В отличие от недавних данных по боксизумабу (гуманизированному, но не полностью человеческому моноклональному антителу к PCSK9) (Pfizer Discontinues Global Development of Bococizumab, Its Investigational PCSK9 Inhibitor 2017. (доступно со 2 февраля 2017 года на веб-сайте world wide web.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer_discontinues_global_development_of_bococizumab_its_investigational_pcsk9_inhibitor)), связывающие антитела к эволокумабу были редкими, нейтрализующие антитела не выявляли, и общий эффект снижения уровня холестерина LDL сохранялся без ослабления. Кроме того, аналогичные обнадеживающие результаты с эволокумабом наблюдали в течение 4 лет в OSLER-1. (Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, et al. Long-Term LDL-C Lowering Efficacy, Persistence, and Safety of Evolocumab in Chronic Treatment of Hypercholesterolemia: Results up to 4 years from the Open-Label OSLER-1 Extension Study. *JAMA Cardiology* 2017; в печати).

[0374] Одним из факторов этого исследования была сравнительно короткая продолжительность последующего наблюдения по сравнению с другими гиполипидемическими испытаниями, которые в среднем составляли приблизительно 5 лет. (Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association Between Lowering LDL-C and

Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA 2016;316:1289-97). Хотя медиана последующего наблюдения в FOURIER изначально планировалась приблизительно на 4 года, частота явлений, которая была приблизительно на 50% выше, чем предполагали, приводила к более короткой требуемой продолжительности последующего наблюдения для накопления заранее определенного числа явлений. По причине очевидного повышения эффективности с течением времени эта более короткая продолжительность, возможно, ослабила общее пропорциональное уменьшение явлений в FOURIER. Относительно короткая продолжительность испытания может также ограничивать способность выявлять отсроченные неблагоприятные явления. Большинство, но не все пациенты получали содержащее статин средство терапии высокой интенсивности, и применение эзетимиба было нечастым. Тем не менее, преимущество эволокумаба было последовательным независимо от интенсивности содержащего статин средства терапии или использования эзетимиба.

[0375] В заключение, ингибирование PCSK9 с помощью эволокумаба на фоне применения содержащего статин средства терапии, дополнительно снижало уровень холестерина LDL до медианы 30 мг/дл и снижало риск сердечно-сосудистых явлений без каких-либо компенсаций неблагоприятных явлений в течение исследуемого периода времени. Эти данные показывают, что пациенты с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием получают преимущество от снижения уровня холестерина LDL ниже текущих целей.

[0290] Дополнительную информацию, касающуюся данного материала, можно найти, например, в следующих ссылках. Giugliano RP, Sabatine MS. Are PCSK9 Inhibitors the Next Breakthrough in the Cardiovascular Field? J Am Coll Cardiol 2015;65:2638-51; Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. N Engl J Med 2014;370:1809-19; Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. JAMA 2014;311:1870-82; Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized,

controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2531-40; Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2541-8; Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:341-50; Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr., Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006;354:1264-72; Kathiresan S. A PCSK9 missense variant associated with a reduced risk of early-onset myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2299-300; Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1500-9; Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489-99; Sabatine MS, Giugliano RP, Keech A, et al. Rationale and design of the Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk trial. *Am Heart J* 2016;173:94-101; Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129:S1-45; Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504; LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35; Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97; Giugliano RP, Cannon C, Blazing M, et al. Baseline LDL-C and clinical outcomes with addition of ezetimibe to statin in 18,144 patients post ACS. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:A4; Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;316:2373-84; Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of

Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:92-125; Landmesser U, John Chapman M, Farnier M, et al. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2016; Sabatine MS. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors: comparing and contrasting guidance across the Atlantic. *Eur Heart J* 2017; Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;388:2532-61; Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. *JAMA* 1984;251:351-64; Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med* 1987;317:1237-45; Buchwald H, Varco RL, Matts JP, et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *N Engl J Med* 1990;323:946-55; Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81; Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-89; Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: is it time for a requiem? *Circulation* 2013;127:2452-7; Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1289-97; Ference BA, Robinson JG, Brook RD, et al. Variation in PCSK9 and HMGCR and Risk of Cardiovascular Disease and Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:2144-53; Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42; Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2556-64; Pfizer Discontinues Global Development of Bococizumab, Its

Investigational PCSK9 Inhibitor 2017. (доступ к которому осуществлялся 2 февраля 2017 г. на http://worldwide.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer_discontinues_global_development_of_bococizumab_its_investigational_pcsk9_inhibitor); Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, et al. Long-Term LDL-C Lowering Efficacy, Persistence, and Safety of Evolocumab in Chronic Treatment of Hypercholesterolemia: Results up to 4 years from the Open-Label OSLER-1 Extension Study. JAMA Cardiology 2017:в печати.

Пример 17. Дополнительная информация

Дополнительные способы

Интенсивность статина

[0376] Классификация основана на руководстве 2013 г. ACC/AHA по воздействию на уровень холестерина в крови. (Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. Jun 24 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.) В таблице 17.4 представлены иллюстративные диапазоны.

Таблица 17.4

Статин	Интенсивность		
	Высокая	Средняя	Низкая
Аторвастатин	≥ 40 мг	от 10 до < 40 мг	< 10 мг
Росувастатин	≥ 20 мг	от 5 до < 20 мг	< 5 мг
Симвастатин	80 мг	от 20 до < 80 мг	< 20 мг
Правастатин		≥ 40 мг	< 40 мг
Ловастатин		≥ 40 мг	< 40 мг
Флувастатин		80 мг	< 80 мг
Питавастатин		≥ 2 мг	< 2 мг

Суммарные суточные дозы

Конечные точки

[0377] Дополнительные вторичные конечные точки эффективности включали отдельные компоненты ключевой вторичной конечной точки; смерть по какой-либо причине; совокупный показатель для смерти по причине сердечно-сосудистой патологии или госпитализации при сердечной недостаточности; коронарной реваскуляризации и ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки. Кроме того, проверяли совокупную конечную точку совместного проекта исследователей лечения со снижением уровня холестерина основных коронарных явлений (смерть от коронарной болезни сердца или несмертельный инфаркт миокарда), инсульта или коронарной реваскуляризации. (Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. Nov 13 2010;376(9753):1670-1681.)

[0378] Представляющие интерес неблагоприятные явления включали связанные с мышцами, катаракты, участок инъекции, аллергические и нейрокогнитивные. Эти неблагоприятные явления были классифицированы отделом безопасности TIMI в соответствии с терминами MedDRA более низкого уровня. Новое проявление диабета рассматривали централизованно. Центральное лабораторное тестирование предусматривало холестерин LDL и другие параметры липидов (в отношении которых исследователи и субъекты не были осведомлены), тесты функции печени, креатинкиназу, глюкозу натощак, HbA1c и антитела к эволокумабу. Уровень холестерина LDL вычисляли с использованием уравнения Фридевальда, за исключением случаев, если < 40 мг/дл, или если триглицериды составляли > 400 мг/дл, и в этом случае уровень холестерина LDL измеряли препаративным ультрацентрифугированием.

Статистические положения

[0379] Различия между группами в параметрах липидов рассчитывали с использованием линейной модели смешанных эффектов с повторными измерениями, используя все измерения от исходного посещения до конца исследования, и указывали их как полученные методом наименьшего квадрата средние значения. Модель включала сроки для группы лечения, факторы стратификации, запланированное посещение и взаимодействие лечения с запланированным посещением. В тех случаях, когда данных для запуска модели было недостаточно (через 120 недель), вычисляли среднее изменение в процентах с использованием разницы между описательными средними изменениями в получавших эволокумаб и плацебо группах. Изменения в триглицеридах и Lp(a) выражали как медианы и Р-значения из критериев суммы рангов Уилкоксона.

[0380] С точки зрения анализа иерархических конечных точек эффективности, если смерть по причине сердечно-сосудистой патологии существенно снижалась, то смертность по любой причине подлежала анализу при уровне значимости 0,04, а дополнительные вторичные конечные точки при общем уровне значимости 0,01 с применением метода Хохберга. (Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J R Statist Soc B*. 1995;57:289-300.) План статистического анализа доступен с полным текстом данной статьи на NEJM.org.

[0381] За пациентами, которые прекращали прием исследуемого лекарственного средства, продолжали наблюдать тем же образом, что и за приверженными пациентами для исходных явлений. Для пациентов, которые отзывали свое согласие, или в отношении которых была утрачена возможность последующего наблюдения, не выполнялась подстановка для явлений.

[0382] Исследовали остатки Шенфельда для гарантии того, что предположения о пропорциональных рисках не были нарушены при использовании моделирования Кокса.

[0383] Выполняли ландмарк-анализы, при которых пациенты, которые были живы и находились под последующим наблюдением в начале представляющего интерес периода, составили группу риска. Для сравнения данных совместного проекта

исследователей лечения со снижением уровня холестерина (СТТС) различие между группами по уровню холестерина LDL через 48 недель вычисляли в соответствии с подходом СТТС. (Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. Oct 8 2005;366(9493):1267-1278.). Число, необходимое для лечения, чтобы предотвратить один элемент совокупной конечной точки СТТС в течение 5 лет, вычисляли путем получения годовой частоты инцидентов для совокупной конечной точки СТТС в получавшей плацебо группе (5,34%), умножения этой частоты на 5 и применения относительного снижения риска (22%) в конечной точке СТТС после первого года (аналогично подходу СТТС для количественной оценки долгосрочной пользы) (Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. Nov 19 2016;388(10059):2532-2561), что дает абсолютное снижение риска на 5,9%, или число требующих лечения 17.

Критерии включения и исключения

Критерии включения

- 4.1.1 Подписанное информированное согласие.
- 4.1.2 Мужчины или женщины возрастом $\geq$ от 40 до $\leq$ 85 лет при подписании информированного согласия.
- 4.1.3 Клинически выраженное сердечно-сосудистое заболевание в анамнезе, о чем свидетельствует ЛЮБОЕ из следующих:
 - диагноз инфаркта миокарда;
 - диагноз негеморрагического инсульта (ТИА не квалифицируют как инсульт для включения);
 - симптоматическое заболевание периферических артерий (PAD), о чем свидетельствует перемежающаяся хромота с лодыжечно-плечевым индексом (ABI) $< 0,85$, или процедура

реваскуляризации периферических артерий, или ампутация вследствие атеросклеротического заболевания.

Примечание: доля субъектов с МИ или негеморрагическим инсультом в анамнезе > 5 лет до скрининга должна была быть определена спонсором

4.1.4 По меньшей мере 1 основной фактор риска или по меньшей мере 2 незначительных фактора риска, приведенных ниже.

Основные факторы риска (1 обязательно):

- диабет (1 типа или 2 типа);
- возраст ≥ 65 лет при рандомизации (и ≤ 85 лет на момент подписания информированного согласия);
- МИ или негеморрагический инсульт в пределах 6 месяцев скрининга;
- дополнительный диагноз инфаркта миокарда или негеморрагического инсульта, за исключением квалифицирующего МИ или негеморрагического инсульта^a;
- ежедневное курение сигарет в настоящий момент;
- симптоматическое PAD в анамнезе (перемежающаяся хромота с $ABI < 0,85$, или процедура реваскуляризации периферических артерий, или ампутация по причине атеросклеротического заболевания), если соответствует критериям МИ или инсульта в анамнезе.

Незначительные факторы риска (2 обязательно):

- не связанная с МИ коронарная реваскуляризация в анамнезе^a;
- остаточное заболевание коронарной артерии с $\geq 40\%$ стенозом в ≥ 2 крупных сосудах;

- самый последний уровень HDL-C < 40 мг/дл (1,0 ммоль/л) для мужчин и < 50 мг/дл (1,3 ммоль/л) для женщин, измеренный центральной лабораторией перед рандомизацией;
- самый последний уровень hsCRP $> 2,0$ мг/л, измеренный центральной лабораторией перед рандомизацией;
- самый последний уровень LDL-C ≥ 130 мг/дл (3,4 ммоль/л) или отличного от HDL-C ≥ 160 мг/дл (4,1 ммоль/л), измеренный центральной лабораторией перед рандомизацией;
- метаболический синдром^b.

4.1.5 Самый последний уровень LDL-C натошак ≥ 70 мг/дл ($\geq 1,8$ ммоль/л) или отличного от HDL-C ≥ 100 мг/дл ($\geq 2,6$ ммоль/л), измеренный центральной лабораторией в ходе скрининга через ≥ 2 недели стабильной гиполипидемической терапии в соответствии с обсуждением ниже.

4.1.6 Самые последние уровни триглицеридов натошак ≤ 400 мг/дл (4,5 ммоль/л), измеренные центральной лабораторией перед рандомизацией.

^aПримечание: не было ограничения по времени для дополнительной квалификационной истории болезни.

^bОпределение: метаболический синдром для этого протокола определяется как ≥ 3 из следующего (Alberti et al, 2009):

- окружность талии > 102 см (> 40 дюймов) для мужчин и > 88 см (> 35 дюймов) для женщин (азиатские мужчины, включая японцев > 90 см; азиатские женщины, кроме японок > 80 см; японские женщины > 90 см);
- уровень триглицеридов ≥ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л), измеренный центральной лабораторией при финальном скрининге;

- уровень HDL-C < 40 мг/дл (1,0 ммоль/л) для мужчин и < 50 мг/дл (1,3 ммоль/л) для женщин, измеренный центральной лабораторией при финальном скрининге (*примечание: если уровень HDL-C является одним из используемых критериев для постановки диагноза метаболического синдрома, его не использовали как отдельный фактор риска*);
- систолическое давление крови (SBP) $\geq$ 130 мм рт. ст., или диастолическое ВР (DBP) $\geq$ 85 мм рт. ст., или гипертензия, которую лечат лекарственной терапией;
- уровень глюкозы натощак $\geq$ 100 мг/дл ($\geq$ 5,6 ммоль/л), измеренный центральной лабораторией при финальном скрининге.

Критерии исключения

- 4.2.1 Субъект не может быть рандомизирован в пределах 4 недель после его самого последнего МИ или инсульта.
- 4.2.2 NYHA III или IV класса, или последняя известная фракция выброса левого желудочка < 30%.
- 4.2.3 Известный геморрагический инсульт в любой период времени.
- 4.2.4 Неконтролируемая или рецидивная желудочковая тахикардия.
- 4.2.5 Плановое или ожидаемое хирургическое вмешательство на сердце или реваскуляризация в течение 3 месяцев после рандомизации.
- 4.2.6 Неконтролируемая гипертензия, определяемая как систолическое давление крови в положении сидя (SBP) > 180 мм рт. ст. или диастолическое ВР (DBP) > 110 мм рт. ст.
- 4.2.7 Применение лечения с ингибированием транспортного белка холестерина эфиров (СЕТР), мипомерсена или ломитапида в течение 12 месяцев до рандомизации. Терапия фенофибратом должна быть

стабильной в течение по меньшей мере 6 недель до окончательного скрининга в дозе, которая соответствует продолжительности исследования, по мнению исследователя. Терапия другим фибратом (и производными) запрещена.

- 4.2.8 Предварительное применение лечения с ингибитором PCSK9, отличным от эволокумаба, или применение эволокумаба за < 12 недель до финального скрининга липидов.
- 4.2.9 Невылеченный или неадекватно леченный гипертиреоз или гипотиреоз, определяемый тиреостимулирующим гормоном (ТТГ), < нижнего предела нормы (LLN) или в > 1,5 раза выше верхнего предела нормы (ULN), соответственно, и с уровнями свободного тироксина (Т4), которые находятся за пределами нормального диапазона при финальном скрининге.
- 4.2.10 Тяжелая почечная дисфункция, определяемая как предполагаемая скорость клубочковой фильтрации (eGFR) < 20 мл/мин./1,73 м² при финальном скрининге.
- 4.2.11 Активное заболевание печени или печеночная дисфункция, определяемая аспартатаминотрансферазой (AST) или аланинаминотрансферазой (ALT), в > 3 раза превышающей ULN, как определено анализом в центральной лаборатории при финальном скрининге.
- 4.2.12 Реципиент трансплантата любого основного органа (например, легкого, печени, сердца, костного мозга, почки).
- 4.2.13 Личный или семейный анамнез наследственных мышечных нарушений.
- 4.2.14 LDL или плазменный аферез в течение 12 месяцев до рандомизации.
- 4.2.15 Тяжелое сопутствующее отличное от сердечно-сосудистого заболевание, которое, как предполагается, приведет к сокращению продолжительности жизни до менее 3 лет.

- 4.2.16 СК > в 5 раз ULN при финальном скрининге.
- 4.2.17 Известная основная активная инфекция или серьезная гематологическая, почечная, метаболическая, желудочно-кишечная или эндокринная дисфункция по мнению исследователя.
- 4.2.18 Злокачественное новообразование (за исключением немеланомных видов рака кожи, карциномы шейки матки in-situ, карциномы протоков молочной железы in situ или карциномы предстательной железы 1 стадии) в течение последних 10 лет.
- 4.2.19 Субъект получал лекарственные средства системным путем, для которых известны основные взаимодействия со средством фоновой терапии, содержащим статин (см. приложение F), в течение 1 месяца до рандомизации или, вероятно, потребует такого лечения в течение периода исследования.
- 4.2.20 Включенный на данный момент в другое исследование устройства или лекарственного средства, или в пределах менее 30 дней после окончания другого исследования(-ий) устройства или лекарственного средства, или получающий другое исследуемое средство(-а).
- 4.2.21 Субъект-женщина, которая (1) не использовала приемлемый способ(-ы) контроля рождаемости в течение по меньшей мере 1 месяца до скрининга или (2) не желает использовать такой способ во время лечения с использованием IP и в течение дополнительных 15 недель после окончания лечения IP, если субъект не стерилизован или не находится в постменопаузе;
- менопауза определяется как 12 месяцев спонтанной и непрерывной аменореи у женщины ≥ 55 лет или 12 месяцев спонтанной и непрерывной аменореи с уровнем фолликулостимулирующего гормона (FSH) > 40 МЕ/л (или согласно определению «постменопаузального диапазона» для

привлеченной лаборатории) у женщины <55 лет, если субъект не перенес двустороннюю овариэктомию;

- приемлемые способы предупреждения беременности включают отсутствие полового акта, противозачаточные таблетки, инъекции, имплантаты или пластыри, внутриматочные устройства (IUD), перевязку/окклюзию маточных труб, сексуальную активность с партнером-мужчиной, у которого была вазэктомия, презерватив или окклюзионный колпачок (диафрагма или цервикальные/влагалищные колпачки), используемый со спермицидом.

- 4.2.22 Субъект является беременной или кормит грудью, или планирует забеременеть **или** кормить грудью во время лечения с помощью IP и/или в течение 15 недель после окончания лечения с помощью IP.
- 4.2.23 Известная чувствительность к любому из активных веществ или их вспомогательных средств, которые подлежат введению во время введения дозы.
- 4.2.24 Субъект, вероятно, не сможет пройти все необходимые по протоколу визиты или процедуры исследования, насколько известно субъекту и исследователю.
- 4.2.25 Анамнез или доказательство любого другого клинически значимого нарушения, состояния или заболевания, отличных от указанных выше, которые, по мнению исследователя или врача Amgen, если проконсультироваться, могут поставить под угрозу способность субъекта дать письменное информированное согласие, представлять риск для безопасности субъекта или мешать оценке, процедурам или завершению исследования.

Определения конечных точек**A. I. СМЕРТЬ****A. Определение смерти по причине сердечно-сосудистой патологии**

[0384] Смерть по причине сердечно-сосудистой патологии включает смерть в результате острого инфаркта миокарда (МИ), внезапную сердечную смерть, смерть из-за сердечной недостаточности (HF), смерть из-за инсульта, смерть из-за сердечно-сосудистых (CV) процедур, смерть из-за CV кровоизлияния и смерть по другим CV причинам.

[0385] Смерть из-за острого инфаркта миокарда относится к смерти по любому сердечно-сосудистому механизму (например, аритмия, внезапная смерть, сердечная недостаточность, инсульт, легочный эмбол, болезнь периферических артерий) ≤ 30 суток (30-суточное пороговое значение является произвольным) после МИ, связанному с непосредственными последствиями МИ, такими как прогрессирующая сердечная недостаточность или трудно поддающаяся лечению аритмия. Это могут быть оцениваемые механизмы смерти по причине сердечно-сосудистой патологии в течение этого периода времени, но для простоты, если смерть по причине сердечно-сосудистой патологии происходит ≤ 30 суток после инфаркта миокарда, она считается смертью от инфаркта миокарда.

[0386] Острый МИ должен быть по возможности подтвержден диагностическими критериями, обозначенными для острого МИ (см. определение инфаркта миокарда) или результатами вскрытия, показывающими недавний МИ или коронарный тромбоз.

[0387] Смерть в результате процедуры для лечения МИ (чрескожного коронарного вмешательства (PCI), хирургического вмешательства по шунтированию коронарной артерии [CABG]) или для лечения осложнения, вызванного МИ, также должна рассматриваться как смерть от острого МИ.

[0388] Смерть в результате плановой коронарной процедуры для лечения ишемии миокарда (т. е. хронической стабильной стенокардии) или смерть в результате МИ, который является прямым следствием CV исследования/процедуры/операции, должна рассматриваться как смерть вследствие процедуры CV.

[0389] **Внезапная сердечная смерть** относится к смерти, которая происходит неожиданно, не следует из острого МІ и включает следующие смерти:

- a. смерть, наблюдаемая и наступающая без новых или ухудшающихся симптомов;
- b. смерть, засвидетельствованная в течение 60 минут после появления новых или ухудшающихся сердечных симптомов, если симптомы не предполагают острый МІ;
- c. смерть, засвидетельствованная и приписанная идентифицированной аритмии (например, зафиксированная на электрокардиографической [ECG] записи, засвидетельствованная на мониторе или незасвидетельствованная, но обнаруженная при просмотре имплантируемого кардиовертердефибриллятора);
- d. смерть после безуспешной реанимации от остановки сердца;
- e. смерть после успешной реанимации от остановки сердца и без выявления конкретной сердечной или несердечной этиологии;
- f. незасвидетельствованная смерть у субъекта, которого видели живым и клинически стабильным ≤ 24 часов до того, как его нашли мертвым без каких-либо доказательств, подтверждающих конкретную отличную от сердечно-сосудистой причину смерти (должна быть предоставлена информация относительно клинического статуса пациента до смерти, если таковая имеется).

Общие положения

[0390] Если в дополнительной информации не указана альтернативная конкретная причина смерти (например, смерть от других сердечно-сосудистых причин), если пациента видели живым ≤ 24 часов до того, как его нашли мертвым, следует регистрировать внезапную сердечную смерть. Для пациентов, которые не наблюдались живыми в течение 24 часов до смерти, должна быть указана неопределенная причина смерти (например, субъект, найденный мертвым в постели, но которого семья не видела в течение нескольких дней).

1. **Смерть из-за сердечной недостаточности** относится к смерти в связи с клиническим ухудшением

[0391] симптомов и/или признаков сердечной недостаточности независимо от HF этиологии (см. определение явления сердечной недостаточности). Смертность из-за сердечной недостаточности может иметь различную этиологию, в том числе единичные или рецидивные инфаркты миокарда, ишемическую или неишемическую кардиомиопатию, гипертонию или клапанный порок.

[0392] **Смерть из-за инсульта** относится к смерти после инсульта, которая является либо прямым следствием инсульта, либо осложнением инсульта. Острый инсульт должен быть подтвержден в максимально возможной степени с помощью диагностических критериев, изложенных для инсульта (см. определение транзиторной ишемической атаки и инсульта).

[0393] **Смерть из-за сердечно-сосудистых процедур** относится к смерти, вызванной непосредственными осложнениями сердечной процедуры.

[0394] **Смерть из-за сердечно-сосудистого кровоизлияния** относится к смерти, связанной с кровоизлиянием, таким как неинсультное внутричерепное кровоизлияние (см. определение транзиторной ишемической атаки и инсульта), непроцедурный или нетравматический разрыв сосудов (например, аневризмы аорты) или кровоизлияние, вызывающее тампонаду сердца.

[0395] **Смерть от других сердечно-сосудистых причин** относится к вызванной CV патологией смерти, не включенной в вышеуказанные категории, но с определенной известной причиной (например, легочная эмболия или болезнь периферических артерий).

В. Определение смерти не по причине сердечно-сосудистой патологии

[0396] **Смерть не по причине сердечно-сосудистой патологии** определяют как любую смерть с определенной причиной, которая, как считается, не является сердечно-сосудистой по своей природе, как указано в определении смерти по причине сердечно-сосудистой патологии. Подробные рекомендации по классификации не являющихся CV причин смерти выходят за рамки данного документа. Требуемый уровень детализации и оптимальная классификация будут зависеть от характера

исследуемой популяции и ожидаемого количества и типа смертей не по причине CV патологии. Любая конкретная ожидаемая проблема безопасности должна быть включена в качестве отдельной причины смерти. Ниже приведен предполагаемый перечень причин смерти не по причине CV патологии:

- легочная,
- почечная,
- желудочно-кишечная,
- гепатобилиарная,
- панкреатическая,
- инфекция (в том числе сепсис),
- воспалительная (например, синдром системной воспалительной реакции [SIRS]/иммунная (в том числе аутоиммунная),
- кровоизлияние, которое не является ни сердечно-сосудистым кровотечением, ни инсультом (см. определение смерти по причине сердечно-сосудистой патологии и определение транзиторной ишемической атаки и инсульта),
- не являющаяся CV процедура или хирургическое вмешательство,
- травма,
- суицид,
- реакция на нерецептурное лекарственное средство или передозировка,
- реакция на рецептурное лекарственное средство или передозировка,
- неврологическая (не являющаяся сердечно-сосудистой),
- злокачественное новообразование,
- другая, не являющаяся CV, в этом случае указывается.

С. Определение неопределенной причины смерти

[0397] Неопределенная причина смерти относится к смерти, не относящейся ни к одной из вышеуказанных категорий смерти по причине CV патологии или к не являющейся CV причине. Невозможность классифицировать причину смерти может быть связана с отсутствием информации (например, единственная доступная информация - "пациент умер") или из-за недостатка вспомогательной информации или

сведений для указания причины смерти. В целом, большинство смертей должны быть классифицированы как по причине CV патологии или не являющейся CV причине.

C. II. СЕРДЕЧНЫЕ ИШЕМИЧЕСКИЕ ЯВЛЕНИЯ ПРИ ОСТРЫХ КРОНАРНЫХ СИНДРОМАХ

A. Определение инфаркта миокарда

1. Общие положения

[0398] Термин инфаркт миокарда (МИ) следует использовать, когда есть признак некроза миокарда в клинических условиях, согласующийся с ишемией миокарда.

[0399] В целом, диагноз МИ требует комбинации

- признака некроза миокарда (либо изменений сердечных биомаркеров, либо посмертных патологических результатов) и
- подтверждающей информации, полученной из клинической картины, электрокардиографических изменений или результатов визуализации миокарда или коронарной артерии.

[0400] Необходимо учитывать совокупность клинической, электрокардиографической информации и информации о сердечных биомаркерах, чтобы определить, произошел ли МИ или нет. В частности, сроки и тенденции в сердечных биомаркерах и электрокардиографической информации требуют тщательного анализа. При вынесении решения по поводу МИ следует также учитывать клинические условия, в которых происходит явление. МИ может быть рассмотрено для явления, которое имеет характеристики МИ, но не соответствует строгому определению, поскольку биомаркер или электрокардиографические результаты недоступны.

2. Критерии для инфаркта миокарда

a. Клиническое проявление

[0401] Клиническое проявление должно соответствовать диагнозу ишемии и инфаркта миокарда. Другие результаты, которые могут подтвердить диагноз МИ, должны быть приняты во внимание, поскольку ряд состояний связан с повышением сердечных биомаркеров (например, травма, хирургическое вмешательство, стимуляция,

абляция, сердечная недостаточность, гипертрофическая кардиомиопатия, легочная эмболия, тяжелая легочная гипертензия, инсульт или субарахноидальное кровоизлияние, инфильтративные и воспалительные нарушения сердечной мышцы, лекарственная токсичность, ожоги, критические заболевания, экстремальные нагрузки и хронические заболевания почек). Вспомогательная информация также может быть получена из миокардиальной визуализации и коронарной визуализации. Совокупность данных может помочь дифференцировать острый МІ от фонового процесса заболевания.

b. Повышения уровня биомаркеров

[0402] Что касается сердечных биомаркеров, лаборатории сообщали верхний референтный предел (URL). Если 99-й процентиль верхнего референтного предела (URL) из соответствующей лаборатории, выполняющей анализ, недоступен, то использовали URL для некроза миокарда из лаборатории. Если 99-й процентиль URL или URL для некроза миокарда был недоступен, в качестве URL использовали пороговое значение констатации МІ для конкретной лаборатории. Лаборатории также сообщили как о 99-м процентиле верхнего референтного предела, так и о пороговом значении констатации МІ. Референтные пределы из лаборатории, выполняющей анализ, являются предпочтительными по сравнению с указанными производителем референтными пределами в инструкциях по применению для анализа. В целом, тропонины являются предпочтительными. СК-МВ следует использовать, если тропонины недоступны, а общий СК можно использовать в отсутствие СК-МВ и тропонина.

[0403] Во многих исследованиях, особенно в тех, в которых пациенты поступают в больницы, не являющиеся центрами-участниками, в состоянии острого заболевания, нецелесообразно оговаривать использование одного биомаркера или анализа, и локально доступные результаты должны использоваться в качестве основы для оценки. Однако, если это возможно, использование одного и того же анализа сердечных биомаркеров и предпочтительно центральной лаборатории для всех измерений снижает вариабельность между анализами.

[0404] Поскольку прогностическая значимость различных типов инфарктов миокарда (например, перипроцедурального инфаркта миокарда по сравнению со спонтанным инфарктом миокарда) может быть различной, должны были быть рассмотрены оцениваемые исходы для этих подгрупп пациентов отдельно.

с. Изменения электрокардиограммы (ECG)

[0405] Электрокардиографические изменения могут быть использованы для поддержки или подтверждения МІ. Подтверждающими доказательствами могут быть ишемические изменения, а подтверждающей информацией могут быть новые Q-зубцы.

- **ECG-проявления острой миокардиальной ишемии (при отсутствии гипертрофии левого желудочка (LVH) и блокада левой ножки пучка (LBBB)).**

- Повышение ST

[0406] Новое повышение ST в точке J в двух смежных отведениях с точками деления: $\geq 0,1$ мВ во всех отведениях, кроме отведений V2-V3, где применяются следующие точки деления: $\geq 0,2$ мВ у мужчин ≥ 40 лет ($\geq 0,25$ мВ у мужчин < 40 лет) или $\geq 0,15$ мВ у женщин.

- Депрессия ST и изменения T-зубцов

[0407] Новая горизонтальная или нисходящая депрессия ST $\geq 0,05$ мВ в двух смежных отведениях и/или новая инверсия T $\geq 0,1$ мВ в двух смежных отведениях с выраженным R-зубцом или отношением R/S > 1 .

[0408] Представленные выше критерии ECG иллюстрируют паттерны, согласующиеся с ишемией миокарда. У пациентов с аномальными биомаркерами общепризнанно, что меньшие аномалии ECG могут представлять собой ишемический ответ и могут быть приняты в категорию аномальных результатов ECG.

Критерии патологического Q-зубца

- Любой Q-зубец в отведениях V2-V3 $\geq 0,02$ секунды или QS комплекс в отведениях V2 и V3.

- Q-зубец $\geq 0,03$ секунды и $\geq 0,1$ мВ глубина или QS комплекс в отведениях I, II, aVL, aVF или V4-V6 в любых двух отведениях непрерывной группировки отведений (I, aVL; V1-V6; II, III и aVF)^a.

^a Те же критерии используют для дополнительных отведений V7-V9 и для группировки отведений фронтальной плоскости Кабрера.

- **Изменения ЭКГ, связанные с предшествующим инфарктом миокарда**

- Патологические Q-зубцы, как определено выше.
- R-зубец $\geq 0,04$ секунды в V1-V2 и $R/S \geq 1$ с согласующимся положительным T-зубцом в отсутствие дефекта проводимости.

- **Критерии для предшествующего инфаркта миокарда**

Любой из следующих критериев соответствует диагнозу предшествующего МІ:

- патологические Q-зубцы с симптомами или без них при отсутствии отличных от ишемических причин
- визуальное доказательство области утраты жизнеспособного миокарда, который истончен и не сокращается при отсутствии отличных от ишемических причин
- патологические признаки предшествующего инфаркта миокарда

d. МІ с подъемом сегмента ST по сравнению с МІ без подъема сегмента ST

[0409] Все явления, отвечающие критериям МІ*, также классифицировали как МІ с подъемом сегмента ST (STEMI), МІ без подъема сегмента ST (NSTEMI) или как неизвестные.

- **STEMI.** Чтобы быть классифицированным как STEMI, явление должно соответствовать всем вышеперечисленным критериям инфаркта миокарда и одному из четырех критериев, приведенных ниже.
 - Новый подъем сегмента ST в точке J в ≥ 2 смежных отведениях, определяемый как: $\geq 0,2$ мВ у мужчин ($> 0,25$ мВ у мужчин < 40 лет) или $\geq 0,15$ мВ у женщин в отведениях V2-V3 и/или $\geq 0,1$ мВ в других отведениях. Субъекты должны иметь интерпретируемую ECG (т. е. без доказательства гипертрофии левого желудочка или ранее существовавшей блокады левой ножки пучка), *или*
 - Новая блокада левой ножки пучка.
- **NSTEMI.** Чтобы быть классифицированным как NSTEMI, явление должно соответствовать всем вышеперечисленным критериям инфаркта миокарда и не соответствовать критериям для классификации в качестве STEMI. Чтобы быть классифицированным как NSTEMI, должна иметься соответствующая интерпретируемая документация ECG, связанная с явлением.
- **Неизвестные.** Явления, которые соответствовали критериям, указанным выше для MI, но не соответствовали критериям для STEMI или NSTEMI. Все случаи, когда документация ECG об остром явлении отсутствует, неадекватна или не поддается интерпретации, классифицировали как неизвестные.

е. Критерии универсальной классификации инфаркта миокарда

Тип 1. Спонтанный инфаркт миокарда

[0410] Спонтанный инфаркт миокарда, связанный с разрывом атеросклеротической бляшки, изъязвлением, трещиноватостью, эрозией или диссекцией с образованным в результате внутрисосудистым тромбом в одной или нескольких коронарных артериях, что приводит к уменьшению миокардиального

кровотока или эмболии дистальных тромбоцитов с последующим некрозом миоцитов. Пациент, возможно, имел основную тяжелую CAD, но иногда CAD была не обструктивной или отсутствовала.

Тип 2. Инфаркт миокарда, вторичный по отношению к ишемическому дисбалансу

[0411] В случаях повреждения миокарда с некрозом, когда состояние, отличное от CAD, способствует дисбалансу между подачей и/или потребностью кислорода в миокарде, например, коронарная эндотелиальная дисфункция, спазм коронарной артерии, коронарная эмболия,

тахи-/брадиаритмии, анемия, дыхательная недостаточность, гипотензия и гипертензия с LVH или без нее.

Тип 3. Инфаркт миокарда, приводящий к смерти, когда значения биомаркера недоступны

[0412] Сердечная смерть с симптомами, предполагающими ишемию миокарда, и предполагаемыми новыми ишемическими изменениями ECG или новым LBBB, но смерть происходит до того, как могут быть получены образцы крови, до того, как сердечные биомаркеры могут повыситься, или в редких случаях сердечные биомаркеры не были собраны.

Тип 4а. Инфаркт миокарда, связанный с чрескожным коронарным вмешательством (PCI)

[0413] Инфаркт миокарда, связанный с PCI, произвольно определяется повышением значений $cTn > 5 \times 99$ -й процентиль URL у пациентов с нормальными исходными значениями (≤ 99 -го процентиля URL) или с повышением значений $cTn \geq 20\%$, если исходные значения повышены и стабильны или падают. Кроме того, требуются либо (i) симптомы, указывающие на ишемию миокарда, либо (ii) новые ишемические изменения ECG или новые LBBB, либо (iii) ангиографическая потеря проходимости основной коронарной артерии или боковой ветви, или постоянный медленный ток, или отсутствие тока, или эмболизация, либо (iv) визуальная

демонстрация новой потери жизнеспособного миокарда или новой аномалии регионарного движения стенки.

Тип 4b. Инфаркт миокарда, связанный с тромбозом стента

[0414] Инфаркт миокарда, связанный с тромбозом стента, выявляют с помощью коронарной ангиографии или аутопсии в условиях ишемии миокарда и с повышением и/или снижением значений сердечных биомаркеров с по меньшей мере одним значением выше 99-го перцентиля URL.

Тип 4с. Инфаркт миокарда, связанный с рестенозом

[0415] Рестеноз определяют как $\geq 50\%$ стеноза при коронарной ангиографии или сложного поражения, связанного с повышением и/или снижением значений сTn > 99 -го перцентиля URL и отсутствием другой значительной обструктивной CAD большей степени тяжести, после (i) первоначально успешного размещения стента или (ii) дилатации стеноза коронарной артерии с помощью баллонной ангиопластики ($< 50\%$).

Тип 5. Инфаркт миокарда, связанный с шунтированием коронарной артерии (CABG)

[0416] Инфаркт миокарда, связанный с CABG, произвольно определяют повышением значений сердечного биомаркера $> 10 \times 99$ -го перцентиля URL у пациентов с нормальными исходными значениями сTn (≤ 99 -го перцентиля URL). Кроме того, либо (i) новые патологические Q-зубцы или новые LBBB, либо (ii) ангиографически подтвержденный новый трансплантат или новая окклюзия нативной коронарной артерии, либо (iii) визуальное доказательство новой потери жизнеспособного миокарда или новой аномалии регионарного движения стенки.

Примечание: как отмечено в критерии 2b, хотя в терминологии указывается тропонин, СКМВ можно использовать с аналогичными точками разделения.

D. ПВ. Коронарная реваскуляризация

[0417] 1. **Чрескожное коронарное вмешательство (PCI)**. Размещение проволочного проводника, баллона или другого устройства для ангиопластики (например, стента, катетера для атерэктомии, устройства для доставки брахитерапии

или катетера для тромбэктомии) в нативной коронарной артерии или шунте для коронарной артерии с целью механической коронарной реваскуляризации. При оценке тяжести коронарного поражения с использованием внутрисосудистого ультразвука CFR или FFR введение проволочного проводника НЕ рассматривалось как PCI.

[0418] а. Плановая. Процедура может быть выполнена амбулаторно или во время последующей госпитализации без значительного риска инфаркта миокарда (МИ) или смерти. Для стабильных стационарных пациентов процедура выполняется во время этой госпитализации для удобства и простоты планирования, а **НЕ** потому, что клиническая ситуация пациента требует процедуры до выписки.

[0419] б. Срочная. Процедуру следует проводить в стационаре и до выписки из-за существенных опасений существования риска ишемии миокарда, МИ и/или смерти. Пациенты, которые находятся на амбулаторном этапе или в отделении неотложной помощи в момент, когда необходима катетеризация сердца, требуют госпитализации на основании их клинического проявления.

[0420] в. Неотложная. Процедура должна быть выполнена как можно скорее из-за существенных опасений, что продолжающаяся ишемия миокарда и/или МИ могут привести к смерти. "Как можно скорее" относится к пациенту, у которого достаточно острое состояние, чтобы можно было отменить запланированный случай, чтобы немедленно выполнить эту процедуру в следующей доступной комнате в рабочее время, или можно было бы активировать дежурную команду, если это происходит в нерабочее время.

[0421] д. Спасение. Процедура является последним средством. Пациент испытывает кардиогенный шок, когда начинается PCI (т. е. период времени, в который первый проволочный проводник или внутрикоронарное устройство вводят в коронарную артерию или шунт-трансплантат с целью механической реваскуляризации), **ИЛИ** в течение последних десяти минут до начала случая или во время диагностической части случая пациент также получил компрессию грудной клетки или получил неожиданную поддержку кровообращения (например, внутриаортальный баллонный насос, экстракорпоральную механическую оксигенацию или поддержку сердечно-легочной системы).

С. Определение госпитализации при нестабильной стенокардии

[0422] Нестабильная стенокардия, требующая госпитализации, определяется как

1. Ишемический дискомфорт (стенокардия или симптомы, которые считаются эквивалентными) ≥ 10 минут в
 - состоянии покоя или
 - в ускоряющемся режиме с частыми эпизодами, связанными с прогрессирующим снижением способности к физической нагрузке.

И

2. Проведение внеплановой госпитализации в течение 24 часов с момента появления самых последних симптомов. Госпитализация представляет собой поступление в стационарное отделение или посещение отделения неотложной помощи, которое приводит к пребыванию в течение по меньшей мере 24 часов (или к изменению календарной даты, если период времени госпитализации или период времени выписки отсутствуют).

И

3. По меньшей мере одно из следующих:
 - а) Новые или ухудшающиеся изменения ST или T-зубца на ECG в покое (при отсутствии искажающих факторов, таких как LBBB или LVH).
 - Временное повышение ST (продолжительность < 20 минут).
Новое повышение ST в точке J в двух смежных отведениях с точками разделения: $\geq 0,1$ мВ во всех отведениях, кроме отведений V2-V3, где применяются следующие точки разделения: $\geq 0,2$ мВ у мужчин ≥ 40 лет ($> 0,25$ мВ у мужчин < 40 лет) или $\geq 0,15$ мВ у женщин.

- Депрессия ST и изменения T-зубцов.

Новая горизонтальная или нисходящая депрессия $ST \geq 0,05$ мВ в двух смежных отведениях и/или новая инверсия T $\geq 0,3$ мВ в двух смежных отведениях с выраженным R-зубцом или отношением $R/S > 1$.

- b) Однозначное доказательство индуцируемой ишемии миокарда, продемонстрированное с помощью
- раннего положительного теста на физическую нагрузку, определяемого как повышение ST или депрессия $ST \geq 2$ мм до 5 МЕТ,

ИЛИ

- стресс-эхокардиографии (обратимая аномалия движения стенки),
ИЛИ
- миокардиальной сцинтиграфии (обратимый дефект перфузии),
ИЛИ
- MRI (дефицит перфузии миокарда при фармакологическом стрессе),

и считается ответственным за симптомы/признаки ишемии миокарда.

- c) Ангиографическое доказательство нового или более тяжелого на $\geq 70\%$ поражения и/или тромба в эпикардиальной коронарной артерии, которое, как считается, является причиной симптомов/признаков ишемии миокарда.
- d) Необходимость процедуры коронарной реваскуляризации (PCI или CABG) для предполагаемого поражения(-ий), вызвавшего острое состояние. Этот критерий будет выполнен, если реваскуляризация была предпринята во время внеплановой госпитализации или после перевода в другое учреждение без выписки домой.

И

4. Отрицательные сердечные биомаркеры и отсутствие доказательства острого МІ

Общие положения

[0423] (1) Увеличение фармакотерапии при ишемии, например, внутривенное введение нитратов или увеличение дозировок β -адреноблокаторов, следует считать поддерживающим, но не диагностика нестабильной стенокардии. Однако типичное представление и поступление в больницу с увеличением фармакотерапии без каких-либо дополнительных результатов, перечисленных в категории 3, будет недостаточным для обоснования классификации как госпитализации при нестабильной стенокардии.

[0424] (2) Если субъекты поступают с подозрением на нестабильную стенокардию, и последующее тестирование выявляет несердечную или неишемическую этиологию, это явление не должно регистрироваться как госпитализация при нестабильной стенокардии. Потенциальные ишемические явления, отвечающие критериям инфаркта миокарда, не должны рассматриваться как нестабильная стенокардия.

[0425] (3) Запланированную госпитализацию или повторную госпитализацию для проведения плановой реваскуляризации у пациентов, которые не соответствуют критериям нестабильной стенокардии, не следует рассматривать как госпитализацию при нестабильной стенокардии. Например,

- госпитализация пациента со стабильной стенокардией напряжения при коронарной ангиографии и PCI, вызванная положительным амбулаторным стресс-тестом, не должна рассматриваться как госпитализация при нестабильной стенокардии.
- Повторная госпитализация пациента, отвечающего критериям нестабильной стенокардии, который был стабилизирован, выписан и

впоследствии повторно принят для реваскуляризации, не представляет собой вторую госпитализацию при нестабильной стенокардии.

- (4) Пациент, который подвергается плановой катетеризации, если обнаруживается случайное заболевание коронарной артерии и который впоследствии подвергается коронарной реваскуляризации, не будет рассматриваться как отвечающий критерию госпитализации при конечной точке нестабильной стенокардии.

Е. III. СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

[0426] Явление сердечной недостаточности включает госпитализацию при сердечной недостаточности и может включать срочные амбулаторные посещения. Госпитализации при HF должны быть разграничены от срочных посещений. Если срочные посещения включены в конечную точку явлений HF, то число срочных посещений должно быть явно указано отдельно от госпитализаций. Госпитализация при сердечной недостаточности определяется как явление, которое соответствует ВСЕМ из следующих критериев.

1. Пациент госпитализирован с первичным диагнозом HF.
2. Продолжительность пребывания пациента в стационаре составляет по меньшей мере 24 часа (или изменение календарной даты, если сроки госпитализации и выписки недоступны).
3. Пациент демонстрирует документированные новые или ухудшающиеся симптомы из-за HF при представлении, в том числе по меньшей мере ОДИН из следующих:
 - a) одышка (одышка при физической нагрузке, одышка в состоянии покоя, ортопноэ, пароксизмальная ночная одышка);
 - b) сниженная переносимость физической нагрузки;
 - c) усталость;
 - d) другие симптомы ухудшения перфузии конечного органа или объемной перегрузки.

4. Пациент имеет объективное доказательство новой или ухудшающейся HF, заключающееся **в по меньшей мере ДВУХ** результатах физического обследования а) **OR** в одном результате физического обследования и **в по меньшей мере ОДНОМ** лабораторном критерии б), включающем

а) результаты физического осмотра, которые считаются следствием сердечной недостаточности, в том числе новое появление или ухудшение следующего:

- 1) периферического отека;
- 2) усиления вздутия живота или асцита (при отсутствии первичного заболевания печени);
- 3) легочных хрипов/влажных хрипов/хрустящих хрипов;
- 4) повышенных яремного венозного давления и/или печеночно-яремного рефлюкса;
- 5) S₃-галопа;
- 6) клинически значимого или быстрого увеличения веса, как считается, связанного с задержкой жидкости;

б) Лабораторные доказательства новой или ухудшающейся HF, если они получены в течение 24 часов после представления, включающие

- 1) повышенные концентрации натрийуретического пептида В-типа (BNP)/N-терминального про-BNP (NT-proBNP) в соответствии с декомпенсацией сердечной недостаточности (например, BNP > 500 пг/мл или NT-proBNP > 2000 пг/мл).
У пациентов с хронически повышенными натрийуретическими пептидами должно быть отмечено значительное увеличение выше исходного уровня;
- 2) рентгенологическое подтверждение легочной гиперемии;

- 3) неинвазивные или инвазивные диагностические доказательства клинически значимого повышенного давления наполнения желудочка слева или справа или низкого сердечного выброса. Например, эхокардиографические критерии могут включать в себя $E/e' > 15$ или D-доминантный паттерн легочного венозного притока, полнокровную нижнюю полую вену с минимальным коллапсом при вдохе;

ИЛИ

- 4) инвазивное диагностическое доказательство с катетеризацией правых отделов сердца, показывающее давление заклинивания в легочных капиллярах (давление окклюзии легочной артерии) ≥ 18 мм рт. ст., центральное венозное давление ≥ 12 мм рт. ст. или сердечный индекс $< 2,2$ л/мин./м²;

5. Пациент обеспечивается инициацией или усилением лечения, в особенности в отношении HF, включающими по меньшей мере ОДНО из следующих:

- а) усиление терапии диуретиками для перорального введения;
- б) терапия внутривенными диуретиками, инотропом или вазодилататорами;
- с) механическое или хирургическое вмешательство, в том числе
 - 1) механическая поддержка кровообращения (например, внутриаортальный баллонный насос, устройство для поддержки работы желудочков);
 - 2) механическое удаление жидкости (например, ультрафильтрация, гемофильтрация, диализ).

Срочный визит при сердечной недостаточности определяют как явление, которое соответствует всем следующим условиям.

- 1) Пациент имеет срочное, внеплановое посещение кабинета/центра или отделения неотложной помощи для первичного диагноза HF, но не соответствует критериям для госпитализации при HF.
- 2) Все признаки и симптомы для госпитализации при симптомах HF (т. е. 3), 4) результаты физического обследования и 5) лабораторные доказательства новой или ухудшающейся HF, как указано выше), должны соответствовать.
- 3) Пациент обеспечивается инициацией или усилением лечения, в особенности в отношении HF, как подробно описано в вышеприведенном разделе, за исключением терапии диуретиками для перорального введения, которой будет недостаточно.

F. IV. ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

A. Определение транзиторной ишемической атаки и инсульта

[0427] Различие между транзиторной ишемической атакой и ишемическим инсультом заключается в наличии инфаркта. Персистенция симптомов является приемлемым показателем острого инфаркта.

Транзиторная ишемическая атака

[0428] Транзиторная ишемическая атака (TIA) определяется как транзиторный эпизод очаговой неврологической

[0429] дисфункции, вызванной ишемией головного мозга, спинного мозга или сетчатки, *без* острого инфаркта.

[0430] **Инсульт** определяется как острый эпизод очаговой или общей неврологической дисфункции, вызванной повреждением сосудов головного мозга, спинного мозга или сетчатки в результате кровоизлияния или инфаркта.

Классификация

1. Ишемический инсульт

[0431] Ишемический инсульт определяют как острый эпизод очаговой дисфункции головного мозга, спинного мозга или сетчатки, вызванной инфарктом ткани центральной нервной системы.

[0432] Кровоизлияние может быть следствием ишемического инсульта. В этой ситуации инсульт представляет собой ишемический инсульт с геморрагической трансформацией, а не геморрагический инсульт.

2. Геморрагический инсульт

[0433] Геморрагический инсульт определяется как острый эпизод очаговой или общей церебральной или спинальной дисфункции, вызванной интрапаренхиматозным, интравентрикулярным или субарахноидальным кровоизлиянием.

3. Неопределенный инсульт

[0434] Неопределенный инсульт определяется как острый эпизод очаговой или общей неврологической дисфункции, вызванной предполагаемым повреждением сосудов головного мозга, спинного мозга или сетчатки в результате кровоизлияния или инфаркта, но с недостаточной информацией, чтобы классифицировать его как 1 или 2.

[0435] Ограниченность дееспособности следует оценивать с помощью надежной и валидированной шкалы во всех случаях, как правило, при каждом посещении и через 90 дней после явления. Например, измененная шкала Ранкина может использоваться для удовлетворения этого требования, как указано в таблице 17.5.

Таблица 17.5

Шкала	Ограниченность дееспособности
0	Отсутствие симптомов
1	Отсутствие значительного ограничения дееспособности, несмотря на симптомы; в состоянии выполнять всю обычную работу и действия
2	Незначительное ограничение дееспособности; не в состоянии выполнять все предыдущие действия, но может заботиться о себе самостоятельно без посторонней помощи
3	Умеренное ограничение дееспособности; требуется некоторая помощь, но может ходить без посторонней помощи
4	Ограничение дееспособности средней тяжести; не может ходить без посторонней помощи и не может заботиться о потребностях своего организма без посторонней помощи

5	Ограничение дееспособности тяжелой степени; прикованный к постели, страдающий недержанием и требующий постоянного ухода и внимания
6	Смерть
7	Невозможно определить

Общие положения

[0436] Доказательства повреждения сосудов центральной нервной системы без признанной неврологической дисфункции, включающие микрокровоизлияние, бессимптомный инфаркт и бессимптомное кровоизлияние, в случае необходимости, не будут рассматриваться как цереброваскулярные явления в данном испытании.

[0437] Субдуральные гематомы представляют собой внутричерепные геморрагические явления, а не инсульты.

[0438] Эпидуральные кровоизлияния представляют собой внутричерепные кровотечения, а не инсульты.

Ссылки

Hicks KA, Hung HMJ, Mahaffey KW, et al. Standardized definitions for cardiovascular and stroke end point events in clinical trials. November 9, 2012.

G. V. НОВОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ ДИАБЕТА

Определение диабета

[0439] Сахарный диабет, группа метаболических нарушений, характеризуется гипергликемией и аномальным метаболизмом белков, жиров и углеводов из-за дефектов секреции инсулина, неадекватного и недостаточного действия инсулина на целевые органы или и того, и другого. С целью клинической оценки диабет будет определяться в соответствии с нижеприведенными критериями на основании определений Американской ассоциации диабета¹ и Национального центра информации о диабете²

Диабет

[0440] Диабет 2 типа (диабет зрелого возраста) является наиболее распространенной формой диабета. Хотя у людей может развиваться диабет 2 типа в

любом возрасте, даже в детстве, диабет 2 типа может развиваться чаще всего у людей среднего и старшего возраста. Предполагают, что у большинства субъектов, переходящих к диабету в ходе исследования, разовьется 2 тип.

[0441] Острые осложнения включают диабетический кетоацидоз и гиперосмолярную гипергликемическую некетотическую кому (HHNC). Хронические осложнения включают ускоренное сосудистое заболевание и могут быть микрососудистыми или макрососудистыми. Микрососудистые осложнения включают невропатию, нефропатию и ретинопатию. Макрососудистые осложнения включают инфаркт миокарда, инсульт, коронарную болезнь сердца и заболевание периферических сосудов.

[0442] Сахарный диабет диагностируется на основании повышенных уровней глюкозы в плазме крови. Критериями для диагностики диабета в рамках испытания являются следующие.

1. Симптомы (например, полиурия, полидипсия, полифагия, необъяснимая потеря веса) диабета и случайные/случайные (любое время суток, независимо от периода времени после последнего приема пищи) уровни глюкозы в плазме крови ≥ 200 мг/дл (11,1 ммоль/л).

ИЛИ

2. Уровень глюкозы (FPG) в плазме крови натощак (без потребления калорий по меньшей мере 8 часов) ≥ 126 мг/дл (7,0 ммоль/л), в 2 случаях, разделенных не менее чем 24 часами.

ИЛИ

3. Двухчасовой уровень глюкозы в плазме крови ≥ 200 мг/дл (11,1 ммоль/л) во время перорального теста на толерантность к глюкозе (OGTT проводят в соответствии с критериями WHO с нагрузкой глюкозой 75 г безводной глюкозы, растворенной в воде).

ИЛИ

4. Уровень $A1c \geq 6,5\%$ с использованием сертифицированного способа NGSP³ и стандартизированного для анализа в рамках исследования по контролю диабета и его осложнений (DCCT).

ИЛИ

5. Использование пероральной или инъекционной лекарственной терапии диабета и установленный диагноз сахарного диабета в медицинской карте. Следует учитывать, что использование лекарственной терапии диабета для преддиабета с целью предупреждения диабета не соответствует определению.

Дополнительные указания

[0443] Клиническая оценка и совокупность информации использовались для постановки диагноза. В целом, предполагали, что более чем один из вышеуказанных диагностических критериев будет присутствовать, если нет однозначных симптомов/признаков. Например, однократный уровень глюкозы натощак 180 мг/дл, приводящий к инициации терапии диабета, будет соответствовать критериям.

1. Если используют два различных теста, например, OGTT и A1c, и оба указывают на диабет, диагноз считают подтвержденным.
2. Если два различных теста не соответствуют друг другу, может быть целесообразно запросить дополнительную информацию, если таковая имеется.

Вторичный сахарный диабет

[0444] Гипергликемия, вызванная в результате определенных состояний, таких как хирургическое вмешательство на поджелудочной железе, хронический панкреатит, хроническое заболевание печени или различные формы эндокринопатии, такие как синдром Кушинга, акромегалия, феохромоцитомы или альдостеронизм, или при использовании лекарственной терапии, такой как хроническая глюкокортикоидная терапия, или гипергликемия, связанная с рядом относительно редких генетических состояний. Те явления, при которых повышенные уровни глюкозы в крови определенно вызваны такими состояниями, не должны рассматриваться как новое проявление диабета, и не должны рассматриваться как явление для целей данного испытания.

Дополнительные результаты

[0445] Всего 1209 (8,8%) пациентов, которым назначили получение эволокумаба, и 1120 (8,1%) пациентов, которым назначили получение плацебо, либо переключились на менее интенсивную схему приема статина, либо прекращали прием статина в ходе FOURIER. И наоборот, 95 (0,7%) пациентов, которым назначили получение эволокумаба, и 141 (1,0%) пациентов, которым назначили получение плацебо, переключились на более интенсивную схему приема статина. Эзетимиб начинали получать 67 (0,5%) и 145 (1,1%) пациентов в группах, получавших эволокумаб и плацебо, соответственно, во время испытания, и 2 пациента в группе, получавшей эволокумаб, прекратили его получать.

[0446] Плацебо-контролируемое среднее снижение уровней холестерина LDL через 12 недель составило 61,1% (95% CI 60,5-61,7) для пациентов, которые выбрали дозирование два раза в неделю, и 56,9% (95% CI 55,3-58,6) для тех, кто выбрал дозирование раз в месяц.

[0447] Разница между группами в уровне холестерина LDL через 48 недель с подстановкой пропущенных значений в соответствии с подходом совместного проекта исследователей лечения со снижением уровня холестерина составляла 53,4 мг/дл (1,38 ммоль/л).

[0448] Уровень С-реактивного белка составлял 1,7 мг/л (IQR 0,9-3,6) на исходном уровне и через 48 недель составлял 1,4 мг/л (IQR 0,7-3,1) в обеих группах.

[0449] Приведенные выше определения в дополнительном разделе примера 17 описывают определения терминов, использованных в исследовании FOURIER. Хотя имеются варианты осуществления, в которых такие определения могут применяться в других сценариях и применениях, следует учитывать, что, если явно не указано иное, обозначенные термины имеют свое обычное и известное специалисту в данной области техники значение. В некоторых вариантах осуществления определения, представленные в дополнительном разделе примера 17, могут использоваться для одного и того же термина в любом из других вариантов осуществления, представленных в данном документе.

Пример 18

[0450] В данном анализе FOURIER изучали эффективность и безопасность эволокумаба в отношении сердечно-сосудистой системы у пациентов с заболеванием периферических артерий (PAD), а также эффект снижения уровня холестерина LDL с помощью эволокумаба в отношении основных неблагоприятных явлений в конечностях.

Краткий обзор способов для примера 18

[0451] FOURIER представляло собой рандомизированное испытание эволокумаба по сравнению с плацебо на 27564 пациентах с атеросклеротическим заболеванием, принимающих содержащее статин средство терапии в среднем в течение 2,2 года. Пациенты были идентифицированы как имеющие PAD на исходном уровне, если у них была перемежающаяся хромота и лодыжечно-плечевой индекс $< 0,85$, или если у них была предшествующая процедура на периферических сосудах. Первичной конечной точкой был совокупный показатель для смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда, инсульта, обращение в стационар при нестабильной стенокардии или коронарная реваскуляризация. Ключевой вторичной конечной точкой был совокупный показатель для смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда или инсульта. Дополнительным представляющим интерес исходом были основные неблагоприятные явления в конечностях (MALE), определяемые как острая ишемия конечностей (ALI), большая ампутация или срочная реваскуляризация периферических сосудов при ишемии. FOURIER зарегистрирован в ClinicalTrials "точка" gov, номер NCT01764633.

Краткий обзор результатов

[0452] 3642 пациента (13,2%) имели PAD (1505 без предшествующего МИ или инсульта). Эволокумаб существенно снижал сердечно-сосудистые исходы на сопоставимой основе у пациентов с PAD и без такового (PEP PAD HR 0,79, 95%CI 0,66–0,94; $p = 0,0098$; без PAD HR 0,86, 95% CI 0,80–0,93; $p = 0,0003$, p -взаимодействие = 0,40). В отношении ключевой вторичной конечной точки HR составляли 0,73 (0,59–0,91;

$p = 0,0040$) для пациентов с PAD и 0,81 (0,73–0,90; $p < 0,0001$) для пациентов без PAD (p -взаимодействие = 0,41). Из-за более высокого риска пациенты с PAD подвергались большему абсолютному снижению риска PEP (3,5% PAD, 1,6% без PAD) и ключевой вторичной конечной точки (3,5% PAD, 1,4% без PAD). Эволокумаб снижал риск MALE HR 0,58 (95% CI 0,38-0,88, $p = 0,0093$). Существовала однообразная взаимосвязь между более низким достигнутым уровнем LDL-C и более низким риском явлений в конечностях ($P = 0,0049$), который снижался до 0,25 ммоль/л. Пациенты с PAD подвергались высокому риску сердечно-сосудистых явлений, и ингибирование PCSK9 эволокумабом существенно снижало этот риск при значительном абсолютном снижении риска. Более того, снижение уровня LDL-C эволокумабом снижало риск основных неблагоприятных явлений в конечностях. Эти данные показывают, что снижение уровня LDL-C у пациентов с PAD может привести к снижению клинических осложнений атеросклеротического заболевания во многих сосудистых руслах.

[0453] Результаты данного примера показывают, что PCSK9 ингибирование с эволокумабом вдобавок к применению средства фоновой терапии, содержащего статины, снижало уровень холестерина LDL и существенно снижало риск сердечно-сосудистых заболеваний с подобной эффективностью у пациентов с PAD и без такового, но с более значительным абсолютным снижением риска у пациентов с PAD. Снижение уровня LDL-C эволокумабом также уменьшало основные неблагоприятные явления в конечностях, в том числе острую ишемию конечностей, большую ампутацию или срочную реваскуляризацию периферических сосудов. Это первое исследование, которое показало уменьшение основных неблагоприятных явлений в конечностях с помощью ингибирования PCSK9.

[0454] Вместе данные в отношении статинов, а теперь и в отношении ингибитора PCSK9 эволокумаба, добавленного к статину, показывают, что интенсивное снижение уровня LDL-C у пациентов с PAD обеспечивает существенные уменьшения клинических осложнений атеросклеротического заболевания во многих сосудистых руслах.

СОКРАЩЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ПРИМЕРЕ 18

ALI – острая ишемия конечностей

MACE – основные неблагоприятные сердечно-сосудистые явления

MALE – основные неблагоприятные явления в конечностях

MI – инфаркт миокарда

PAD – заболевание периферических артерий

АКА – ампутация выше колена

ВКА – ампутация ниже колена

СПОСОБЫ. Популяция исследования

[0455] Схема испытания FOURIER описана в Sabatine MS, Giugliano RP, Keech A, et al. Rationale and design of the Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk trial. *Am Heart J* 2016; **173**: 94-101. Пациентов с клинически выраженным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием, в том числе с предшествующим инфарктом миокарда, предшествующим ишемическим инсультом или симптоматическим заболеванием периферических артерий, рандомизировали в отношении 1:1 на получающих эволокумаб или плацебо. Пациенты подходили для исследования с симптоматическим заболеванием периферических артерий, если у них были перемежающаяся хромота и лодыжечно-плечевой индекс (ABI) < 0,85, процедура реваскуляризации периферической артерии в анамнезе или ампутация вследствие атеросклеротического заболевания в анамнезе. В дополнение к предварительно определенной подгруппе на основании симптоматического PAD нижней конечности, в рамках апостериорного поискового анализа также исследовали более ограниченную популяцию, определяемую как пациенты с симптоматическим PAD нижней конечности, но без MI или инсульта в анамнезе.

Конечные точки

[0456] Первичной конечной точкой эффективности в FOURIER служили основные сердечно-сосудистые явления, определяемые как совокупный показатель для смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, MI, инсульта, госпитализации при нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации. Ключевой вторичной конечной точкой была комбинация смерти по причине CV, MI или инсульта. Другие

вторичные конечные точки включали компоненты первичной конечной точки. Сердечно-сосудистые явления рассматривал неосведомленный комитет по оценке клинических явлений (СЕС). Исходы в отношении конечностей определяли в последствии с помощью отчетов исследователей на специальных страницах электронных отчетов о случаях и формах неблагоприятных явлений. Исходы в отношении конечностей рассматривали два неосведомленных специалиста по сосудистой медицине. Подобно другим недавним исследованиям, оценивающим медикаментозные средства терапии у пациентов с PAD, MALE определяли как совокупный показатель для острой ишемии конечностей (ALI), большой ампутации (выше колена, АКА, или ниже колена, ВКА, за исключением переднего отдела стопы или пальца) или срочной реваскуляризации (тромболизиса или срочного сосудистого вмешательства при ишемии).^{3,8,14,15,17} Острая ишемия конечностей (ALI) требовала как клинического проявления, соответствующей острой ишемии, так и результатов физического обследования и/или визуализации.¹⁷ Острая ишемия конечностей и срочная реваскуляризация при ишемии были идентифицированы обученными не осведомленными специалистами в области сосудистой медицины в отношении назначения лечения.³ Кроме того, все процедуры реваскуляризации периферических артерий и ампутации регистрировались центром в форме электронного отчета. По аналогии с другими испытаниями исследовали комбинированную конечную точку MACE и MALE.^{14,15,18} Предварительно определенные конечные точки безопасности, определенные в первичном анализе, были включены в подгруппу с PAD.¹⁹

Статистические положения

[0457] В рамках предварительно определенного анализа пациентов делили на пациентов с симптоматическим PAD нижней конечности или без такового на исходном уровне, как описано выше. Исходные характеристики подгрупп сравнивали с помощью критерия суммы рангов Уилкоксона для непрерывных данных и критериев χ^2 для категориальных данных. Все анализы эффективности эволокумаба по сравнению с плацебо проводили на основе выборки всех пациентов, начавших проходить лечение (т. е. всех пациентов, которые были случайно распределены, анализировали независимо

от соблюдения режима приема исследуемого лекарственного средства). Анализы безопасности включали всех рандомно распределенных пациентов, которые получили по меньшей мере одну дозу исследуемого средства лечения, и для которых доступны данные после введения дозы. Р-значения для анализа периода времени до наступления явления получали с помощью логранговых критериев; оценки явлений методом Каплана-Майера вычисляли до 2,5 года. Соотношения рисков (HR) и 95% CI для эффекта эволюкумаба по сравнению с плацебо получали с использованием модели пропорциональных рисков Кокса без корректировки (из-за рандомизированной схемы), но стратификации по региону и скринингу значений LDL-C. Модификацию эффекта PAD на эффективность эволюкумаба тестировали путем включения условий взаимодействия в модели Кокса. Для анализа риска сердечно-сосудистых исходов, сравнивая пациентов с PAD и без такового в получающей плацебо группе с моделью Кокса, получали многовариантное скорректированное HR из модели Кокса, которая включала следующие исходные ковариаты: возраст, пол, раса, BMI, гипертензия, диабет, статус курильщика, почечная дисфункция, CHF, предшествующий MI, CABG или PCI и предшествующий инсульт или TIA. Предположения о пропорциональных рисках не были нарушены. Использовали линейную модель смешанных эффектов с повторными измерениями для получения среднего значения, полученного методом наименьших квадратов, в процентах и абсолютного снижения уровня LDL-C между двумя группами лечения. Для анализов, оценивающих взаимосвязь достигнутого уровня LDL-C за один месяц и исходов, строили график зависимости между совокупными конечными точками эффективности и достигнутым уровнем холестерина LDL с использованием функции сглаживания, применяемой к средним оцениваемым частотам явлений при каждом уровне LDL на основании нескорректированных моделей Кокса, как это было сделано ранее, с применением тех же критериев исключения. 20 р-значений ниже 0,05 считали значимыми. Использовали SAS (версии 9,4) для статистических анализов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Популяции

[0458] Из 27564 рандомизированных пациентов 3642 (13,2%) имели в анамнезе симптоматическое PAD нижней конечности на исходном уровне. Всего 2067 пациентов (56,8%) имели в анамнезе предшествующую реваскуляризацию периферических сосудов, 126 (3,5%) имели ампутацию в анамнезе по сосудистой причине, а 2518 (69,3%) имели ABI < 0,85 и симптомы хромоты (при этом некоторые пациенты имели более чем один из этих факторов). Пациенты с PAD были старше, чаще женщины, и имели большую распространенность факторов риска, включая гипертонию, курение в настоящий момент, почечную недостаточность и диабет (таблица 18.1). При исходном посещении 89% пациентов принимали антитромбоцитарное средство терапии, 69% - содержащее статин средство терапии высокой интенсивности, 30% - содержащее статин средство терапии средней интенсивности, и 6,6% принимали эзетимиб. Из подгруппы PAD 1812 пациентов (49,8%) имели МИ в анамнезе, а 545 (15,0%) имели инсульт в анамнезе; 1505 (41% из них с PAD и 5% суммарной популяции), которые имели PAD и не имели предшествующего МИ или инсульта.

ТАБЛИЦА 18.1. ИСХОДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

	Без PAD N=23,922	PAD N=3,642
Возраст, медиана (IQR)	63 (56,69)	64 (58,69)
Число женщин (%)	5743 (24,0)	1026 (28,2)
Индекс массы тела, медиана (IQR)	29 (26,32)	29 (26,32)
Число европеоидов (%)	20156 (84,3)	3302 (90,7)
Анамнез гипертензии, n (%)	18993 (79,4)	3091 (84,9)
Курильщик в настоящий момент, n (%)	6451 (27,0)	1326 (36,4)
Почечная недостаточность, n (%)	1323 (5,5)	340 (9,3)
Анамнез предсердной фибрилляции, n (%)	2022 (8,5)	320 (8,8)
Анамнез диабета, n (%)	8501 (35,5)	1580 (43,4)
Анамнез инсульта/TIA, n (%)	5101 (21,3)	685 (18,8)
Анамнез инфаркта миокарда, n (%)	20539 (85,9)	1812 (49,8)
Анамнез CHF, n (%)	5625 (23,5)	769 (21,1)
Предшествующее CABG, n (%)	4387 (18,4)	839 (23,0)
Анамнез PCI, n (%)	14029 (58,7)	1444 (39,7)
<i>Анамнез заболевания периферических артерий</i>		
Симптоматическое заболевание периферических артерий и отсутствие предшествующих MI или инсульта	0	1505 (41,3)
Перебегающая хромота в настоящий момент и ABI <0,85, n (%)	0	2518 (69,3)
Предшествующая реваскуляризация периферических сосудов, n (%)	0	2067 (56,8)
Время от реваскуляризации периферических сосудов, годы, медиана (IQR)	0	3,7 (1,3, 7,8)
Ампутация конечности по сосудистой причине	0	126 (3,5)
<i>Применение лекарственной терапии на исходном уровне</i>		
Применение статина высокой интенсивности на исходном уровне, n (%)	16579 (69,3)	2524 (69,3)
Применение статина средней интенсивности на исходном уровне, n (%)	7282 (30,4)	1110 (30,5)
Применение статина низкой интенсивности на исходном уровне, n (%)	51 (0,2)	5 (0,1)
Применение эзетимиба на исходном уровне, n (%)	1200 (5,0)	240 (6,6)
Антитромбоцитарная терапия, n (%)	22216 (92,9)	3246 (89,3)
Антикоагулянтная терапия, n (%)	1805 (7,6)	391 (10,8)
Применение ACE-I или ARB на исходном уровне, n (%)	18526 (77,5)	2747 (75,6)
<i>Все p-значения <0,05 за исключением анамнеза предсердной фибрилляции (p=0,50) и применение статина/интенсивность (p=0,57)</i>		
<i>Доза статина на исходном уровне отсутствует у 10 (0,0%) без PAD и 3 (0,1%) с PAD</i>		

Заболевание периферических артерий и риск у пациентов, рандомизированных на получение плацебо

[0459] Среди пациентов в получавшей плацебо группе у пациентов с PAD по сравнению с пациентами без PAD были более высокие показатели как первичной конечной точки (частота Каплана-Мейера за 2,5 года: 16,8% относительно 12,1%, $P < 0,001$), так и ключевой вторичной конечной точки (13,0% относительно 7,6%, $P < 0,001$) (таблица 18.2, фиг. 28). После корректировки по исходным различиям у пациентов с PAD сохранялся значительно более высокий риск первичной конечной точки (корр. HR 1,57, 95% CI 1,36-1,80, $p < 0,001$) и ключевой вторичной конечной точки (корр. HR 1,81, 95% CI 1,53-2,14, $p < 0,001$, таблица 18.2, фиг. 28).

ТАБЛИЦА 18.2. ЧАСТОТЫ И СКОРРЕКТИРОВАННЫЙ РИСК ИШЕМИЧЕСКИХ ЯВЛЕНИЙ

У ПОЛУЧАВШИХ ПЛАЦЕБО ПАЦИЕНТОВ С PAD ПО СРАВНЕНИЮ С ТАКОВЫМИ БЕЗ PAD

	Число случаев симптоматическо й PAD (частота КМ за 2,5 года), n = 1,784	Число случаев симптоматическо й PAD (частота КМ за 2,5 года), n = 11,996	Скорректированны й HR (95% CI)	Р- значени е
Первичная совокупная	257 (16,80%)	1,306(12,13%)	1,57 (1,36-1,80)	<0,001
Ключевая вторичная	195 (13,01%)	818 (7,63%)	1,81 (1,54-2,14)	<0,001
Смерть по причине сердечно- сосудистой патологии	55 (3,78%)	185 (1,73%)	2,04 (1,48-2,82)	<0,001
Инфаркт миокарда	115 (7,88%)	524 (4,87%)	1,85 (1,50-2,30)	<0,001
Инсульт	50 (3,13%)	212 (2,01%)	1,52 (1,09-2,11)	0,013
Коронарная реваскуляризац я	142 (9,55%)	823 (7,67%)	1,45 (1,19-1,75)	<0,001

	Число случаев симптоматическо й PAD (частота KM за 2,5 года), n = 1,784	Число случаев симптоматическо й PAD (частота KM за 2,5 года), n = 11,996	Скорректированны й HR (95% CI)	Р- значени е
Смертность по любой причине	97 (6,66%)	329 (3,01%)	1,94 (1,52-2,47)	<0,001
MALE	40 (2,40%)	19 (0,16%)	11,67 (6,25-21,79)	<0,001
ALI или большая ампутация	25 (1,47%)	15 (0,12%)	7,88 (3,67-16,92)	<0,001
ALI	18 (1,06%)	15 (0,12%)	5,92 (2,59-13,53)	<0,001
Большая ампутация	7 (0,41%)	0 (0,00%)	-	-
Срочная реваскуляризаци я	20 (1,25%)	6 (0,06%)	22,35 (8,26-60,47)	<0,001
Реваскуляризаци я любого периферического сосуда	200 (12,40%)	93 (0,90%)	14,75 (11,28-19,29)	<0,001
DVD, MI, инсульт или MALE	228 (15,03%)	834 (7,77%)	2,05 (1,75-2,40)	<0,001

PER – совокупная первичная конечная точка смерти по причине CV, инфаркта миокарда, инсульта, госпитализация при нестабильной стенокардии или коронарная реваскуляризация
 Ключевая вторичная – совокупный показатель для смерти по причине CV, инфаркта миокарда или инсульта
 MALE – совокупный показатель для острой ишемии конечностей (ALI), большой ампутации (АКА или ВКА) или срочной реваскуляризации периферических сосудов при ишемии
 MI = инфаркт миокарда, АКА = ампутация выше колена, ВКА = ампутация ниже колена, ALI = острая ишемия конечностей
 Корректировали по возрасту (65 относительно ≥ 65), полу, расе (белые относительно отличных от белых), BMI, анамнезу диабета, анамнезу гипертензии, статусу курильщика (никогда, в настоящий момент, бывший), eGFR (≤ 60 относительно > 60), анамнезу застойной сердечной недостаточности, предшествующему MI, анамнезу CABG или PCI и анамнезу негеморрагического инсульта или TIA
 Примечание: в отношении реваскуляризации любого периферического сосуда статус курильщика сокращали до курильщика в настоящий момент по сравнению с некурящим, а возраст изменяли до 75 по сравнению с ≥ 75

[0460] При стратификации популяции с PAD по анамнезу сопутствующего предшествующего MI или инсульта (полисосудистое заболевание) у пациентов с

полисосудистым заболеванием были более высокие частоты смерти по причине CV, МІ или инсульта по сравнению с пациентами без таковых (14,9% относительно 10,3%, $p = 0,0028$, фиг. 29). Пациенты с PAD и без предшествующего МІ или инсульта, однако, все же имели более высокие частоты смерти по причине CV, МІ или инсульта, чем пациенты с предшествующим МІ или инсультом и без симптоматической PAD (10,3% относительно 7,6%, скорректированный HR 2,07, 95% CI 1,42-3,01, $p = 0,0001$, фиг. 29). При оценке отдельных компонентов частота смерти по причине CV оказалась особенно высокой (4,4% относительно 1,9%, $p < 0,001$), хотя показатели МІ и инсульта также были численно выше (фиг. 30).

[0461] Пациенты с симптоматической PAD имели более высокие частоты связанных с конечностями исходов по сравнению с пациентами без PAD, в том числе MALE (2,4% относительно 0,2%, скорректированный HR 11,67, 95% CI 6,25-21,79, $p < 0,001$) и совокупный показатель для ALI и большой ампутации (1,5% относительно 0,1%, скорректированный HR 7,88, 95% CI 3,67-16,92, $p < 0,001$, таблица 18.2). Результаты в подгруппе были сопоставимы с PAD и без МІ или инсульта по сравнению с пациентами без PAD (фиг. 31).

Снижение уровня LDL-холестерина с помощью эволокумаба

[0462] Медианный уровень LDL-C при исходном посещении в группе с симптоматическим PAD составлял 94 мг/дл (IQR 81–112). Через 48 недель снижение среднего значения, полученного методом наименьших квадратов, в процентах в LDL-C эволокумабом по сравнению с плацебо составляло 59% (95% CI 57-61, $p < 0,001$) и 57 мг/дл (среднее абсолютное снижение, 95% CI 55-60) до медианы 31,0 мг/дл (IQR 19,0-49,0, фиг. 32). Снижение уровней холестерина LDL поддерживалось с течением времени (фиг. 32).

Сердечно-сосудистая эффективность с эволокумабом

[0463] У пациентов с предшествующим PAD эволокумаб существенно снижал первичную конечную точку на 21% (частота КМ за 2,5 года 13,3% относительно 16,8%, HR 0,79, 95% CI 0,66-0,94, $p = 0,0089$, таблица 18.3, фигура 24A) и совокупный

показатель для смерти по причине CV, МІ или инсульта на 27% (9,5% относительно 13,0%, HR 0,73, 95% CI 0,59-0,91, $p = 0,0040$, таблица 18.3, фиг. 24В). Снижения относительного риска для обеих конечных точек были сопоставимыми у пациентов с PAD и без такового (p -взаимодействие 0,40 и 0,41, соответственно), однако, из-за более высокого абсолютного риска у пациентов с PAD, снижения абсолютного риска для обеих конечных точек были больше у пациентов с PAD по сравнению с пациентами без такового [снижение абсолютного риска (ARR) для первичной конечной точки 3,5% (95% CI 0,8% - 6,2%) с PAD; 1,6% (95% CI 0,7% - 2,5%) без PAD; ARR для смерти по причине CV, МІ или инсульта 3,5% (95% CI 1,0% - 6,0%) с PAD; 1,4% (95% CI 0,7% - 2,1%) без PAD]. Снижения относительного и абсолютного риска были сопоставимы в популяции пациентов с PAD и без предшествующего МІ или инсульта, в том числе 4,9% ARR (95% CI 1,0% - 8,8%) в первичной конечной точке и 4,8% ARR (95% CI 1,2% - 8,4%) в совокупном показателе для смерти по причине CV, МІ или инсульта, что приводило к NNT за 2,5 года 21 для каждого (таблица 18.3, фиг. 33А и фиг. 33В).

ТАБЛИЦА 18.3. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭВОЛОКУМАБА У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЕМ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ

Таблица 2. Эффективность эволокумаба у пациента с заболеванием периферических артерий

Исходы эффективнос ти	Симптоматический PAD				Симптоматический PAD без предшествующего МІ или инсульта			
	Плацебо, N = 1,784	Эволокумаб , N = 1,858	Соотнош ение рисков (95% CI)	Р- значен ие	Плацебо , N = 748	Эволокума б, N = 757	Соотноше ние рисков (95% CI)	Р- значен ие
Первичная конечная точка	257, 16,8%	217, 13,3%	0,79 (0,66- 0,94)	0,0098	74, 12,6%	51, 7,7%	0,67 (0,47-0,96)	0,0283
Смерть по причине CV, МІ, инсульт (MACE)	195, 13,0%	152, 9,5%	0,73 (0,59- 0,91)	0,0040	58, 10,3%	34, 5,5%	0,57 (0,38-0,88)	0,0095
CVD	55, 3,8%	58, 4,0%	1,02 (0,71- 1,48)		18, 4,4%	14, 2,9%	0,78 (0,39-1,57)	
МІ	115, 7,9%	84, 5,2%	0,69 (0,52- 0,91)		32, 5,7%	21, 2,9%	0,66 (0,38-1,14)	
Инсульт	50, 3,1%	31, 1,8%	0,59		16, 2,5%	5, 0,7%	0,30	

			(0,38-0,92)				(0,11-0,82)	
Ишемический инсульт	47, 2,9%	28, 1,7%	0,57 (0,35-0,90)		15, 2,4%	4, 0,5%	0,25 (0,08-0,77)	
Коронарная реваскуляризация	142, 9,6%	119, 7,0%	0,79 (0,62-1,01)		42, 6,9%	30, 4,0%	0,70 (0,44-1,13)	
Все случаи смерти	97, 6,7%	93, 6,2%	0,92 (0,69-1,23)	0,58	31, 6,4%	27, 4,9%	0,86 (0,51-1,45)	0,58
MALE	40, 2,4%	27, 1,5%	0,63 (0,39-1,03)	0,063	18, 2,60%	8, 1,3%	0,43 (0,19-0,99)	0,042
АЛН или большая ампутация	25, 1,5%	16, 0,9%	0,60 (0,32-1,13)		12, 1,8%	4, 0,6%	0,33 (0,10-1,01)	
АЛН	18, 1,1%	14, 0,8%	0,73 (0,37-1,48)		8, 1,2%	4, 0,6%	0,48 (0,15-1,61)	
Большая ампутация	7, 0,4%	3, 0,2%	0,41 (0,11-1,57)		4, 0,58%	1, 0,1%	0,26 (0,03-2,32)	
Срочная реваскуляризация	20, 1,2%	16, 0,9%	0,75 (0,39-1,45)		8, 1,2%	6, 0,9%	0,72 (0,25-2,08)	
Реваскуляризация любого периферического сосуда	200, 12,4%	215, 13,2%	1,01 (0,84-1,23)	0,88	81, 12,1%	95, 14,9%	1,17 (0,87-1,57)	0,30
Смерть по причине CV, MI, инсульт, АЛН, большая ампутация или срочная реваскуляризация	228, 15,0%	177, 10,9%	0,73 (0,60-0,88)	0,0014	75, 12,8%	40, 6,5%	0,52 (0,35-0,76)	0,0006
MALE – совокупный показатель для острой ишемии конечностей (АЛН), большой ампутации (АКА или ВКА) или срочной реваскуляризации периферических сосудов при ишемии MI = инфаркт миокарда, АКА = ампутация выше колена, ВКА = ампутация ниже колена, АЛН = острая ишемия конечностей								

Снижение основных неблагоприятных явлений в конечностях с помощью эволокумаба

[0464] Общий эволокумаб снижал риск MALE на 42% (0,45% относительно 0,26%. HR 0,58, 95% CI 0,38-0,88, $p = 0,0093$, таблица 18.4, фиг. 25А), и паттерн эффективности был сопоставим по всем компонентам MALE (таблица 18.4). У 3642

пациентов с PAD паттерн эффективности в отношении MALE был сопоставимым (HR 0,63, 95% 0,39-1,03), но частоты были выше, что приводило к более значительным снижениям абсолютного риска (таблица 18.3, фиг. 25B) с подобными результатами у пациентов с PAD и без предшествующего MI или инсульта (фиг. 33C).

[0465] Общий эволюкумаб снижал риск MALE на 42% (0,45% относительно 0,26%. HR 0,58, 95% CI 0,38-0,88, $p = 0,0093$, таблица 18.4, фиг. 25A), и паттерн эффективности был сопоставим по всем компонентам MALE (таблица 18.4). У 3642 пациентов с PAD паттерн эффективности в отношении MALE был сопоставимым (HR 0,63, 95% 0,39-1,03), но частоты были выше, что приводило к более значительным снижениям абсолютного риска (таблица 18.3, фиг. 25B) с подобными результатами у пациентов с PAD и без предшествующего MI или инсульта (таблица 18.3, фиг. 33C).

ТАБЛИЦА 18.4. ОСНОВНЫЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ СВЯЗАННЫЕ С
КОНЕЧНОСТЯМИ ИСХОДЫ С ЭВОЛОКУМАБОМ

<i>Исходы эффективности</i>				
Исход	пlacebo N = 13780 п, частота КМ за 2,5 года (%)	Эволюкумаб N = 13784 п, частота КМ за 2,5 года (%)	Соотношение рисков (95% CI)	P- значение
<i>Связанные с конечностями исходы</i>				
MALE	59, 0,45%	34, 0,27%	0,58 (0,38-0,88)	0,0093
ALI или большая ампутация	40, 0,29%	21, 0,17%	0,52 (0,31-0,89)	
ALI	33, 0,24%	18, 0,15%	0,55 (0,31-0,97)	
Большая ампутация	7, 0,05%	4, 0,03%	0,57 (0,17-1,95)	
Срочная реваскуляризация	26, 0,21%	18, 0,13%	0,69 (0,38-1,26)	
Реваскуляризация любого периферического сосуда	293, 2,37%	317, 2,59%	1,08 (0,92-1,27)	0,33
<i>Совокупный показатель для MACE + MALE</i>				
Смерть по причине CV, MI, инсульт, MALE	1062, 8,70%	847, 6,91%	0,79 (0,72-0,87)	<0,001
MALE – совокупный показатель для острой ишемии конечностей (ALI), большой ампутации (АКА или ВКА) или срочной реваскуляризации периферических сосудов при ишемии MI = инфаркт миокарда, АКА = ампутация выше колена, ВКА = ампутация ниже колена, ALI = острая ишемия конечностей				

Совокупные исходы у пациентов с PAD

[0466] Общий эволокумаб снижал совокупный показатель для MACE (смерти по причине CV, MI или инсульта) или MALE (ALI, большой ампутации или срочной реваскуляризации) на 21% (8,70% относительно 6,91%, HR 0,79, 95% CI 0,72-0,87, $p < 0,001$). Снижение относительного риска было подобным у пациентов с PAD и без такового (р-взаимодействие 0,39), но из-за более высокого абсолютного риска у них (показатель плацебо 15,0% у пациентов с PAD относительно 10,9% у таковых без PAD) было численно ниже снижения абсолютного риска через 2,5 года у пациентов с PAD (ARR 4,1%, 95% CI 2,5-6,7, фиг. 26) по сравнению с таковыми без PAD (ARR 1,5%, 95% CI 0,7-2,2, фиг. 26). Подобным образом, у пациентов с PAD и без предшествующего MI или инсульта наблюдали существенное снижение в совокупном показателе для MACE или MALE (6,5% относительно 12,8%, HR 0,52, 95% CI 0,35-0,76, $p = 0,0006$; ARR 6,3%, NNT 16, фиг. 34).

Безопасность эволокумаба у пациентов с PAD

[0467] Не было различий в частоте возникновения неблагоприятных или тяжелых неблагоприятных явлений с эволокумабом по сравнению с плацебо у пациентов с PAD (таблица 18.5). Не наблюдали избытка неблагоприятных явлений, приводящих к прекращению лечения (1,3% для эволокумаба относительно 1,5% для плацебо, $p = 0,57$).

ТАБЛИЦА 18.5. БЕЗОПАСНОСТЬ ЭВОЛОКУМАБА У ПАЦИЕНТОВ С
ЗАБОЛЕВАНИЕМ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ

	Плацебо		Эволокумаб	
	n = 1780	N	n = 1856	N
Неблагоприятные явления, n (%)				
Любые	1,408 (79,1%)	1780	1,481 (79,8%)	1856
Тяжелые	624 (35,1%)	1780	601 (32,4%)	1856
Предполагают, что зависит от исследуемого лекарственного средства и приводит к прекращению режима исследования	27 (1,5%)	1780	24 (1,3%)	1856
Реакция в участке инъекции	32 (1,8%)	1780	26 (1,4%)	1856
Аллергическая реакция	47 (2,6%)	1780	54 (2,9%)	1856
Связанное с мышцами явление	79 (4,4%)	1780	94 (5,1%)	1856
Рабдомиолиз	1 (0,1%)	1780	2 (0,1%)	1856

Катаракта	43 (2,4%)	1780	24 (1,3%)	1856
Рассматриваемый случай нового проявления диабета	67 (6,7%)	996	80 (8,3%)	963
Нейрокогнитивное явление	31 (1,7%)	1780	28 (1,5%)	1856
Лабораторные результаты, n (%)				
Уровень аминотрансферазы в 3 раза превышает верхний предел нормального диапазона	31 (1,8%)	1747	27 (1,5%)	1812
Уровень креатинкиназы в 5 раз превышает верхний предел нормального диапазона	15 (0,9%)	1747	5 (0,3%)	1812
Примечание: р-значение вычисляли с помощью критерия хи-квадрата				
Все р-значения > 0,05 за исключением номинального р = 0,0119 для катаракты и 0,0201 для СК > 5				

Ассоциация достигнутого уровня LDL-холестерина и риска MACE и MALE

[0468] Общее снижение достигнутого уровня LDL-C было связано со значительно более низким риском MALE с приблизительно линейной зависимостью вплоть до уровня LDL-C 10 мг/дл ($p = 0,0049$ для угла наклона на фиг. 27). Не было никакого явного перегиба или плато во взаимосвязи между уровнем LDL-C и исходом. Этот паттерн соответствовал более широкому совокупному исходу MACE или MALE в целом и для пациентов с PAD (фиг. 35), и для пациентов с PAD и без предшествующего МИ или инсульта (фиг. 36).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

[0469] Это исследование демонстрирует, что пациенты с симптоматическим PAD нижней конечности подвергаются более высокому риску как MACE, так и MALE по сравнению с пациентами с предшествующим инфарктом миокарда или инсультом, но без PAD. Эволокумаб существенно снижал риск MACE у пациентов с симптоматическим PAD, в том числе у пациентов без предшествующего МИ или инсульта, и более высокий риск у пациентов с PAD приводил к большему снижению абсолютного риска. Кроме того, снижение уровня LDL-C с помощью эволокумаба снижало риск MALE, в том числе АЛ и большой ампутации. Таким образом, при рассмотрении как MACE, так и MALE снижение абсолютного риска при снижении уровня LDL-C у пациентов с PAD было достаточно устойчивым с NNT более 2,5 года всего 25. Наконец, подобно тому, что наблюдали для MACE, риск MALE был однородно более низким с более низкими уровнями достигнутого LDL-C, вплоть до 10 мг/дл.

[0470] Был выявлен более высокий ишемический риск у пациентов с симптоматической PAD по сравнению с пациентами без такового.^{14,21,22} Это наблюдение, однако, является сложным, поскольку существует неоднородность в риске в широкой популяции пациентов с PAD. Те пациенты с множественными симптоматическими очагами (например, PAD и предшествующий МИ или предшествующий инсульт), называемыми полисосудистым заболеванием, подвергаются явно повышенному риску и, по-видимому, получают значительное снижение риска MACE в результате применения средств более интенсивной антитромботической терапии.^{3,23} Для пациентов с симптоматическим PAD и отсутствием предшествующего МИ или инсульта преимущества средств интенсивной антитромботической терапии для снижения MACE менее убедительны с учетом исследований, показывающих нейтральные результаты или умеренную эффективность.^{14,24} Это различие имеет практическое значение как для клиницистов, так и для руководств, где различие рисков и преимуществ у пациентов с PAD и отсутствием МИ или инсульта в анамнезе от пациентов с предшествующим МИ или инсультом может служить для обеспечения рекомендаций и решений по лечению, а также помогать в выборе индивидуализированного лечения.^{4,5}

[0471] В данном примере были показаны две популяции с симптоматическим PAD, широкая популяция, в том числе с полисосудистым заболеванием, а также ограниченная популяция, которая никогда не испытывала острого атеротромботического явления (МИ или инсульта). Однако в отличие от средств интенсивной антитромботической терапии преимущества интенсивного снижения уровня липидов эволокумабом были сопоставимыми в обеих популяциях. Таким образом, эти данные выделяют особую популяцию, в которой снижение уровня липидов обеспечивает значительные преимущества и поддерживает гипотезу о том, что биология риска MACE в этой популяции отвечает на снижение уровня LDL-C.

[0472] Имеются ограниченные предварительные рандомизированные, контролируемые данные об эффекте снижения уровня LDL-C в отношении клинических исходов при PAD. В исследовании по защите сердца рандомизировали 20536 пациентов с сосудистым заболеванием с общим холестерином по меньшей мере 3,5 ммоль/л на

получение 40 мг симвастатина в сутки или плацебо и включали 6748 пациентов с PAD.²⁵ В течение 5 лет последующего наблюдения симвастатин уменьшал серьезные сосудистые явления по сравнению с плацебо с сопоставимыми снижениями относительного риска у пациентов с PAD и без такового.²⁶ Исследуемый исход некоронарного сосудистого вмешательства (в том числе каротидного вмешательства) также был ниже с симвастатином.²⁶ Не было различий в риске ампутации с симвастатином по сравнению с плацебо. Помимо этих наблюдений, нет хорошо обоснованных рандомизированных исследований, показывающих, что достижение более низкого уровня LDL-C или что использование отличного от статина средства со статином является преимущественным при PAD. Отсутствие данных привело к выводу о том, что до тех пор, пока не появится дополнительное доказательство об относительной эффективности различных гиполипидемических средств, применение статина у пациентов с PAD должно быть ограничено теми, у кого общий уровень холестерина $\geq 3,5$ ммоль/л, а порог намного выше, чем у большинства других пациентов с ASCVD.⁹

[0473] В данном примере теперь добавлены данные хорошо обоснованного рандомизированного испытания, согласно которому достижение более низкого уровня LDL-C с отличным от статина средством, добавленным к содержащему статин средству терапии высокой или средней интенсивности, является преимущественным у пациентов с симптоматическим PAD нижней конечности, в том числе без предшествующего МИ или инсульта.⁹

[0474] В дополнение к значительным преимуществам для MACE данный пример является первым рандомизированным испытанием, демонстрирующим преимущества интенсивного снижения уровня LDL-C в отношении риска MALE. Исследование по защите сердца отметило снижение в исходе процедур некоронарной реваскуляризации, однако, это не было специфическим для этиологии и включало процедуры за пределами нижних конечностей, такие как реваскуляризация сонной артерии.²⁶ Об основных неблагоприятных явлениях в конечностях не сообщали, и не было различий в отношении ампутаций.²⁶ В предыдущих небольших исследованиях были описаны потенциальные симптоматические преимущества содержащего статин

средства терапии, но они не были обоснованы для MALE.^{10,11,27} Анализ крупных реестров выявил связь между более низкой частотой ампутации и средством терапии, содержащим статин, однако остался потенциал остаточного влияния, а об интенсивности содержащего статин средства терапии или достигнутом уровне LDL-C не сообщали.^{6,29,30} В этом примере показано, что снижение уровня LDL-C отличным от статина средством, добавляемым к статинам, снижает MALE, и что преимущества распространяются на очень низкий достигнутый уровень LDL-C.

[0475] Снижение MALE с помощью эволокумаба было сопоставимым для всех компонентов, которые теперь были определены как модифицируемые конечные точки в отношении конечностей в трех рандомизированных испытаниях средства антитромботической терапии более высокой интенсивности и конечные точки, которые были приняты в качестве элементов первичных или ключевых вторичных конечных точек в испытаниях, включающих пациентов с PAD.^{3,8,14,15,31} Не было очевидного преимущества в отношении снижения реваскуляризации периферических сосудов, в том числе плановых процедур при хромоте, как было описано для других средств терапии, включая цилостазол и ворапаксар.⁸ Возможные объяснения отсутствия преимущества для этой широкой конечной точки включают то, что снижение уровня липидов не облегчает симптомы или, наоборот, оно происходило, но в течение более длительного периода воздействия и, следовательно, не наблюдалось при относительно короткой продолжительности последующего наблюдения (медиана 2,2 года) в текущем исследовании. Подтверждением последнего является наблюдение того, что преимущества в отношении реваскуляризации периферических сосудов и симптомов с ворапаксаром не были очевидными до почти 2 лет воздействия и не были значительными до 3 лет.

[0476] При оценке общих преимуществ превентивных средств терапии у пациентов с PAD в недавних и текущих испытаниях использовали совокупную конечную точку, включающую как сердечно-сосудистые исходы, так и исходы в отношении конечностей.^{15,31} Этот совокупный показатель обеспечивает общую картину преимущества у пациентов с PAD, с которой можно оценить вред и стоимость. В данном примере у пациентов с PAD и значительными снижениями как MACE, так и MALE

приводили к снижению абсолютного риска через 2,5 года на 4,1% и NNT 21. Продление этого наблюдения до 5 лет, как это обычно делается для гиполипидемической терапии, приводит к NNT приблизительно 11. В отличие от средств антитромботической терапии это преимущество не дает никаких компромиссов в отношении кровотечений или других неблагоприятных явлений. Эти соображения могут быть важны для клиницистов при индивидуализации средств интенсивной терапии для своих пациентов.

Анализ

[0477] Анализы подгрупп, как правило, использовали для оценки соответствия результатов общему испытанию и, следовательно, могут быть недостаточными в отношении эффективности и исходов безопасности. В данном анализе подгруппа с PAD была достаточно обоснованной, чтобы продемонстрировать статистически значимые преимущества для первичной конечной точки и ключевой вторичной точки. Способность обнаруживать различия в связанных с безопасностью явлениях, возможно, была более ограниченной, но паттерн безопасности соответствовал всему испытанию, и не предполагали, что она будет модифицирована наличием PAD. Собирали связанные с конечностями исходы на широких страницах eCRF для связанных с периферическими сосудами исходов и не сосредотачивались конкретно на ALI. Это могло привести к недооценке исходов ALI, но не привело бы к искажению эффектов лечения. Наконец, взаимосвязи между достигнутым уровнем LDL-C и исходом не были рандомизированы, и, хотя они были скорректированы с учетом искажающих факторов сохраняется вероятность остаточного искажения, которое следует признать.

Заключения

[0478] Пациенты с симптоматическим PAD нижней конечности подвергаются повышенному риску серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых и связанных с конечностями рисков. Эволокумаб, добавленный к средству терапии, содержащему статин, значительно и надежно снижал риск MACE даже у пациентов с PAD и без предшествующего MI или инсульта. Аналогичным образом, добавление

эволюкумаба к статину снижало риск серьезных неблагоприятных явлений, связанных с конечностями (MALE), а взаимосвязь между достигнутым уровнем LDL-C и более низким риском явлений, связанных с конечностями, распространялась вплоть до очень низких достигнутых уровней LDL (например, 10 мг/дл). Эти преимущества не сопровождаются наблюдаемыми проблемами безопасности. Таким образом, снижение уровня LDL-C до очень низкого уровня пригодно у пациентов с PAD, независимо от наличия МИ или инсульта в анамнезе, для снижения риска MACE и MALE.

Ссылочный материал для примера 18

1. Suarez C, Zeymer U, Limbourg T, Baumgartner I, Cacoub P, Poldermans D, Rother J, Bhatt DL, Steg PG, REACH Registry Investigators. Influence of polyvascular disease on cardiovascular event rates. Insights from the REACH Registry. *Vasc Med.* 2010; 15: 259-265.
2. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res.* 2015; 116: 1509-1526.
3. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, Steg PG, Cohen M, Kuder J, Goodrich E, Nicolau JC, Parkhomenko A, Lopez-Sendon J, Dellborg M, Dalby A, Spinar J, Aylward P, Corbalan R, Abola MT, Jensen EC, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67: 2719-2728.
4. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Bjorck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Rother J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2017; .

5. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, Fleisher LA, Fowkes FG, Hamburg NM, Kinlay S, Lookstein R, Misra S, Mureebe L, Olin JW, Patel RA, Regensteiner JG, Schanzer A, Shishehbor MH, Stewart KJ, Treat-Jacobson D, Walsh ME. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2016.
6. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith SC, Jr, Goto S, Ohman EM, Elbez Y, Sritara P, Baumgartner I, Banerjee S, Creager MA, Bhatt DL, REACH Registry Investigators. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J*. 2014; 35: 2864-2872.
7. Jones WS, Baumgartner I, Hiatt WR, Heizer G, Conte MS, White CJ, Berger JS, Held P, Katona BG, Mahaffey KW, Norgren L, Blomster J, Millegard M, Reist C, Patel MR, Fowkes GR, International Steering Committee and Investigators of the EUCLID Trial (Examining Use of ticagrelor In paD). Ticagrelor Compared With Clopidogrel in Patients with Prior Lower Extremity Revascularization for Peripheral Artery Disease. *Circulation*. 2016.
8. Bonaca MP, Scirica BM, Creager MA, Olin J, Bounameaux H, Dellborg M, Lamp JM, Murphy SA, Braunwald E, Morrow DA. Vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from TRA2{degrees}P-TIMI 50. *Circulation*. 2013; 127: 1522-9, 1529e1-6.
9. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (4): CD000123.
10. Aronow WS, Nayak D, Woodworth S, Ahn C. Effect of simvastatin versus placebo on treadmill exercise time until the onset of intermittent claudication in older patients with peripheral arterial disease at six months and at one year after treatment. *Am J Cardiol*. 2003; 92: 711-712.
11. Mohler ER, 3rd, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation*. 2003; 108: 1481-1486.
12. Spring S, Simon R, van der Loo B, Kovacevic T, Brockes C, Rousson V, Amann-Vesti B, Koppensteiner R. High-dose atorvastatin in peripheral arterial disease (PAD): effect on

endothelial function, intima-media-thickness and local progression of PAD. An open randomized controlled pilot trial. *Thromb Haemost.* 2008; 99: 182-189.

13. Schanzer A, Hevelone N, Owens CD, Beckman JA, Belkin M, Conte MS. Statins are independently associated with reduced mortality in patients undergoing infrainguinal bypass graft surgery for critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2008; 47: 774-781.

14. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, Katona BG, Mahaffey KW, Norgren L, Jones WS, Blomster J, Millegard M, Reist C, Patel MR, EUCLID Trial Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med.* 2016; .

15. Anand S. et al. COMPASS PAD- Cardiovascular Outcomes for People using Anticoagulation Strategies trial: Results in Patients with Peripheral Artery Disease. *European Society of Cardiology Hotline.* 2017.

16. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech A, Honarpour N, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Scott R, Sever PS, Pedersen TR. Rationale and design of the Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk trial. *Am Heart J.* 2016; 173: 94-101.

17. Bonaca MP, Gutierrez JA, Creager MA, Scirica BM, Olin J, Murphy SA, Braunwald E, Morrow DA. Acute Limb Ischemia and Outcomes With Vorapaxar in Patients With Peripheral Artery Disease: Results From the Trial to Assess the Effects of Vorapaxar in Preventing Heart Attack and Stroke in Patients With Atherosclerosis-Thrombolysis in Myocardial Infarction 50 (TRA2 degrees P-TIMI 50). *Circulation.* 2016; 133: 997-1005.

18. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, Probstfield J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Kakkar AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Stork S, Keltai M, Ryden L, Pogossova N, Dans AL, Lanus F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PB, Vinereanu D, Kim JH, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf K, Steg PG, Metsarinne KP, Cook Bruns N, Misselwitz F, Chen E, Leong D, Yusuf S, COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1319-1330.

19. Sabatine MS, Giugliano RP, Pedersen TR. Evolocumab in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017; 377: 787-788.
20. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, Toth K, Gouni-Berthold I, Lopez-Miranda J, Schiele F, Mach F, Ott BR, Kanevsky E, Pineda AL, Somaratne R, Wasserman SM, Keech AC, Sever PS, Sabatine MS, FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017.
21. Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG, Topol EJ, Creager MA, CHARISMA Investigators. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Eur Heart J*. 2009; 30: 192-201.
22. Bhatt DL, Peterson ED, Harrington RA, Ou FS, Cannon CP, Gibson CM, Kleiman NS, Brindis RG, Peacock WF, Brener SJ, Menon V, Smith SC, Jr, Pollack CV, Jr, Gibler WB, Ohman EM, Roe MT, CRUSADE Investigators. Prior polyvascular disease: risk factor for adverse ischaemic outcomes in acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2009; 30: 1195-1202.
23. Franzone A, Piccolo R, Gargiulo G, Ariotti S, Marino M, Santucci A, Baldo A, Magnani G, Moschovitis A, Windecker S, Valgimigli M. Prolonged vs Short Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With or Without Peripheral Arterial Disease: A Subgroup Analysis of the PRODIGY Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2016; .
24. Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators, Anand S, Yusuf S, Xie C, Pogue J, Eikelboom J, Budaj A, Sussex B, Liu L, Guzman R, Cina C, Crowell R, Keltai M, Gosselin G. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med*. 2007; 357: 217-227.
25. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*. 2004; 363: 757-767.

26. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg.* 2007; 45: 645-654; discussion 653-4.
27. Giri J, McDermott MM, Greenland P, Guralnik JM, Criqui MH, Liu K, Ferrucci L, Green D, Schneider JR, Tian L. Statin use and functional decline in patients with and without peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 998-1004.
28. Rajamani K, Colman PG, Li LP, Best JD, Voysey M, D'Emden MC, Laakso M, Baker JR, Keech AC, FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 373: 1780-1788.
29. Dosluoglu HH, Davari-Farid S, Pourafkari L, Harris LM, Nader ND. Statin use is associated with improved overall survival without affecting patency and limb salvage rates following open or endovascular revascularization. *Vasc Med.* 2014; 19: 86-93.
30. Feringa HH, Karagiannis SE, van Waning VH, Boersma E, Schouten O, Bax JJ, Poldermans D. The effect of intensified lipid-lowering therapy on long-term prognosis in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2007; 45: 936-943.
31. **Bayer.**
Efficacy and Safety of Rivaroxaban in Reducing the Risk of Major Thrombotic Vascular Events in Subjects With Symptomatic Peripheral Artery Disease Undergoing Peripheral Revascularization Procedures of the Lower Extremities (VOYAGER PAD) - NCT02504216
. Доступный на world wide web "точка" clinicaltrials "точка" gov.

Пример 19

[0479] В данном примере рассматриваются прогностические факторы остаточного прогрессирования образования бляшек, несмотря на достижение низких уровней LDL-C с ингибитором PCSK9 эволокумабом. Испытания внутрисосудистого ультразвука (IVUS) показали, что статины замедляют прогрессирование или вызывают

регрессию коронарной болезни сердца пропорционально величине снижения уровня LDL-C. В дополнение к статинам в качестве нового класса лекарственных средств, эффективно снижающих уровни LDL-C, появились отличные от статинов средства, снижающие уровень LDL-C, такие как антитела к пропротеиновой конвертазе субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9). Например, в исследовании GLAGOV эволокумаб снижал уровни LDL-C с 93 до 37 мг/дл и вызывал более значительную регрессию образования бляшек, чем плацебо, у получающих лечение статинами пациентов (-0,95% относительно +0,05%, $P < 0,0001$). На фиг. 37 изображена схема испытания GLAGOV для контекста данного исследования. В то время как эволокумаб индуцировал регрессию у большего процента пациентов (64% относительно 36%, $P < 0,0001$); более чем у трети субъектов, получавших эволокумаб, наблюдалось некоторое прогрессирование образования бляшек, несмотря на очень низкие уровни LDL-C. В данном примере рассматриваются факторы, связанные с продолжающимся прогрессированием заболевания в условиях лечения эволокумабом. Параметры субъектов и исследования приведены в таблицах 19.1-19.5. На фиг. 38 изображен поперечный срез просвета потока и формула для определения относительного объема атеромы. Субъекты с $PAV > 0$ были "прогрессорами", тогда как субъекты с $PAV < 0$ были регрессорами.

Таблица 19.1

Демографические характеристики пациентов

	Прогрессоры (n = 151)	Регрессоры (n = 272)	P-значение
Возраст, годы	59,5	59,4	0,94
Женщины, %	29,8	26,5	0,46
BMI, кг/м ²	28,7	28,4	0,19
Гипертензия, %	79,5	82,0	0,53
Сахарный диабет, %	21,9	20,2	0,69
Предшествующий MI, %	34,4	33,1	0,78
Курильщик в настоящий момент, %	24,5	26,8	0,60
Исходное применение статина, %	98,0	99,3	0,35

Высокая интенсивность, %	59,6	59,9	
Средняя интенсивность, %	37,7	39,0	0,60
Низкая интенсивность, %	0,7	0,4	
β -блокатор, %	78,8	72,8	0,17
Ингибитор ACE, %	52,3	54,0	0,73

[0480] Прогрессирование образования бляшек наблюдали у 151 (35,7%) из получавших лечение эволокумабом пациентов. Не наблюдали различия в клинических демографических характеристиках между прогрессорами и регрессорами (таблица 19.1).

Таблица 19.2

Контроль факторов риска (1)			
	Прогрессоры (n = 151)	Регрессоры (n = 272)	P-значение
Холестерин LDL, мг/дл			
Исходный уровень	94,4	91,2	0,24
В процессе лечения	37,8	34,3	0,14
Изменение	-58,3	-57,9	0,89
HDL холестерин, мг/дл			
Исходный уровень	46,6	46,6	0,99
В процессе лечения	49,6	51,4	0,16
Изменение	2,0	3,8	0,008
Триглицериды, мг/дл			
Исходный уровень	121,0	117,5	0,66
В процессе лечения	107,5	104,3	0,13
Изменение	-11,4	-9,8	0,87
Отличный от HDL холестерин, мг/дл			
Исходный уровень	122,4	117,8	0,17
В процессе лечения	59,4	55,3	0,15
Изменение	-65,0	-62,9	0,50

Таблица 19.3

Контроль факторов риска (2)			
	Прогрессоры (n = 151)	Регрессоры (n = 272)	P-значение
Аполипопротеин В, мг/дл			
Исходный уровень	83,7	79,9	0,07
В процессе лечения	43,7	40,6	0,08
Изменение	-42,7	-41,2	0,44
Аполипопротеин А-1, мг/дл			
Исходный уровень	142,8	140,1	0,28
В процессе лечения	150,0	152,6	0,26
Изменение	5,5	10,7	<0,001
Отношение аполипопротеина В к А-1			
Исходный уровень	0,60	0,58	0,28
В процессе лечения	0,30	0,27	0,03
Изменение	-0,32	-0,33	0,80
Липопротеин (а), мг/дл			
Исходный уровень	8,9	14,6	0,09
В процессе лечения	5,1	8,2	0,22
Изменение	-3,1	-4,3	0,08

Таблица 19.4а

Контроль факторов риска (3)			
	Прогрессоры (n = 151)	Регрессоры (n = 272)	P-значение
НbA1c, %			
Исходный уровень	6,0	5,8	0,03
В процессе лечения	6,1	6,0	0,20
Изменение	0,2	0,2	0,09
Глюкоза, мг/дл			
Исходный уровень	106,2	103,1	0,22
В процессе лечения	110,8	110,5	0,90
Изменение	6,6	9,3	0,22

hs-CRP, мг/л			
Исходный уровень	1,7	1,5	0,60
В процессе лечения	1,8	1,4	0,09
Изменение	0,3	-0,5	0,32
Систолическое давление крови, мм рт. ст.			
Исходный уровень	132,8	130,5	0,12
В процессе лечения	132,0	130,9	0,34
Изменение	-2,7	-1,4	0,32

Таблица 19.4(b)

	<u>Прогрессоры (n = 151)</u>	<u>Регрессоры (n = 272)</u>	<u>P-значение</u>
<u>Холестерин LDL, среднее значение (95% CI), мг/дл</u>			
<u>Исходный уровень</u>	<u>94,4 (90,0, 98,9)</u>	<u>91,2 (87,9, 94,4)</u>	<u>0,24</u>
<u>В процессе лечения</u>	<u>37,8 (33,7, 41,8)</u>	<u>34,3 (31,8, 36,9)</u>	<u>0,14</u>
<u>Изменение</u>	<u>-58,3 (-63,8, -52,7)</u>	<u>-57,9 (-62,6, -53,1)</u>	<u>0,89</u>
<u>HDL холестерин, среднее значение (95% CI), мг/дл</u>			
<u>Исходный уровень</u>	<u>46,6 (44,6, 48,7)</u>	<u>46,6 (45,1, 48,2)</u>	<u>0,99</u>
<u>В процессе лечения</u>	<u>49,6 (47,6, 51,6)</u>	<u>51,4 (49,9, 52,9)</u>	<u>0,16</u>
<u>Изменение</u>	<u>2,0 (0,6, 3,4)</u>	<u>3,8 (2,6, 5,0)</u>	<u>0,008</u>
<u>Триглицериды, медиана (IOR), мг/дл</u>			
<u>Исходный уровень</u>	<u>121,0 (91,0, 171,0)</u>	<u>117,5 (92,0, 152,0)</u>	<u>0,66</u>
<u>В процессе лечения</u>	<u>107,5 (90,8, 146,0)</u>	<u>104,3 (82,3, 139,1)</u>	<u>0,13</u>

<u>Изменение</u>	<u>-11,4 (-37,0, 14,0)</u>	<u>-9,8 (-37,8, 10,8)</u>	<u>0,87</u>
<u>Отличный от HDL холестерин, среднее значение (95%CI), мг/дл</u>			
<u>Исходный уровень</u>	<u>122,4 (117,1, 127,7)</u>	<u>117,8 (113,9, 121,7)</u>	<u>0,17</u>
<u>В процессе лечения</u>	<u>59,4 (54,6, 64,1)</u>	<u>55,3 (52,1, 58,5)</u>	<u>0,15</u>
<u>Изменение</u>	<u>-65,0 (-71,5, -58,4)</u>	<u>-62,9 (-68,4, -57,3)</u>	<u>0,50</u>
<u>Аполипопротеин В, среднее значение (95%CI), мг/дл</u>			
<u>Исходный уровень</u>	<u>83,7 (80,3, 87,0)</u>	<u>79,9 (77,4, 82,3)</u>	<u>0,07</u>
<u>В процессе лечения</u>	<u>43,7 (40,7, 46,8)</u>	<u>40,6 (38,7, 42,6)</u>	<u>0,08</u>
<u>Изменение</u>	<u>-42,7 (-46,8, -38,5)</u>	<u>-41,2 (-44,7, -37,7)</u>	<u>0,44</u>
<u>Аполипопротеин А-1, среднее значение (95%CI), мг/дл</u>			
<u>Исходный уровень</u>	<u>142,8 (139,0, 146,6)</u>	<u>140,1 (137,1, 143,1)</u>	<u>0,28</u>
<u>В процессе лечения</u>	<u>150,0 (146,3, 153,8)</u>	<u>152,6 (149,9, 155,3)</u>	<u>0,26</u>

<u>Изменение</u>	<u>5,5 (2,3, 8,8)</u>	<u>10,7 (8,0, 13,4)</u>	<u><0,001</u>
<u>Отношение аполипопротеин В/А-1, среднее значение (95%CI)</u>			
<u>Исходный уровень</u>	<u>0,60 (0,57, 0,63)</u>	<u>0,58 (0,56, 0,60)</u>	<u>0,28</u>
<u>В процессе лечения</u>	<u>0,30 (0,28, 0,33)</u>	<u>0,27 (0,26, 0,29)</u>	<u>0,03</u>
<u>Изменение</u>	<u>-0,32 (-0,35, -0,29)</u>	<u>-0,33 (-0,35, -0,30)</u>	<u>0,80</u>
<u>Липопротеин (а), медиана (IQR), мг/дл</u>			
<u>Исходный уровень</u>	<u>8,9 (4,3, 48,4)</u>	<u>14,6 (4,6, 62,1)</u>	<u>0,09</u>
<u>В процессе лечения</u>	<u>5,1 (2,4, 40,8)</u>	<u>8,2 (2,4, 50,7)</u>	<u>0,22</u>
<u>Изменение</u>	<u>-3,1 (-9,6, -0,6)</u>	<u>-4,3 (-12,3, -0,9)</u>	<u>0,08</u>
<u>Глюкоза, среднее значение (95%CI), мг/дл †</u>			
<u>Исходный уровень</u>	<u>106,2 (101,4, 111,0)</u>	<u>103,1 (100,5, 105,6)</u>	<u>0,22</u>
<u>В процессе лечения</u>	<u>110,8 (106,3, 115,4)</u>	<u>110,5 (107,5, 113,5)</u>	<u>0,90</u>

<u>Изменение</u>	<u>6,6 (2,0, 11,2)</u>	<u>9,3 (5,4, 13,2)</u>	<u>0,22</u>
<u>Гемоглобин A1c, среднее значение (95%CI), % †</u>			
<u>Исходный уровень</u>	<u>6,0 (5,8, 6,1)</u>	<u>5,8 (5,7, 5,9)</u>	<u>0,03</u>
<u>В процессе лечения</u>	<u>6,1 (5,9, 6,2)</u>	<u>6,0 (5,9, 6,0)</u>	<u>0,20</u>
<u>Изменение</u>	<u>0,2 (0,1, 0,3)</u>	<u>0,2 (0,2, 0,3)</u>	<u>0,09</u>
<u>hs-CRP, медиана (IQR), мг/л †</u>			
<u>Исходный уровень</u>	<u>1,7 (0,8, 3,3)</u>	<u>1,5 (0,8, 3,2)</u>	<u>0,60</u>
<u>В процессе лечения</u>	<u>1,8 (0,9, 3,2)</u>	<u>1,4 (0,7, 2,8)</u>	<u>0,09</u>
<u>Изменение</u>	<u>0,3 (-1,3, 1,9)</u>	<u>-0,5 (-1,8, 0,9)</u>	<u>0,32</u>
<u>Систолическое давление крови, среднее значение (95%CI), мм рт. ст.</u>			
<u>Исходный уровень</u>	<u>132,8 (130,4, 135,2)</u>	<u>130,5 (128,7, 132,2)</u>	<u>0,12</u>
<u>В процессе лечения</u>	<u>132,0 (130,1, 133,9)</u>	<u>130,9 (129,6, 132,2)</u>	<u>0,34</u>

<u>Изменение</u>	<u>-2,7 (-5,3, -0,1)</u>	<u>-1,4 (-3,6, 0,9)</u>	<u>0,28</u>

Значения показаны в таблицах 19.4-19.4(b). Изменения в уровнях LDL-C ($-58,3 \pm 2,82$ мг/дл относительно $-57,9 \pm 2,41$ мг/дл, $P = 0,89$), аполипопротеина В ($-42,7 \pm 2,1$ мг/дл относительно $-41,2 \pm 1,8$ мг/дл, $P = 0,44$) и hsCRP ($0,29$ относительно $-0,46$ мг/л, $P = 0,32$) не различались между группами. Прогрессоры заболевания демонстрировали более высокие уровни исходного HbA1c ($6,0 \pm 0,8\%$ относительно $5,8 \pm 0,6\%$, $P = 0,03$), в процессе лечения уровни отношения аполипопротеина В к А-I ($0,30 \pm 0,15$ относительно $0,27 \pm 0,12$, $P = 0,03$) и меньшие повышения в уровнях HDL-C ($2,0 \pm 0,72$ мг/дл относительно $3,8 \pm 0,61$ мг/дл, $P = 0,008$) и аполипопротеина А-I ($5,5 \pm 1,63$ мг/дл относительно $10,7 \pm 1,39$ мг/дл, $P < 0,001$) по сравнению с пациентами, испытывающими регрессию образования бляшек с помощью эволокумаба. *Результаты выражены в виде среднего (95% CI) на исходном уровне и полученного методом наименьших квадратов среднего (95% CI) для значений в процессе лечения. † Взвешенные по времени средние использовали для значений в процессе лечения. Абсолютные изменения представлены как полученные методом наименьших квадратов средние (95% CI).

Таблица 19.5

Параметры IVUS				
		Прогрессоры (n = 151)	Регрессоры (n = 272)	P-значение
Исходный уровень				
Относительный атеромы, %	объем	33,1	38,3	<0,001
Абсолютный атеромы, мм ³	объем	167,2	197,9	<0,001
Последующее через 78 недель	наблюдение			
Относительный атеромы, %	объем	35,2	35,9	0,40

Абсолютный атеромы, мм ³	объем	173,7	185,9	0,05
Изменение от уровня	исходного			
Относительный атеромы, %	объем	1,91	-2,33	<0,001
Абсолютный атеромы, мм ³	объем	4,54	-12,11	<0,001

[0481] Как показано в таблице 19.5, прогрессоры имели более низкий относительный объем атеромы на исходном уровне (33,1% относительно 38,3%, $P < 0,001$), чем регрессоры.

Таблица 19.6

Детерминанты прогрессирования образования бляшек					
			ИЛИ	95% CI	P-значение
Исходный относительный атеромы (%)	объем		0,93	0,90-0,95	<0,001
Исходный HbA1c (%)			1,48	1,10-2,00	0,01
Изменение в аполипопротеине A-1 (%)			0,98	0,97-0,99	0,01
Исходное систолическое ВР (мм рт. ст.)			1,01	0,99-1,03	0,06

[0482] Несмотря на достижение чрезвычайно низких уровней LDL-C у 36% пациентов, получавших эволокумаб, все еще наблюдали прогрессирование образования бляшек. Не было существенных различий в уровнях LDL-C между прогрессорами и регрессорами.

[0483] На фиг. 39 показаны результаты анализа, описанного в вышеприведенных таблицах. На графиках на фиг. 39 показаны прогрессирование образования бляшек и относительный объем атеромы в зависимости от числа присутствующих факторов риска. Повышение числа факторов риска приводит к усилению риска прогрессирования образования бляшек, при этом наибольшее увеличение риска наблюдается у субъектов с 3 или более факторами риска.

[0484] В вышеприведенной таблице 19.6 обобщены различные факторы риска. Факторами, независимо связанными с продолжающимся прогрессированием, являлись PAV ($p < 0,001$), HbA1c ($p = 0,01$) и изменение аполипопротеина A-I ($p = 0,01$), в то время как систолическое давление крови было не значительным ($p = 0,06$). Большее количество дополнительных атерогенных факторов риска было связано с большей склонностью к продолжающемуся прогрессированию образования бляшек и ослабленной регрессией атеромы.

[0485] Факторы, связанные с большей склонностью к продолжающемуся прогрессированию образования бляшек, несмотря на лечение эволокумабом, включали наличие дополнительных атерогенных факторов. Эти результаты подчеркивают значение многофакторной модификации риска даже в условиях очень низких уровней LDL-C для предупреждения прогрессирования атеросклероза у пациентов с заболеванием коронарной артерии.

Пример 20

РЕГРЕССИЯ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА С ПОМОЩЬЮ ИНГИБИТОРА PCSK9 ЭВОЛОКУМАБА У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЕ ВЫСОКИМИ УРОВНЯМИ LP(A).

[0486] По уровням Lp(a) можно прогнозировать риск сердечно-сосудистых заболеваний. Ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) могут снижать уровень Lp(a) на 21-30%. Настоящее исследование обеспечивает дополнительную информацию о влиянии ингибирования PCSK9 на бляшку при различных уровнях Lp(a). В исследовании GLAGOV сравнивали эффекты ингибитора PCSK9 эволокумаба и плацебо в течение 78 недель в отношении прогрессирования коронарного атеросклероза у получающих лечение статином пациентов с заболеванием коронарной артерии. Влияние эволокумаба на прогрессирование образования бляшек наблюдали у пациентов, стратифицированных в соответствии с исходными уровнями Lp(a).

[0487] Эволокумаб уменьшал относительный объем атеромы (PAV) на 0,8% ($P < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем) и на 1,2% ($P < 0,001$ по сравнению с

исходным уровнем), а абсолютный объем атеромы (TAV) на $5,3 \text{ мм}^3$ ($P < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем) и $7,7 \text{ мм}^3$ ($P < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем) у пациентов с уровнями Lp(a) ниже и выше медианы исходного уровня Lp(a) ($11,8 \text{ мг/дл}$), соответственно.

[0488] Пациенты с более высокими уровнями Lp(a) чаще демонстрировали регрессию PAV ($70,6\%$ относительно $58,7\%$, $P = 0,01$). Дополнительный анализ продемонстрировал усиление регрессии образования бляшек с помощью эволокумаба у пациентов с повышением исходных уровней Lp(a) $> 11,8 \text{ мг/дл}$ ($P = 0,04$), в то время как аналогичную степень регрессии с эволокумабом наблюдали независимо от уровня Lp(a) $< 11,8 \text{ мг/дл}$ ($p = 0,35$). Это большее преимущество при более высоких уровнях Lp(a) $> 11,8 \text{ мг/дл}$ просто не соответствовало статистической значимости после корректировки по исходному объему бляшки ($P = 0,09$).

[0489] У получавших лечение эволокумабом пациентов с исходным уровнем Lp(a) $> 11,8 \text{ мг/дл}$ была ниже вероятность развития диабета ($16,1\%$ относительно $25,5\%$, $P = 0,02$), гипертензии ($75,4\%$ относительно $86,5\%$, $P = 0,001$), при этом они имели более низкие исходные уровни CRP ($1,3$ относительно $1,77 \text{ мг/л}$, $P = 0,02$) и более высокие уровни LDL-C в процессе лечения ($33,9$ относительно $32,6 \text{ мг/дл}$, $P = 0,02$). После корректировки по клиническим и биохимическим факторам риска повышение уровней Lp(a) $> 11,8 \text{ мг/дл}$ имело тенденцию к большей регрессии образования бляшек при лечении эволокумабом ($P = 0,07$), хотя это просто не соответствовало статистической значимости.

[0490] В то время как эволокумаб вызывал регрессию образования бляшек у получающих лечение статином пациентов при всех уровнях Lp(a), более высокие исходные значения, даже в пределах нормального диапазона, идентифицировали пациентов, у которых, вероятно, была бы более высокая степень регрессии. Это подтверждает то, что Lp(a), даже в пределах нормального диапазона, может идентифицировать пациентов с более модифицируемой формой атеросклероза для лечения с интенсивным снижением уровня липидов.

Пример 21

[0491] Данный пример демонстрирует, что длительное использование антитела к PCSK9 (например, эволокумаба) может быть использовано для снижения риска рецидивных сердечно-сосудистых явлений у пациентов с анамнезом множественных явлений и по типам сердечного приступа. Дополнительный анализ показал, что пациенты ближе к своему последнему сердечному приступу испытывали существенное снижение риска с антителом (например, эволокумабом). Кроме того, показано, что снижение уровня LDL-C с помощью антитела к PCSK9 (такого как эволокумаб) значительно и безопасно снижает риск сердечно-сосудистых явлений у пациентов с заболеванием периферических артерий. Пациенты с анамнезом МИ в пределах 2 лет до включения в исследование характеризовались снижением абсолютного риска (ARR; 2,9 процента).

[0492] Эффективность эволокумаба (в комбинации со терапией статином) оценивали в различных подгруппах с инфарктом миокарда (МИ). Пациентов с анамнезом МИ (N = 22351) характеризовали в зависимости от времени, прошедшего с момента их последнего явления МИ, числа предыдущих МИ и наличия заболевания коронарной артерии (CAD) с полисосудистым поражением. Лечение эволокумабом приводило к снижению абсолютного риска на 2,9 процента у пациентов в пределах двух лет от их самого последнего МИ (N = 8402), на 2,6 процента у пациентов с несколькими предшествующими МИ (N = 5282) и на 3,4 процента у пациентов с анамнезом CAD с полисосудистым поражением (N = 5618), соответственно. План исследования изображен на фиг. 40, а на фиг. 41 показаны первичные результаты.

[0493] Анализ ограничили до 22351 пациентов с предшествующим МИ. Их поделили на подгруппы на основании трех факторов: 1) период времени, прошедший от определения предшествующего МИ (минимум 4 недели по протоколу), 2) число предшествующих МИ и 3) наличие остаточного заболевания с полисосудистым поражением ($\geq 40\%$ стеноз в ≥ 2 сосудах). Представляющим интерес исходом были смерть по причине CV, МИ или инсульт. В анализах рассматривали риск CV явлений в получавшей плацебо группе в различных подгруппах и эффективность Repatha в различных подгруппах.

[0494] Исходные характеристики субъектов показаны в таблице 21.0 и на фиг. 42

Таблица 21.0

Характеристика	Предшествующий МИ < 2 лет назад N = 8402 (38%)	Предшествующий МИ ≥ 2 лет назад N = 13918
Возраст, среднее (SD)	60 (9)	63 (9)
Мужской пол (%)	77	79
Гипертензия (%)	75	81
Сахарный диабет (%)	31	38
Курильщик в настоящий момент (%)	28	28
Статин высокой интенсивности (%)	76	69
LDL-C, мг/дл (IQR)	90 (79-106)	93 (80-110)
Достигнутый уровень LDL-C через 48 недель, мг/дл (IQR)		

[0495] Характеристики субъектов показаны в таблице 21.1 для взаимосвязи с числом предшествующих МИ, показанных на фиг. 43.

Таблица 21.1

Характеристика	≥ 2 предшествующих МИ N = 5285 (24%)	1 предшествующий МИ N = 17047
Возраст, среднее (SD)	62 (9)	62 (9)
Мужской пол (%)	82	77
Гипертензия (%)	81	78
Сахарный диабет (%)	36	35
Курильщик в настоящий момент (%)	26	28
Статин высокой интенсивности (%)	75	70
LDL-C, мг/дл (IQR)	92 (81-105)	92 (80-108)
Достигнутый уровень LDL-C через 48 недель, мг/дл (IQR)		

[0496] Характеристики субъектов показаны в таблице 21.2 для взаимосвязи с CAD с полисосудистым поражением, показанным на фиг. 44

Таблица 21.2

Характеристика	≥ 2 предшествующих МИ N = 5285 (24%)	1 предшествующий МИ N = 17047
Возраст, среднее (SD)	62 (9)	62 (9)
Мужской пол (%)	82	77
Гипертензия (%)	81	78
Сахарный диабет (%)	36	35
Курильщик в настоящий момент (%)	26	28
Статин высокой интенсивности (%)	75	70
LDL-C, мг/дл (IQR)	92 (81-105)	92 (80-108)
Достигнутый уровень LDL-C через 48 недель, мг/дл (IQR)		

[0497] На каждые 1000 пациентов, получавших лечение в течение трех лет, эволокумаб предотвращал 22 явления первичной конечной точки и 52 суммарных явления первичной конечной точки. Оценка всех явлений первичной конечной точки в ходе исследования показала, что добавление эволокумаба к средству терапии, содержащему статин, улучшало клинические исходы со значительными снижениями суммарных явлений первичной конечной точки, обусловленными снижением МИ, инсульта и коронарной реваскуляризации. Эволокумаб уменьшал суммарные явления

первичной конечной точки на 18 процентов (соотношение частоты заболеваний 0,82, 95 процентный CI 0,75-0,90, $p < 0,001$).

[0498] Было показано, что снижение уровня LDL-C с помощью антитела к PCSK9 (например, эволокумаба) уменьшало риск МІ (на 27 процентов), а новый анализ показал существенное преимущество для нескольких подтипов МІ. Эволокумаб также был эффективен в снижении риска развития МІ независимо от его размера (значительные снижения наблюдали независимо от кратности повышения уровня тропонина) и тяжести (STEMI или отличного от STEMI). Лечение эволокумабом было связано с 36-процентным снижением риска STEMI, что составило одну пятую часть МІ в исследуемой популяции.

[0499] На фиг. 42-51 показаны результаты данного исследования. Как показано на фиг. 42-44, пациенты с недавним МІ (менее чем 2 года, фиг. 42, 45 и 47), 2 или более МІ (фиг. 43 и 46) или многососудистым поражением (фиг. 44 и 47) получали повышенное преимущество от средства комбинированной терапии, представленного в данном документе. Действительно, как показано на фиг. 48-51, наличие различных признаков высокого риска МІ (одного или нескольких) позволяет идентификацию тех субъектов, которые получили бы преимущество от средства комбинированной терапии (в данном примере статин и эволокумаб).

[0500] Пациенты (1) ближе к своему самому последнему МІ, (2) с несколькими предшествующими МІ или (3) с многососудистым поражением подвергаются повышенному риску развития серьезных сосудистых явлений. Эти пациенты испытывают существенное снижение относительного и абсолютного рисков при интенсивном снижении уровня LDL-C с помощью эволокумаба. Эти легко определяемые клинические признаки предлагают подход к адаптации средства терапии к конкретным субъектам с повышенным преимуществом для этих субъектов.

[0501] Участники в данном примере (исследование сердечно-сосудистых исходов с эволокумабом) были перспективно стратифицированы в соответствии с их оценкой риска тромболизиса при инфаркте миокарда (TIMI) для вторичной профилактики, чтобы идентифицировать пациентов с наибольшим потенциалом клинического преимущества после лечения с помощью Repatha. В соответствии с

предыдущими результатами более высокий риск был связан с более значительным снижением абсолютного риска.

ПРИМЕР 22

Стратификация по атеротромботическому риску и величине преимущества эволокумаба в FOURIER

[0502] **Введение.** Эволокумаб (EvoMab) существенно снижал относительный риск смерти по причине сердечно-сосудистого (CV) заболевания, МІ или инсульта на 20% (снижение абсолютного риска 2% через 3 года) у пациентов с атеросклеротическим CV заболеванием. Однако такие пациенты варьировали по их риску CV явлений.

[0503] **Гипотеза.** Стратификация риска по шкале риска TIMI для вторичного предупреждения (TRS 2°P) будет идентифицировать пациентов, имеющих наибольший потенциал получения преимущества от EvoMab. Способы: TRS 2°P применяли проспективно для 27564 пациентов с атеросклеротическим CV заболеванием и уровнем LDLC ≥ 70 мг/дл, рандомизированных для получения EvoMab или плацебо (Pbo) в FOURIER. Исходный риск, а также снижения относительного и абсолютного риска смерти по причине CV, МІ или инсульта с EvoMab вычисляли с помощью страты TRS 2°P.

[0504] **Результаты.** Схема, основанная на 10 точках целочисленных показателей, демонстрировала сильную ступенчато изменяющуюся взаимосвязь с частотой смерти по причине CV, МІ или инсульта и отдельных компонентов (ptrend < 0,0001 для всех). У пациентов со средним риском (TRS 2 P, балл = 24; 79% популяции) отмечали снижение абсолютного риска (ARR) на 1,9% смерти по причине CV, МІ или инсульта через 3 года с EvoMab по сравнению с Pbo отдельно, а у пациентов с высоким риском (балл ≥ 5 ; 16%) отмечали ARR 3,6%, что при переводе в числовое значение, необходимое для лечения в течение 3 лет, составляло 53 и 28, соответственно (фиг. 52).

[0505] **Заключение.** TRS 2°P идентифицирует пациентов с высоким риском атеросклеротического CV заболевания, которые демонстрируют паттерн большего снижения абсолютного риска основных CV явлений с помощью EvoMab.

ПРИМЕР 23

Уменьшение суммарных сердечно-сосудистых явлений с помощью ингибитора PCSK9 эволокумаба у пациентов с сердечно-сосудистым заболеванием в испытании FOURIER

[0506] ВВЕДЕНИЕ. Интенсивное снижение уровня LDL-C с помощью эволокумаба (EvoMab) существенно снижало риск серьезных сосудистых явлений у пациентов со стабильным атеросклеротическим заболеванием, получавших лечение средством фоновой терапии, содержащим статин, в испытании FOURIER. Хотя традиционный анализ выживаемости фокусируется на времени до первого явления, с точки зрения пациента все явления имеют значение.

[0507] ГИПОТЕЗА. EvoMab значительно снизит суммарные серьезные сосудистые явления, включая таковые после первого явления.

[0508] СПОСОБЫ. Все явления PER (совокупный показатель для смерти по причине CV, MI, инсульта, нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации) оценивали в ходе последующего наблюдения с медианой 2,2 года в FOURIER. Использовали отрицательную биномиальную регрессию и другие модели чувствительности.

[0509] РЕЗУЛЬТАТЫ. Наблюдали 2907 первых явлений PER и 4906 суммарных явлений (41% последующих явлений) у 27564 пациентов, при этом среднее составило $1,7 \pm 1,0$ (диапазон 1,11) явлений у пациента с явлением. EvoMab уменьшал суммарные явления PER на 18% (соотношение частоты заболеваний [RR] 0,82, 95% CI 0,75-0,90, $p < 0,001$), в том числе как первые явления (HR 0,85 [0,79-0,92], $p < 0,001$), так и последующие явления (RR 0,74 [0,65-0,85], $p < 0,001$; фиг. 53, панель A). Модель времени до наступления явления демонстрировала подобные снижения (фиг. 53, панель B). На каждую 1000 пациентов, получавших лечение в течение 3 лет, EvoMab предупреждал 22 первые явления PER и 52 суммарные явления PER. Сокращение общего числа явлений было обусловлено меньшим количеством суммарных MI (RR 0,74, $p < 0,001$), инсультов (RR 0,77, $p = 0,007$) и коронарной реваскуляризации (RR 0,78, $p < 0,001$).

[0510] ЗАКЛЮЧЕНИЯ. Добавление эволокумаба к средству терапии, содержащему статин, улучшало клинические исходы со значительным снижением суммарных явлений РЕР, обусловленным уменьшением МІ, инсульта и коронарной реваскуляризации, что выявило более чем удвоенное число предотвращенных явлений по сравнению с анализом только первых явлений. Эти данные указывают на долгосрочное применение эволокумаба для предупреждения рецидивных CV явлений.

ПРИМЕР 24

Характеристика типов и размеров инфаркта миокарда, сниженных с помощью эволокумаба, в FOURIER.

[0511] Введение. Описанное в данном документе испытание FOURIER продемонстрировало, что ингибитор PCSK9 эволокумаб уменьшает серьезные сосудистые явления по сравнению с плацебо у пациентов со стабильным атеросклеротическим CV заболеванием, в том числе снижает инфаркт миокарда (МІ) на 27%. В данном примере рассматриваются типы и размеры МІ в FOURIER.

[0512] Гипотеза. Эволокумаб снижает спонтанный МІ, независимо от размера и типа (NSTEMІ или STEМІ).

[0513] Способы. 27564 пациента рандомизировали для получения эволокумаба или плацебо и за ними наблюдали в течение медианы 26 месяцев. Клинические конечные точки оценивались Комитетом по оценке клинических явлений ТІМІ, который не был осведомлен о назначении лечения. МІ определяли на основании третьего универсального определения МІ, а затем классифицировали по типу МІ (универсальному подклассу МІ, STEМІ по сравнению с NSTEMІ) и по размеру МІ (пиковому биомаркеру). Представленные показатели являются 3-летними оценками КМ.

[0514] Результаты. Всего 1107 субъектов имели в сумме 1288 МІ. Большинство (68%) МІ были атеротромботическими (тип 1) с 15% МІ по причине несоответствия подачи и потребления (2 типа) и 15% связанных с PCI (4 типа). МІ с внезапной смертью (3 типа) и связанный с CABG МІ (5 типа) составляли всего 21 МІ (<

2%). См. фиг. 54A. Эволокумаб существенно снижал риск первого МІ на 27% (4,4 относительно 6,3%, $P < 0,001$), МІ 1 типа на 32% и МІ 4 типа на 35%, при этом отсутствовал эффект в отношении МІ 2 типа (фиг. 54A). Значения тропонина оценивали для 1151 МІ. При использовании повышения кратности Tn большинство МІ (689, 60%) были большими с $Tn \geq 10 \times ULN$. Одну пятую МІ (238, 18%) составляли STEMI. Преимущество эволокумаба было очень значительным и стабильным независимо от размера МІ с 34% снижением МІ с $Tn \geq 10 \times ULN$ и 36% снижением STEMI (фиг. 54B).

[0515] Заключение. Снижение уровня LDL-C с помощью эволокумаба было очень эффективным в снижении риска инфаркта миокарда. Это снижение предусматривало значительное преимущество для множества подтипов МІ, связанных с разрывом бляшки, МІ меньшего и большего размера, а также STEMI и NSTEMI.

Пример 25

[0516] В данном примере изучали эффективность интенсивного снижения уровня LDL-холестерина с помощью ингибитора PCSK9 эволокумаба в комбинации с содержащим статин средством для лечения у пациентов с цереброваскулярным заболеванием.

[0517] Эволокумаб представляет собой моноклональное антитело, которое ингибирует пропротеиновую конвертазу субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9), снижает уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL) на приблизительно 60% и уменьшает серьезные сосудистые явления у пациентов с клинически выраженным сердечно-сосудистым заболеванием в большом рандомизированном испытании. Данный пример помогает детализировать специфические эффекты у пациентов с ишемическим инсультом в анамнезе.

Способы

[0518] FOURIER представляло собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое испытание, включающее 27564 пациента с предшествующим инфарктом миокарда, предшествующим негеморрагическим инсультом или симптоматическим заболеванием периферических артерий, с дополнительными атеросклеротическими факторами риска и уровнями холестерина LDL ≥ 70 мг/дл или не

отличного от HDL холестерина ≥ 100 мг/дл при применении содержащего статин средства терапии. Пациентам назначали дополнительное лечение с подкожными инъекциями эволокумаба 140 мг дважды в неделю или 420 мг один раз в месяц или соответствующее плацебо. Первичной конечной точкой был совокупный показатель для смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации при нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации.

Результаты

[0519] В испытание было включено 5337 пациентов с ишемическим инсультом в анамнезе, что составляло 19% от всех рандомизированных. Средний возраст этих пациентов с ишемическим (негеморрагическим) инсультом в анамнезе составлял 64, 66% были мужчинами. Через 48 недель среднее снижение уровней холестерина LDL с помощью эволокумаба по сравнению с плацебо составило 59% от 91 мг/дл до 29 мг/дл. Лечение эволокумабом существенно снижало первичную конечную точку по сравнению с плацебо ($n = 259$, [9,6%] относительно $n = 300$, [11,3%], соотношение рисков 0,85 (95% CI 0,72-1,00); $p = 0,047$). Не было выявлено неоднородности преимуществ для снижения ключевой вторичной конечной точки смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда и ишемического или геморрагического инсульта отдельно и для снижений ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки вместе взятых. Геморрагический инсульт и нейрокогнитивные неблагоприятные явления не усиливались.

Заключения

[0520] Ингибирование PCSK9 с помощью эволокумаба на фоне применения содержащего статин средства терапии, у пациентом с ишемическим инсультом в анамнезе снижало уровни LDL-холестерина до медианы 29 мг/дл и уменьшало риск сердечно-сосудистых явлений. Данные результаты указывают на то, что пациенты с ишемическим инсультом получают преимущество от снижения уровней холестерина LDL ниже текущих целей.

Введение

[0521] Пациенты, которые испытали ишемический инсульт, имеют высокий риск будущих ишемических церебральных, сердечных явлений и явлений в периферических сосудах. 1, I, ii Показали, что лечение для снижения уровня LDL-холестерина с помощью статинов и с помощью комбинации статинов и эзетимиба снижает риск негеморрагического инсульта у пациентов с риском сердечно-сосудистого заболевания атеросклеротического генеза.²⁻³ Более интенсивная терапия для снижения уровней LDL-холестерина в плазме может быть достигнута с помощью комбинации статина и эволокумаба - моноклонального антитела, которое ингибирует пропротеиновую конвертазу субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9)⁴.

[0522] Настоящее раскрытие включает результат рандомизированного клинического испытания с 27564 пациентами с предыдущим инфарктом миокарда, предыдущим негеморрагическим инсультом или симптоматическим заболеванием периферических артерий, дополнительными атеросклеротическими факторами риска и уровнями LDL-холестерина 70 мг/дл или выше, получающими при этом содержащее статин средство терапии от высокой до средней интенсивности, при которой все пациенты получали лечение либо дополнительно эволокумабом или отличным от HDL холестерином ≥ 100 мг/дл, плацебо в двойном слепом режиме.⁵⁻⁶ Дальнейшее исследование сердечно-сосудистых исходов с ингибированием PCSK9 у субъектов с повышенным риском (FOURIER) показали, что эволокумаб снижал медианный уровень холестерина LDL до медианы 30 мг/дл (межквартильный диапазон 19-46 мг/дл), в то время как у пациента, получавшего лечение только статинами, сохранялся медианный уровень 90 мг/дл (межквартильный диапазон 80-109 мг/дл).⁶ После медианы последующего наблюдения 2,2 года для всей когорты наблюдали значительное снижение сердечно-сосудистых явлений в получающей лечение эволокумабом группе по сравнению с получающей плацебо группой. В этом отчете рассматривали данный эффект в подгруппе пациентов, включенных в исследование, у которых был предшествующий негеморрагический инсульт.

Способы

[0523] Участвовали пациенты из 1242 мест в 49 странах, включая Европу, Азию, Австралию, Северную и Южную Америку и Южно-Африканскую Республику.

Для соответствия требованиям пациенты должны были быть возрастом от 40 до 85 лет и иметь клинически выраженное сердечно-сосудистое заболевание: предшествующий инфаркт миокарда, предшествующий негеморрагический инсульт или симптоматическое заболевание периферических артерий. Кроме того, пациенты должны были иметь по меньшей мере один дополнительный основной или по меньшей мере дополнительный незначительный атеросклеротический фактор риска. Основными факторами риска являлись 1. диабет, 2. возраст ≥ 65 лет, 3. МИ или инсульт < 6 месяцев до скрининга, 4. дополнительный диагноз инфаркта миокарда или негеморрагического инсульта, за исключением квалифицирующего явления, 5. ежедневное курение сигарет в настоящий момент, 6. симптоматическое заболевание периферических артерий в анамнезе, если отвечает критериям инфаркта миокарда или инсульта. Незначительными факторами риска являлись 1. не связанная с инфарктом миокарда коронарная реваскуляризация в анамнезе, 2. остаточное заболевание коронарной артерии с $\geq 40\%$ стенозом в ≥ 2 крупных сосудах, 3. самый последний уровень HDL-холестерина < 40 мг/дл для мужчин и < 50 мг/дл для женщин, 4. самый последний уровень высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP) $> 2,0$ мг/л, 5. самый последний уровень LDL-холестерина ≥ 130 мг/дл или отличного от HDL холестерина ≥ 160 мг/дл. После ≥ 2 недель применения средства стабильной терапии, содержащего статин, уровень холестерина LDL должен составлять ≥ 70 мг/дл или уровень отличного от HDL холестерина должен составлять ≥ 100 мг/дл. Кроме того, уровень триглицеридов натощак должен составлять ≤ 400 мг/дл, все измерения липидов следует выполнять в центральной лаборатории.

[0524] Главными критериями исключения были следующие: квалифицирующее явление, происходящее в течение 4 недель, предшествующий геморрагический инсульт, тяжелая сердечная недостаточность, тяжелая почечная недостаточность, злокачественная опухоль в течение последних 10 лет, активное заболевание печени или печеночная дисфункция, нелеченный или неадекватно леченный гипертиреоз или гипотиреоз и тяжелое сопутствующее не являющееся сердечно-сосудистым заболевание.

[0525] Пациентам рандомно назначали (1:1) подкожно эволюкумаб (либо 140 мг каждые 2 недели, либо 420 мг каждый месяц согласно предпочтению пациента) или соответствующее плацебо. Визиты исследования планировали через 2, 4 и 12 недель, а затем каждые 12 недель.

[0526] Первичной конечной точкой был совокупный показатель для смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда, ишемического или геморрагического инсульта, госпитализации при нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации. Ключевой вторичной конечной точкой был совокупный показатель для смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда или ишемического или геморрагического инсульта. Все явления рассматривались независимым комитетом по конечным точкам, который не был осведомлен о распределении лечения и уровне липидов в процессе лечения. Модифицированную оценку Ранкина определяли через ≥ 30 дней после явления у пациентов, перенесших инсульт. Анализ результатов в подгруппе, полученных в популяции с инсультом, был предварительно определен в плане статистического анализа.

Результаты

[0527] Из 27564 пациентов, рандомизированных с февраля 2013 года по июнь 2015 года, 19% ($n = 5337$) имели в анамнезе негеморрагический инсульт. Медианный период времени от самого последнего ишемического инсульта до рандомизации составляло 3,2 года, и 27% этих пациентов рандомизировали менее чем через 1 год после инсульта. Рандомизированные пациенты имели в анамнезе ишемический инсульт, 30,1% и 31,3% пациентов в получающей эволюкумаб и плацебо группе, соответственно, также имели в анамнезе инфаркт миокарда. Основные исходные характеристики пациентов с ишемическим инсультом в анамнезе показаны в таблице 25.1. У пациентов с ишемическим инсультом в анамнезе не было больших различий между двумя группами лечения. По сравнению с пациентами, включенными в исследование, без предшествующего ишемического инсульта пациенты с предшествующим ишемическим инсультом были старше, чаще женщины, чаще с гипертензией, диабетом, предсердной фибрилляцией и транзиторной ишемической атакой в анамнезе, менее часто

европейцами и чаще азиатами, менее часто курильщиками в настоящий момент (таблица 25.3).

[0528] На момент рандомизации медианный уровень LDL-холестерина составлял 91 мг/дл (межквартильный диапазон 79,0-108,5) в получающей эволокумаб группе и 92 мг/дл (межквартильный диапазон 80-110) в получающей плацебо группе. Через 4 недели медианный уровень LDL-холестерина снизился до 31 мг/дл (межквартильный диапазон 21-46 мг/дл) в получающей эволокумаб группе. В получающей эволокумаб группе 20% пациентов достигали уровней холестерина LDL < 19 мг/дл через 4 недели. Через 48 недель медианный уровень у получающих эволокумаб составлял 29 мг/дл (межквартильный диапазон 18-48 мг/дл), тогда как в получающей плацебо группе медианный уровень LDL составлял 89 мг/дл (межквартильный диапазон 74-110). Уровни HDL холестерина оставались относительно стабильными в ходе испытания с медианными уровнями в обеих группах лечения 46 мг/дл (межквартильный диапазон 38-55 мг/дл) на исходном уровне с повышением до 49 мг/дл в получающей эволокумаб группе и 46 мг/дл в получающей плацебо группе через 48 недель. При возвращении пациентов для измерения уровня липидов эффект в отношении LDL-холестерина оставался стабильным в двух группах с 56% средним снижением в получающей эволокумаб группе через 48 недель по сравнению с получающей плацебо группой.

Эффективность

[0529] Среди пациентов, включенных в исследование, с негеморрагическим инсультом в анамнезе эволокумаб существенно снижал первичную совокупную конечную точку смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда, ишемического и геморрагического инсульта, госпитализации при нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации. Эту конечную точку наблюдали у 259 пациентов в получающей эволокумаб группе и 300 пациентов в получающей плацебо группе (соотношение рисков 0,85, 95% доверительный интервал 0,72-1,00 ($p = 0,047$)). Результаты подобны наблюдаемым для всей исследуемой популяции. Вторичные конечные точки были сопоставимыми по направлению и величине с наблюдаемыми во всей испытываемой когорте. В частности, ключевая

вторичная конечная точка совокупного показателя для смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда или инсульта характеризовалась соотношением рисков 0,80 (95% доверительный интервал 0,73-0,88, ($p < 0,00001$)); для инфаркта миокарда (соотношение рисков 0,74, (95% CI 0,55-1,19) и ишемического или геморрагического инсульта соотношением рисков 0,90 (95% CI 0,68-1,19).

[0530] Учитывая подтипы явлений с цереброваскулярным исходом, соотношения рисков были номинально ниже для рецидивных церебральных ишемических явлений, чем для церебральных геморрагических явлений.

[0531] Преимущества эволюкумаба в отношении риска первичных и ключевых вторичных совокупных конечных точек были в значительной степени сопоставимы между основными подгруппами пациентов с предшествующим ишемическим инсультом, включая те, которые основаны на возрасте, поле и начальном уровне LDL.

[0532] Тип явлений первичной конечной точки, возникающих в ходе испытания, различался у пациентов, включенных в исследование, с ишемическим инсультом в анамнезе и без такового. В контрольной группе у пациентов с ишемическим инсультом в анамнезе по сравнению с отсутствием такового отмечали значительно более высокую частоту рецидивного ишемического и геморрагического инсульта, а также более высокую частоту смерти по причине сердечно-сосудистой патологии и более низкую частоту инфаркта миокарда.

Безопасность

[0533] Исследуемое лечение хорошо переносилось включенными в исследование пациентами с ишемическим инсультом в анамнезе, и между группами лечения не было различий по какой-либо конкретной категории неблагоприятных явлений (таблица 25.2). Паттерн неблагоприятных явлений был подобным для пациентов, подходящих для исследования, с инсультом в анамнезе и для пациентов без такового. Нейрокогнитивные неблагоприятные явления не увеличивались у получающих эволюкумаб по сравнению с получающими плацебо пациентами (2,0% относительно 2,1%), а также не увеличивались в подгруппе пациентов, достигающих очень низких уровней (< 30 мг/дл) холестерина LDL.

Обсуждение

[0534] Среди пациентов с ишемическим инсультом в анамнезе дальнейшее снижение уровня холестерина LDL путем добавления эволокумаба к средству терапии, содержащему статин, существенно снижало риск сердечно-сосудистых явлений с 15% снижением риска первичной совокупной конечной точки смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда, ишемического и геморрагического инсульта, госпитализации при нестабильной стенокардии или коронарной васкуляризации. Эти эффекты, а также эффекты для всех вторичных конечных точек согласуются с таковыми для всей исследуемой популяции, что указывает на то, что пациенты с предшествующим ишемическим инсультом получали преимущество от эволокумаба так же, как и пациенты с другими типами атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания. Пациенты с ишемическим инсультом, получавшие эволокумаб, достигали беспрецедентно низких уровней холестерина LDL, при этом одна пятая пациентов имела уровни холестерина LDL менее чем 19 мг/дл в течение одного месяца после рандомизации.

[0535] Эти результаты расширяют понимание преимущества среднего и интенсивного снижения уровня холестерина LDL среди пациентов с ишемическим инсультом и атеросклеротическими факторами риска. В FOURIER обнаружили дополнительные снижения частоты сердечно-сосудистых явлений среди пациентов с ишемическим инсультом при дальнейшем уменьшении уровней холестерина LDL до медианы 29 мг/дл. Эти наблюдения хорошо согласуются с наблюдательными исследованиями, демонстрирующими связь полиморфизмов гена PCSK9 и уровней холестерина LDL в плазме крови с развитием и прогрессированием толщины слоя интима-медиа сонной артерии и атеросклероза. viii, ix, x

[0536] Достижение очень низких уровней LDL-холестерина с помощью эволокумаба не было связано с увеличением побочных эффектов у пациентов с ишемическим инсультом по сравнению с получающей плацебо группой. В частности, не было тенденции к увеличению частоты геморрагического инсульта, связанного с чрезвычайно низкими уровнями LDL-холестерина, даже среди этой подгруппы пациентов, проходивших исследование с перенесенным ишемическим инсультом и, по

определению, с поврежденными сосудами головного мозга. Это открытие обнадеживает с учетом данных обсервационных исследований и рандомизированных испытаний снижающих уровень LDL-холестерин терапевтических средств, которые вызывают беспокойство тем, что низкие уровни LDL-холестерина могут быть связаны с повышенным риском геморрагического инсульта. В мета-анализах содержащее статин средство терапии ассоциировалось с незначительным повышенным риском геморрагического инсульта в 21 испытании первичной и вторичной профилактики (RR 1,15, 95% CI 0,87-1,51) ⁷ и в 2 испытаниях вторичной профилактики, особенно у пациентов с предшествующим симптоматическим цереброваскулярным заболеванием (RR 1,71, 95% CI 1,19-2,50). XI Аналогичным образом, в большом испытании ингибитора абсорбции холестерина эзетимиба наблюдали незначительную тенденцию к увеличению риска геморрагического инсульта (HR 1,38, 95% CI 0,89-2,04).³ Отсутствие связи между геморрагическим инсультом и более экстремальным снижением LDL-холестерина в текущем исследовании предполагает, что снижение уровня холестерина *per se* не может увеличивать риск геморрагического инсульта, и любые геморрагические тенденции статинов и эзетимиба могут быть опосредованы другими механизмами, такими как известный плеiotропный, нецелевой, антитромбоцитарный и антитромботический эффект этих средств, который может количественно и качественно отличаться от плеiotропного антитромботического профиля ингибиторов PCSK9.xii, xiii, xiv

[0537] Испытание FOURIER проводили на основе всех подходящих для участия пациентов, поэтому размер выборки пациентов, квалифицированных исключительно с ишемическим инсультом, был небольшим, и возможность исследования эффектов в подгруппах включенных в исследование пациентов с ишемическим инсультом была незначительной. Продолжительность последующего наблюдения в испытании FOURIER была относительно короткой по сравнению с большинством испытаний статинов, которые в среднем длились 5 лет. Изначально планировалось, что испытание будет длиться приблизительно 4 года, но частота явлений в контрольной группе была на приблизительно 50% выше, чем прогнозировалось, поэтому заранее определенное число явлений накопилось быстрее. Не была собрана

информация о механистических подтипах ишемического инсульта, таких как атеросклероз крупных артерий, атеросклероз мелких артерий, кардиоэмболия и другие. Но требование наличия атеросклеротических факторов риска и ишемического, а не геморрагического инсульта убедительно выделит пациентов с ишемическим инсультом атеросклеротического происхождения.

[0538] В заключение, среди пациентов с предшествующим ишемическим инсультом и дополнительными атеросклеротическими факторами риска ингибирование PCSK9 с помощью эволокумаба на фоне применения содержащего статин средства терапии, понизило уровни холестерина LDL до медианы 29 мг/дл, при этом оно было безопасным и уменьшало риск дальнейших сердечно-сосудистых явлений, в том числе инсульта. Данные результаты указывают на то, что пациенты с ишемическим инсультом и дополнительными атеросклеротическими факторами риска получают преимущество от снижения уровней холестерина LDL ниже текущих целей.

Ссылочные материалы для примера 25

1. Kernan WN, Ovbiagle B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekoviwitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. A guideline for healthcare professionals from the American heart Association/American Stroke Association. Stroke 2014;45:2160-236.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomized trials. Lancet 2015;385:1397-405.
3. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015;372:2387-97.
4. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med 2015;372:1500-09.
5. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech A, Honarpour N, Wang H, Liu T, et al. Rationale and design of the Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk trial. Am heart J 2016;173:94-101.

6. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SM, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-1722.
7. Giugliano RP, Pedersen TR, Park J-G, De Ferrari GM, Giaciong ZA, Ceska R, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet* 2017; [http "colon" //dx.doi "dot" org/10.1016/S0140-6736\(17\)32290-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32290-0).
8. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.

Дополнительные ссылочные материалы

- ^I Dhamoon MS, Sciacca RR, Rundek T, Sacco RL, Elkind MS: Recurrent stroke and cardiac risks after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Neurology* 2006;66:641–646.
- II Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R Sr, Ohman EM, Rother J, Liao CS, Hirsch AT, Mas JL, Ikeda Y, Pencina MJ, Goto S: One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007;297:1197–1206
- III Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Silleesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006 Aug 10;355(6):549-59.
- IV Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*. 2004 Mar 6;363(9411):757-67.
- V The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of Cardiovascular Events and Death with Pravastatin in Patients with Coronary Heart Disease and a Broad Range of Initial Cholesterol Levels. *N Engl J Med* 1998; 339:1349-1357

- VI Sacks FM, Pfeffer MA, Moyé LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 336: 1001–09.
- VII Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387-97.
- VIII Norata GD¹, Garlaschelli K, Grigore L, Raselli S, Tramontana S, Meneghetti F, Artali R, Noto D, Cefalù AB, Bucciante G, Averna M, Catapano AL. Effects of PCSK9 variants on common carotid artery intima media thickness and relation to ApoE alleles. *Atherosclerosis*. 2010 Jan;208(1):177-82.
- IX Chan DC, Pang J, McQuillan BM, Hung J, Beilby JP, Barrett PH, Watts GF. Plasma Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9 as a Predictor of Carotid Atherosclerosis in Asymptomatic Adults. *Heart Lung Circ*. 2016 May;25(5):520-5.
- X Xie W, Liu J, Wang W, Wang M, Qi Y, Zhao F, Sun J, Liu J, Li Y, Zhao D. Association between plasma PCSK9 levels and 10-year progression of carotid atherosclerosis beyond LDL-C: A cohort study. *Int J Cardiol*. 2016 Jul 15;215:293-8.
- XI Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurology* 2009;8:453–463.
- XII Oesterle A, Laufs U, Liao JK, Mitsios JV, Papathanasiou AI, Goudevenos JA, Tselepis AD. The antiplatelet and antithrombotic actions of statins. *Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System*. *Circ Res*. 2017 Jan 6;120(1):229-24.
- XIII Pesaro AE, Serrano CV Jr, Fernandes JL, et al. Pleiotropic effects of ezetimibe/simvastatin vs. high dose simvastatin. *Int J Cardiol* 2012;158:400-404
- XIV Navarese EP, Kolodziejczak M, Kereiakes DJ, Tantry US, O'Connor C, Gurbel PA. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Monoclonal Antibodies for Acute Coronary Syndrome: A Narrative Review. *Ann Intern Med*. 2016 May 3;164(9):600-7.

Таблица 25.1. Исходные характеристики пациентов с ишемическим инсультом в анамнезе

Характеристика	Эволокумаб N = 2686 Среднее (SD)	Плацебо N = 2651 Среднее (SD)
Возраст (годы)	64,0 (8,9)	64,1 (8,7)
Вес (кг)	83,2 (18,2)	83,9 (18,3)
Раса, n (%)		
Период времени от самого последнего инсульта (годы)	5,1 (5,6)	5,3 (5,8)
Анамнез инфаркт миокарда (n)	809 (30,1)	830 (30,3)
Период времени от самого последнего MI (годы)	7,3 (7,3)	7,4 (7,5)
Систолическое ВР (мм рт. ст.)	134,6 (16,1)	134,6 (15,6)
Применение статина		
Высокая интенсивность	1684 [62,7%]	1646 [62,1%]
Средняя интенсивность	991 [36,9%]	1000 [37,7%]
Измерения уровня липидов		
Холестерин LDL (мг/дл)	97,0 (29,7)	98,0 (26,9)
HDL холестерин (мг/дл)	47,8 (13,4)	47,8 (13,6)
Триглицериды (мг/дл)	145,9 (66,4)	147,2 (71,4)
Общий холестерин (мг/дл)	173,9 (33,9)	175,0 (32,3)
Высокочувствительный CRP (мг/л)	3,7 (6,1)	3,8 (7,7)

Таблица 25.2. Неблагоприятные явления

Исход	Эволюмаб (N = 2686) Число (%)	Плацебо (N = 2651) Число (%)
Любое возникающее при лечении неблагоприятное явление	2103 (78,4)	2059 (77,8)
Серьезное возникающее при лечении неблагоприятное явление	741 (27,6)	738 (27,9)
Неблагоприятное явление, приводящее к прекращению приема исследуемого лекарственного средства	159 (5,9)	131 (5,0)
Реакции в участке инъекции	54 (2,0)	46 (1,7)
Аллергические реакции	89 (3,3)	81 (3,1)
Нейрокогнитивное явление	54 (2,0)	55 (2,1)
Головная боль	93 (3,5)	115 (4,3)
Усталость	65 (2,4)	52 (2,0)
Новое проявление диабета	114 (7,6)	106 (7,2)
Связанное с мышцами явление	112 (4,2)	110 (4,2)
Рабдомиолиз	1	5 (0,2)

Таблица 25.3. Первичные и вторичные конечные точки

Исход	Эволюмаб (N = 2686) Число (%)	Плацебо (N = 2651) Число (%)	Соотношение рисков* (95% CI)
Первичная конечная точка: смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация при нестабильной стенокардии или коронарная реваскуляризация	259 (9,6)	300 (11,3)	0,85 (0,72 - 1,00)
Ключевая вторичная конечная точка: смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда или инсульт	202 (7,5)	224 (8,4)	0,89 (0,74 - 1,08)
Смерть по причине сердечно-сосудистой патологии	73 (2,7)	65 (2,5)	1,11 (0,80 - 1,56)
Острый инфаркт миокарда	75 (2,8)	100 (3,8)	0,74 (0,55 - 1,00)
Инсульт (ишемический и геморрагический)	95 (3,5)	105 (4,0)	0,90 (0,68 - 1,19)

Коронарная реваскуляризация	89 (3,3)	128 (4,8)	0,68 (0,52 - 0,90)
Все случаи смерти	120 (4,5)	111 (4,2)	1,07 (x,xx - y,yy)

*Эти эффекты в подгруппе с ишемическим инсультом были однородными с таковыми в общем испытании для всех конечных точек (p-значение Q критерия Кохрена неоднородности > 0,10 для всех).

Пример 26

[0539] В данном примере предусмотрен способ снижения относительного риска сердечно-сосудистого явления на по меньшей мере 10%. Субъект, который подвергается содержащему статин средству терапии по меньшей мере средней интенсивности, получает нейтрализующее антитело к PCSK9 в количестве, достаточном для снижения уровня LDL-C у субъекта на приблизительно 20 мг/дл. Это снижает относительный риск сердечно-сосудистого явления на по меньшей мере 10% у субъекта.

Пример 27

[0540] В данном примере предусмотрен способ снижения относительного объема атеромы (PAV). Субъекта идентифицировали как получающего лечение с помощью средства, не связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C при по меньшей мере среднем уровне. Затем субъект получал эволокумаб в достаточном количестве и в течение достаточного периода времени для снижения уровня LDL-C до менее 100 мг/дл, за счет чего обеспечивается уменьшение относительного объема атеромы (PAV) у субъекта.

Пример 28

[0541] В данном примере предусмотрен способ снижения абсолютного объема атеромы (TAV). Субъекта идентифицировали как получающего лечение с помощью средства, не связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C при по меньшей мере среднем уровне. Затем субъект получал эволокумаб в достаточном количестве и в течение достаточного периода времени для снижения уровня LDL-C до менее 100 мг/дл, за счет чего обеспечивается уменьшение абсолютного объема атеромы (TAV) у субъекта.

Пример 29

[0542] В данном примере предусмотрен способ лечения коронарного атеросклероза. Сначала идентифицировали не переносящего статины субъекта. Затем субъекту, не переносящему статины, вводили содержащее статин средство для лечения по меньшей мере низкой интенсивности. Затем субъекту вводили эффективное количество эволокумаба. За счет этого обеспечивается продолжение лечения коронарного атеросклероза.

Пример 30

[0543] В данном примере предусмотрен способ сочетания средства терапии на основе ингибитора PCSK9 и средства терапии, не связанного с PCSK9, для снижения LDL-C для получения большего снижения LDL-C и регрессии коронарного атеросклероза при дозе, которая хорошо переносится. Сначала вводили субъекту средство терапии по меньшей мере средней интенсивности, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C. Затем вводили субъекту достаточное количество эволокумаба так с обеспечением снижения уровней LDL-C у субъекта до значения не более 40 мг/дл. Затем поддерживали уровни LDL-C у субъекта при значении не более 40 мг/дл в течение по меньшей мере одного года для обеспечения заметного результата.

Пример 31

[0544] В данном примере предусмотрен способ лечения субъекта, который не способен переносить полную терапевтическую дозу средства, не связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C. Идентифицировали субъекта, а затем субъекту вводили ингибитор PCSK9 до тех пор, пока уровень холестерина LDL не снижался ниже 60 мг/дл.

Пример 32

[0545] В данном примере предусмотрен способ лечения коронарного атеросклероза. Идентифицировали субъекта, характеризующегося уровнем LDL-C менее 70 мг/дл, и вводили субъекту средство, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C в достаточном количестве и в течение достаточного периода времени для снижения уровня LDL-C до значения менее 60 мг/дл.

Пример 33

[0546] В данном примере предусмотрен способ лечения коронарного атеросклероза. Идентифицировали субъекта, характеризующегося уровнем LDL-C менее 70 мг/дл, и вводили субъекту средство, связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C в достаточном количестве и в течение достаточного периода времени для снижения уровня LDL-C до значения менее 40 мг/дл.

Пример 34

[0547] В данном примере предусмотрен способ снижения уровней LDL-C у субъекта. Субъекту вводили первое средство терапии. Первое средство терапии содержало статины. Затем субъекту вводили второе средство терапии. Второе средство терапии предусматривает ингибитор PCSK9. Как первое, так и второе средства терапии вводили субъекту в течение по меньшей мере пяти лет, и при этом уровень LDL-C у субъекта поддерживался ниже 50 мг/дл. За счет этого обеспечивалось снижение уровня LDL-C у субъекта.

Пример 35

[0548] В данном примере предусмотрен способ снижения уровней отличного от HDL-C холестерина у субъекта. Субъекту вводили первое средство терапии. Первое средство терапии содержало статины. Затем субъекту вводили второе средство терапии. Второе средство терапии предусматривает ингибитор PCSK9. Как первое, так и второе средства терапии вводили субъекту в течение по меньшей мере пяти лет, и при этом уровень отличного от HDL-C холестерина у субъекта поддерживался ниже 80 мг/дл. За счет этого обеспечивалось снижение уровня отличного от HDL-C холестерина у субъекта.

Пример 36

[0549] В данном примере предусмотрен способ лечения субъект. Сначала идентифицировали субъекта с заболеванием периферических артерий, а затем снижали уровень активности PCSK9 у субъекта с использованием эволокумаба в количестве и в течение периода времени, достаточных для снижения риска или PAD.

Пример 37

[0550] В данном примере предусмотрен способ снижения риска неблагоприятного связанного с конечностями явления у субъекта. Снижали уровень активности PCSK9 у субъекта путем введения субъекту эволокумаба. У субъекта имеется заболевание периферических артерий. После терапии субъект будет характеризоваться сниженным риском неблагоприятного связанного с конечностями явления.

Пример 38

[0551] В данном примере предусмотрен способ снижения риска серьезного неблагоприятного связанного с конечностями явления ("MALE"). Сначала субъекту вводили отличное от статина средство для снижения уровня LDL-C, а затем субъекту вводили статин. У субъекта имеется заболевание периферических артерий ("PAD"). После терапии субъект будет характеризоваться сниженным риском MALE.

Пример 39

[0552] В данном примере предусмотрен способ снижения риска серьезного сердечно-сосудистого неблагоприятного явления ("MACE"). Сначала субъекту вводили отличное от статина средство для снижения уровня LDL-C, а затем субъекту вводили статин. У субъекта имеется PAD. После терапии субъект будет характеризоваться сниженным риском MACE.

Пример 40

[0553] В данном примере предусмотрен способ снижения риска сердечно-сосудистого явления. Сначала предоставляли субъекту первое средство терапии, где первое средство терапии предусматривает средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C. Также субъекту предоставляли второе средство терапии, где второе средство терапии предусматривает ингибитор PCSK9. Субъект характеризуется уровнем Lp(a) 11,8 мг/дл - 40.

Пример 41

[0554] В данном примере предусмотрен способ снижения риска серьезного сосудистого явления у субъекта. Идентифицировали субъекта, имеющего по меньшей мере одно из следующего: (A) недавний МИ, (b) несколько предшествующих МИ или (c) многососудистое поражение. Затем предоставляли субъекту первое средство терапии, где первое средство терапии предусматривает средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C. Затем субъекту предоставляли второе средство терапии, где второе средство терапии предусматривает ингибитор PCSK9. За счет этого обеспечивалось снижение риска того, что у субъекта будет серьезное сосудистое явление.

Пример 42

[0555] В данном примере предусмотрен способ лечения коронарного атеросклероза. Сначала идентифицировали субъекта, характеризующегося уровнем LDL-C более 70 мг/дл. Вводили субъекту нейтрализующее антитело к PCSK9 в достаточном количестве и в течение достаточного периода времени для снижения уровня LDL-C до менее 40 мг/дл, или, в качестве альтернативы, менее 30, или, в качестве альтернативы, менее 20 мг/дл.

Включение посредством ссылки

[0556] Все ссылочные материалы, цитируемые в данном документе, включая патенты, заявки на патент, документы, учебники и тому подобное, а также ссылочные материалы, цитируемые в них, в тех случаях, если они еще не включены, тем самым включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В случае, если любое из определений или терминов, представленных в ссылочных материалах, включенных в качестве ссылки, отличается от терминов и обсуждений, представленных в данном документе, преобладающими являются термины и определения по настоящему описанию.

Эквиваленты

[0557] Вышеизложенное письменное описание считается достаточным для того, чтобы позволить специалисту в данной области техники реализовать настоящее изобретение на практике. В вышеизложенном описании и примерах детально описаны некоторые предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения и описан наилучший способ, предусматриваемый авторами настоящего изобретения. Однако следует иметь в виду, что независимо от того, насколько подробно вышеизложенное может появиться в тексте, настоящее изобретение может быть осуществлено многими способами, и настоящее изобретение следует истолковывать в соответствии с прилагаемой формулой изобретения и любыми ее эквивалентами.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> Amgen, Inc.
Somaratne, Ransi Mudalinayake
Wasserman, Scott
Scott, Robert Andrew Donald
Honapour, Narimon
Nicholls, Stephen

<120> СРЕДСТВА КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА, ВКЛЮЧАЯ
АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

<130> APMOL.018WO

<150> 62/584600
<151> 2017-11-10

<150> 62/581244
<151> 2017-11-03

<150> 62/515117
<151> 2017-06-05

<150> 62/471874
<151> 2017-03-15

<150> 62/421685
<151> 2016-11-14

<160> 61

<170> FastSEQ ??? Windows ?????? 4.0

<210> 1
<211> 662
<212> ?????
<213> Homo sapiens

<400> 1
Gln Glu Asp Glu Asp Gly Asp Tyr Glu Glu Leu Val Leu Ala Leu Arg
1 5 10 15
Ser Glu Glu Asp Gly Leu Ala Glu Ala Pro Glu His Gly Thr Thr Ala
20 25 30
Thr Phe His Arg Cys Ala Lys Asp Pro Trp Arg Leu Pro Gly Thr Tyr
35 40 45
Val Val Val Leu Lys Glu Glu Thr His Leu Ser Gln Ser Glu Arg Thr
50 55 60
Ala Arg Arg Leu Gln Ala Gln Ala Ala Arg Arg Gly Tyr Leu Thr Lys
65 70 75 80
Ile Leu His Val Phe His Gly Leu Leu Pro Gly Phe Leu Val Lys Met
85 90 95
Ser Gly Asp Leu Leu Glu Leu Ala Leu Lys Leu Pro His Val Asp Tyr
100 105 110
Ile Glu Glu Asp Ser Ser Val Phe Ala Gln Ser Ile Pro Trp Asn Leu
115 120 125
Glu Arg Ile Thr Pro Pro Arg Tyr Arg Ala Asp Glu Tyr Gln Pro Pro
130 135 140
Asp Gly Gly Ser Leu Val Glu Val Tyr Leu Leu Asp Thr Ser Ile Gln
145 150 155 160
Ser Asp His Arg Glu Ile Glu Gly Arg Val Met Val Thr Asp Phe Glu
165 170 175
Asn Val Pro Glu Glu Asp Gly Thr Arg Phe His Arg Gln Ala Ser Lys
180 185 190
Cys Asp Ser His Gly Thr His Leu Ala Gly Val Val Ser Gly Arg Asp

<213> Homo sapiens

<400> 2

```
atggggcaccg tcagctccag gcggtcctgg tggccgctgc cactgctgct gctgctgctg 60
ctgctcctgg gtcccgcggg cgcccgtgcg caggaggacg aggacggcga ctacgaggag 120
ctggtgctag ccttgcgctc cgaggaggac ggccctggccg aagcaccgca gcacggaacc 180
acagccacct tccaccgctg cgccaaggat ccgtggaggt tgcctggcac ctacgtggtg 240
gtgctgaagg aggagaccca cctctcgcag tcagagcgca ctgcccgcg cctgcaggcc 300
caggctgccc gccggggata cctcaccaag atcctgcatg tcttccatgg ccttcttctt 360
ggcttcctgg tgaagatgag tggcgacctg ctggagctgg ccttgaagtt gccccatgtc 420
gactacatcg aggaggactc ctctgtcttt gccagagca tcccgtggaa cctggagcgg 480
attacccttc cgcggtaccg ggcggtatgaa taccagcccc ccgacggagg cagcctggtg 540
gaggtgtatc tcctagacac cagcatacag agtgaccacc gggaaatcga gggcagggtc 600
atggtcaccg acttcgagaa tgtgcccagag gaggacggga cccgcttcca cagacaggcc 660
agcaagtgtg acagtcattg caccacctg gcaggggtgg tcagcggccg ggatgccggc 720
gtggccaagg gtgccagcat gcgcagcctg cgctgtctca actgccaagg gaagggcacg 780
gttagcggca ccctcatagg cctggagttt attcgaaaaa gccagctggt ccagcctgtg 840
gggccactgg tgggtgctgct gcccctggcg ggtgggtaca gccgcgtcct caacgccgcc 900
tgccagcgcc tggcgagggc tggggtcgtg ctggtcaccg ctgccggcaa cttccgggac 960
gatgctgcc tctactcccc agcctcagct cccgaggtca tcacagttgg ggcaccaat 1020
gcccaggacc agccggtgac cctggggact ttggggacca actttggccg ctgtgtggac 1080
ctctttgccc caggggagga catcattggt gcctccagcg actgcagcac ctgctttgtg 1140
tcacagagtg ggacatcaca ggctgctgcc cacgtggctg gcattgcagc catgatgctg 1200
tctgccgagc cggagctcac cctggccgag ttgaggcaga gactgatcca cttctctgcc 1260
aaagatgtca tcaatgaggc ctggttccct gaggaccagc gggtagtgac cccaacctg 1320
gtggccgccc tgccccccag caccatggg gcaggttggc agctgttttg caggactgtg 1380
tggtcagcac actcggggcc tacacggatg gccacagcca tcgccgctg cgccccagat 1440
gaggagctgc tgagctgctc cagtttctcc aggagtggga agcggcgggg cgagcgcag 1500
gaggcccaag ggggcaagct ggtctgccgg gccacaacg cttttggggg tgagggtgtc 1560
tacgccattg ccaggtgctg cctgttacc caggccaact gcagcgtcca cacagctcca 1620
ccagctgagg ccagcatggg gaccctgtc cactgccacc aacagggcca cgtcctcaca 1680
ggctgcagct cccactggga ggtggaggac cttggcacc acaagccgcc tgtgtgagg 1740
ccacgaggtc agcccaacca gtgcgtgggc cacagggagg ccagcatcca cgcttctctg 1800
tgccatgcc caggtctgga atgcaaagtc aaggagcatg gaatcccggc ccctcagggg 1860
caggtgaccg tggcctgcga ggagggctgg accctgactg gctgcagcgc cctccctggg 1920
acctcccacg tcctgggggc ctacgccgta gacaacacgt gtgtagtcag gagccgggac 1980
gtcagcacta caggcagcac cagcgaagag gccgtgacag ccgttgccat ctgctgccgg 2040
agccggcacc tggcgcaggc ctcccaggag ctccag 2076
```

<210> 3

<211> 692

<212> ?????

<213> Homo sapiens

<400> 3

```
Met Gly Thr Val Ser Ser Arg Arg Ser Trp Trp Pro Leu Pro Leu Leu
 1          5          10          15
Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Ala Gly Ala Arg Ala Gln Glu
 20          25          30
Asp Glu Asp Gly Asp Tyr Glu Glu Leu Val Leu Ala Leu Arg Ser Glu
 35          40          45
Glu Asp Gly Leu Ala Glu Ala Pro Glu His Gly Thr Thr Ala Thr Phe
 50          55          60
His Arg Cys Ala Lys Asp Pro Trp Arg Leu Pro Gly Thr Tyr Val Val
 65          70          75          80
Val Leu Lys Glu Glu Thr His Leu Ser Gln Ser Glu Arg Thr Ala Arg
 85          90          95
Arg Leu Gln Ala Gln Ala Ala Arg Arg Gly Tyr Leu Thr Lys Ile Leu
100          105          110
His Val Phe His Gly Leu Leu Pro Gly Phe Leu Val Lys Met Ser Gly
115          120          125
Asp Leu Leu Glu Leu Ala Leu Lys Leu Pro His Val Asp Tyr Ile Glu
130          135          140
Glu Asp Ser Ser Val Phe Ala Gln Ser Ile Pro Trp Asn Leu Glu Arg
```

145					150					155				160
Ile	Thr	Pro	Pro	Arg	Tyr	Arg	Ala	Asp	Glu	Tyr	Gln	Pro	Pro	Asp Gly
				165					170					175
Gly	Ser	Leu	Val	Glu	Val	Tyr	Leu	Leu	Asp	Thr	Ser	Ile	Gln	Ser Asp
			180					185					190	
His	Arg	Glu	Ile	Glu	Gly	Arg	Val	Met	Val	Thr	Asp	Phe	Glu	Asn Val
		195					200					205		
Pro	Glu	Glu	Asp	Gly	Thr	Arg	Phe	His	Arg	Gln	Ala	Ser	Lys	Cys Asp
	210					215					220			
Ser	His	Gly	Thr	His	Leu	Ala	Gly	Val	Val	Ser	Gly	Arg	Asp	Ala Gly
225					230					235				240
Val	Ala	Lys	Gly	Ala	Ser	Met	Arg	Ser	Leu	Arg	Val	Leu	Asn	Cys Gln
				245					250					255
Gly	Lys	Gly	Thr	Val	Ser	Gly	Thr	Leu	Ile	Gly	Leu	Glu	Phe	Ile Arg
			260					265					270	
Lys	Ser	Gln	Leu	Val	Gln	Pro	Val	Gly	Pro	Leu	Val	Val	Leu	Leu Pro
		275					280					285		
Leu	Ala	Gly	Gly	Tyr	Ser	Arg	Val	Leu	Asn	Ala	Ala	Cys	Gln	Arg Leu
	290					295					300			
Ala	Arg	Ala	Gly	Val	Val	Leu	Val	Thr	Ala	Ala	Gly	Asn	Phe	Arg Asp
305					310					315				320
Asp	Ala	Cys	Leu	Tyr	Ser	Pro	Ala	Ser	Ala	Pro	Glu	Val	Ile	Thr Val
				325					330					335
Gly	Ala	Thr	Asn	Ala	Gln	Asp	Gln	Pro	Val	Thr	Leu	Gly	Thr	Leu Gly
			340					345					350	
Thr	Asn	Phe	Gly	Arg	Cys	Val	Asp	Leu	Phe	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp Ile
		355					360					365		
Ile	Gly	Ala	Ser	Ser	Asp	Cys	Ser	Thr	Cys	Phe	Val	Ser	Gln	Ser Gly
	370					375					380			
Thr	Ser	Gln	Ala	Ala	Ala	His	Val	Ala	Gly	Ile	Ala	Ala	Met	Met Leu
385					390					395				400
Ser	Ala	Glu	Pro	Glu	Leu	Thr	Leu	Ala	Glu	Leu	Arg	Gln	Arg	Leu Ile
				405					410					415
His	Phe	Ser	Ala	Lys	Asp	Val	Ile	Asn	Glu	Ala	Trp	Phe	Pro	Glu Asp
			420					425					430	
Gln	Arg	Val	Leu	Thr	Pro	Asn	Leu	Val	Ala	Ala	Leu	Pro	Pro	Ser Thr
		435					440					445		
His	Gly	Ala	Gly	Trp	Gln	Leu	Phe	Cys	Arg	Thr	Val	Trp	Ser	Ala His
	450					455					460			
Ser	Gly	Pro	Thr	Arg	Met	Ala	Thr	Ala	Ile	Ala	Arg	Cys	Ala	Pro Asp
465					470					475				480
Glu	Glu	Leu	Leu	Ser	Cys	Ser	Ser	Phe	Ser	Arg	Ser	Gly	Lys	Arg Arg
				485					490					495
Gly	Glu	Arg	Met	Glu	Ala	Gln	Gly	Gly	Lys	Leu	Val	Cys	Arg	Ala His
			500					505					510	
Asn	Ala	Phe	Gly	Gly	Glu	Gly	Val	Tyr	Ala	Ile	Ala	Arg	Cys	Cys Leu
		515					520					525		
Leu	Pro	Gln	Ala	Asn	Cys	Ser	Val	His	Thr	Ala	Pro	Pro	Ala	Glu Ala
	530					535					540			
Ser	Met	Gly	Thr	Arg	Val	His	Cys	His	Gln	Gln	Gly	His	Val	Leu Thr
545					550					555				560
Gly	Cys	Ser	Ser	His	Trp	Glu	Val	Glu	Asp	Leu	Gly	Thr	His	Lys Pro
				565					570					575
Pro	Val	Leu	Arg	Pro	Arg	Gly	Gln	Pro	Asn	Gln	Cys	Val	Gly	His Arg
			580					585					590	
Glu	Ala	Ser	Ile	His	Ala	Ser	Cys	Cys	His	Ala	Pro	Gly	Leu	Glu Cys
		595					600					605		
Lys	Val	Lys	Glu	His	Gly	Ile	Pro	Ala	Pro	Gln	Gly	Gln	Val	Thr Val
	610					615						620		
Ala	Cys	Glu	Glu	Gly	Trp	Thr	Leu	Thr	Gly	Cys	Ser	Ala	Leu	Pro Gly
625					630					635				640
Thr	Ser	His	Val	Leu	Gly	Ala	Tyr	Ala	Val	Asp	Asn	Thr	Cys	Val Val
				645					650					655
Arg	Ser	Arg	Asp	Val	Ser	Thr	Thr	Gly	Ser	Thr	Ser	Glu	Glu	Ala Val

			660					665				670			
Thr	Ala	Val	Ala	Ile	Cys	Cys	Arg	Ser	Arg	His	Leu	Ala	Gln	Ala	Ser
		675					680					685			
Gln	Glu	Leu	Gln												
	690														

<210> 4
 <211> 447
 <212> ?????
 <213> ?????????????? ?????????????????????

<220>
 <223> ???????? ????? ??????????????

<400> 4

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Asn	Tyr
		20						25					30		
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Asp	Trp	Val
		35					40					45			
Ser	Thr	Ile	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Thr	Thr	Asn	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Ile	Ile	Ser	Arg	Asp	Ser	Ser	Lys	His	Thr	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Ala	Lys	Asp	Ser	Asn	Trp	Gly	Asn	Phe	Asp	Leu	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr
			100					105					110		
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro
		115					120					125			
Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly
	130					135					140				
Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn
145					150					155					160
Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln
			165						170					175	
Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser
		180						185					190		
Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser
	195					200					205				
Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr
	210					215					220				
His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser
225					230					235					240
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg
			245						250					255	
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro
		260						265					270		
Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala
		275					280				285				
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val
	290					295					300				
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr
305					310					315					320
Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr
			325						330					335	
Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu
		340						345					350		
Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys
		355					360					365			
Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser
	370					375					380				

Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp
385					390					395					400
Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser
				405					410					415	
Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala
			420					425					430		
Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	
		435					440					445			

<210> 5
 <211> 220
 <212> ??????
 <213> ?????????????? ?????????????????????

<220>
 <223> ?????? ???? ?????????????

<400> 5

Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly
1				5					10					15	
Glu	Arg	Ala	Thr	Ile	Asn	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Tyr	Arg
			20					25					30		
Ser	Asn	Asn	Arg	Asn	Phe	Leu	Gly	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln
		35					40					45			
Pro	Pro	Asn	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val
		50				55					60				
Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr
65					70					75					80
Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln
				85					90					95	
Tyr	Tyr	Thr	Thr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile
			100					105					110		
Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp
		115					120					125			
Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn
	130					135					140				
Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu
145					150					155					160
Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp
			165						170					175	
Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr
			180					185					190		
Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser
		195					200					205			
Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys				
		210					215				220				

<210> 6
 <211> 444
 <212> ?????
 <213> ?????????????? ?????????????????????

<220>
 <223> ???????? ???? ?????????????

<400> 6

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr
			20					25					30		
Tyr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			

Gly	Glu	Ile	Ser	Pro	Phe	Gly	Gly	Arg	Thr	Asn	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe
50						55					60				
Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Val	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Glu	Arg	Pro	Leu	Tyr	Ala	Ser	Asp	Leu	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr
				100					105				110		
Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro
				115					120				125		
Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly
				130					135			140			
Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn
145					150					155					160
Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln
				165					170					175	
Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser
			180					185					190		
Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser
			195				200					205			
Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Thr	Val	Glu	Arg	Lys	Cys	Cys	Val	Glu	Cys
			210			215					220				
Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe
225					230					235					240
Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val
				245					250					255	
Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe
				260				265					270		
Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro
			275				280					285			
Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr
				290			295				300				
Val	Val	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val
305					310					315					320
Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr
				325					330					335	
Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg
			340					345				350			
Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly
			355				360					365			
Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro
				370			375				380				
Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Met	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser
385					390					395					400
Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln
				405					410					415	
Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His
			420					425					430		
Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys				
			435				440								

<210> 7
 <211> 214
 <212> ?????
 <213> ?????????????? ?????????????????????

<220>
 <223> ?????? ???? ??????????????

<400> 7
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala

50						55					60				
Gln	Gly	Ser	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Val	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Gly	Tyr	Gly	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr
			100					105					110		
Val	Ser	Ser													
		115													

<210> 10
 <211> 115
 <212> ?????
 <213> Homo sapiens

<400> 10															
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ser	Tyr
			20					25					30		
Gly	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Trp	Val	Ser	Phe	Tyr	Asn	Gly	Asn	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Leu
	50					55					60				
Gln	Gly	Arg	Gly	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Pro	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Gly	Tyr	Gly	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr
			100					105					110		
Val	Ser	Ser													
		115													

<210> 11
 <211> 115
 <212> ?????
 <213> Homo sapiens

<400> 11															
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ser	Tyr
			20					25					30		
Gly	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Trp	Val	Ser	Phe	Tyr	Asn	Gly	Asn	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Leu
	50					55					60				
Gln	Gly	Arg	Gly	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Pro	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Gly	Tyr	Gly	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr
			100					105					110		
Val	Ser	Ser													
		115													

<210> 12
 <211> 115
 <212> ?????
 <213> Homo sapiens

[illegible]

<213> Homo sapiens

[illegible]

<213> Homo sapiens

[illegible]

<210> 15
 <211> 115
 <212> ??????
 <213> Homo sapiens

<400> 15
 Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Phe Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Val
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser
 115

<210> 16
 <211> 115
 <212> ??????
 <213> Homo sapiens

<400> 16
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Leu Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Val
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Val Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser
 115

<210> 17
 <211> 115
 <212> ??????
 <213> Homo sapiens

<400> 17
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Pro Leu Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Val

50						55					60				
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Val	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Gly	Tyr	Gly	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr
			100					105					110		
Val	Ser	Ser													
		115													

<210> 18
 <211> 115
 <212> ?????
 <213> Homo sapiens

<400> 18															
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ala	Leu	Thr	Ser	Tyr
			20					25					30		
Gly	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Trp	Ile	Ser	Ala	Tyr	Asn	Gly	Asn	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Val
	50					55					60				
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Val	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Gly	Tyr	Gly	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr
			100					105					110		
Val	Ser	Ser													
		115													

<210> 19
 <211> 115
 <212> ?????
 <213> Homo sapiens

<400> 19															
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Ser	Tyr
			20					25					30		
Gly	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Trp	Val	Ser	Ala	Tyr	Asn	Gly	Asn	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Gly	Tyr	Val	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr
			100					105					110		
Val	Ser	Ser													
		115													

<210> 20
 <211> 115
 <212> ?????
 <213> Homo sapiens

[illegible]

<213> Homo sapiens

[illegible]

<213> Homo sapiens

[illegible]

<210> 23
 <211> 116
 <212> ??????
 <213> Homo sapiens

<400> 23
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asn Trp Gly Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115

<210> 24
 <211> 119
 <212> ??????
 <213> Homo sapiens

<400> 24
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30
 Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Asn Ile Lys His Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Ser Asn Trp Gly Phe Ala Phe Asp Val Trp Gly His Gly
 100 105 110
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 25
 <211> 116
 <212> ??????
 <213> Homo sapiens

<400> 25
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val

50		55		60
Lys Gly Arg Phe Thr	Ile Ser Arg Asp Asn Ala	Lys Asn Ser Leu Tyr		
65	70	75	80	
Leu Gln Met Asn Ser	Leu Arg Ala Glu Asp Thr	Ala Val Tyr Tyr Cys		
	85	90	95	
Ala Arg Asn Trp Gly	Ala Phe Asp Ile Trp	Gly Gln Gly Thr Met Val		
	100	105	110	
Thr Val Ser Ser				
115				

<210> 26
 <211> 119
 <212> ??????
 <213> Homo sapiens

<400> 26
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Ser Asn Trp Gly Phe Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 27
 <211> 119
 <212> ??????
 <213> Homo sapiens

<400> 27
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Asn Phe
20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Ser Cys
85 90 95
Thr Arg Glu Ser Asn Trp Gly Phe Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 28
 <211> 123
 <212> ??????
 <213> Homo sapiens

<400> 28

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
			20					25					30		
Ser	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ser	Ser	Ile	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Asp	Tyr	Asp	Phe	Trp	Ser	Gly	Tyr	Tyr	Thr	Ala	Phe	Asp	Val
			100					105					110		
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
		115					120								

<210> 29

<211> 123

<212> ?????

<213> Homo sapiens

<400> 29

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
			20					25					30		
Ser	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ser	Ser	Ile	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Tyr	Ile	Ser	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Asp	Tyr	Asp	Phe	Trp	Ser	Ala	Tyr	Tyr	Asp	Ala	Phe	Asp	Val
			100					105					110		
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
		115					120								

<210> 30

<211> 112

<212> ?????

<213> Homo sapiens

<400> 30

Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
			20					25					30		
Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ser	Ala	Ile	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Lys	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser
			100					105					110		

<210> 31
 <211> 117
 <212> ??????
 <213> Homo sapiens

<400> 31
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Glu Val Gly Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 32
 <211> 117
 <212> ??????
 <213> Homo sapiens

<400> 32
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Val Leu Met Val Tyr Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 33
 <211> 121
 <212> ??????
 <213> Homo sapiens

<400> 33
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Thr Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65					70					75				80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr Cys
				85					90					95
Ala	Lys	Lys	Phe	Val	Leu	Met	Val	Tyr	Ala	Met	Leu	Asp	Tyr	Trp Gly
			100					105					110	
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
		115					120							

<210> 34
 <211> 121
 <212> ?????
 <213> Homo sapiens

<400> 34														
Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly Gly
1				5					10					15
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser Tyr
			20					25					30	
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp Val
		35					40					45		
Ser	Thr	Ile	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Asn	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser Val
	50				55						60			
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu Tyr
65					70					75				80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr Cys
				85					90					95
Ala	Lys	Lys	Phe	Val	Leu	Met	Val	Tyr	Ala	Met	Leu	Asp	Tyr	Trp Gly
			100					105					110	
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
		115					120							

<210> 35
 <211> 116
 <212> ?????
 <213> Homo sapiens

<400> 35														
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly Arg
1				5					10					15
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser Tyr
			20					25					30	
Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp Val
		35					40					45		
Ala	Val	Ile	Trp	Tyr	Asp	Gly	Ser	Asn	Lys	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser Val
	50				55						60			
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu Tyr
65					70					75				80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr Cys
				85					90					95
Ala	Arg	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr Val
			100					105					110	
Thr	Val	Ser	Ser											
		115												

<210> 36
 <211> 123
 <212> ?????
 <213> Homo sapiens

<400> 36														
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly Arg

<210> 39
 <211> 122
 <212> ??????
 <213> Homo sapiens

<400> 39
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Leu Ile Trp Asn Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ala Ile Ala Ala Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly His Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 40
 <211> 122
 <212> ??????
 <213> Homo sapiens

<400> 40
 Gln Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Leu Ile Trp Asn Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ala Ile Ala Ala Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly His Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 41
 <211> 122
 <212> ??????
 <213> Homo sapiens

<400> 41
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Leu Ile Trp Asn Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65					70					75				80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr Cys
				85					90					95
Ala	Arg	Ala	Ile	Ala	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Val Trp
			100					105					110	
Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
		115					120							

<210> 42
 <211> 122
 <212> ??????
 <213> Homo sapiens

<400> 42														
Gln	Val	His	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly Arg
1				5					10					15
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Ser Phe
			20					25					30	
Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp Val
		35				40						45		
Ala	Leu	Ile	Trp	Ser	Asp	Gly	Ser	Asp	Glu	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser Val
	50					55					60			
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu Tyr
65					70					75				80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr Cys
				85					90					95
Ala	Arg	Ala	Ile	Ala	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Val Trp
			100					105					110	
Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
		115					120							

<210> 43
 <211> 122
 <212> ??????
 <213> Homo sapiens

<400> 43														
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly Arg
1				5					10					15
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser Phe
			20					25					30	
Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp Val
		35				40						45		
Ala	Leu	Ile	Trp	Asn	Asp	Gly	Ser	Asn	Lys	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser Val
	50					55					60			
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu Tyr
65					70					75				80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr Cys
				85					90					95
Ala	Arg	Ala	Ile	Ala	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Val Trp
			100					105					110	
Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
		115					120							

<210> 44
 <211> 122
 <212> ??????
 <213> Homo sapiens

<400> 44														
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly Arg

<210> 47
 <211> 122
 <212> ?????
 <213> Homo sapiens

<400> 47
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Leu Ile Trp His Asp Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Ile Ala Val Ala Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 48
 <211> 117
 <212> ?????
 <213> Homo sapiens

<400> 48
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30
 Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 Ser Leu Lys Leu Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 49
 <211> 122
 <212> ?????
 <213> Homo sapiens

<400> 49
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30
 Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Leu Phe

65					70					75				80
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
				85					90					95
Cys	Ala	Arg	Gly	Gly	Val	Thr	Thr	Tyr	Tyr	Tyr	Ala	Met	Asp	Val
			100					105					110	Trp
Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
		115					120							

<210> 50
 <211> 120
 <212> ?????
 <213> Homo sapiens

<400> 50															
Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Gln
1				5					10					15	
Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Gly
			20					25					30		
Gly	Tyr	Tyr	Trp	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	His	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu
		35					40					45			
Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser
	50					55					60				
Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe
65					70				75						80
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr
				85					90					95	
Cys	Ala	Arg	Glu	Asp	Thr	Ala	Met	Val	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
			100					105					110		
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
		115					120								

<210> 51
 <211> 121
 <212> ?????
 <213> Homo sapiens

<400> 51															
Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Gln
1				5					10					15	
Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Gly
			20					25					30		
Gly	Tyr	Tyr	Trp	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	His	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu
		35					40					45			
Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Asn	Ser	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser
	50					55					60				
Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe
65					70				75						80
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr
				85					90					95	
Cys	Ala	Arg	Glu	Asp	Thr	Ala	Met	Val	Pro	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly
			100					105					110		
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
		115					120								

<210> 52
 <211> 115
 <212> ?????
 <213> Homo sapiens

<400> 52															
Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Trp	Gly	Ala	Gly	Leu	Leu	Lys	Pro	Ser	Glu

<210> 55
 <211> 121
 <212> ??????
 <213> Homo sapiens

<400> 55
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
 Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Lys Asn Tyr Ser
 50 55 60
 Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
 65 70 75 80
 Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Gly Asp Thr Ala Val
 85 90 95
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Pro Thr Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 56
 <211> 441
 <212> ??????
 <213> Homo sapiens

<400> 56
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Val Ser Phe Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
 50 55 60
 Gln Gly Arg Gly Thr Met Thr Thr Asp Pro Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
 115 120 125
 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
 130 135 140
 Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
 145 150 155 160
 Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
 165 170 175
 Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly
 180 185 190
 Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
 195 200 205
 Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys
 210 215 220
 Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 225 230 235 240
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 245 250 255
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr

<213> Homo sapiens

<400> 58

Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg
1				5				10						15	
Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
			20					25					30		
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
		35					40					45			
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
	50					55					60				
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr
65					70					75					80
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
			85						90					95	
Thr	Val	Glu	Arg	Lys	Cys	Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
			100					105					110		
Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp
		115					120					125			
Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp
	130					135					140				
Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly
145					150					155					160
Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn
				165					170					175	
Ser	Thr	Phe	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Val	His	Gln	Asp	Trp
			180					185					190		
Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro
		195					200					205			
Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu
	210					215					220				
Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn
225					230					235					240
Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile
				245					250					255	
Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr
			260					265					270		
Thr	Pro	Pro	Met	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys
		275					280					285			
Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys
	290					295					300				
Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu
305					310					315					320
Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys										
				325											

<210> 59

<211> 327

<212> ?????

<213> Homo sapiens

<400> 59

Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg
1				5				10						15	
Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
			20					25					30		
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
		35					40					45			
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
	50					55					60				
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr
65					70					75					80
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys

[illegible]

```
<210> 60
<211> 105
<212> ??????
<213> Homo sapiens
```

<400> 60															
Gln	Pro	Lys	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Thr	Leu	Phe	Pro	Pro	Ser	Ser	Glu
1				5					10					15	
Glu	Leu	Gln	Ala	Asn	Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu	Ile	Ser	Asp	Phe
			20					25					30		
Tyr	Pro	Gly	Ala	Val	Thr	Val	Ala	Trp	Lys	Ala	Asp	Ser	Ser	Pro	Val
		35					40					45			
Lys	Ala	Gly	Val	Glu	Thr	Thr	Thr	Pro	Ser	Lys	Gln	Ser	Asn	Asn	Lys
	50					55					60				
Tyr	Ala	Ala	Ser	Ser	Tyr	Leu	Ser	Leu	Thr	Pro	Glu	Gln	Trp	Lys	Ser
65					70					75				80	
His	Arg	Ser	Tyr	Ser	Cys	Gln	Val	Thr	His	Glu	Gly	Ser	Thr	Val	Glu
				85					90					95	
Lys	Thr	Val	Ala	Pro	Thr	Glu	Cys	Ser							
			100					105							

```
<210> 61
<211> 106
<212> ?????
<213> Homo sapiens
```

<400> 61
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

			20					25				30				
Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	
		35					40					45				
Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	
	50					55				60						
Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	
65					70					75					80	
His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	
			85					90						95		
Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys							
			100					105								

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения коронарного атеросклероза, при этом способ включает:
 - a. идентификацию субъекта, получающего первое средство терапии, где первое средство терапии предусматривает средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C; и
 - b. введение второго средства терапии субъекту, где второе средство терапии предусматривает средство терапии на основе ингибитора PCSK9, где как первое, так и второе средство терапии вводят субъекту в количестве и в течение периода времени, достаточных для регрессии коронарного атеросклероза у субъекта, и где первое средство терапии отличается от второго средства терапии.
2. Способ лечения коронарного атеросклероза, при этом способ включает:
 - a. идентификацию субъекта, который характеризуется уровнем LDL-C менее 70 мг/дл; и
 - b. введение субъекту нейтрализующего антитела к PCSK9 в достаточном количестве и в течение достаточного периода времени для снижения уровня LDL-C до менее 60 мг/дл.
3. Способ уменьшения относительного объема атеромы (PAV) у субъекта, при этом способ включает:

идентификацию субъекта, который получил лечение статином при по меньшей мере среднем уровне, и

введение субъекту нейтрализующего антитела к PCSK9 в достаточном количестве и в течение достаточного периода времени для снижения уровня LDL-C до менее 90 мг/дл с уменьшением тем самым относительного объема атеромы (PAV) у субъекта.
4. Способ уменьшения абсолютного объема атеромы (TAV) у субъекта, при этом способ включает:
 - a. идентификацию субъекта, который получил лечение статином при по меньшей мере среднем уровне; и

- b. введение субъекту нейтрализующего антитела к PCSK9 в достаточном количестве и в течение достаточного периода времени для снижения уровня LDL-C до менее 90 мг/дл с уменьшением тем самым абсолютного объема атеромы у субъекта.
- 5. Способ лечения коронарного атеросклероза, при этом способ включает:
 - a. идентификацию не переносящего статины субъекта;
 - b. введение субъекту, не переносящему статины, средства для лечения, содержащего по меньшей мере низкую дозу статина; и
 - c. введение субъекту некоторого количества нейтрализующего антитела к PCSK9 с осуществлением тем самым лечения коронарного атеросклероза.
- 6. Способ уменьшения количества атеросклеротических бляшек у субъекта, при этом способ включает введение субъекту, имеющему атеросклеротические бляшки, моноклонального антитела к PCSK9 человека, где субъект получает оптимизированное содержащее статин средство терапии, с уменьшением тем самым количества атеросклеротических бляшек у субъекта.
- 7. Способ сочетания эволокумаба и средства терапии, содержащего статин, для получения большего снижения уровня LDL-C и регрессии коронарного атеросклероза при дозе, которая хорошо переносится, при этом способ включает:
 - введение субъекту содержащего статин средства терапии по меньшей мере средней интенсивности;
 - введение достаточного количества эволокумаба субъекту с обеспечением снижения уровней LDL-C у субъекта до значения не более 40 мг/дл и
 - поддержание уровней LDL-C у субъекта при значении не более 40 мг/дл в течение по меньшей мере одного года.
- 8. Способ лечения коронарного атеросклероза, при этом способ включает:
 - идентификацию субъекта, который характеризуется уровнем LDL-C менее 70 мг/дл; и

введение субъекту ингибитора PCSK9 в достаточном количестве и в течение достаточного периода времени для снижения уровня LDL-C до менее 60 мг/дл.

9. Способ уменьшения относительного объема атеромы (PAV) у субъекта, при этом способ включает:

идентификацию субъекта, который получил лечение с помощью средства, не связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C при по меньшей мере среднем уровне, и

введение субъекту ингибитора PCSK9 в достаточном количестве и в течение достаточного периода времени для снижения уровня LDL-C до менее 90 мг/дл с уменьшением тем самым относительного объема атеромы (PAV) у субъекта.

10. Способ уменьшения абсолютного объема атеромы (TAV) у субъекта, при этом способ включает:

идентификацию субъекта, который получил лечение с помощью средства, не связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C при по меньшей мере среднем уровне, и

введение субъекту ингибитора PCSK9 в достаточном количестве и в течение достаточного периода времени для снижения уровня LDL-C до менее 90 мг/дл с уменьшением тем самым абсолютного объема атеромы у субъекта.

11. Способ уменьшения прогрессирования заболевания, при этом способ включает:

идентификацию субъекта, характеризующегося уровнем LDL-C не более 60 мг/дл;

введение субъекту средства терапии по меньшей мере средней интенсивности, не связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C и

введение ингибитора PCSK9 при уровне, достаточном для снижения уровня LDL-C у субъекта до 30 мг/дл, с уменьшением тем самым прогрессирования заболевания.

12. Способ сочетания средства терапии на основе ингибитора PCSK9 и средства терапии, не связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C для получения

большого снижения уровня LDL-C и регрессии коронарного атеросклероза при дозе, которая хорошо переносится, при этом способ включает:

введение субъекту средства терапии по меньшей мере средней интенсивности, не связанного с PCSK9, для снижения уровня LDL-C;

введение достаточного количества ингибитора PCSK9 субъекту с обеспечением снижения уровней LDL-C у субъекта до значения не более 40 мг/дл и

поддержание уровней LDL-C у субъекта при значении не более 40 мг/дл в течение по меньшей мере одного года.

13. Способ снижения риска сердечно-сосудистого явления, при этом способ включает:

идентификацию субъекта, получающего первое средство терапии, где первое средство терапии предусматривает средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, и

введение субъекту второго средства терапии, где второе средство терапии предусматривает ингибитор PCSK9, где как первое, так и второе средство терапии вводят субъекту в количестве и в течение периода времени, достаточных для снижения риска сердечно-сосудистого явления у субъекта, и где первое средство терапии отличается от второго средства терапии, и где риск представляет собой а) совокупный показатель для смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации при нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации, или б) совокупный показатель для смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда или инсульта.

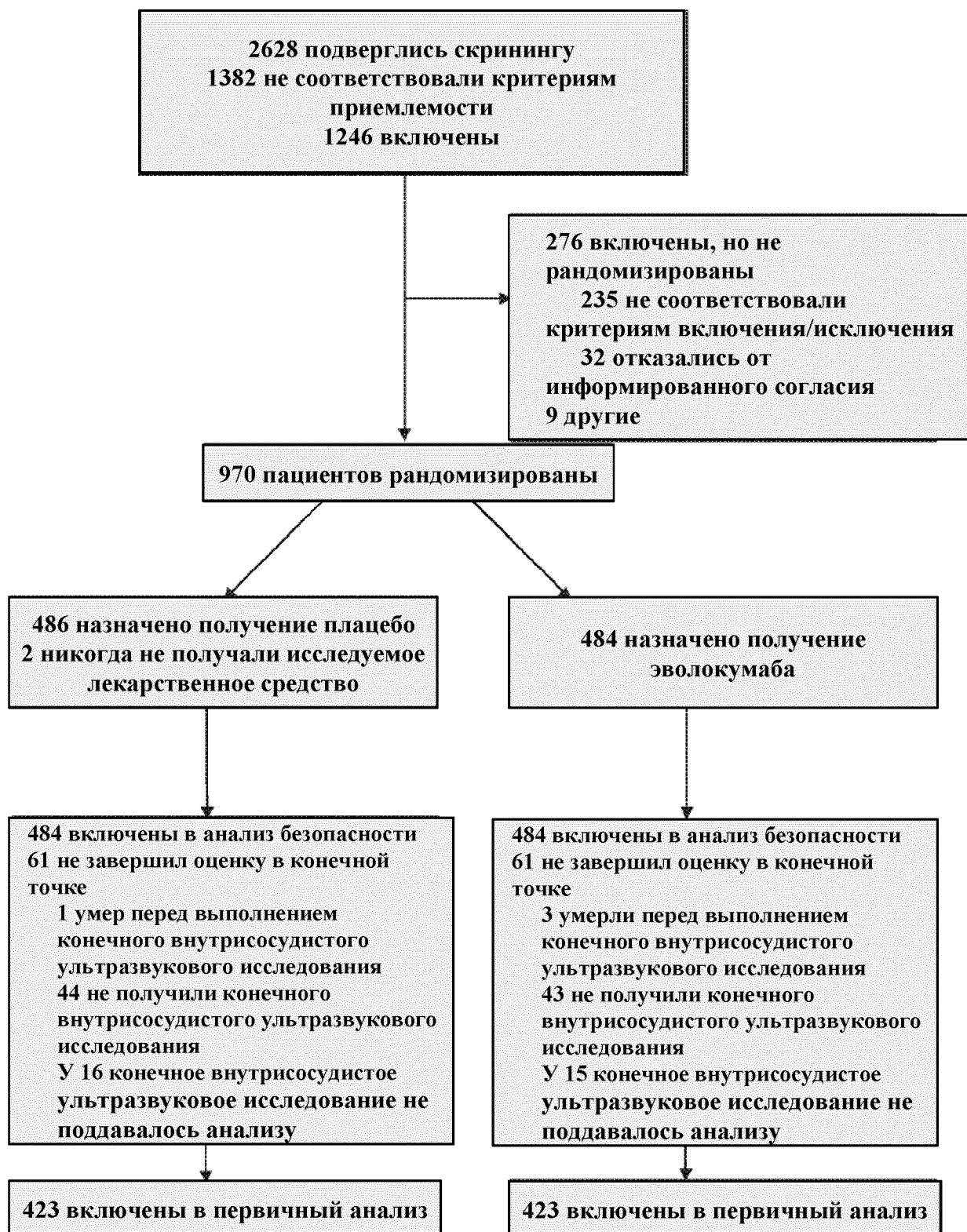
14. Способ снижения риска сердечно-сосудистого явления, при этом способ включает:

идентификацию субъекта, получающего первое средство терапии, где первое средство терапии предусматривает средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, и

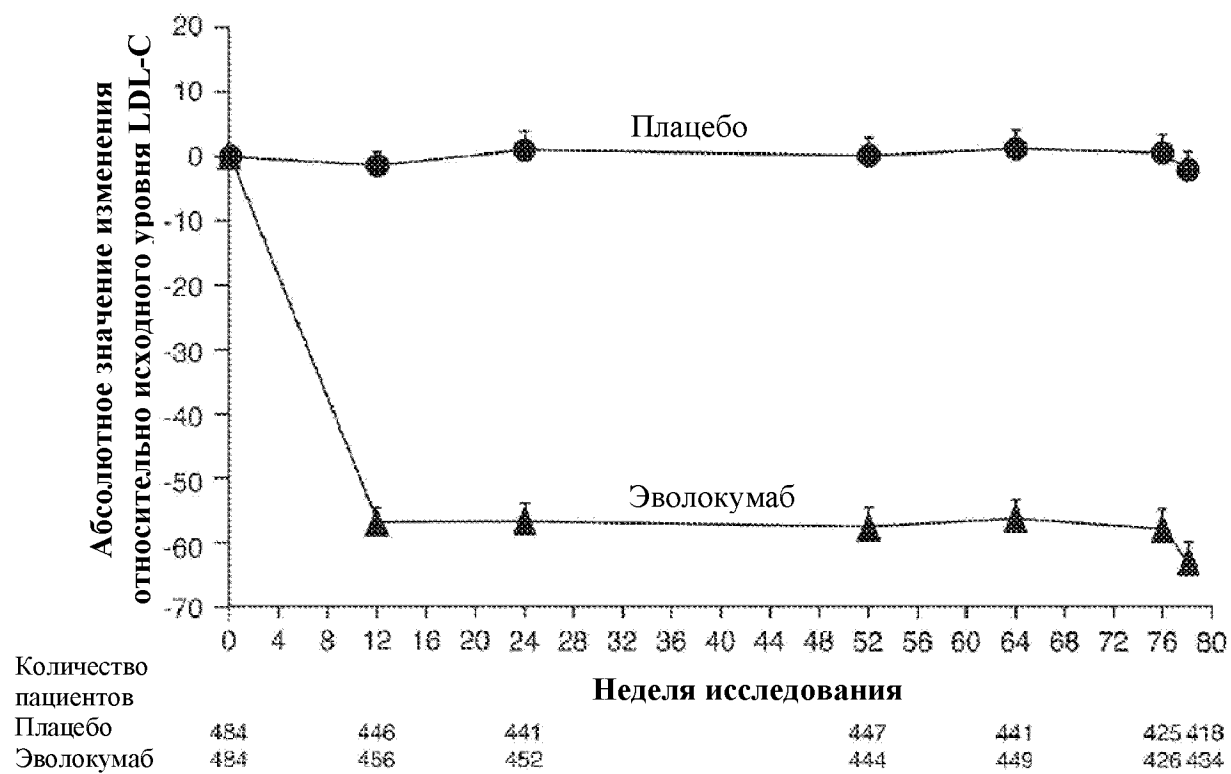
- введение субъекту второго средства терапии, где второе средство терапии предусматривает ингибитор PCSK9, где как первое, так и второе средство терапии вводят субъекту в количестве и в течение периода времени, достаточных для снижения риска сердечно-сосудистого явления у субъекта, и где первое средство терапии отличается от второго средства терапии, и где риск представляет собой совокупный показатель для смертельного МИ и/или несмертельного МИ и смертельной и/или несмертельной коронарной реваскуляризации.
15. Способ снижения риска серьезного неблагоприятного явления, связанного с конечностями ("MALE"), при этом указанный способ включает:
- введение субъекту отличного от статина средства для снижения уровня LDL-C и
 - введение статина субъекту, где у субъекта имеется заболевание периферических артерий ("PAD").
16. Способ снижения риска серьезного неблагоприятного сердечно-сосудистого явления ("MACE"), при этом указанный способ включает:
- введение субъекту отличного от статина средства для снижения уровня LDL-C и
 - введение статина субъекту, где у субъекта имеется PAD.
17. Способ снижения риска сердечно-сосудистого явления, при этом способ включает:
- предоставление первого средства терапии субъекту, где первое средство терапии предусматривает средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, и
 - предоставление второго средства терапии субъекту, где второе средство терапии предусматривает ингибитор PCSK9, где как первое, так и второе средство терапии вводят субъекту, и где субъект характеризуется уровнем Lp(a) от 11,8 до 50 мг/дл.
18. Способ снижения риска серьезного сосудистого явления у субъекта, при этом способ включает:

- 1) идентификацию субъекта, имеющего по меньшей мере одно из (a) недавнего МІ, (b) нескольких предшествующих МІ или (c) многососудистого поражения;
 - 2) предоставление первого средства терапии субъекту, где первое средство терапии предусматривает средство терапии, не связанное с PCSK9, для снижения уровня LDL-C, и
 - 3) предоставление второго средства терапии субъекту, где второе средство терапии предусматривает ингибитор PCSK9,
со снижением тем самым риска того, что у субъекта будет серьезное сосудистое явление.
19. Способ снижения риска сердечно-сосудистого явления, включающий введение субъекту, характеризующемуся уровнем LDL-C более 70 мг/дл, ингибитора PCSK9 в достаточном количестве и в течение достаточного периода времени для снижения уровня LDL-C до значения менее 40 мг/дл.

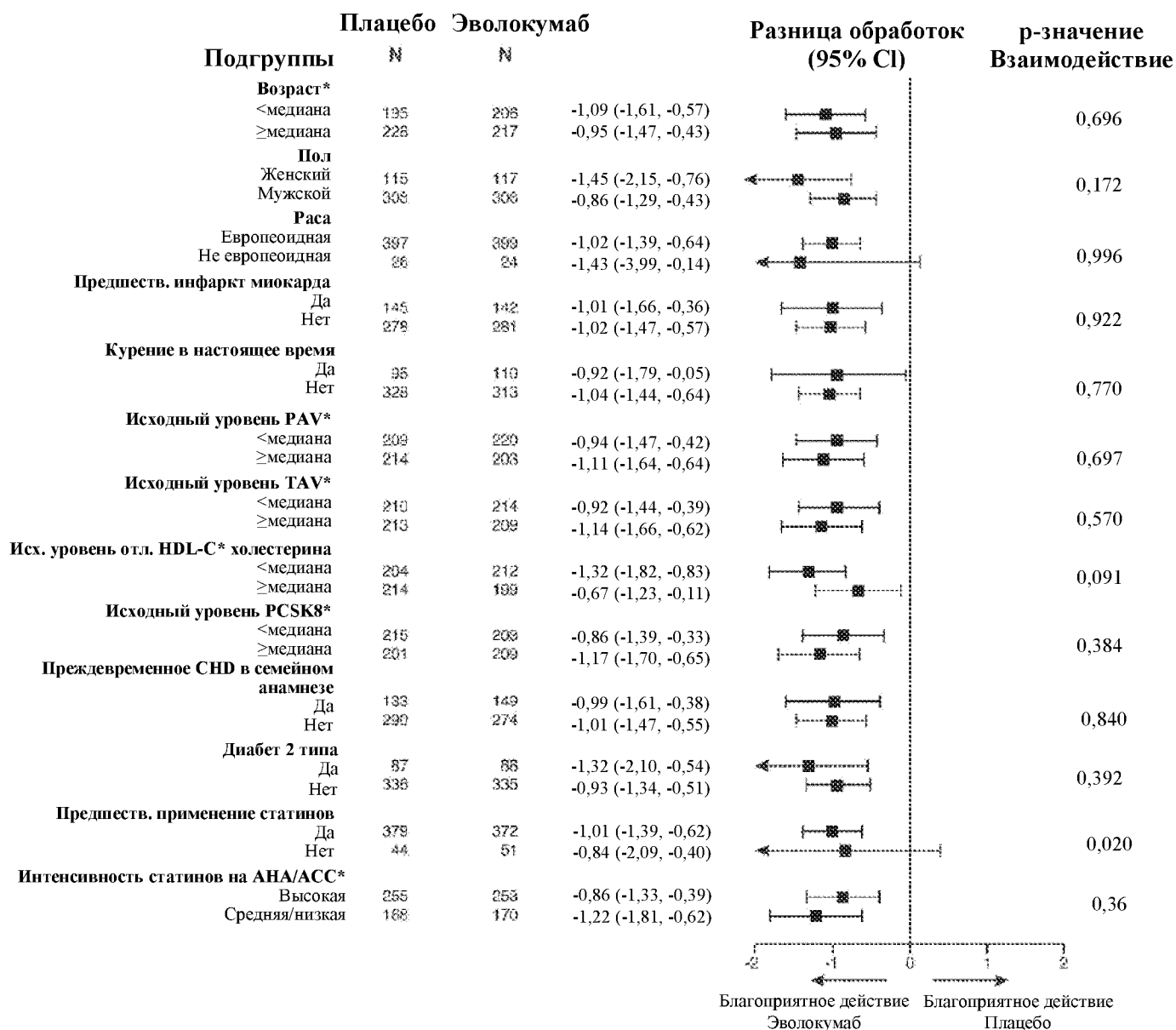
ФИГ. 1. Поток пациентов в ходе испытания



ФИГ. 2

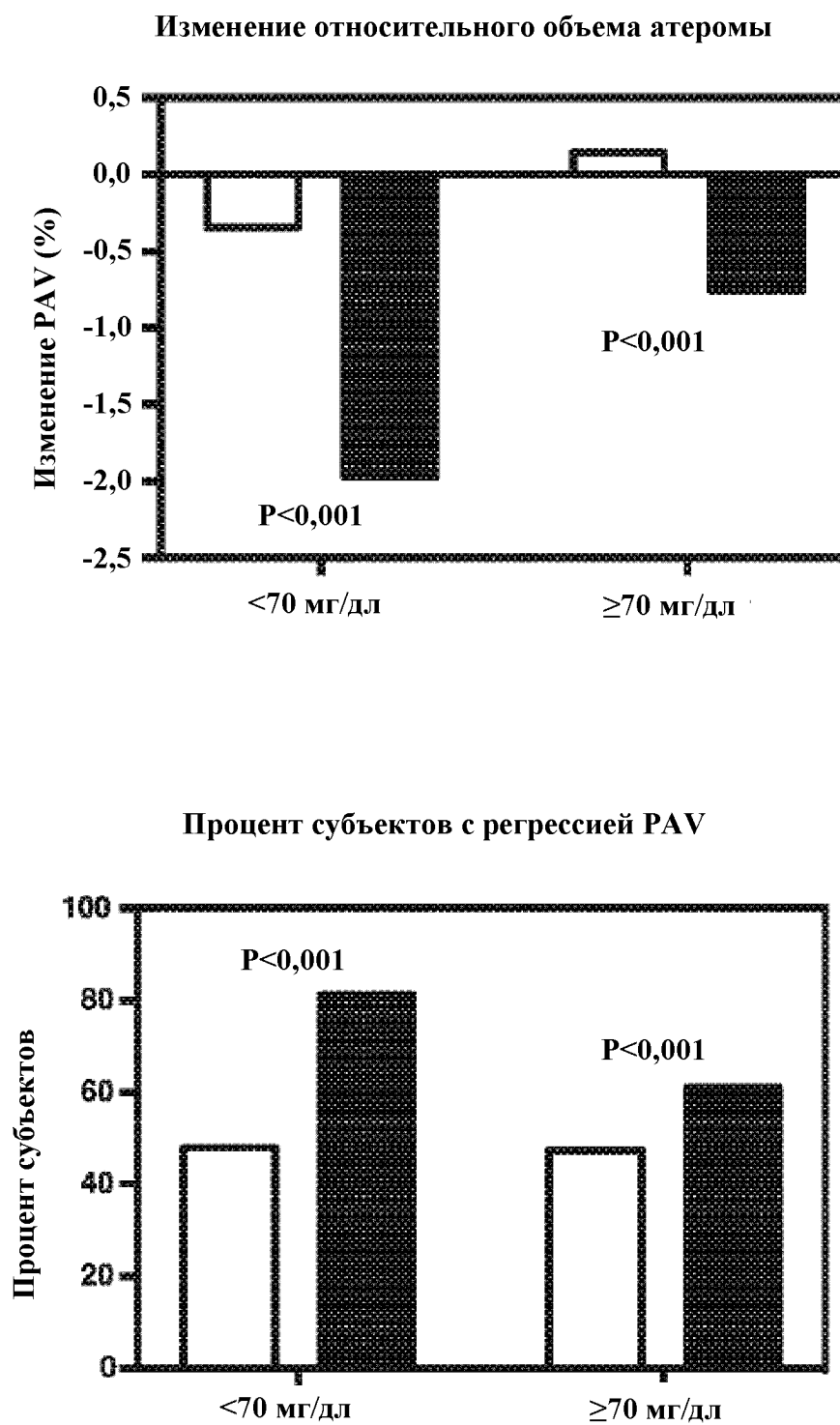


ФИГ. 3

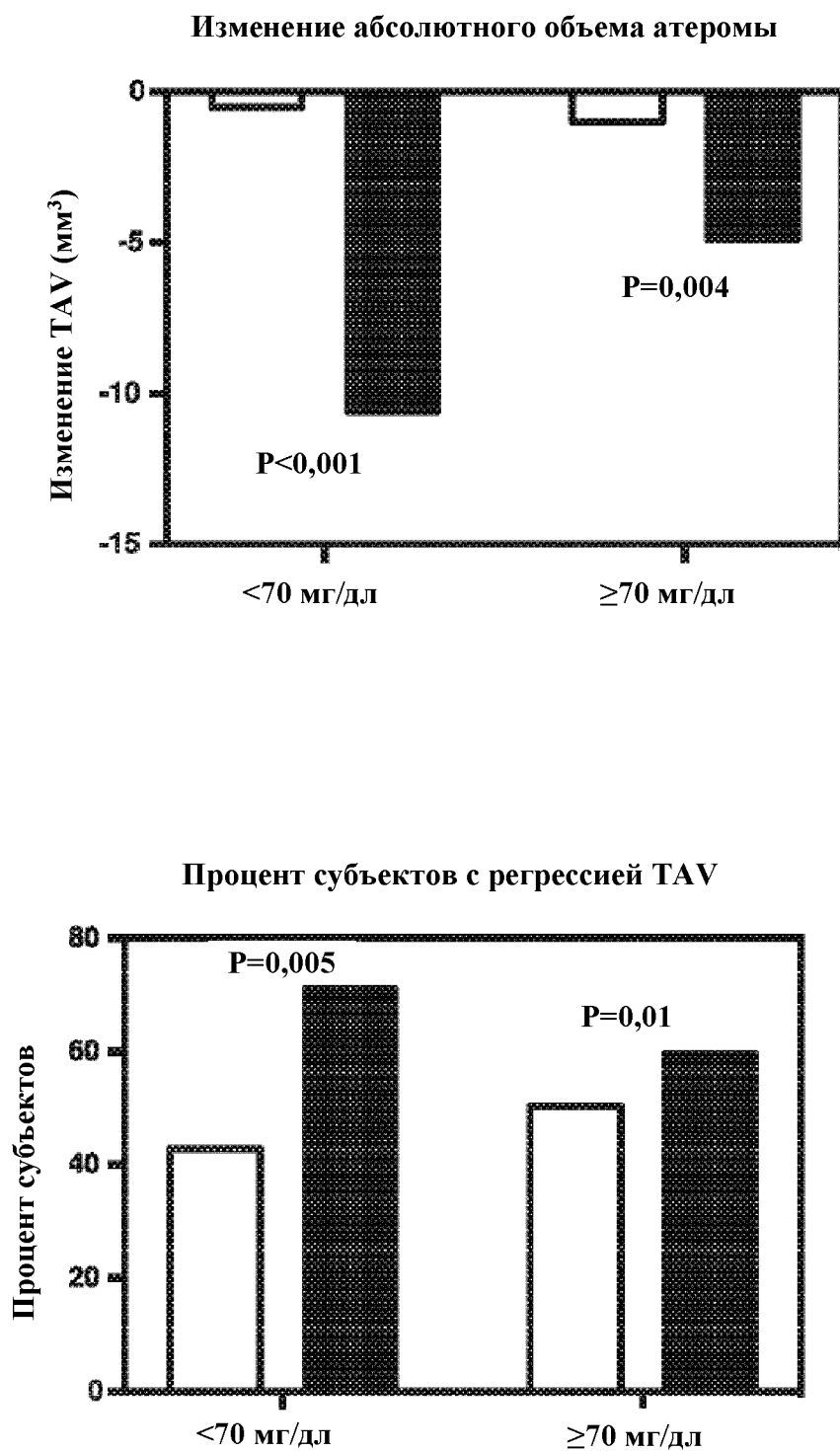


*Медианные значения:
Возраст: 60 лет
PAV: 36,88
TAV: 179,08
Hе-HDL: 115
PCSK8: 315

ФИГ. 4А

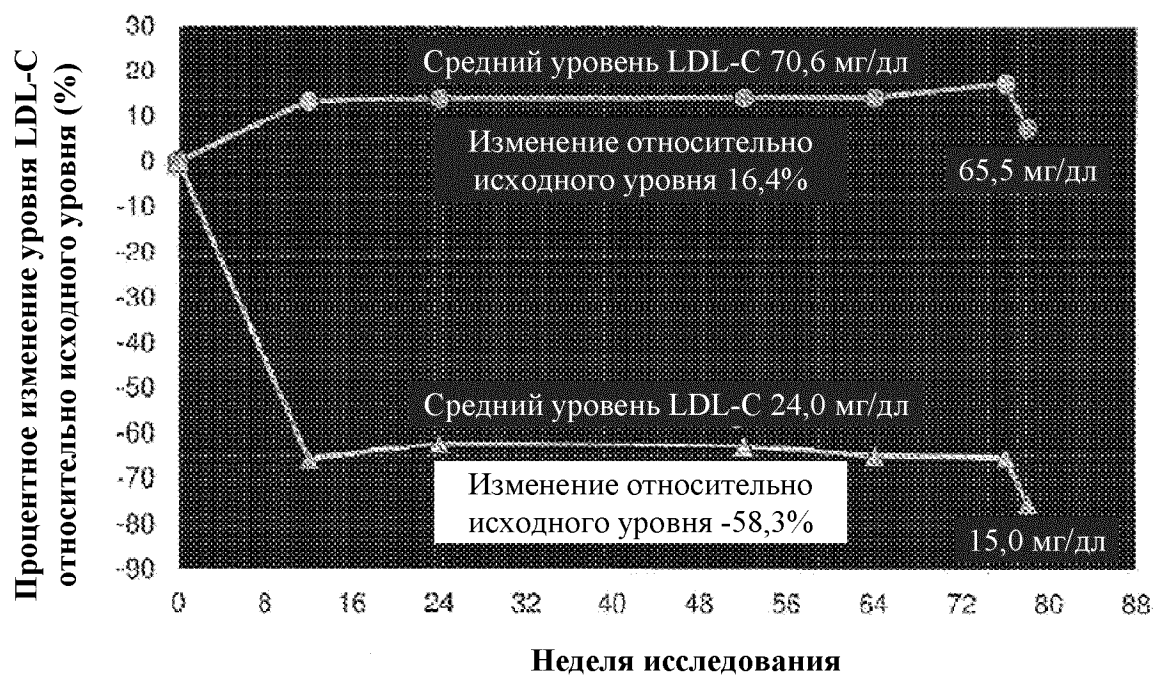


ФИГ. 4В



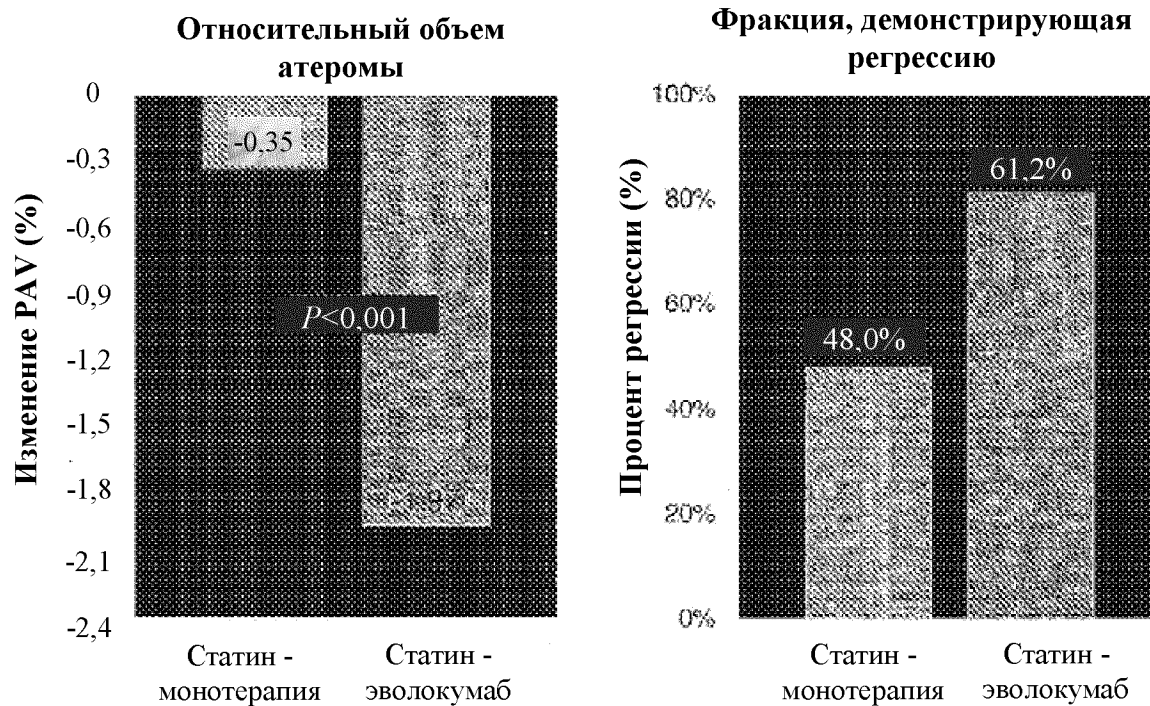
ФИГ. 4С

Исследовательская подгруппа: исходный уровень LDL-C <70 мг/дл

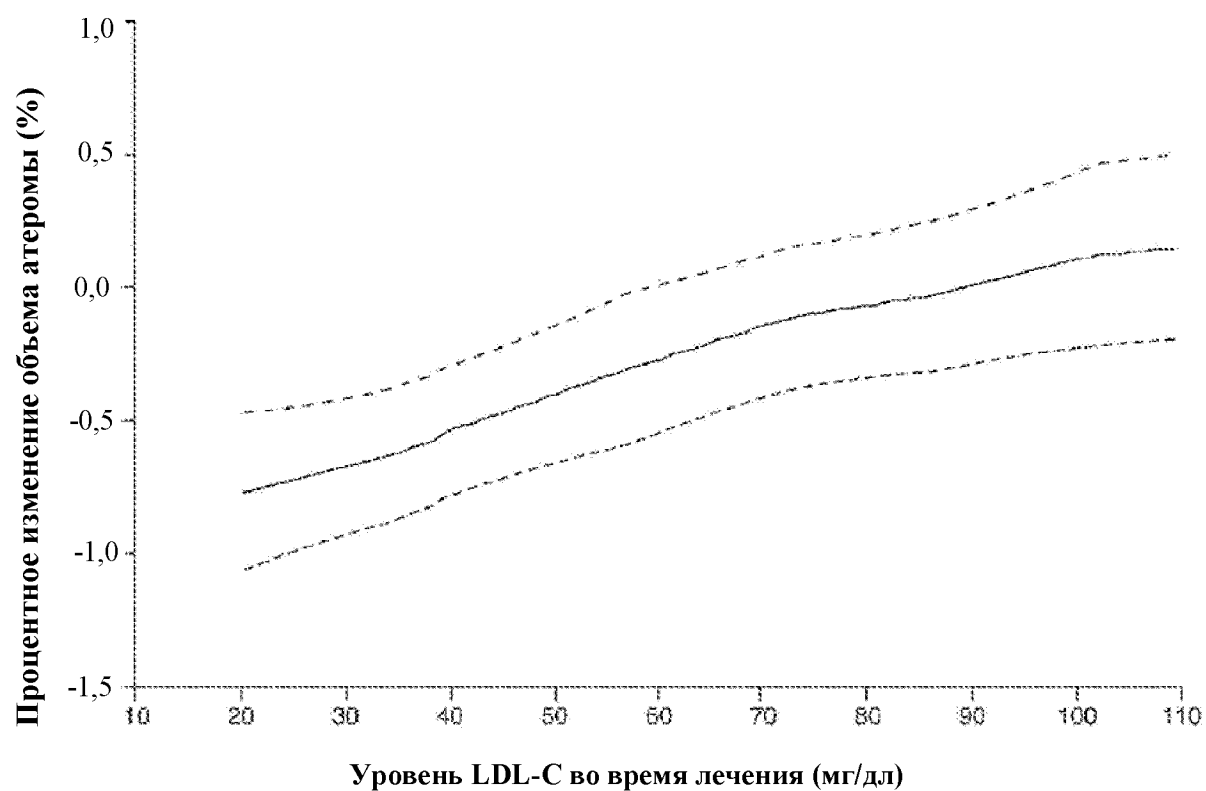


ФИГ. 4D

Исследовательская подгруппа: исходный уровень LDL-C <70 мг/дл



ФИГ. 5



ФИГ. 6**алирокумаб****Тяжелая цепь**

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFN NYAMNWVROA PGKGLDWVST 50
ISGSGGTTNY ADSVKGRFII SRDSSKHTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDS 100
NWGNFDLWGR GTLTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 150
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI 200
CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD 250
TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST 300
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY 350
TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD 400
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPG 447 (SEQ ID NO: 4)

Легкая цепь

DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSVL YRSNNRNFLG WYQQKPGQPP 50
NLLIWASTR ESGVPDRFSG SGSGTDFTLT ISSLQAEDVA VYYCQQYYTT 100
PYTFGQGTKL EIKRTVAAPS VFIFPPSDEQ LKSGTASVVC LLNMFYPREA 150
KVQWKVDNAL QSGNSQESVT EQDSKSTYS LSSTLTLSKA DYEKHKVYAC 200
EVTHQGLSSP VTKSFNRGEC 220 (SEQ ID NO: 5)

ФИГ. 7

бокоцизумаб

Тяжелая цепь:

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYMHWRQA PGQGLEWMGE 50
ISPFGGRTNY NEKFCSRVTM TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARER 100
PLYASDLWGQ GTTVTVSSAS TKGPSVFPLA PCSRSTSEST AALGCLVKDY 150
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSNFGTQTYT 200
CNVDHKPSNT KVDKTKVERKC CVECPPCPAP PVAGPSVFLF PPKPKDTLMI 250
SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTFRVV 300
SVLTVVHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKTKGQP REPQVYTLPP 350
SREEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPMLDSDGS 400
FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK 444 (SEQ ID NO: 6)

Легкая цепь:

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIS SALAWYQQKP GKAPKLLIYS 50
ASYRYTGVPF RFSGSGSGTD FTFTISLQP EDIATYYCQQ RYSLWRTFGQ 100
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC 214 (SEQ ID NO: 7)

ФИГ. 8

Seq ID No.	Линия	V	D	J	FH1	CDR1	FK2
8		Заполненный тип					
9	20D10	YH1-18		JH6B	QVQLVQSGAEVKKGRFSNVKUSKAS	QYTFRTGQIS	WVRQARPGSLRWNA
10	26E10	YH1-18		JH6B			
11	21B12	YH1-18		JH6B			
12	23G1	YH1-18		JH6B			
13	26H5	YH1-18		JH6B			
14	27H8	YH1-18		JH6B			
15	31B1	YH1-18		JH6B			
16	27E7	YH1-18		JH6B			
17	30B9	YH1-18		JH6B			
18	19B9	YH1-18		JH6B			
19	17C2	YH1-18		JH6B			
20	25A7	YH1-18		JH6B			
21		Заполненный тип					
22	3E6	YH1-18		JH4B	QVQLVQSGAEVKKGRFSNVKUSKAS	QYTFRTGQIS	WVRQARPGSLRWNA
23		Заполненный тип					
24	9H8	YH3-7	D3-27	JH3A	EVQLVDSGGGLVQPGGGLKLSGAAAS	QYTFRTGQIS	WVRQARPGSLRWNA
25		Заполненный тип					
26	9C9	YH3-7	D3-27	JH3B	EVQLVDSGGGLVQPGGGLKLSGAAAS	QYTFRTGQIS	WVRQARPGSLRWNA
27	1A12	YH3-7	D3-27	JH3B			
28		Заполненный тип					
29	31B4	YH3-21	D3-3	JH3A	EVQLVDSGGGLVQPGGGLKLSGAAAS	QYTFRTGQIS	WVRQARPGSLRWNA
30		Заполненный тип					
31	13B5	YH3-23		JH4B	EVQLVDSGGGLVQPGGGLKLSGAAAS	QYTFRTGQIS	WVRQARPGSLRWNA

ФИГ. 9

№. стр.	Линия	У	В	З	В21	СВ21	В22
70	2385	Зарольшевский тип	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23
71	2386	Зарольшевский тип	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23
72	2387	Зарольшевский тип	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23
73	2388	Зарольшевский тип	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23
74	2389	Зарольшевский тип	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23
75	2390	Зарольшевский тип	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23
76	2391	Зарольшевский тип	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23
77	2392	Зарольшевский тип	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23
78	2393	Зарольшевский тип	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23
79	2394	Зарольшевский тип	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23
80	2395	Зарольшевский тип	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23
81	2396	Зарольшевский тип	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23
82	2397	Зарольшевский тип	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23
83	2398	Зарольшевский тип	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23
84	2399	Зарольшевский тип	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23
85	2400	Зарольшевский тип	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23
86	2401	Зарольшевский тип	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23
87	2402	Зарольшевский тип	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23
88	2403	Зарольшевский тип	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23
89	2404	Зарольшевский тип	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23
90	2405	Зарольшевский тип	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23
91	2406	Зарольшевский тип	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23	ВН3-23

ФИГ. 10

Seq ID No.	Линия	CDR2	FR3	CDR3	FR4
8		WISAYMNTNVAQKIQG	KVTATDTSTSTAYMELSLRSDDTAVYCAK	YGMDF	WGQGITVTIVSS
9	26D10				
10	26E10				
11	21B12				
12	23G1				
13	26H5				
14	27H5				
15	31D1				
16	27E7				
17	30B9				
18	19H9				
19	17C2				
20	25A7				
21		WISAYMNTNVAQKIQG	KVTMTDTSTSTAYMELSLRSDDTAVYCAK	QY DK	WGQGITVTIVSS
22	3B6				
23		WISAYMNTNVAQKIQG	KVTIGRDNAKNSLYLQPMSLRSDDTAVYCAK	WNC AGDY	WGQGITVTIVSS
24	9B6				
25		WISAYMNTNVAQKIQG	KVTIGRDNAKNSLYLQPMSLRSDDTAVYCAK	WNC AGDI	WGQGITVTIVSS
26	9C9				
27	1A12				
28		WISAYMNTNVAQKIQG	KVTIGRDNAKNSLYLQPMSLRSDDTAVYCAK	WNC AGDY	WGQGITVTIVSS
29	31H4				
30		WISAYMNTNVAQKIQG	KVTIGRDNAKNSLYLQPMSLRSDDTAVYCAK	WNC AGDY	WGQGITVTIVSS
31	13B5				

ФИГ. 11

Seq ID No.	Линия	CDR2	FR3	CDR3	FR4
32		ATSCGSEETVANDSVKQ	KPTISDNKSNITLYICPSTNIGRAETAVYCSA	WMPVA LV	WQQTAVTVSS
33	23B5	T---D-		KP-----	
34	25G4	T---H-		KP-----	
35		VIVYDQENKYYADSVKQ	KPTISDNKSNITLYICPSTNIGRAETAVYCSA	YVYQKDAV	WQQTAVTVSS
36	30R4	VIVYDQENKYYADSVKQ		WQPKL-----	
37		VIVYDQENKYYADSVKQ	KPTISDNKSNITLYICPSTNIGRAETAVYCSA	IAA-----	WQQTAVTVSS
38	27A6	L---S---		AIKALYYUY	
39	28B12	L---M---		AIKALYYUY	
40	28D6	L---M---		AIKALYYUY	
41	16F12	L---Q---		AIKALYYUY	
42	22E2	L---N---		AIKALYYUY	
43	22E2v1	L---N---		AIKALYYUY	
44	31B12	L---N---		WQGLAARFC	
45	31B12v1	L---N---		KQUL-----	
46		VIVYDQENKYYADSVKQ	KPTISDNKSNITLYICPSTNIGRAETAVYCSA	QIADALYYQGMV	WQQTAVTVSS
47	31G11	L---H---			
48		VIYVSGSTVYTNPSLKQ	KVTISVDTEKQKPSKLSKSVTADTAVYCSA	YVYQKDAV	WQQTAVTVSS
49	3C4	VIYVSGSTVYTNPSLKQ		QVYTT-----	
50		VIYVSGSTVYTNPSLKQ	KVTISVDTEKQKPSKLSKSVTADTAVYCSA	EDIANV YFDV	WQQTAVTVSS
51	27B2	VIYVSGSTVYTNPSLKQ		-----P-----	
52	31A4	VIYVSGSTVYTNPSLKQ	KVTISVDTEKQKPSKLSKSVTADTAVYCSA	QGLV FTV	WQQTAVTVSS
53		VIYVSGSTVYTNPSLKQ		-----P-----	
54		RTYVSGKWTNDVAVSVKQ	RITINFDTEKQKPSKLSKSVTADTAVYCSA	FDV	WQQTAVTVSS
55	13H1	RTYVSGKWTNDVAVSVKQ		QDETAA-----	

СТРУКТУРНАЯ ФОРМУЛА

Тяжелая цепь

EVQDLVQSGAE	VKKPGASVKV	SKKASGYTLT	SYGISWYRQA	PGQGLEWMGM	50
VEFTLNNTNY	AEKLGQSTH	TTDPTSTAI	NELRFLSDS	TAVYQARGY	100
CMGVWQGGTT	VTVSSASTK	PSVFLAPCS	KSTSESTAL	GCLVKDYFE	150
PVTNNWPKA	LTSGVHTFA	VLOQWCLYSL	SSVTVPSGN	FGTQFDITV	200
DNFTSNTKVD	KIVERKOCVE	CFQCPAPPVA	GSVFLFRPK	SKDTLMISPT	250
REVDCVVVDV	SHEDSEVQEN	WYVDSYEVHN	AKTKPRREQF	NSTFRVSVL	300
TLVNQLWING	KETKCFVSNK	GLDADIEKTI	SKTKCQRRG	GVVFLPSGR	350
ENFTNQVELT	CLVKGTFPSD	IAVENESNGQ	SENNYETFRF	NLSDGSPFL	400
YCKLVTKSR	WQQGNVFCSE	VMNEALIMHY	TQKSLSLSPG	X	441 (SEQ ID NO: 56)

Легкая цепь

ESALTORAYV	SPSPGOSITI	STGTSSIVG	GYNSVSNYQQ	HPGKAPKIMI	50
VEVENKPSNV	SNRFGGSKSG	NTAGLTISGL	CAEDDAUYTC	NETTSTSMVF	100
GGTKLTVLG	QFNAPDSVTL	FPSSEELQA	NKATLVCLIS	LFYPGAVIVA	150
WKADESPVKA	GVETTPRANQ	SNNTYASSTY	LSLTFQWKS	HRGYSQVTH	200
EGSTVEKTVL	ETEGG				217 (SEQ ID NO: 57)

Дисульфидные мостики

22-96	10-96	32-96	27-96	129-214	129-214
137-196	137-196	142-198	143-198	117-217	218-218
221-221	134-224	255-315	255-315	361-419	361-419

Участки гликозилирования (N)

Asn-241 Asn-201

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ФОРМУЛА



ЭВОЛОКУМАБ

ФИГ. 12

Константные домены**IgG2 человека:**

ASTKGPSVFPLAPCSKSTSESTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVT
 VPSSNFGTQTITCNVDHKPSNTKVDKTVKRCCKVECPGPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTI
 VVVDSHEDPEVQGFNWYVDDGVEVHNATKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP
 APIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLD
 SDGSEFLYSKLTVDKSFHQQGCVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 58)

IgG4 человека:

ASTKGPSVFPLAPCSKSTSESTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVT
 VPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESHYCPGPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
 CVVVDSQEDPEVQGFNWYVDDGVEVHNATKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLI
 PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSDEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
 DSDGSEFLYSRLTVDKSRWQEGCVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGGK (SEQ ID NO: 59)

Лямбда человека:

DPKAAPSVTLFPPSSSEELQANKATLVELISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKKYAASSY
 LSLTPEQWKSIRRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 60)

Каппа человека:

TYAAPSVFIIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQDESVTEQDKSKOSTYLSL
 TLTLZKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 61)

ФИГ. 13

QEDEDGDYEEELVLALRSEEDGLAFAPFHGTTATFHRCADPWRLPGTYVVVLKEETHL
SOSERTARRLOAQAARRGYLTKILHYPIIQLLPGLVVKMSGDLLELALKLPHYDYIEEDS
SYFAQSIPWNLERITPPRYRADEYQPPDGGSLVEVYLLDTSIQSDHREIEGRVMVTDFEN
VPEEDGTRFHREQASKCDSHGTHLAGVVSGRDAQVARGASMRSLRVLNCQXGKGTVSGT
LIGLEFIRKSQLVQPVGPIVVLLPLAGGYSRVYLNACQRLARAGVVLVTAAGNFRDDAC
LYSPASAPEVITVQATNAQDQPVTLGTLGTNFGRCVDLEAPGEDHGAASSDCSTCFVSQS
GTSQAAAHVAGIAAMMLSAEPELTLAELBQBLIHFSKDVINEAWFPEDQREVLTPNLVA
ALPSTHAGAGWQLPCRTVWSAHSGPTRMATAIARCAPDEELLSCSSFSRSGKRRGERME
AQGGKLVCRAHNAFGGEGVYAIAROCCLLPQANCSVHTAPPAAEASMGTRVHCHQQGHV
LTGCSHWEVEDLGTHKPPVLRPRGQPNQCVGHREASIHASCCHAPGLECKVKEHGIPA
PQGQVTVACEEGWTLTGCSALPGTSHVLGAYAYDNTCVVRSRDVSTTGSTSEEAVTAV
AICCRSRHLAQASQELQ

SEQ ID NO:1

ФИГ. 14А

	10	20	30	40	50	
Запрос	atgggcacgcgtcagctccaggcgggtcctggtggccgctgccactgctgct					SEQ ID NO:2
Рамка 1	M G T V S S R R S W W P L P L L L					SEQ ID NO:3
	60	70	80	90	100	
Запрос	gctgctgctgctgctcctgggtcccgggcgcccgctgcgcaggaggacg					
Рамка 1	L L L L L L G P A G A R A Q E D E					
	110	120	130	140	150	
Запрос	aggacggcgactacgaggagctggtgctagccttgcgctccgaggaggac					
Рамка 1	D G D Y E E L V L A L R S E E D					
	160	170	180	190	200	
Запрос	ggcctggccgaagcacccgagcacggaaccacagccacctccacgcgtg					
Рамка 1	G L A E A P E H G T T A T F H R C					
	210	220	230	240	250	
Запрос	cgccaaggatccgtggaggttgccctggcacctacgtggtggtgctgaagg					
Рамка 1	A K D P W R L P G T Y V V V L K E					
	260	270	280	290	300	
Запрос	aggagacccacctctcgagtcagagcgccactgcccgcgcctgcaggcc					
Рамка 1	E T H L S Q S E R T A R R L Q A					
	310	320	330	340	350	
Запрос	caggctgcccgcggggatacctcaccaagatcctgcatgtcttccatgg					
Рамка 1	Q A A R R G Y L T K I L H V F H G					
	360	370	380	390	400	
Запрос	ccttcttccctggttccctggtgaagatgagtggcgacctgctggagctgg					
Рамка 1	L L P G F L V K M S G D L L E L A					
	410	420	430	440	450	
Запрос	ccttgaagttgcccacatgtcgactacatcgaggaggactcctctgtcttt					
Рамка 1	L K L P H V D Y I E E D S S V F					
	460	470	480	490	500	
Запрос	gcccagagcatcccggtggaacctggagcggattacccctccgcggtaccg					
Рамка 1	A Q S I P W N L E R I T P P R Y R					
	510	520	530	540	550	
Запрос	ggcggatgaataccagcccccgacggaggcagcctggtggaggtgtatc					
Рамка 1	A D E Y Q P P D G G S L V R V Y L					

ФИГ. 14В1

	50	560	570	580	590	600
	----- ----- ----- ----- -----					
Запрос	: t c c t a g a c a c c a g c a t a c a g a g t g a c c a c c g g g a a a t c g a g g g c a g g g t c					
Рамка 1	: L D T S I Q S D H R E I E G R V					
	610	620	630	640	650	
	----- ----- ----- -----					
Запрос	: a t g g t c a c c g a c t t c g a g a a t g t g c c c g a g g a g g a c g g g a c c c g c t t c c a					
Рамка 1	: M V T D F E N V P E E D G T R F H					
	50	660	670	680	690	700
	----- ----- ----- -----					
Запрос	: c a g a c a g g c c a g c a a g t g t g a c a g t c a t g g c a c c c a c c t g g c a g g g g t g g					
Рамка 1	: R Q A S K C D S H G T H L A G V V					
	710	720	730	740	750	
	----- ----- ----- -----					
Запрос	: t c a g c g g c c g g g a t g c c g g c g t g g c c a a g g g t g c c a g c a t g c g c a g c c t g					
Рамка 1	: S G R D A G V A K G A S M R S L					
	50	760	770	780	790	800
	----- ----- ----- -----					
Запрос	: c g c g t g c t c a a c t g c c a a g g g a a g g g c a c g g t t a g c g g c a c c c t c a t a g g					
Рамка 1	: R V L N C Q G K G T V S G T L I G					
	810	820	830	840	850	
	----- ----- ----- -----					
Запрос	: c c t g g a g t t t a t t c g g a a a g c c a g c t g g t c c a g c c t g t g g g g c c a c t g g					
Рамка 1	: L E F I R K S Q L V Q P V G P L V					
	50	860	870	880	890	900
	----- ----- ----- -----					
Запрос	: t g g t g c t g c t g c c c c t g g c g g g t g g g t a c a g c c g c g t c c t c a a c g c c g c c					
Рамка 1	: V L L P L A G G Y S R V L N A A					
	910	920	930	940	950	
	----- ----- ----- -----					
Запрос	: t g c c a g c g c c t g g c g a g g g c t g g g g t c g t g c t g g t c a c c g c t g c c g g c a a					
Рамка 1	: C Q R L A R A G V V L V T A A G N					
	50	960	970	980	990	1000
	----- ----- ----- -----					
Запрос	: c t t c c g g g a c g a t g c c t g c c t c t a c t c c c c a g c c t c a g c t c c c g a g g t c a					
Рамка 1	: F R D D A C L Y S P A S A P E V I					
	1010	1020	1030	1040	1050	
	----- ----- ----- -----					
Запрос	: t c a c a g t t g g g g c c a c c a a t g c c c a g g a c c a g c c g g t g a c c c t g g g g a c t					
Рамка 1	: T V G A T N A Q D Q P V T L G T					
	50	1060	1070	1080	1090	1100
	----- ----- ----- -----					
Запрос	: t t g g g g a c c a a c t t t g g c c g c t g t g t g g a c c t c t t t g c c c c a g g g a g g a					
Рамка 1	: L G T N F G R C V D L F A P G E D					

ФИГ. 14B2

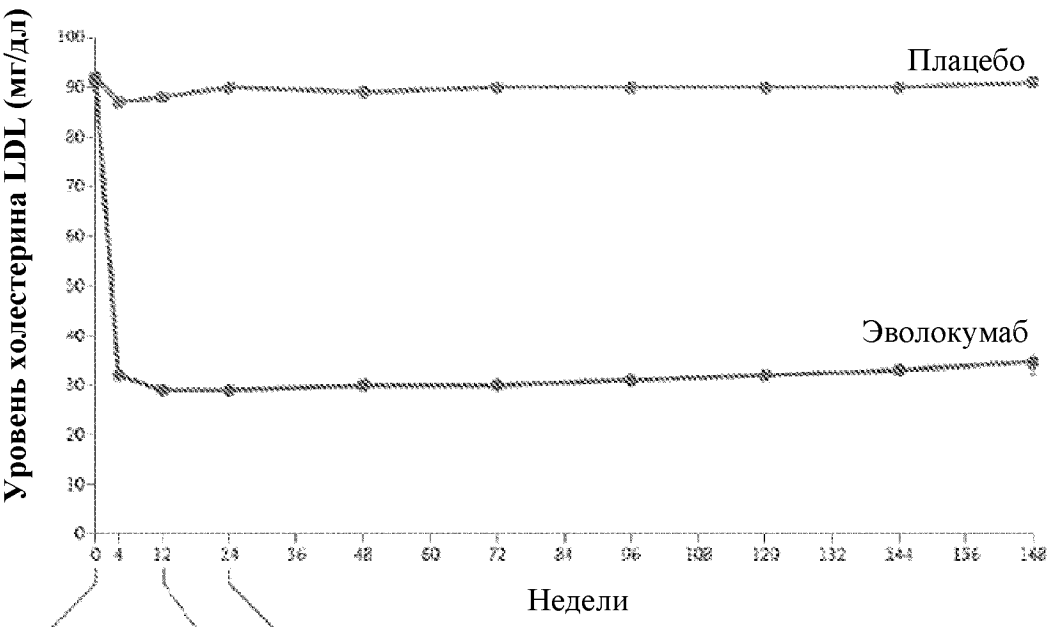
	100	1110	1120	1130	1140	1150
	----- ----- ----- ----- -----					
Запрос	: catcattggtgectccagcgactgcagcacctgctttgtgtcacagagtg					
Рамка 1	: I I G A S S D C S T C F V S Q S G					
	150	1160	1170	1180	1190	1200
	----- ----- ----- ----- -----					
Запрос	: ggacatcacaggctgctgccacgtggctggcattgcagccatgatgctg					
Рамка 1	: T S Q A A A H V A G I A A M M L					
	200	1210	1220	1230	1240	1250
	----- ----- ----- ----- -----					
Запрос	: tctgccgagccggagctcacccctggccgagttgagggcagagactgatcca					
Рамка 1	: S A E P E L T L A E L R Q R L I H					
	250	1260	1270	1280	1290	1300
	----- ----- ----- ----- -----					
Запрос	: cttctctgccaaagatgtcatcaatgaggcctgggtccctgaggaccagc					
Рамка 1	: F S A K D V I N E A W F P E D Q R					
	300	1310	1320	1330	1340	1350
	----- ----- ----- ----- -----					
Запрос	: gggtaactgaccccccaacctgggtggccgcccctgccccccagcaccocatggg					
Рамка 1	: V L T P N L V A A L P P S T H G					
	350	1360	1370	1380	1390	1400
	----- ----- ----- ----- -----					
Запрос	: gcagggtggcagctgttttgcaggactgtgtggtcagcacactcggggcc					
Рамка 1	: A G W Q L F C R T V W S A H S G P					
	400	1410	1420	1430	1440	1450
	----- ----- ----- ----- -----					
Запрос	: tacacggatggccacagccatgcgccgctgcgcgccagatgaggagctgc					
Рамка 1	: T R M A T A I A R C A P D E E L L					
	450	1460	1470	1480	1490	1500
	----- ----- ----- ----- -----					
Запрос	: tgagctgctccagtttctccaggagtgggaagcggcggggcgagcgcctg					
Рамка 1	: S C S S F S R S G K R R G E R M					
	500	1510	1520	1530	1540	1550
	----- ----- ----- ----- -----					
Запрос	: gaggcccaagggggcaagctgggtctgcggggccacacgcttttggggg					
Рамка 1	: E A Q G G K L V C R A H N A F G G					
	550	1560	1570	1580	1590	1600
	----- ----- ----- ----- -----					
Запрос	: tgagggtgtctacgccattgccagggtgctgctgctacccaggccaact					
Рамка 1	: E G V Y A I A R C C L L P Q A N C					
	600	1610	1620	1630	1640	1650
	----- ----- ----- ----- -----					
Запрос	: gcagcgtccacacagctccaccagctgaggccagcatggggaccctgtgc					
Рамка 1	: S V H T A P P A E A S M G T R V					

ФИГ. 14В3

	650	1660	1670	1680	1690	1700
	----- ----- ----- ----- -----					
Запрос	: cactgccaccacagggcccacgtcctcacaggctgcaggtcccactggga					
Рамка 1	: H C H Q Q G H V L T G C S S H W E					
	700	1710	1720	1730	1740	1750
	----- ----- ----- ----- -----					
Запрос	: ggtggaggaccttggcaccacacaagccgcctgtgctgaggccacgaggtc					
Рамка 1	: V E D L G T H K P P V L R P R G Q					
	750	1760	1770	1780	1790	1800
	----- ----- ----- ----- -----					
Запрос	: agcccaaccagtgctgtggccacagggaggccagcatccaacgtctcctgc					
Рамка 1	: P N Q C V G H R E A S I H A S C					
	800	1810	1820	1830	1840	1850
	----- ----- ----- ----- -----					
Запрос	: tgccatgccccaggtctggaatgcaaagtcaaggagcatggaatcccggc					
Рамка 1	: C H A P G L E C K V K E H G I P A					
	850	1860	1870	1880	1890	1900
	----- ----- ----- ----- -----					
Запрос	: ccttcaggggcaggtgaccgtggcctgcgaggagggctggaccctgactg					
Рамка 1	: P Q G Q V T V A C E E G W T L T G					
	900	1910	1920	1930	1940	1950
	----- ----- ----- ----- -----					
Запрос	: gctgcagcgccctccctgggacctcccacgtcctgggggacctacgccgta					
Рамка 1	: C S A L P G T S H V L G A Y A V					
	950	1960	1970	1980	1990	2000
	----- ----- ----- ----- -----					
Запрос	: gacaacacgtgtgttagtcaggagccgggacgtcagcactacaggcagcac					
Рамка 1	: D N T C V V R S R D V S T T G S T					
	2010	2020	2030	2040	2050	
	----- ----- ----- ----- -----					
Запрос	: cagcgaagaggccgtgacagccgttgccatctgctgccggagccggcacc					
Рамка 1	: S E E A V T A V A I C C R S R H L					
	50	2060	2070	2080	2090	2100
	----- ----- ----- ----- -----					
Запрос	: tggcgcaggcctcccaggagctccag					
Рамка 1	: A Q A S Q E L Q					

ФИГ. 14B4

ФИГ. 15

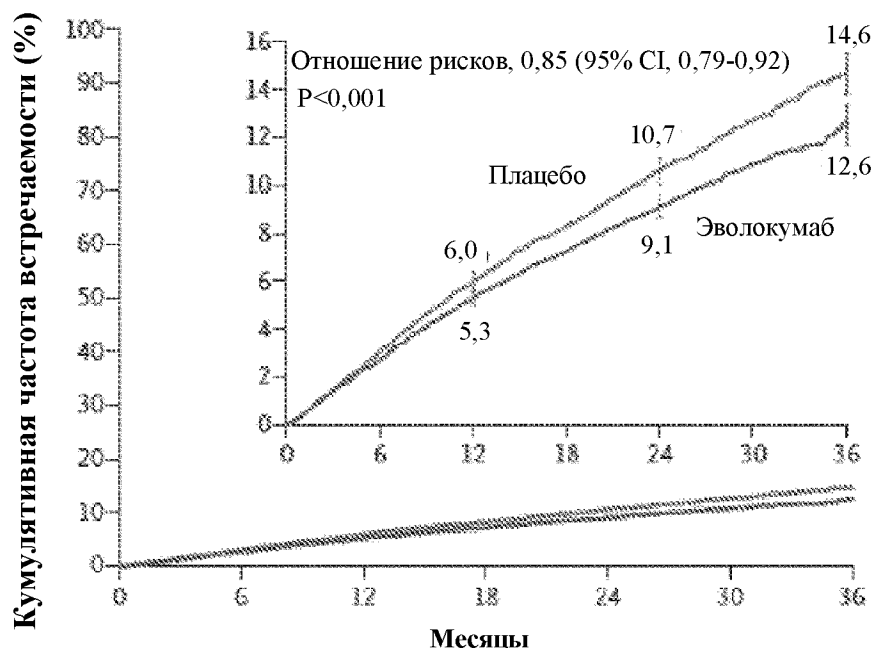


Количество подверженных риску

Плацебо	13729	13253	33151	32954	32596	12311	10812	6926	3352	790
Эволокумаб	13784	13288	23144	32964	32645	12359	10902	6998	3323	768
Абсолютная разница (мг/дл)		54	58	57	56	55	54	52	53	50
Процентная разница		97	61	62	59	58	57	55	56	54
p-значение		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Фигура 16А и фигура 16В

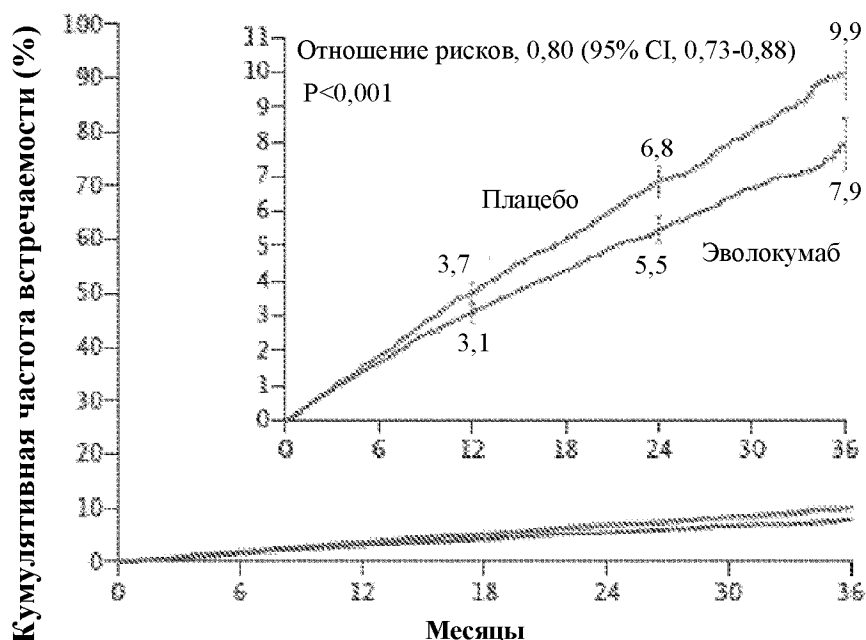
А Первичная конечная точка эффективности



Количество подверженных риску

Плацебо	13780	13278	12825	11871	7610	3690	686
Эволюкумаб	13784	13351	12939	12070	7771	3746	989

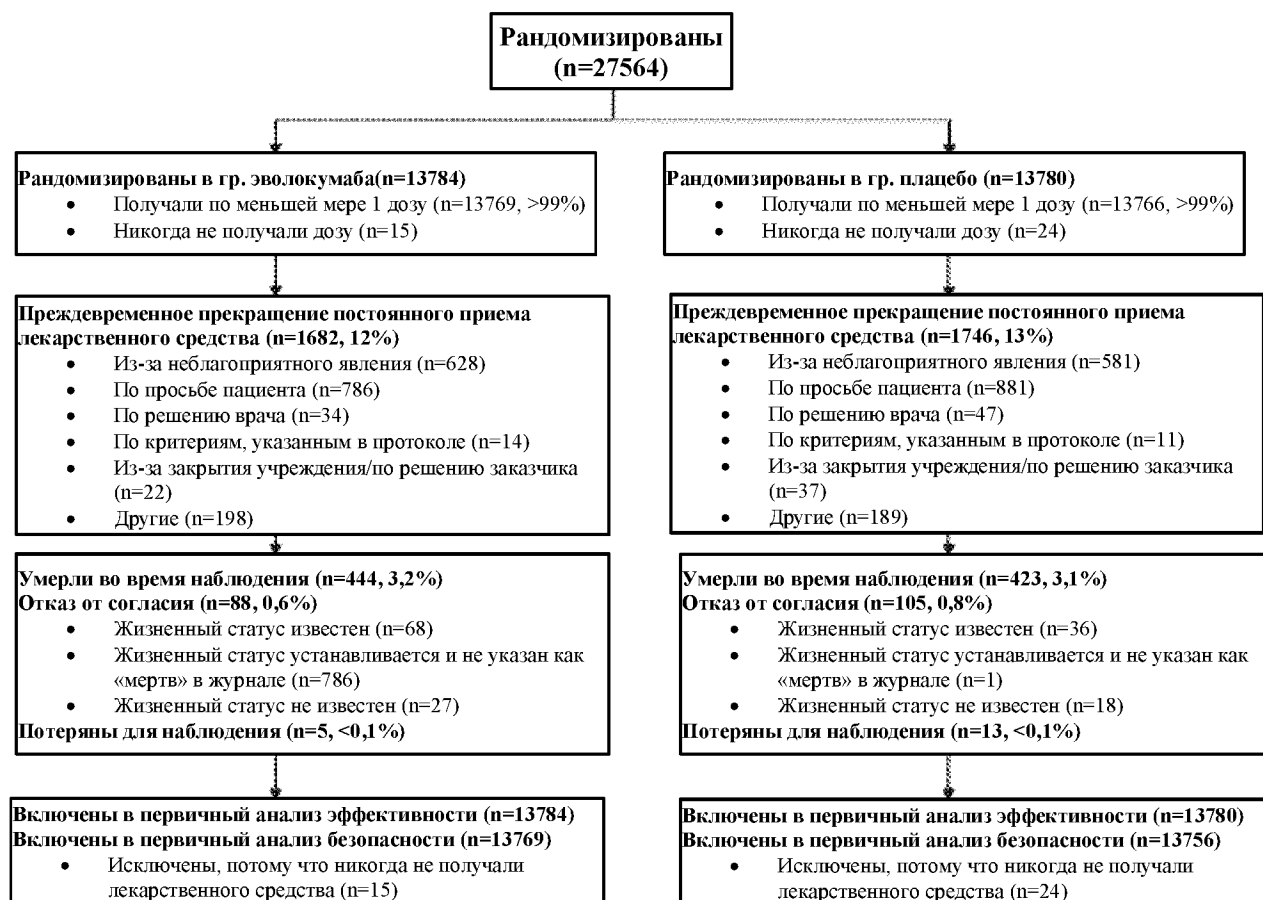
В Ключевая вторичная конечная точка эффективности



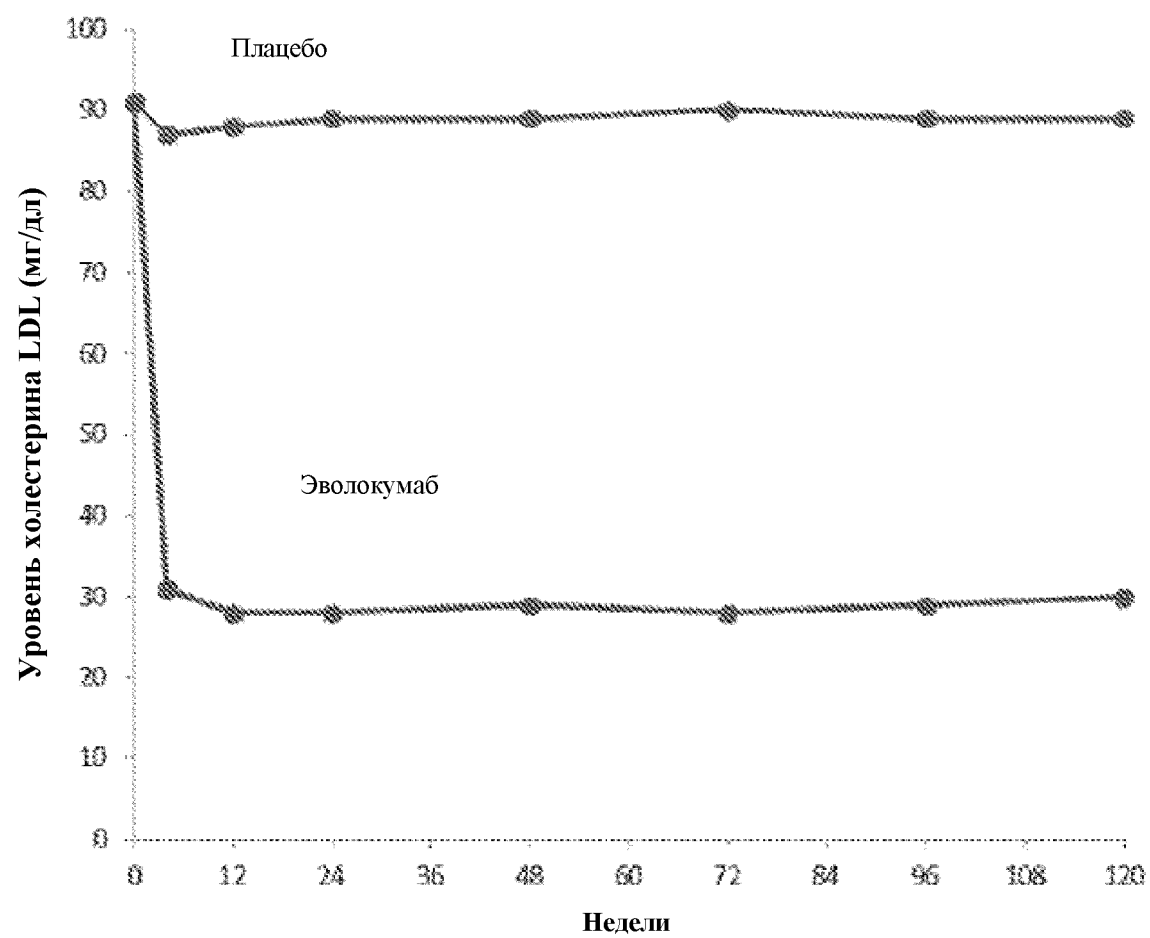
Количество подверженных риску

Плацебо	13780	13449	13142	12288	7944	3893	731
Эволюкумаб	13784	13501	13241	12456	8094	3935	724

ФИГ. 17

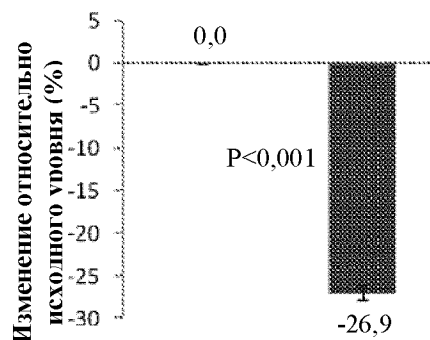
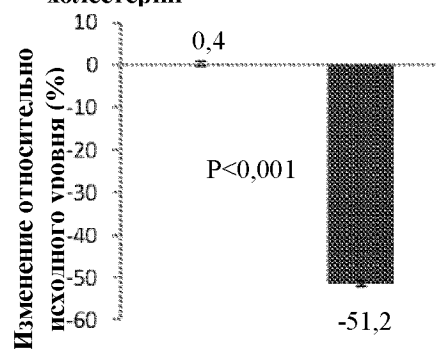


ФИГ. 18

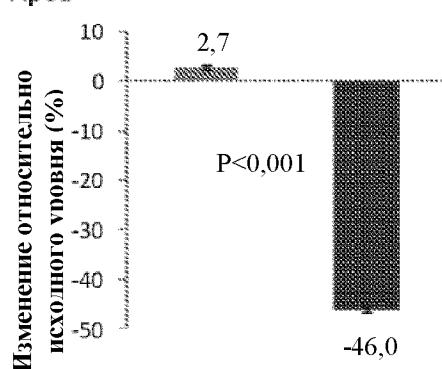


ФИГ. 19

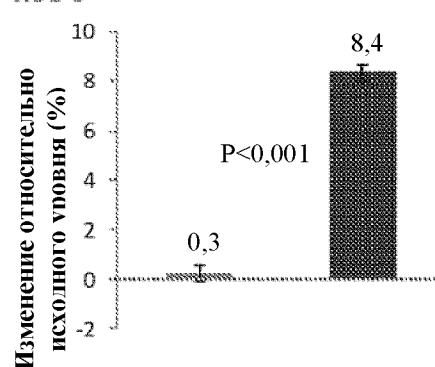
Lp(a)

Отличный от HDL-C
холестерин

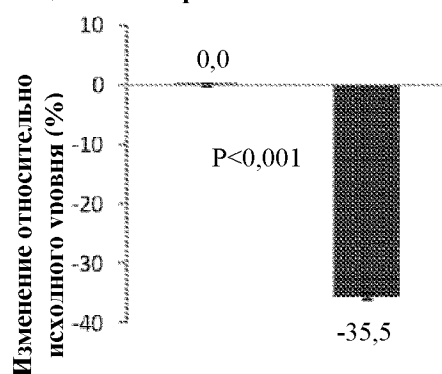
ApoB



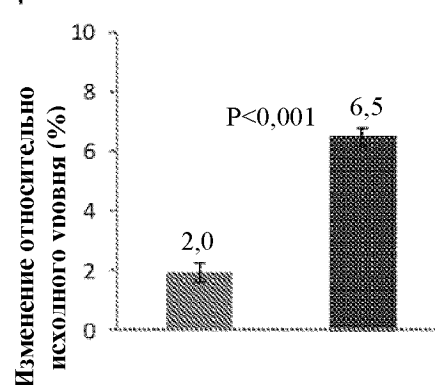
HDL-C



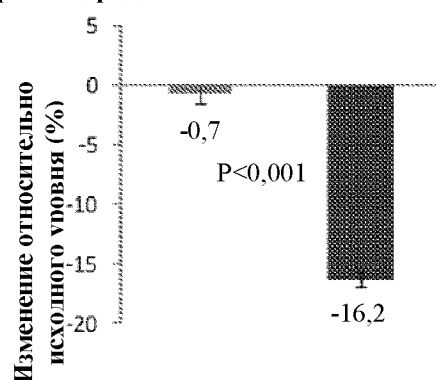
Общий холестерин



ApoA1



Триглицериды



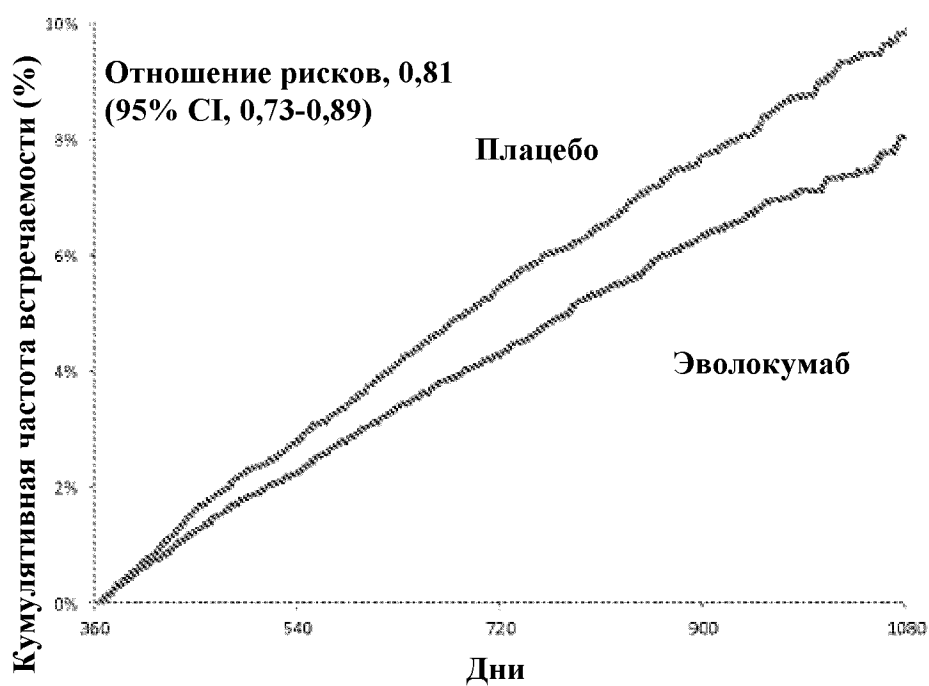
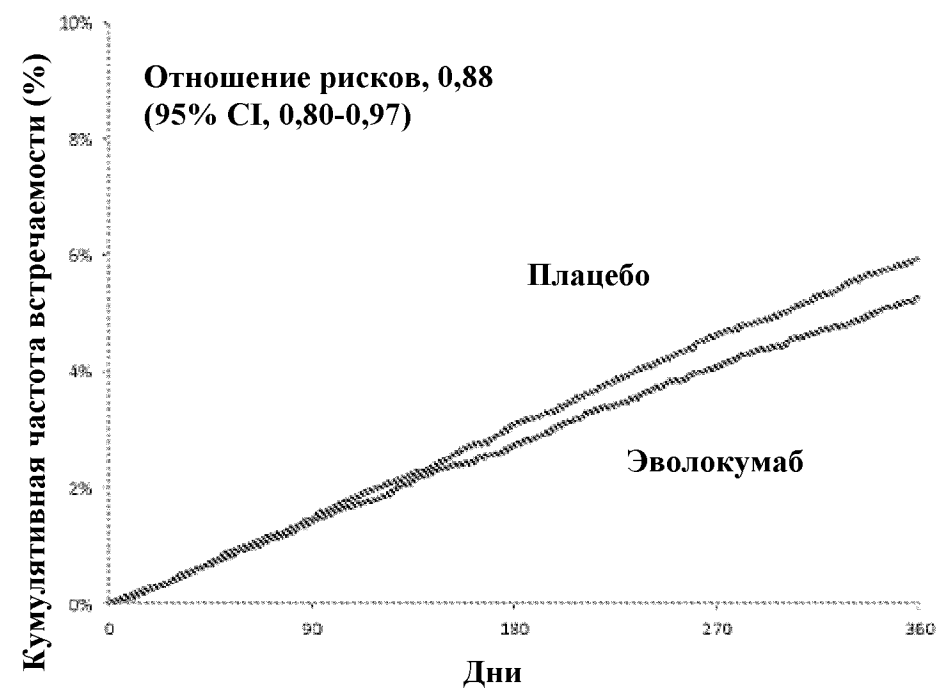
Плацебо

Эволокумаб

Показаны средние изменения за 4 недели, кроме триглицеридов и Lp(a), которые представляют медианные изменения. Планки погрешностей обозначают 95% CI.

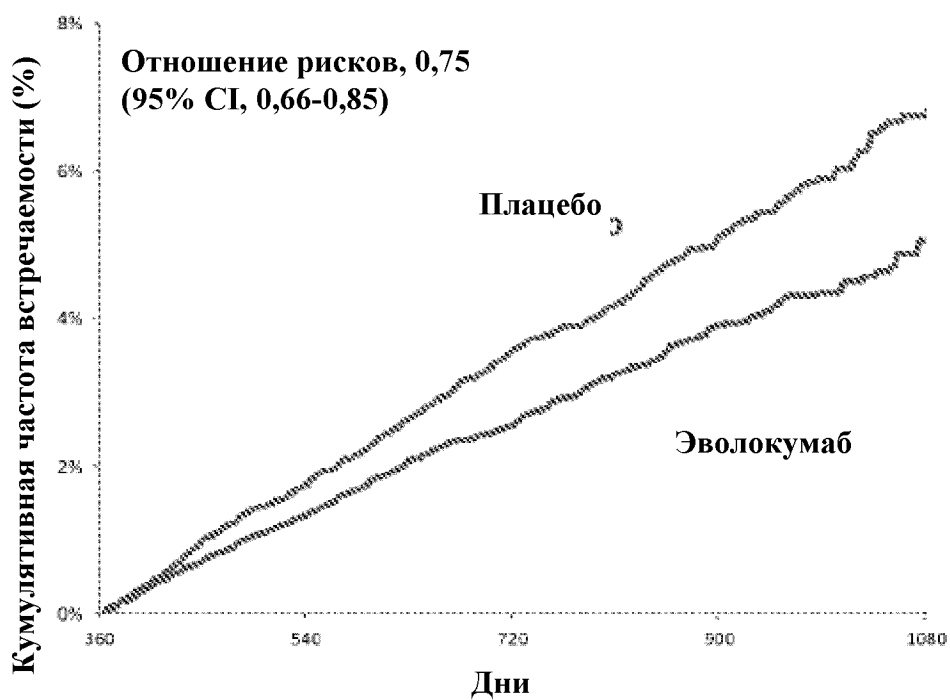
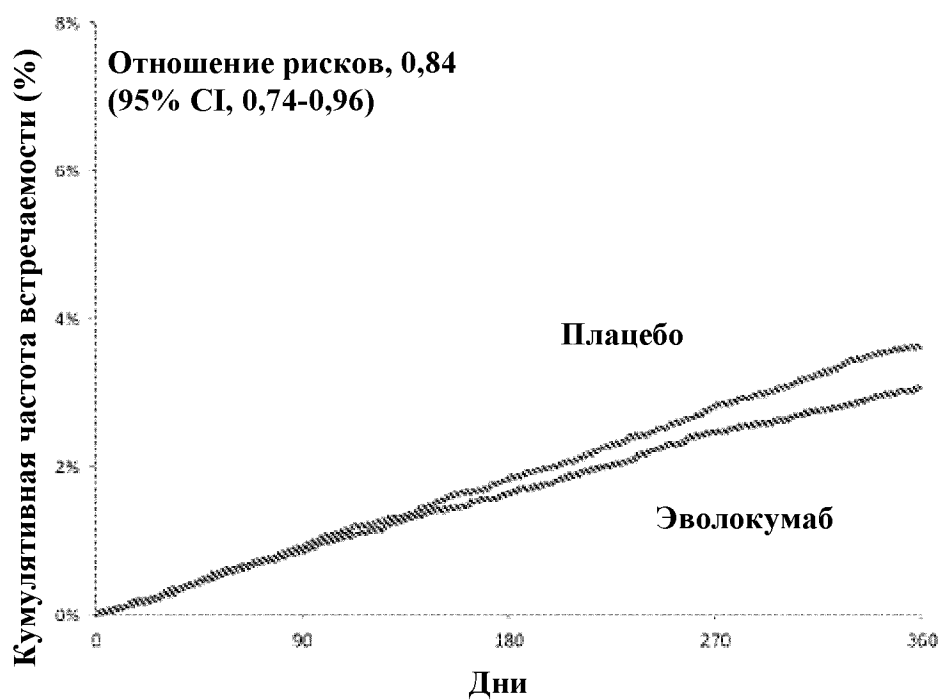
ФИГ. 20

А Первичная конечная точка

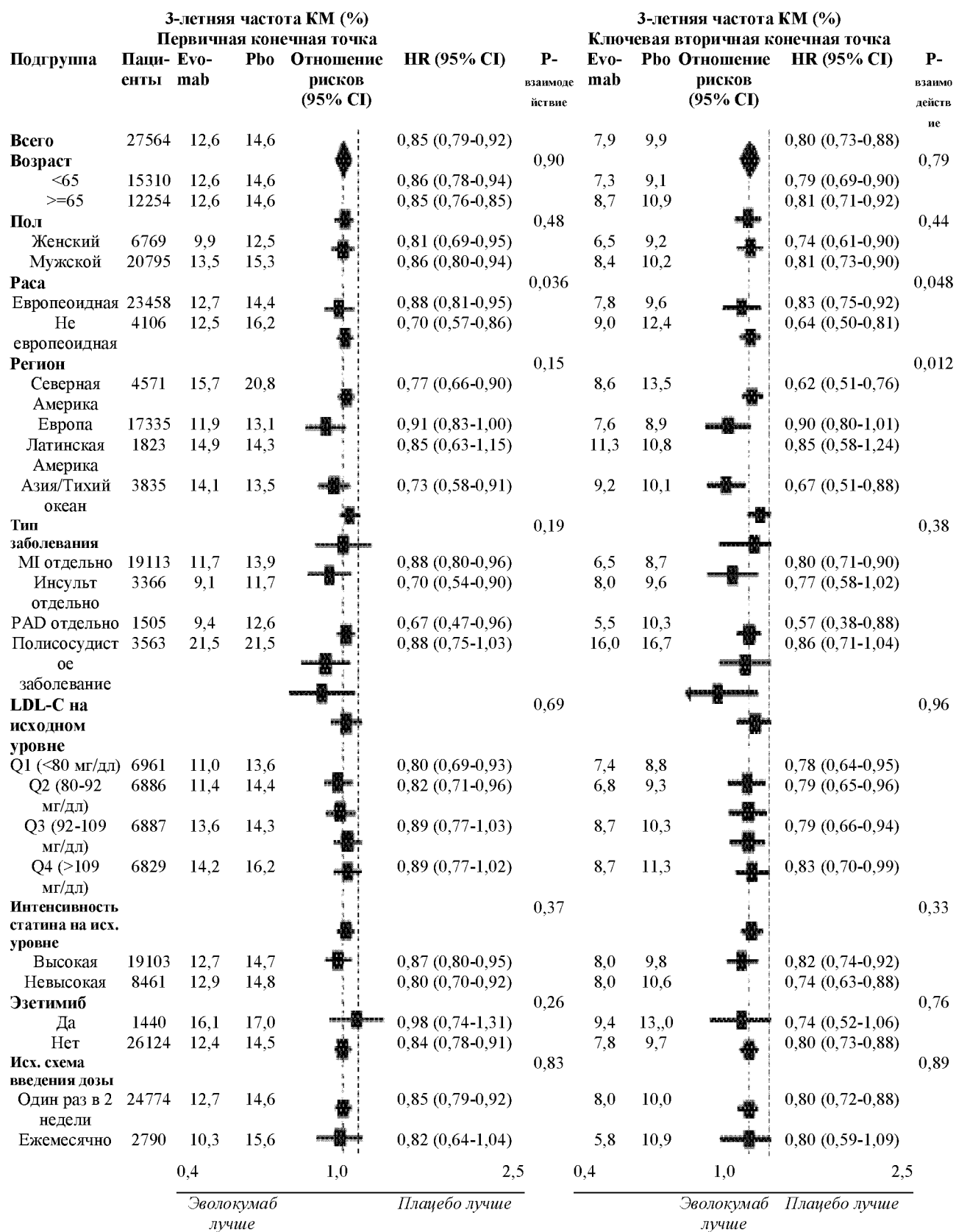


ФИГ. 21

В Ключевая вторичная конечная точка

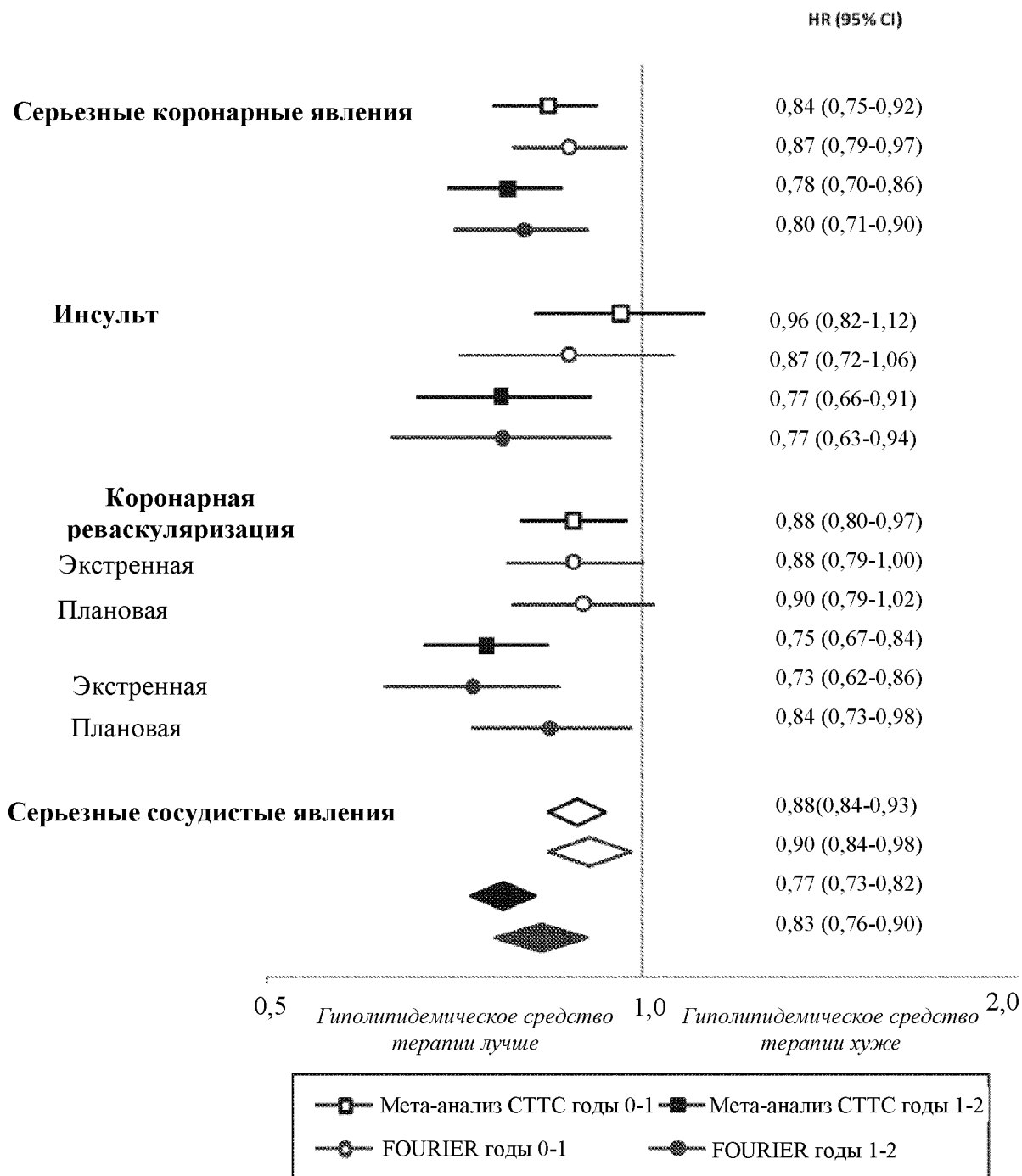


ФИГ. 22



ФИГ. 23

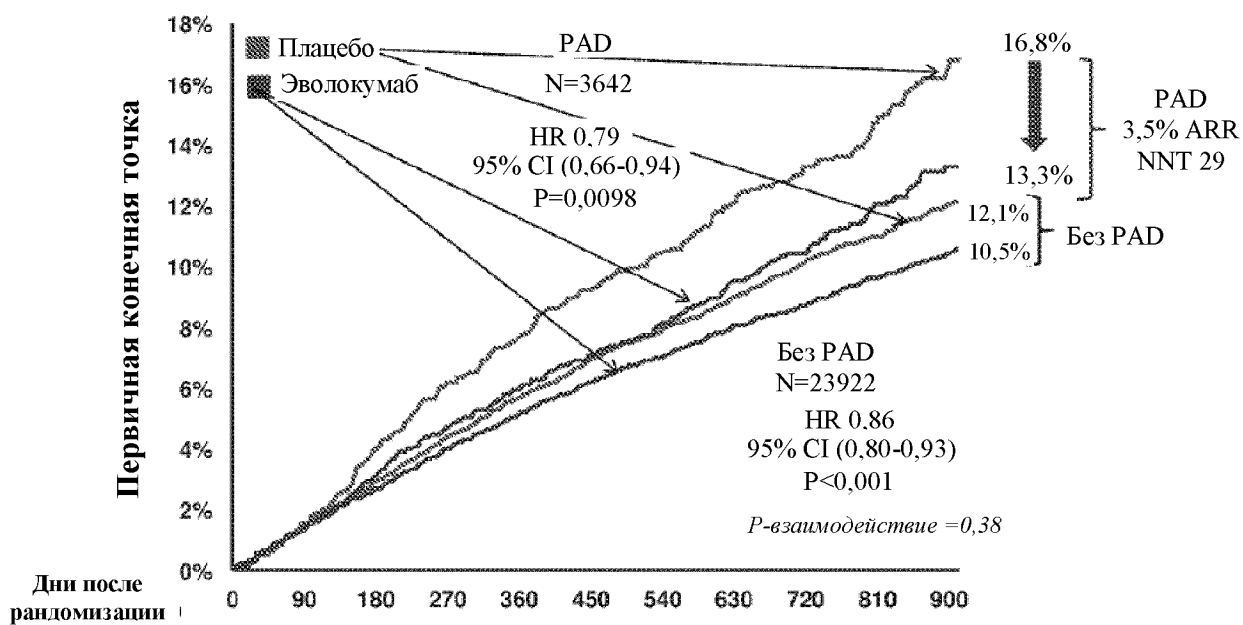
Отношение рисков (95% CI) на 1 ммоль/л снижения уровня LDL-C



Данные совместного проекта исследователей лечения со снижением уровня холестерина (СТТС) взяты из *Lancet* 2010; 376:1670-81

ФИГ. 24А

Первичная конечная точка относительно PAD

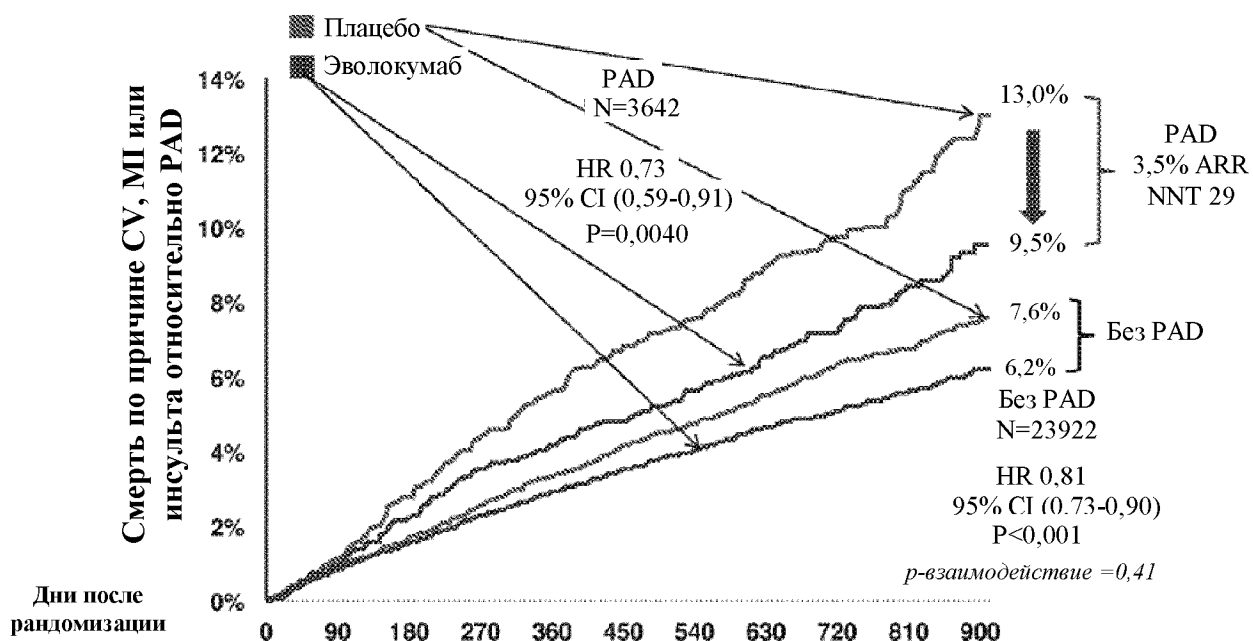


Количество подверженных риску

Плaцебо PAD	1784	1749	1700	1664	1617	1588	1536	1281	973	695	432
Эволюкумаб PAD	1858	1827	1780	1753	1726	1701	1651	1373	1050	749	460
Плaцебо без PAD	11926	11793	11568	11384	11224	11081	10486	9807	6972	5242	3476
Эволюкумаб без PAD	11936	11736	11582	11390	11217	11039	10400	8759	6864	5173	3443

ФИГ. 24В

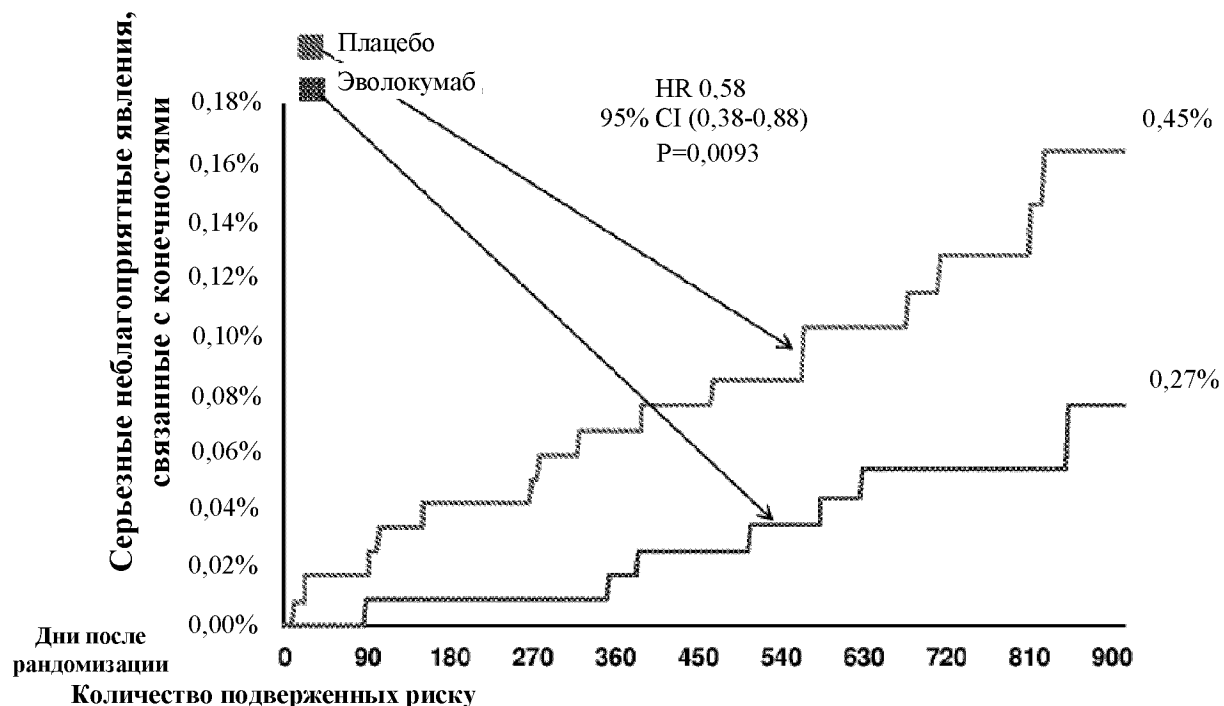
**Смерть по причине CV, MI или инсульта
относительно PAD**



Количество подверженных риску											
Плацебо PAD	1784	1756	1721	1685	1654	1632	1587	1332	1014	729	452
Эволокумаб PAD	1858	1834	1806	1774	1758	1740	1692	1427	1091	779	480
Плацебо без PAD	11926	11802	11699	11583	11490	11397	10928	9138	7258	5474	3849
Эволокумаб без PAD	11996	11861	11732	11608	11494	11375	10767	9099	7187	5429	3636

ФИГ. 25А

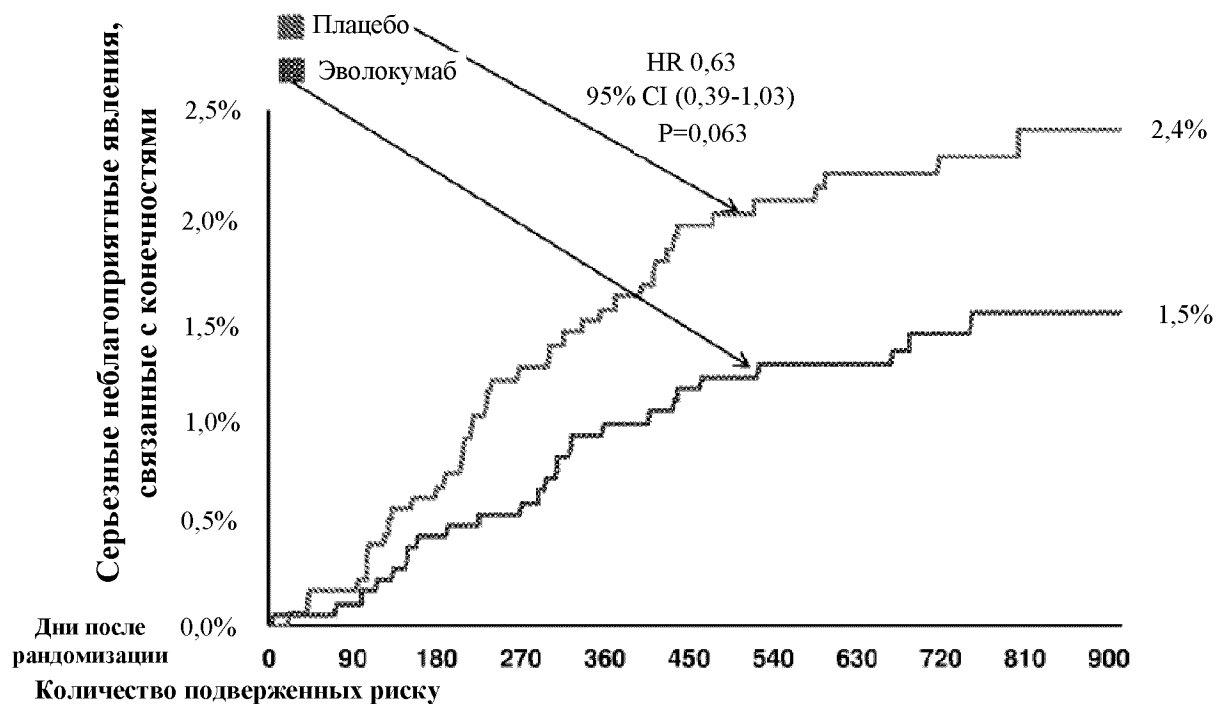
**Серьезные неблагоприятные явления, связанные с
конечностями – все пациенты**



Плацебо	11926	11878	11833	11738	1630	11688	11138	9438	7514	5689	3811
Эволокумаб	11898	11940	11880	11837	11793	11742	11159	9505	7535	5732	3851

ФИГ. 25В

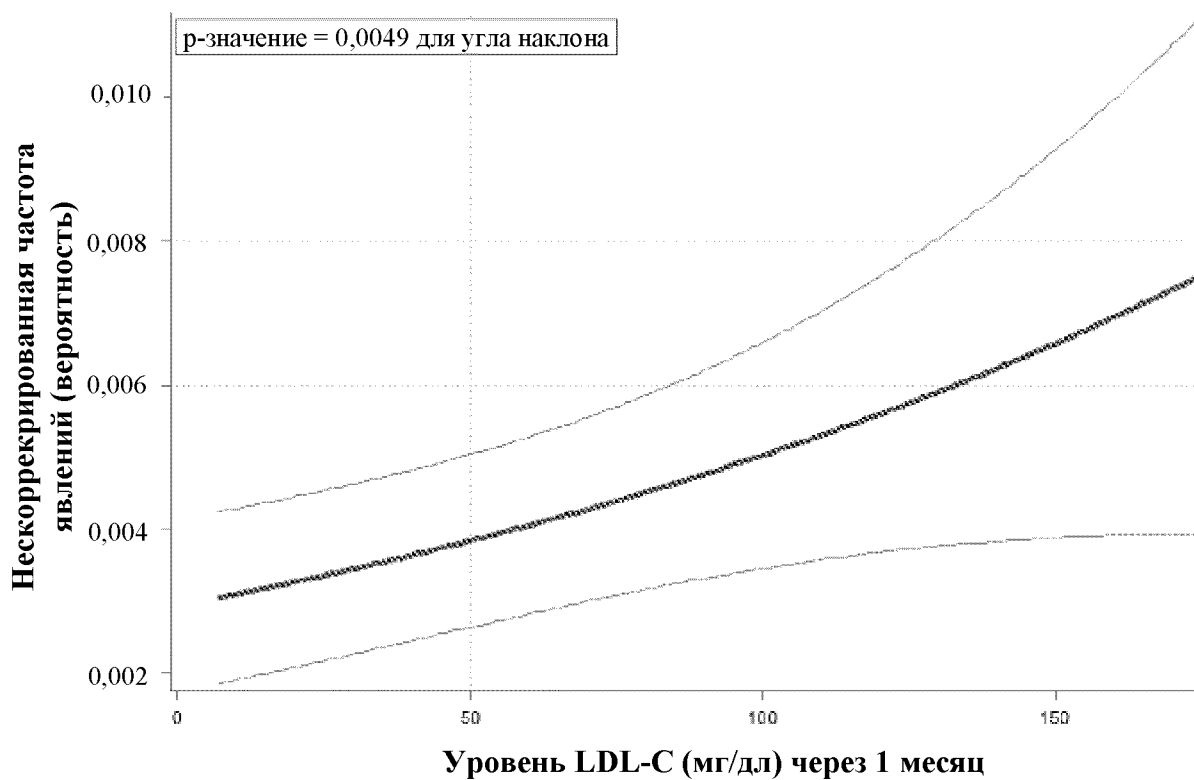
**Серьезные неблагоприятные явления, связанные с
конечностями – пациенты с PAD**



Плацебо	1784	1770	1748	1721	1699	1684	1648	1398	1072	776	482
Эволюкумаб	1858	1845	1829	1810	1795	1781	1737	1477	1199	815	503

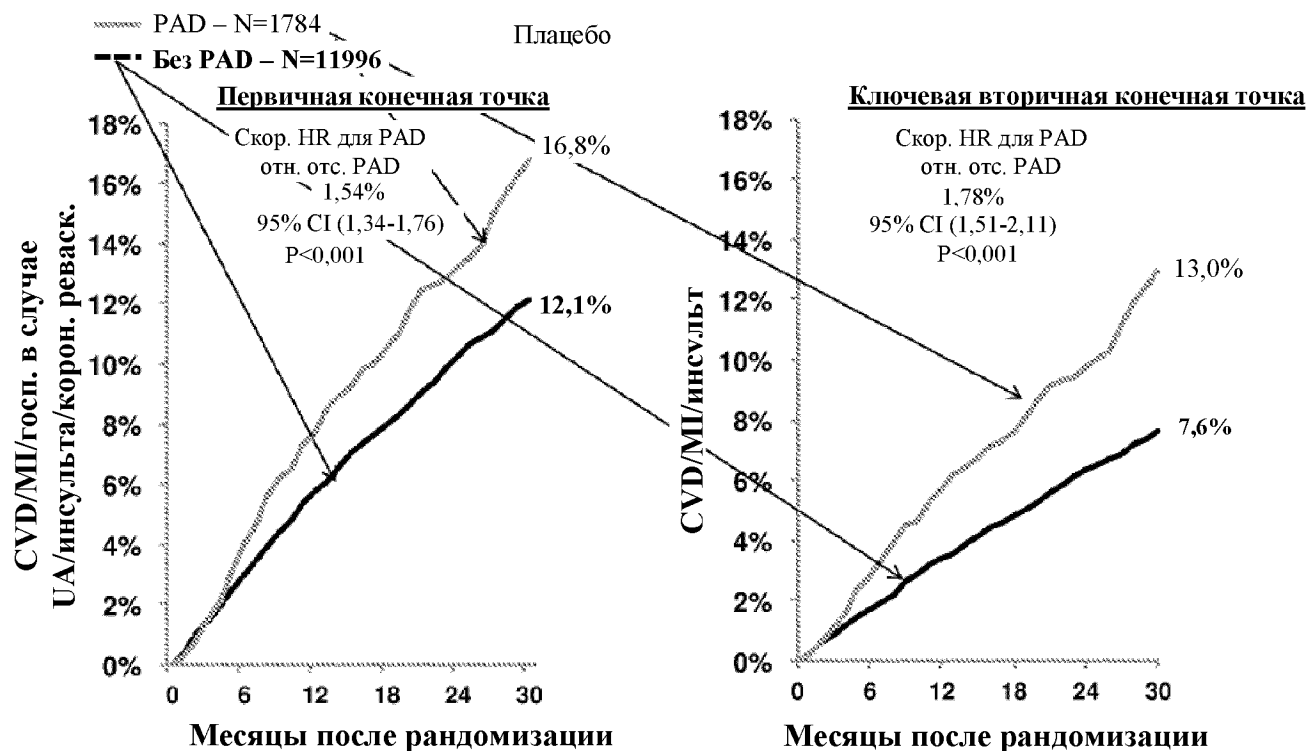
ФИГ. 27

Достигнутый уровень LDL-C и серьезных неблагоприятных
явлений, связанных с конечностями



ФИГ. 28

Сердечно-сосудистые исходы через 2,5 года у пациентов, получавших плацебо, относительно симптоматического PAD на исходном уровне

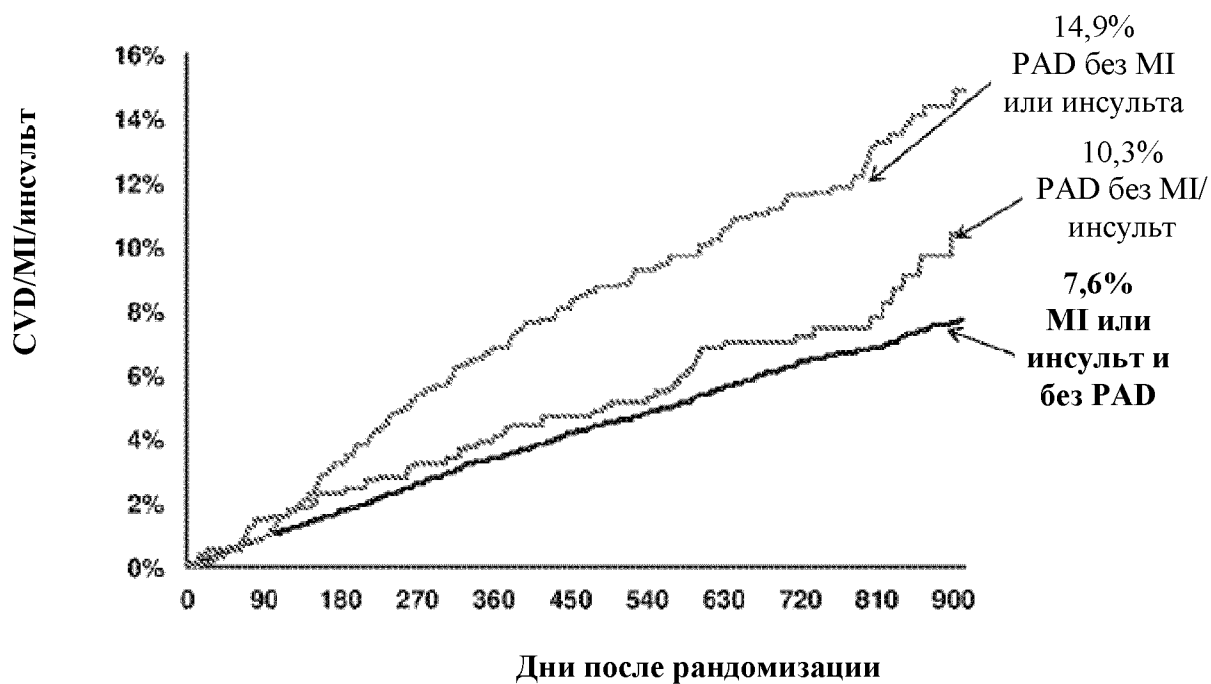


Скорректировано отн. возраста (≤ 65 отн. > 65), пола, расы (европеоидная отн. неевропеоидной), BMI, диабета в анамнезе, гипертензии в анамнезе, курения в настоящий момент, eGFR (≤ 60 отн. > 60), CHF в анамнезе, предшествующего MI, CABG или PCI в анамнезе и инсульта или TIA в анамнезе.

ФИГ. 29

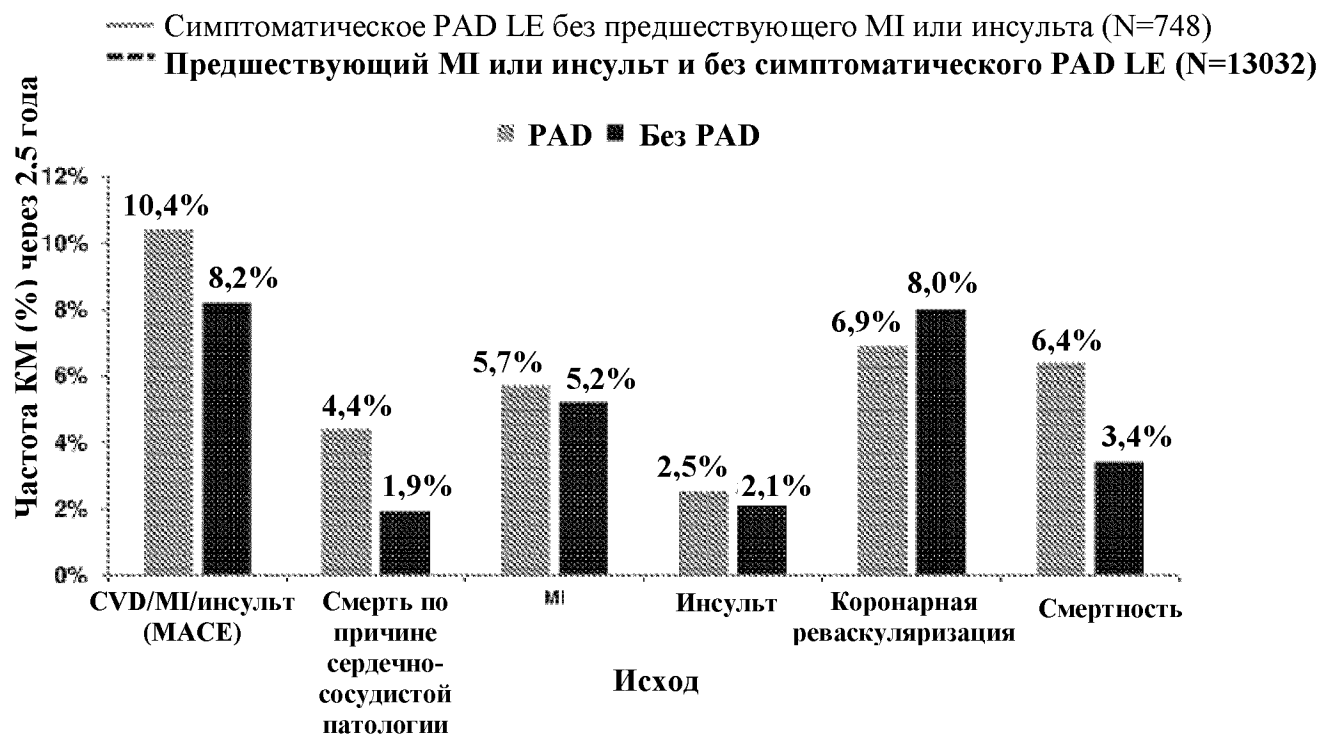
Смерть по причине CV, MI или инсульт через 2,5 года у пациентов, получавших плацебо, относительно патологического состояния

- ▨ PAD с предшествующим MI или инсультом – N=1036
- ▨ Симптоматическое PAD нижних конечностей без MI или инсульта – N=748
- Предшествующий MI или инсульт и без PAD – N=11996



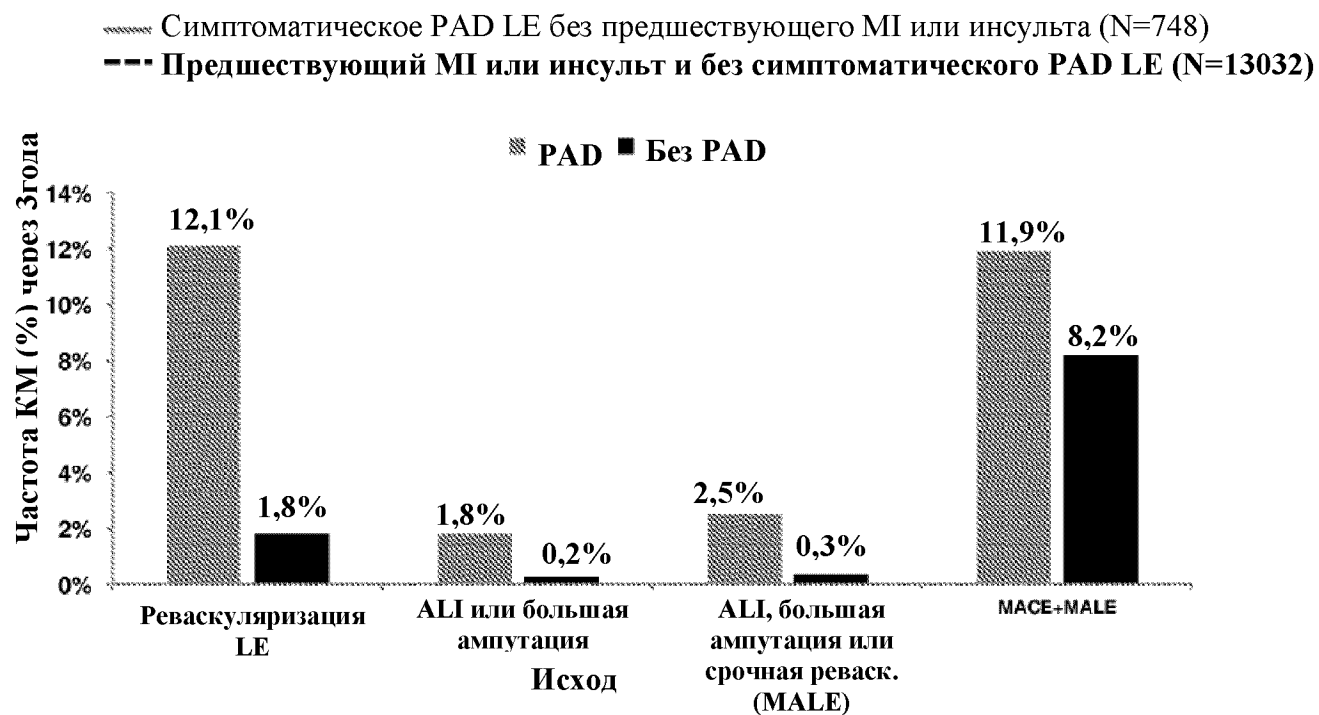
ФИГ. 30

Сердечно-сосудистые исходы через 2,5 года у пациентов, получавших плацебо, относительно симптоматического PAD и без МІ/инсульта на исходном уровне



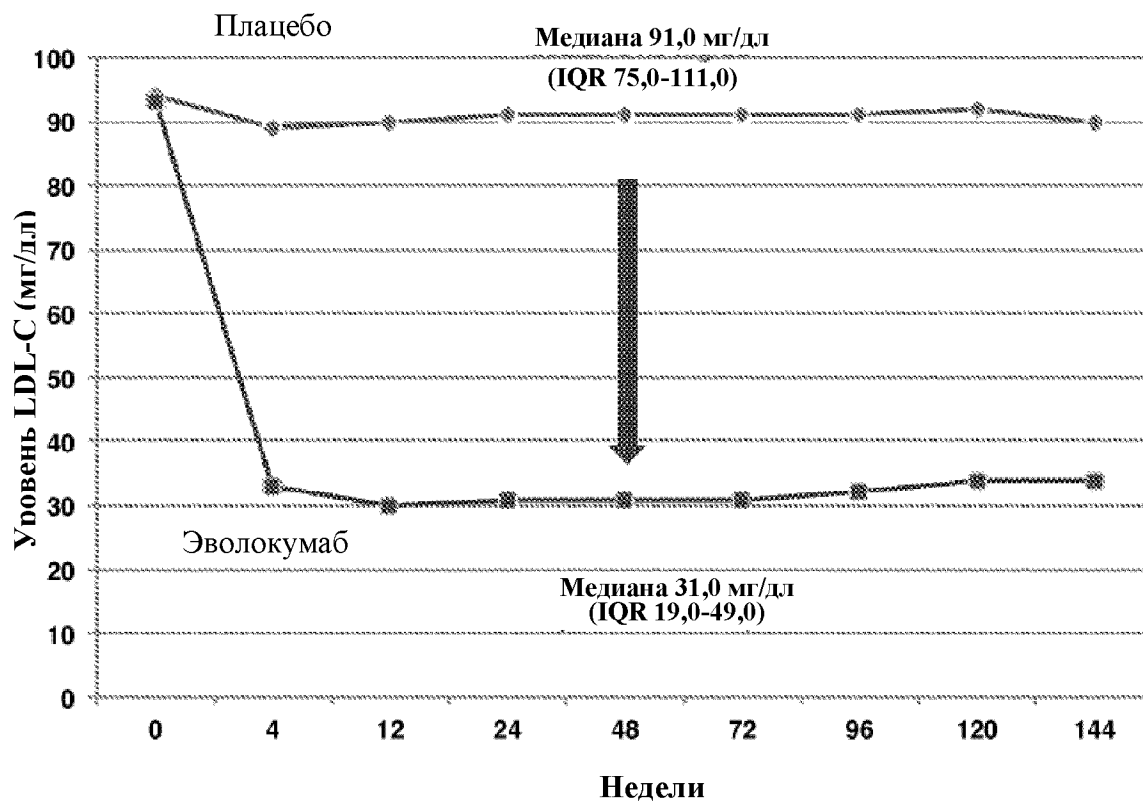
ФИГ. 31

Исходы, связанные с конечностями, через 2,5 года у пациентов, получавших плацебо, относительно симптоматического PAD и без МИ/инсульта на исходном уровне



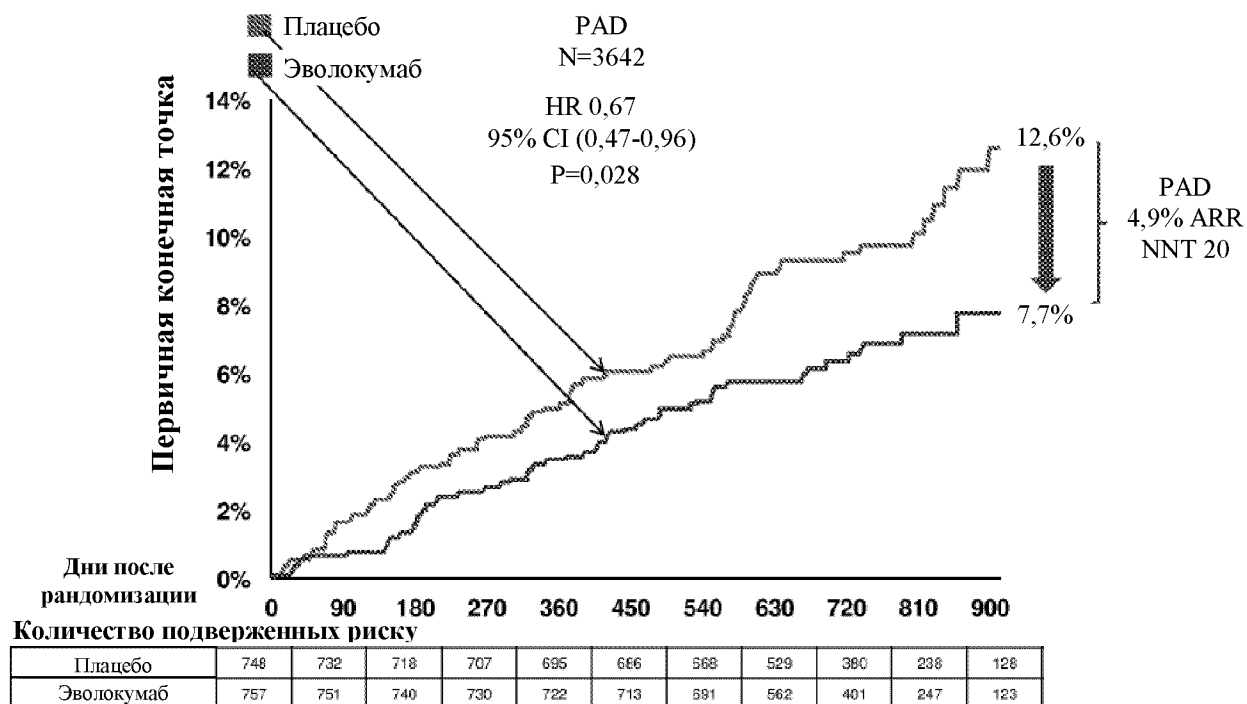
ФИГ. 32

Уровень холестерина LDL относительно группы лечения у пациентов с симптоматическим PAD нижних конечностей



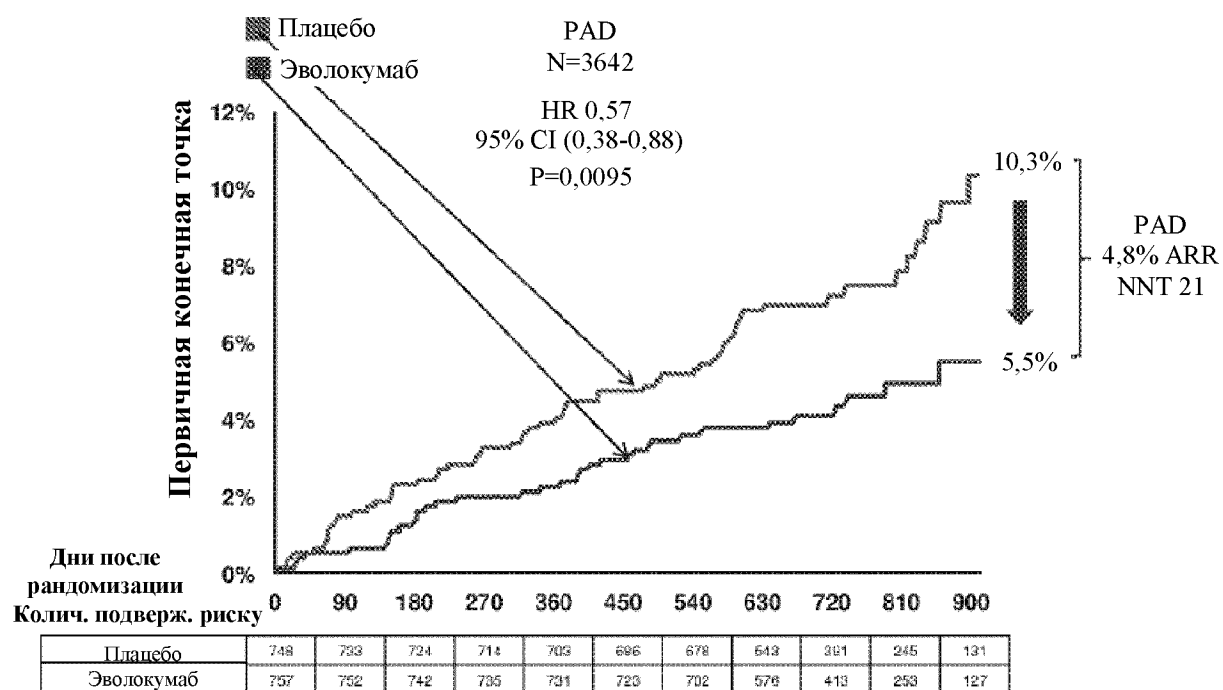
ФИГ.33А

Первичная конечная точка у пациентов с PAD и без MI или инсульта



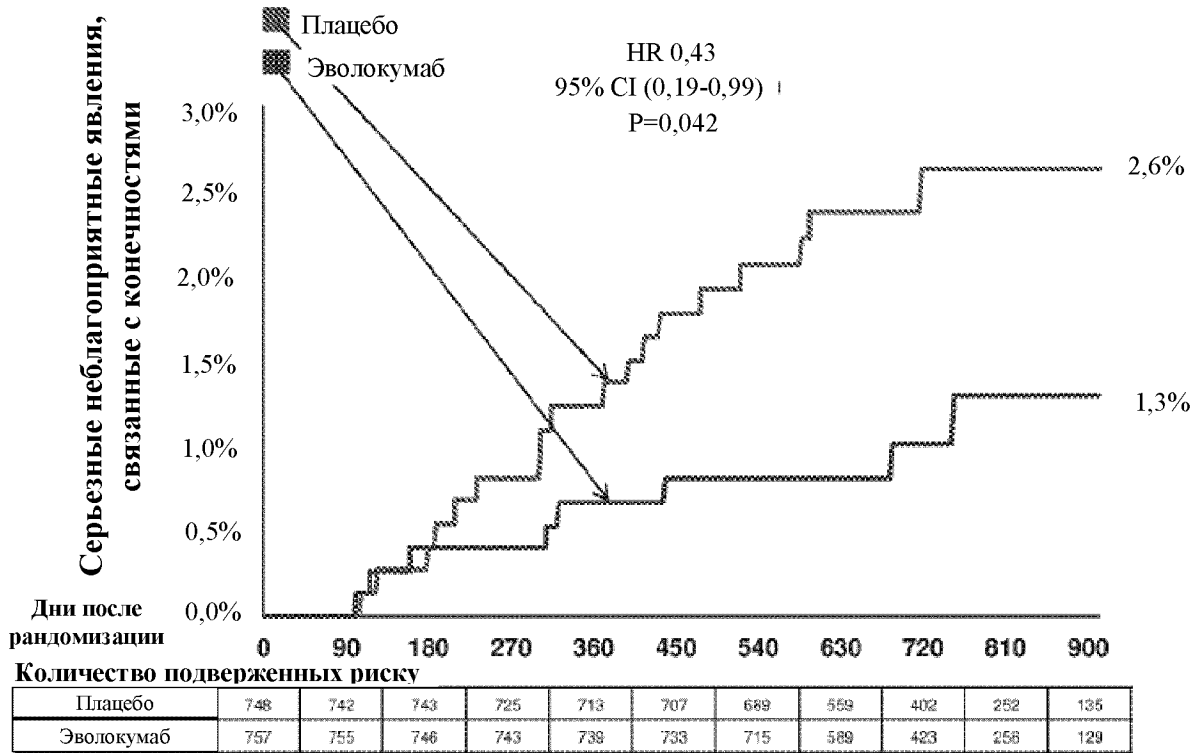
ФИГ.33В

Смерть по причине CV, MI или инсульт у пациентов с PAD и без MI или инсульта



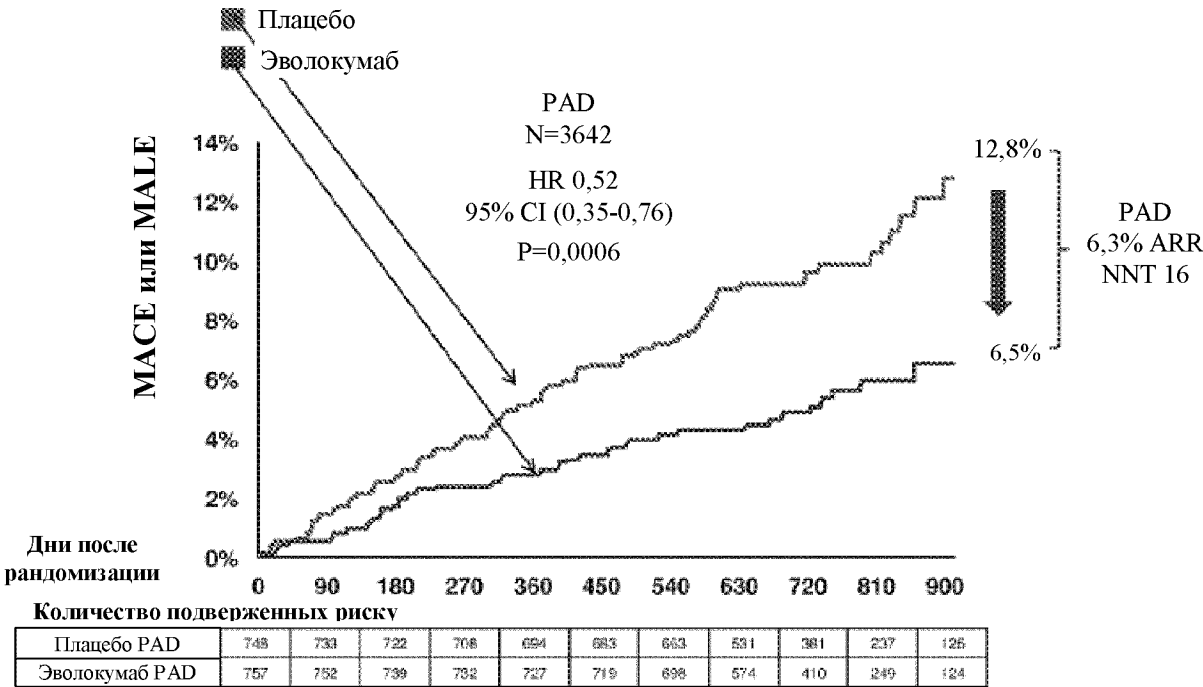
ФИГ. 33С

Серьезные неблагоприятные явления, связанные с конечностями – пациенты с PAD и без МІ или инсульта



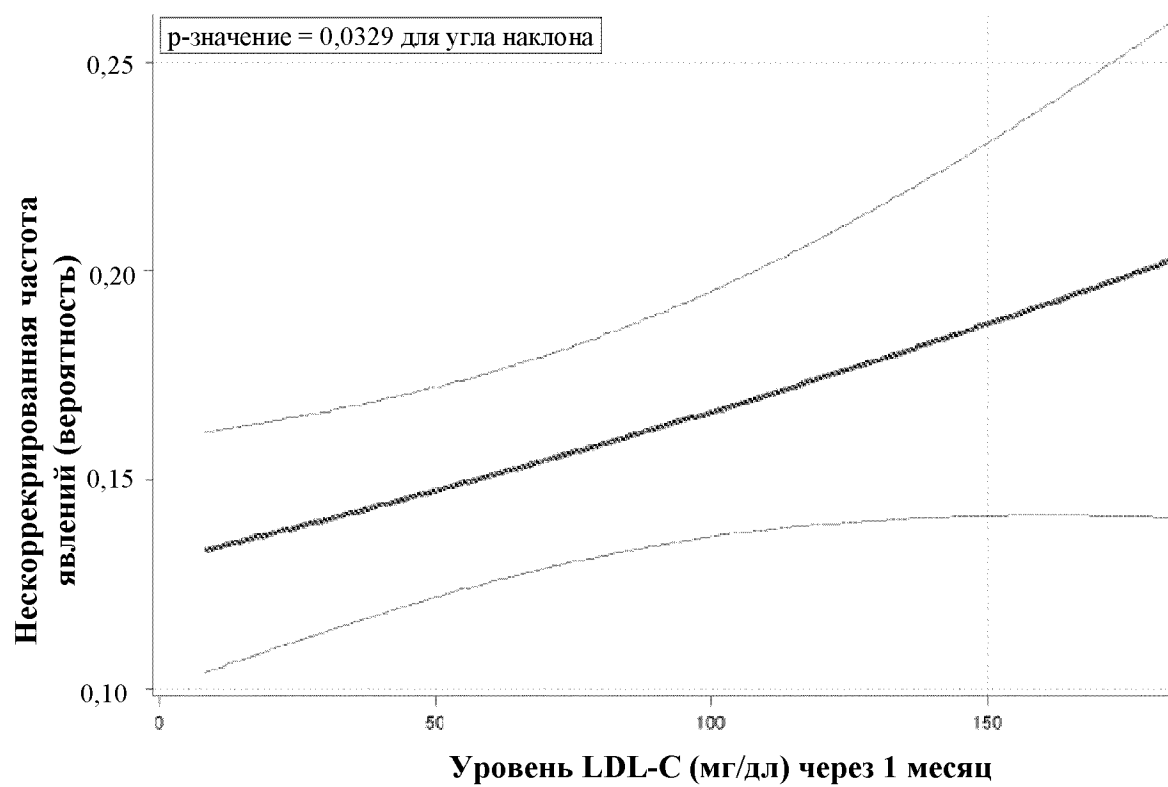
ФИГ. 34

MACE или MALE у пациентов с PAD и без МІ или инсульта



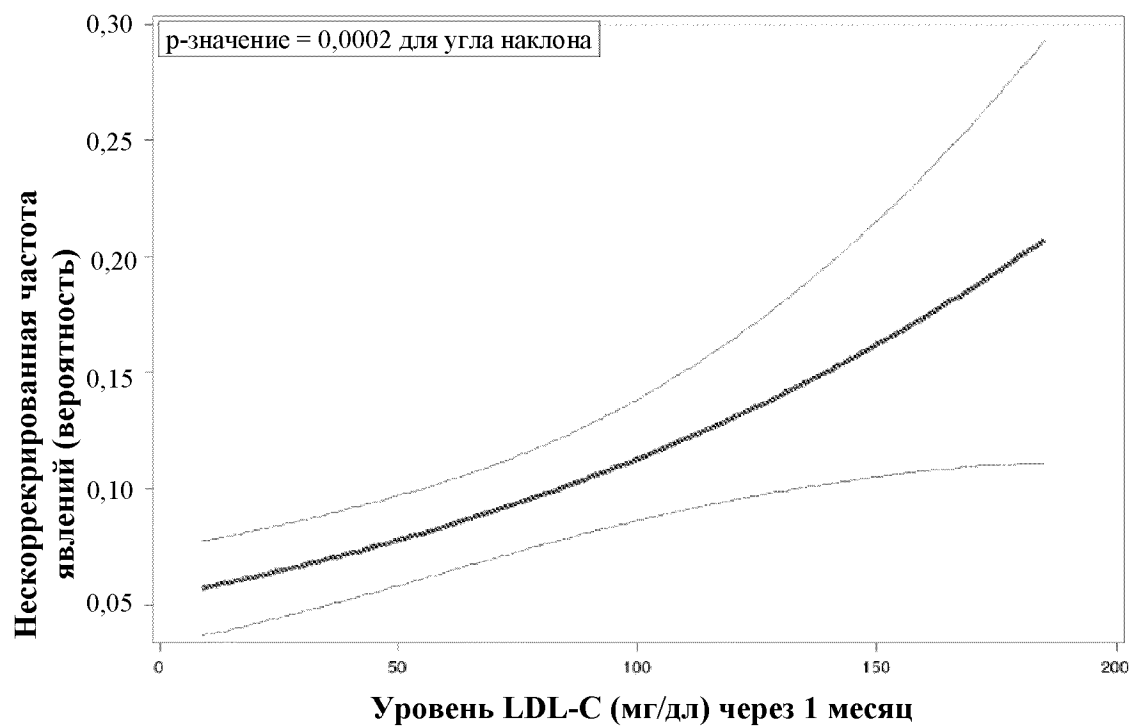
ФИГ. 35

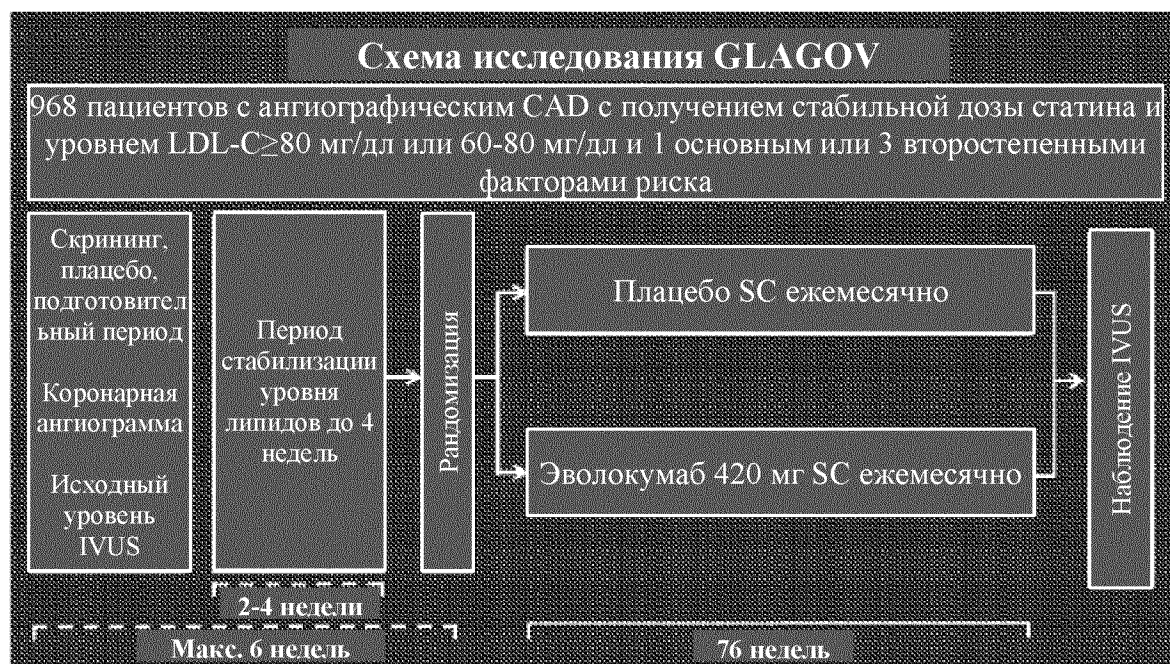
Достигнутый уровень LDL-C и MACE или MALE у пациентов с PAD



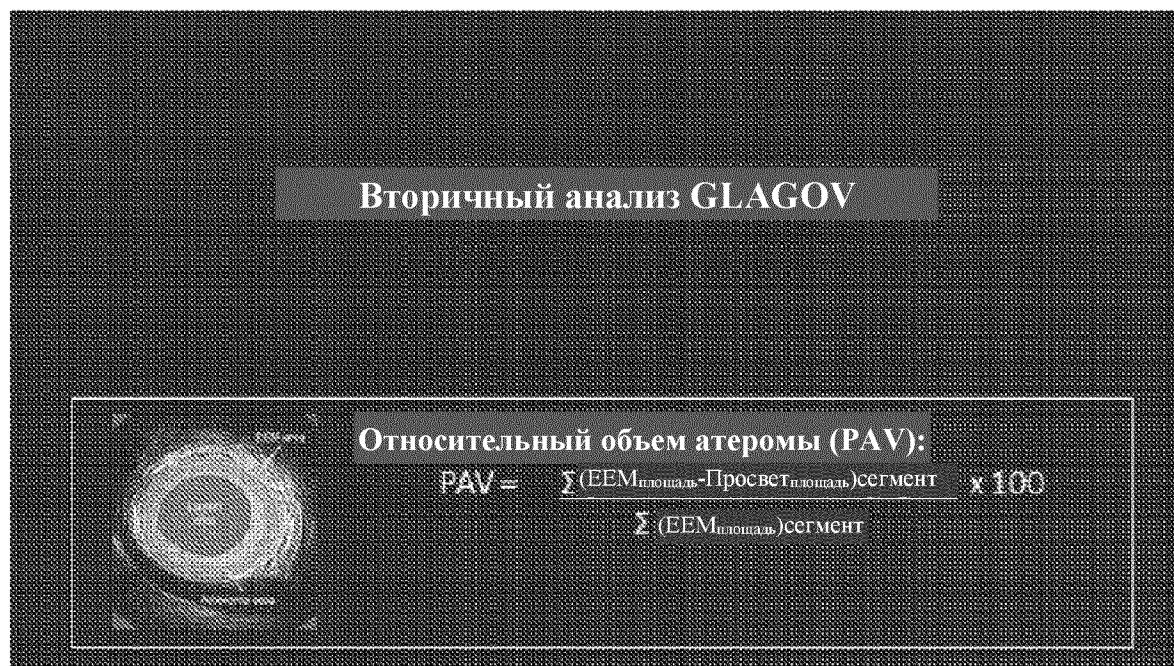
ФИГ. 36

Достигнутый уровень LDL-C и MACE или MALE у пациентов с PAD и без МІ или инсульта

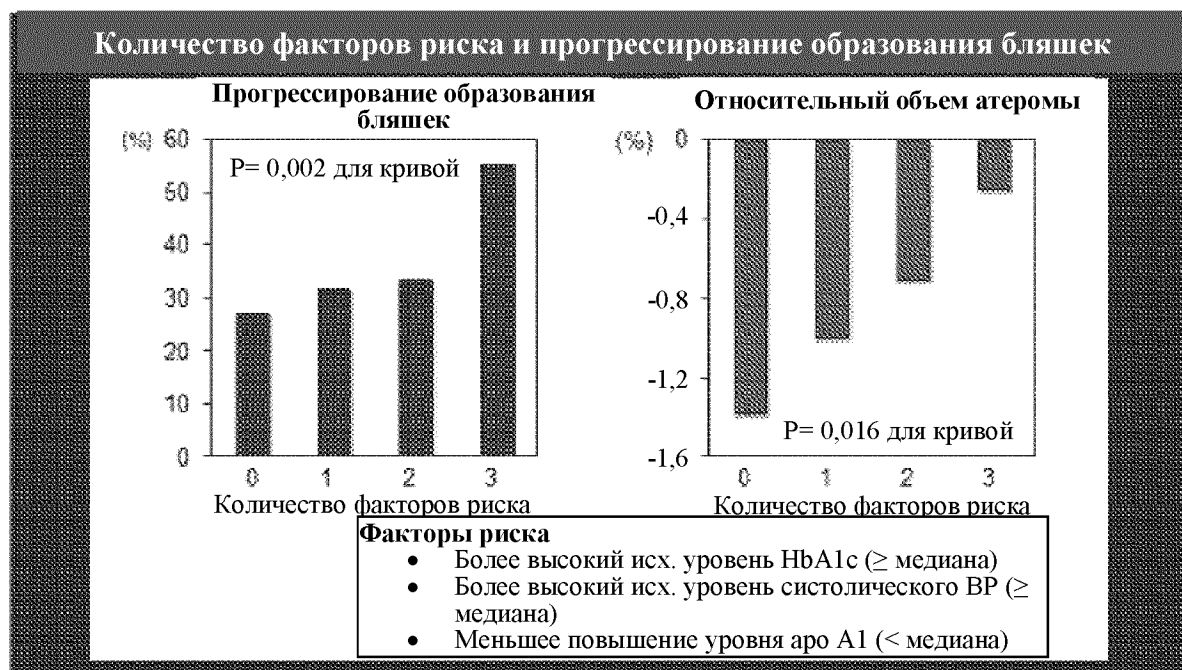




ФИГ. 37

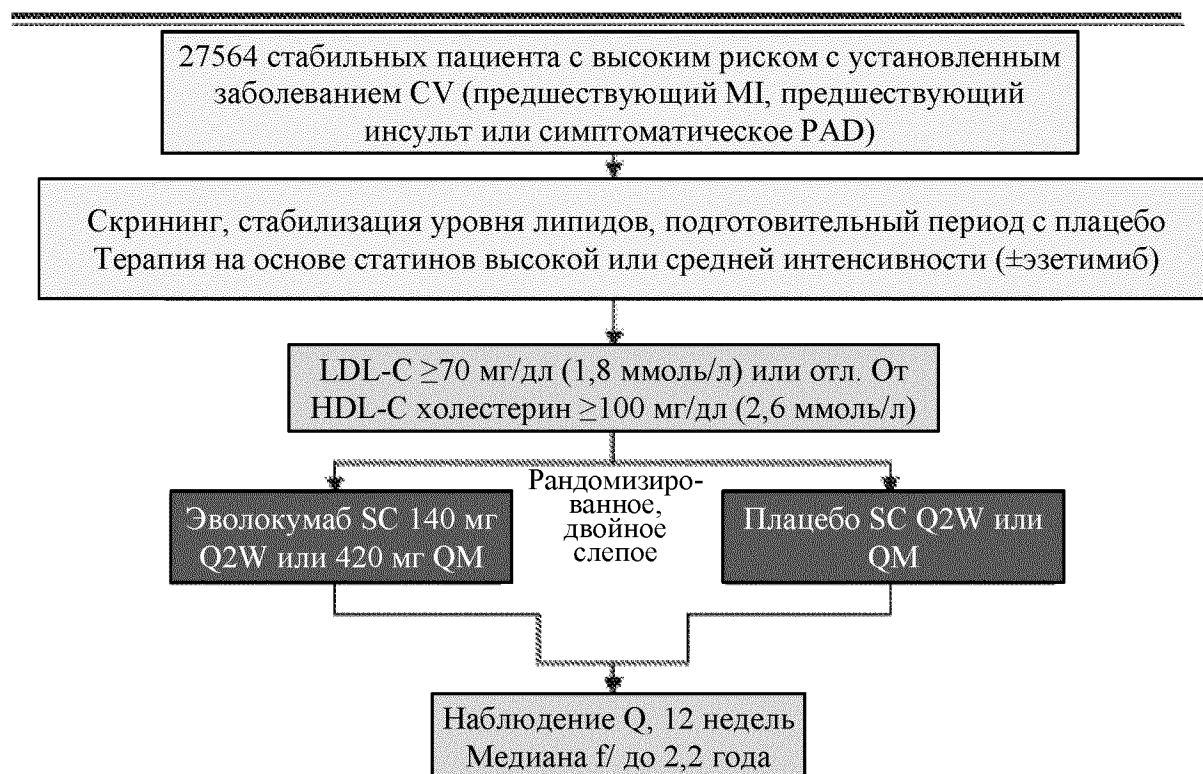


ФИГ. 38



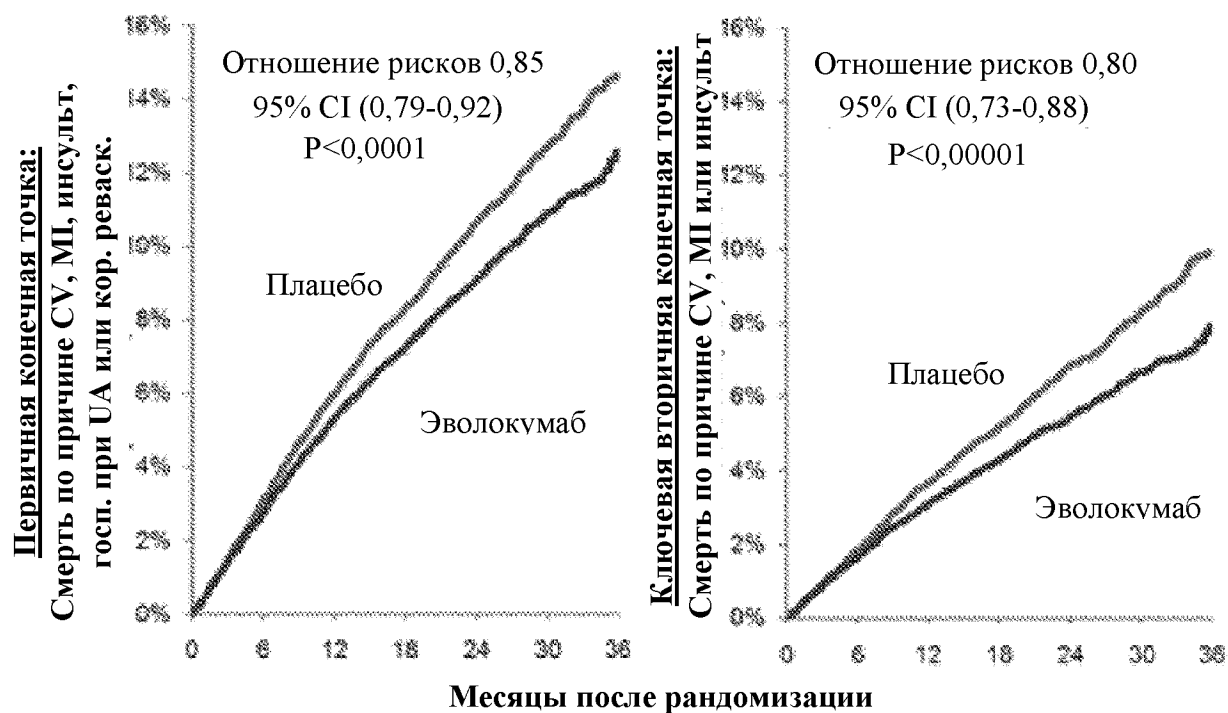
ФИГ. 39

Схема испытания

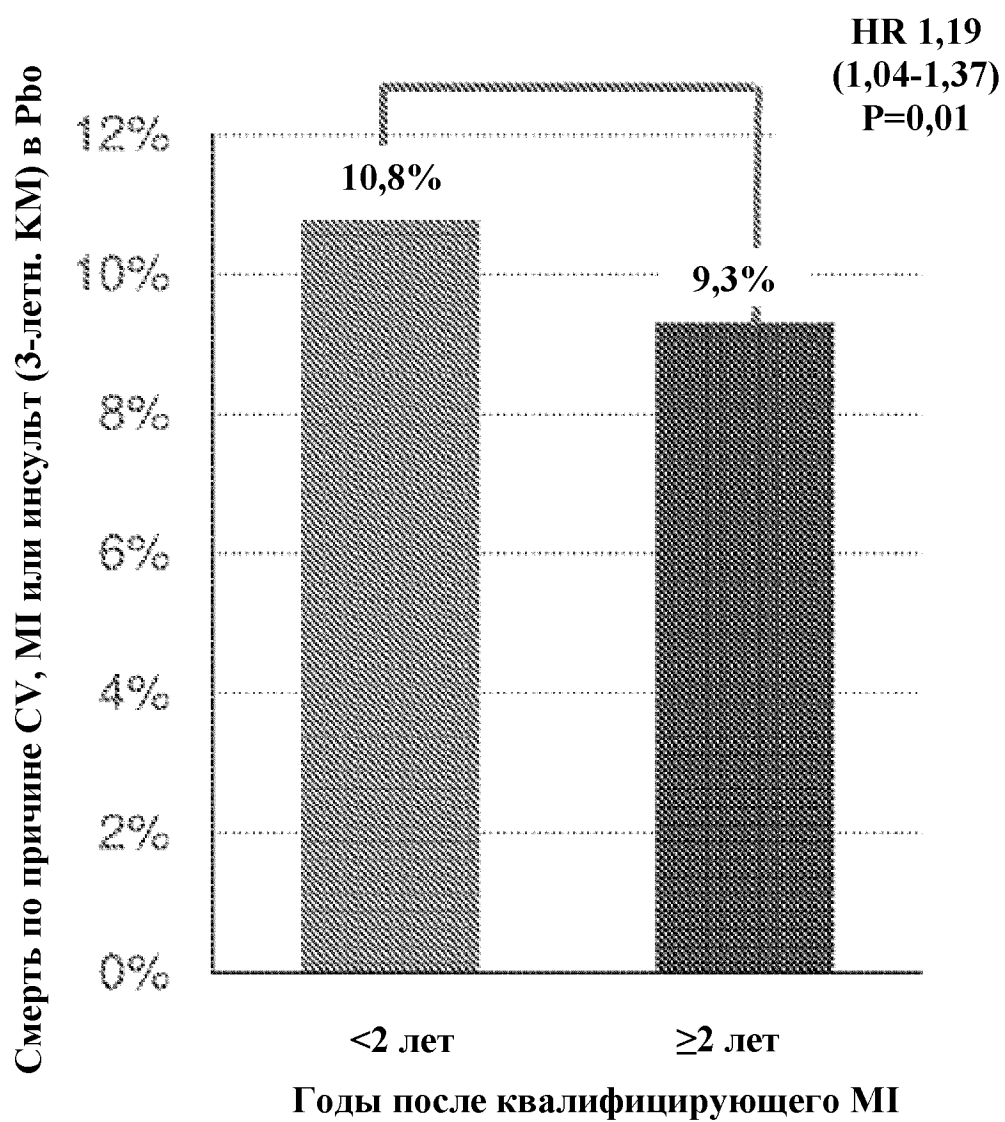


ФИГ. 40

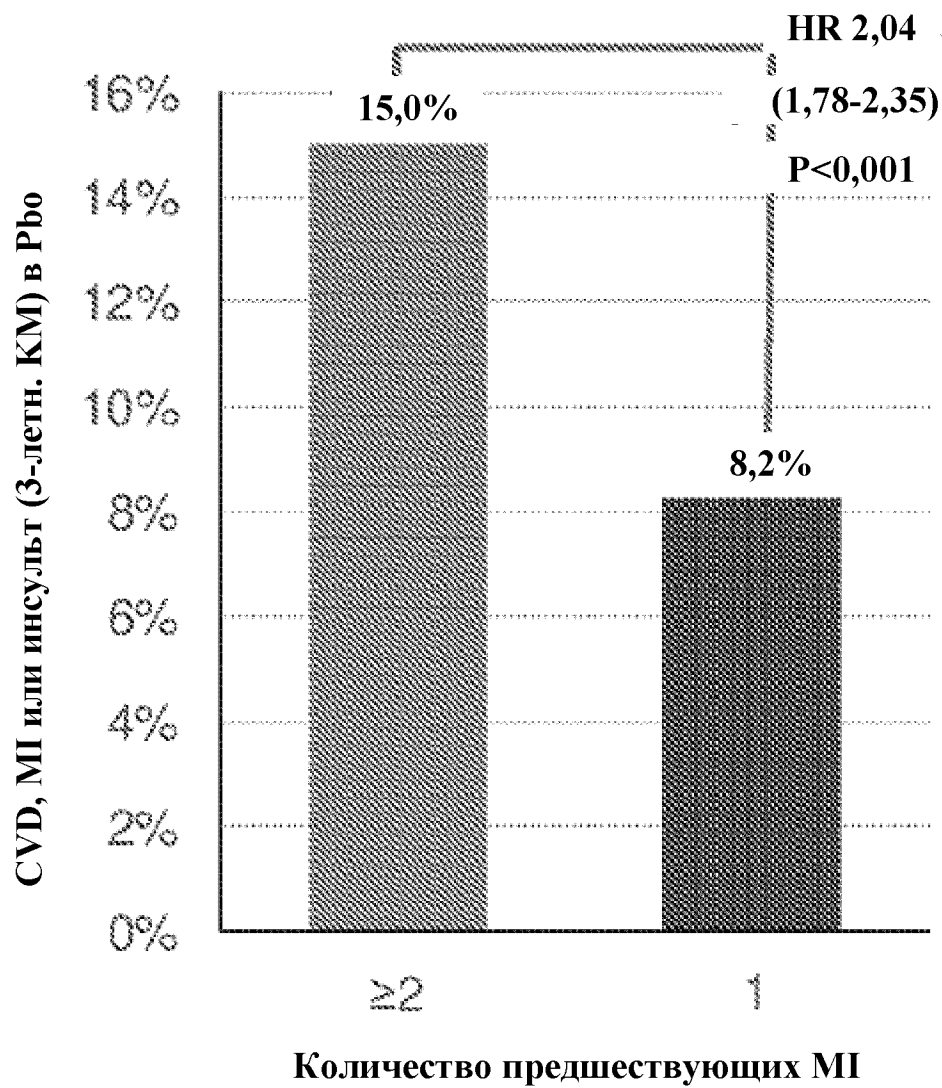
Первичные результаты



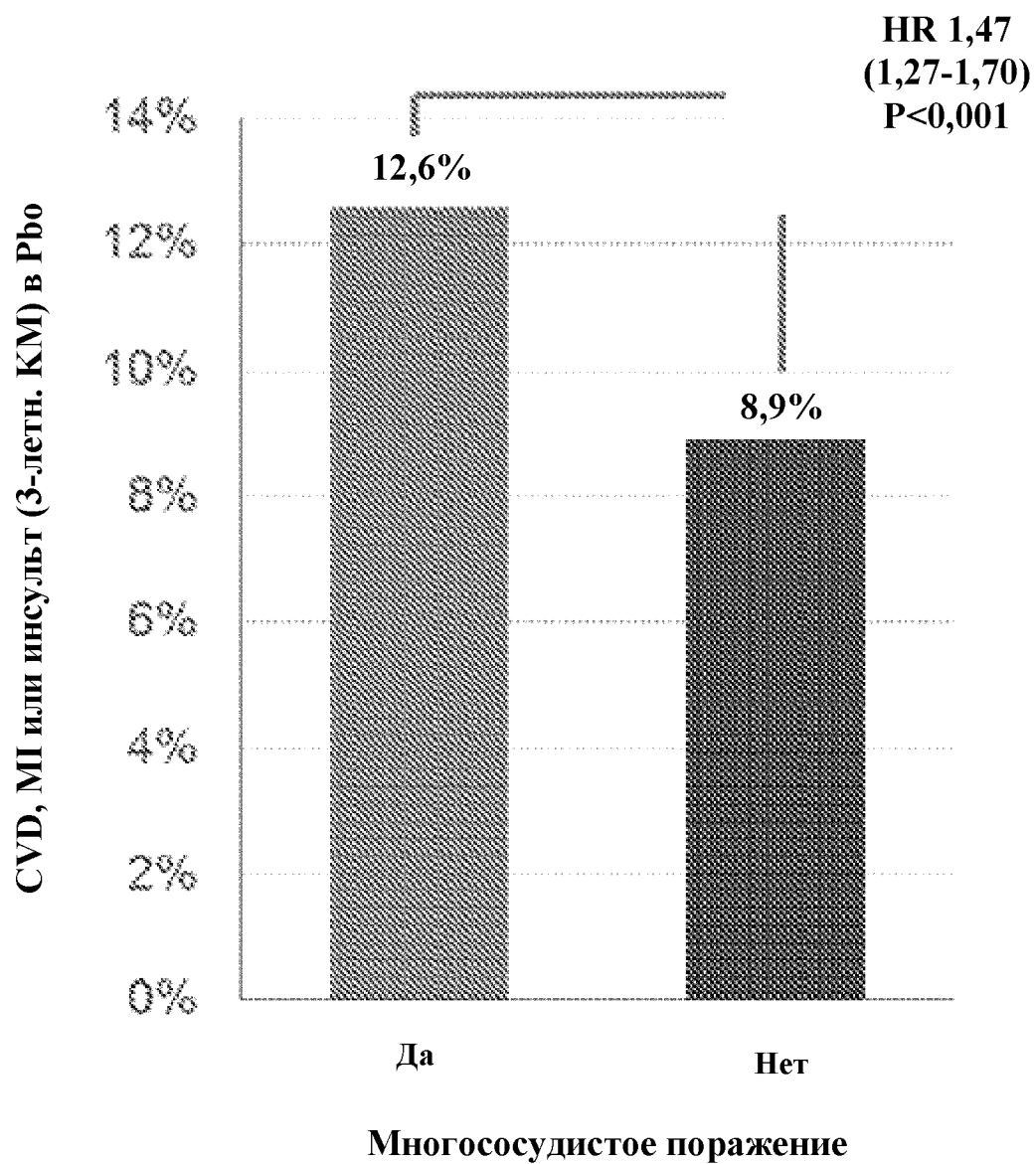
ФИГ. 41



ФИГ. 42

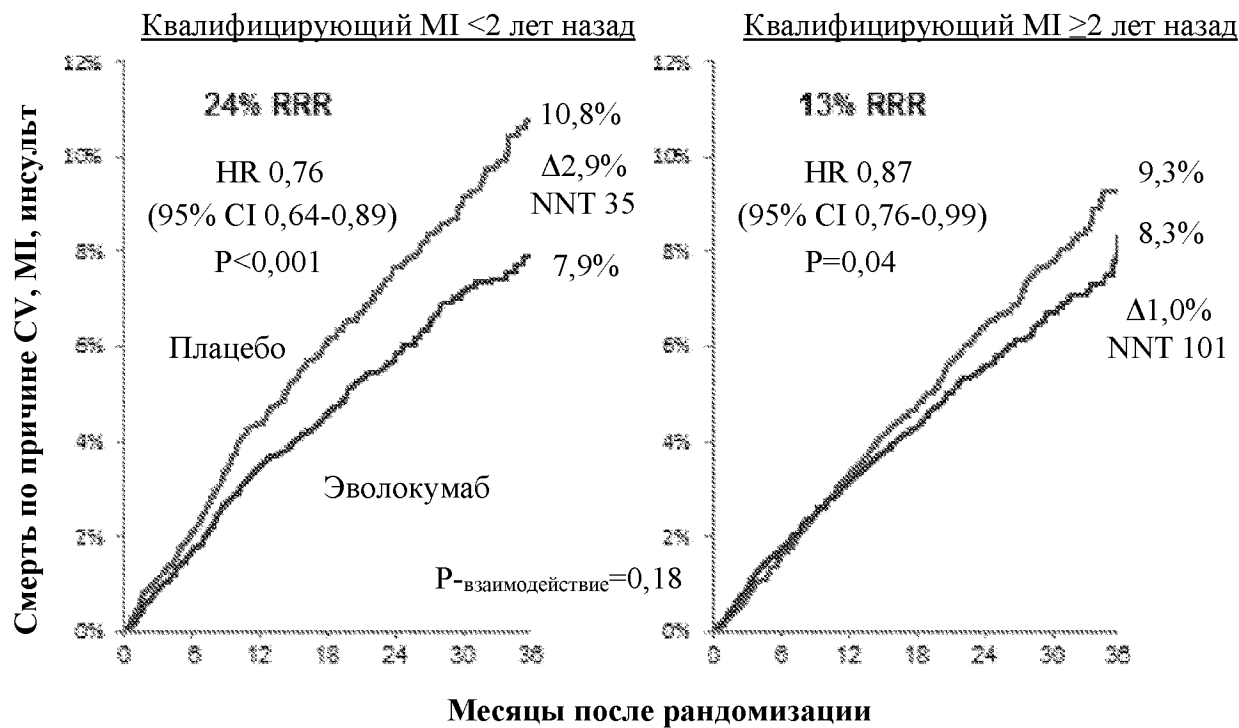


ФИГ. 43



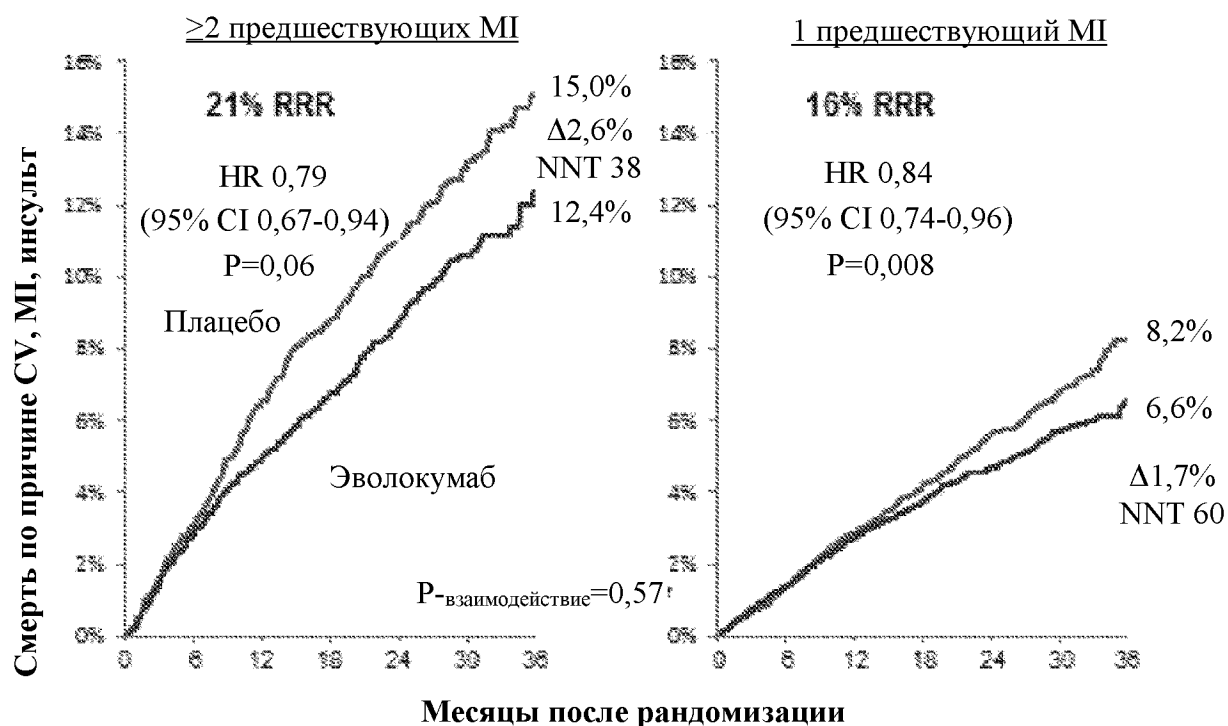
ФИГ. 44

Преимущество ЕвоМаб на основе времени после предшествующего МІ



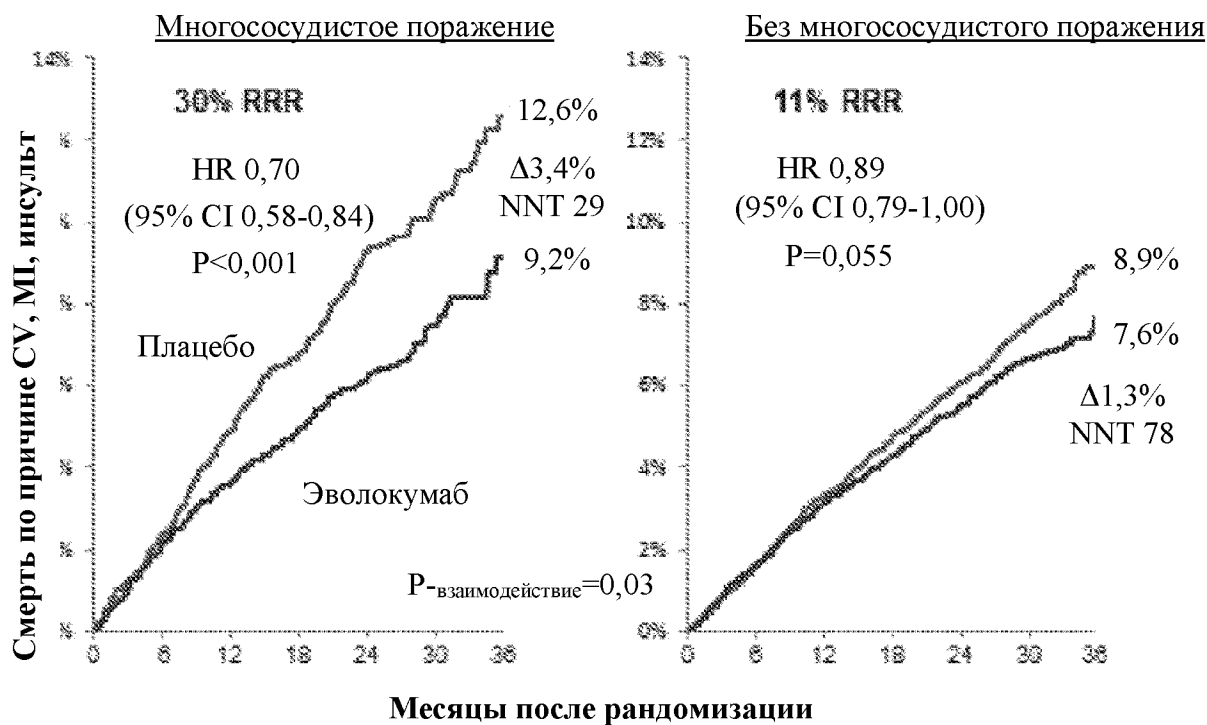
ФИГ. 45

Преимущество ЕвоМаб на основе числа предшествующих МІ



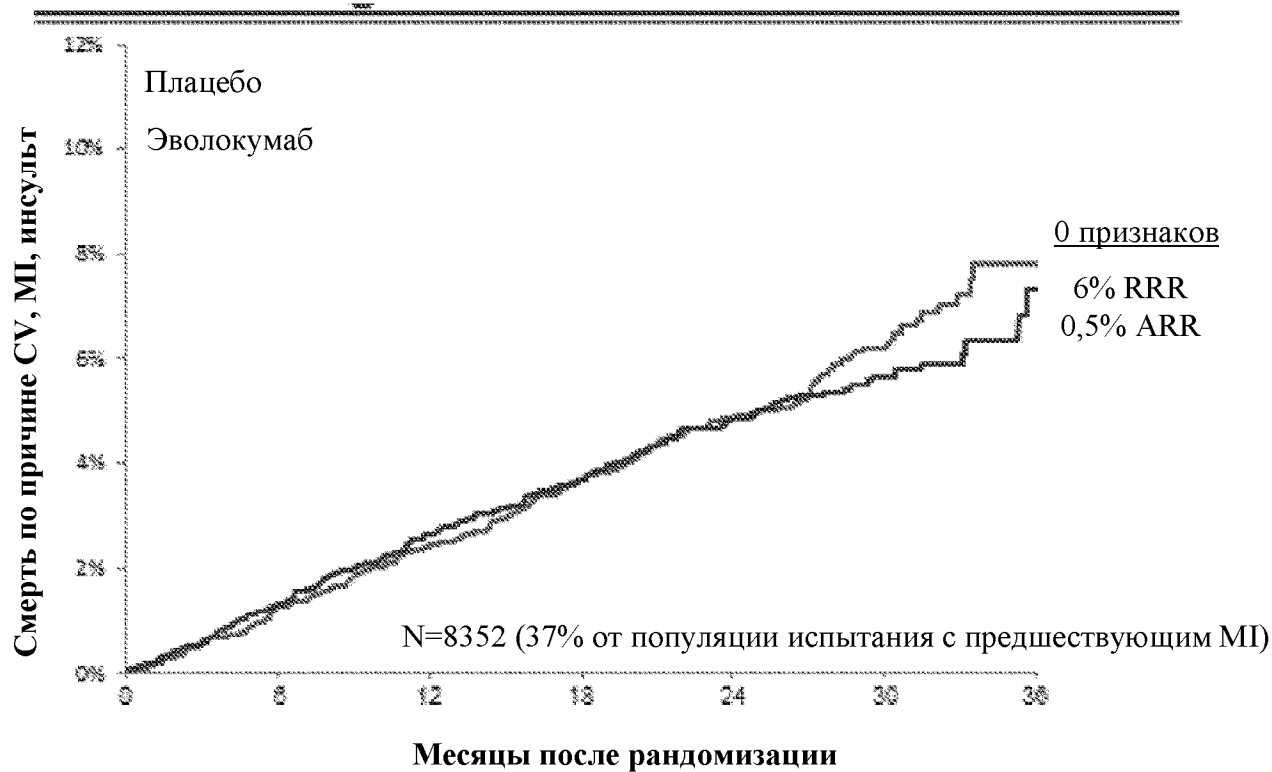
ФИГ. 46

Преимущество EvoMab на основе времени после предшествующего МІ



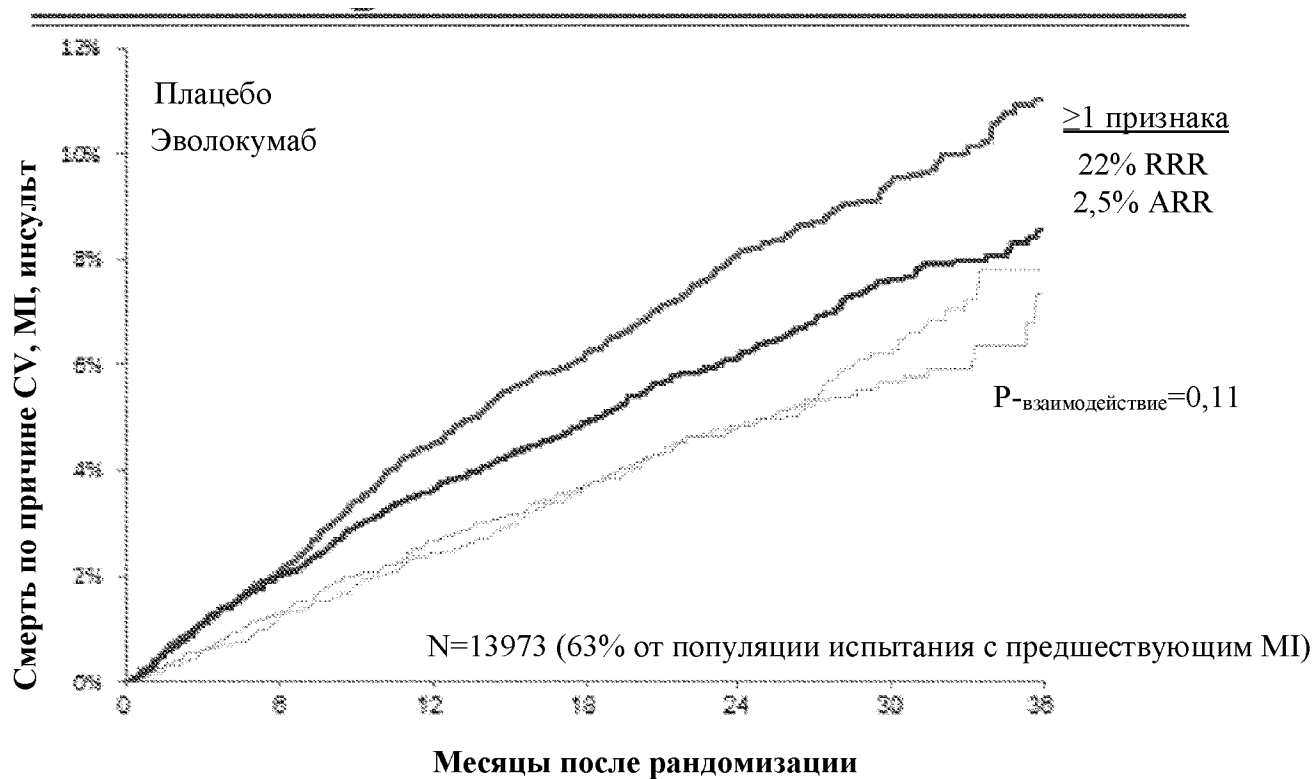
ФИГ. 47

Преимущество EvoMab на основе числа признаков высокого риска MI



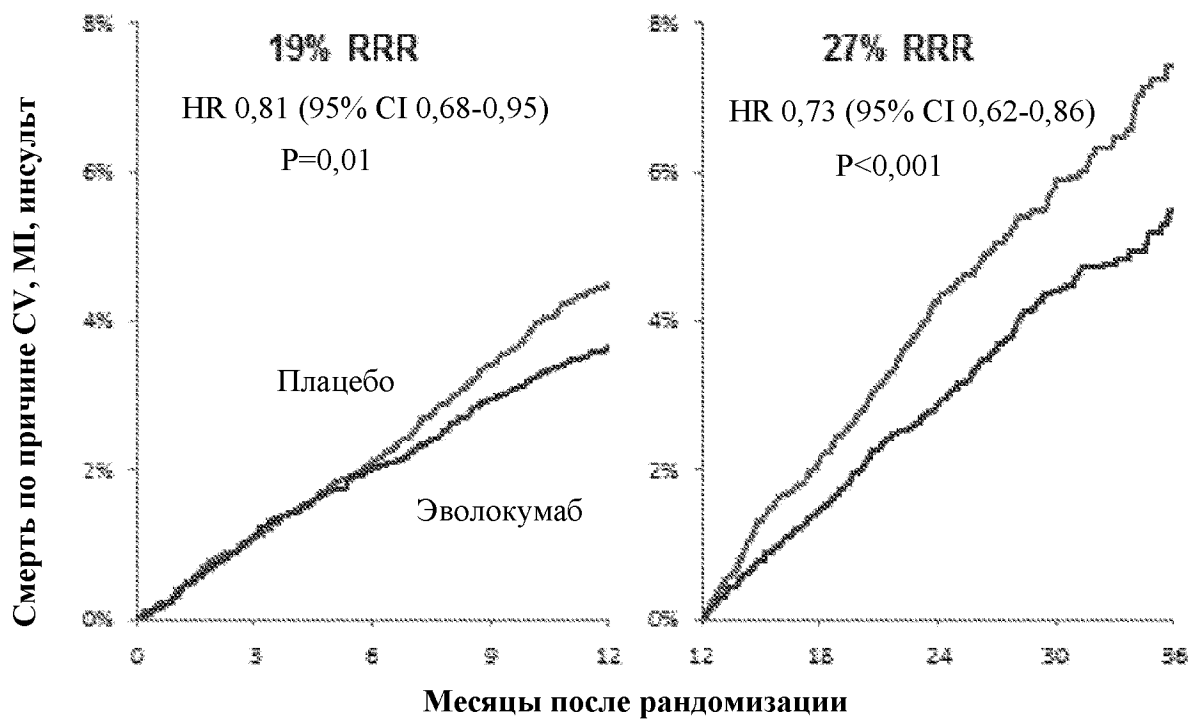
ФИГ. 48

Преимущество EvoMab на основе числа признаков высокого риска МІ



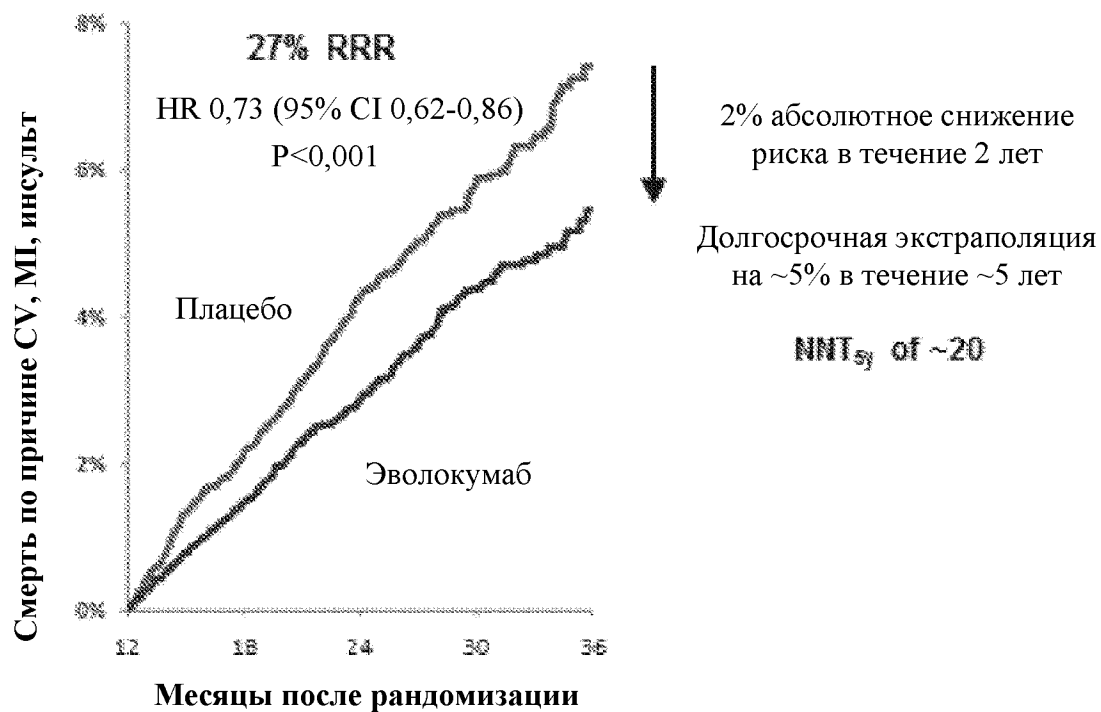
ФИГ. 49

Ландмарк-анализы у пац. с признаком высокого риска МІ



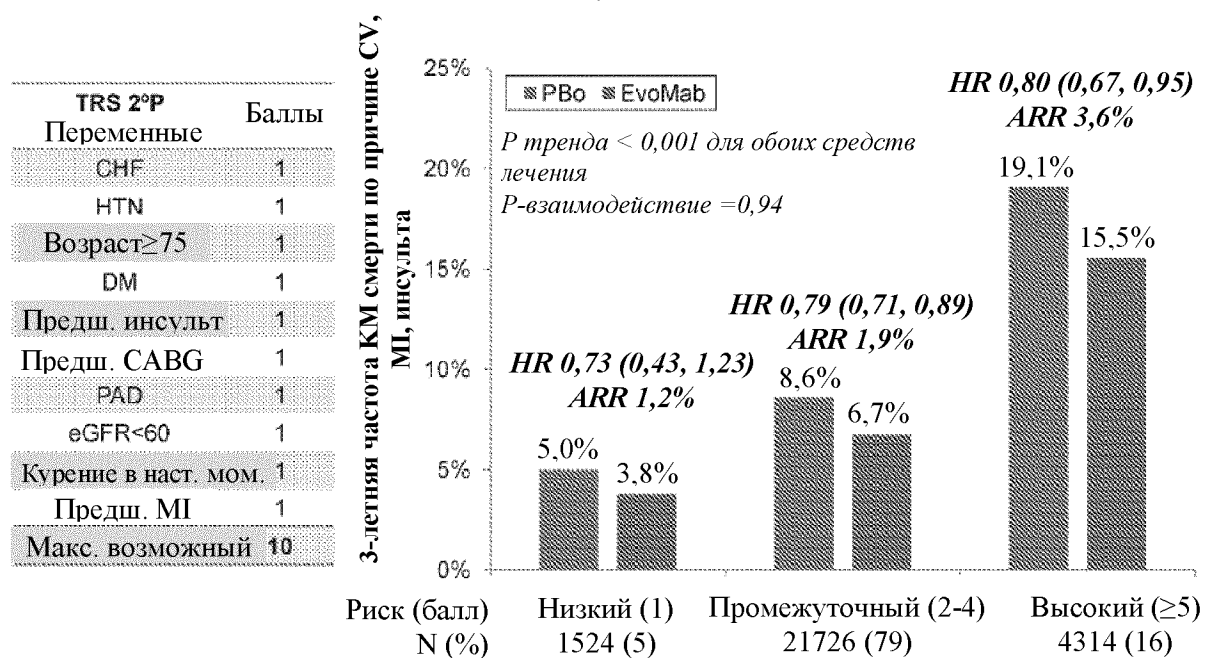
ФИГ. 50

Ландмарк-анализы у пац. с признаком высокого риска МІ

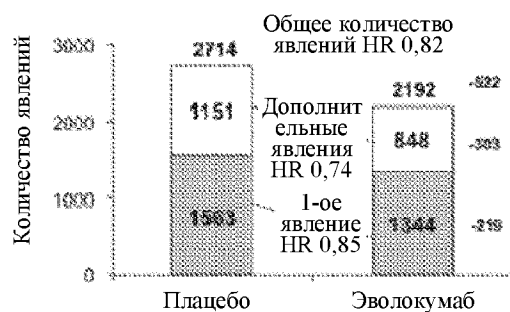


ФИГ. 51

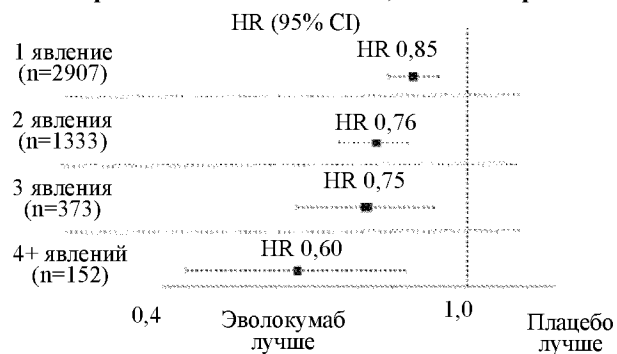
63/67

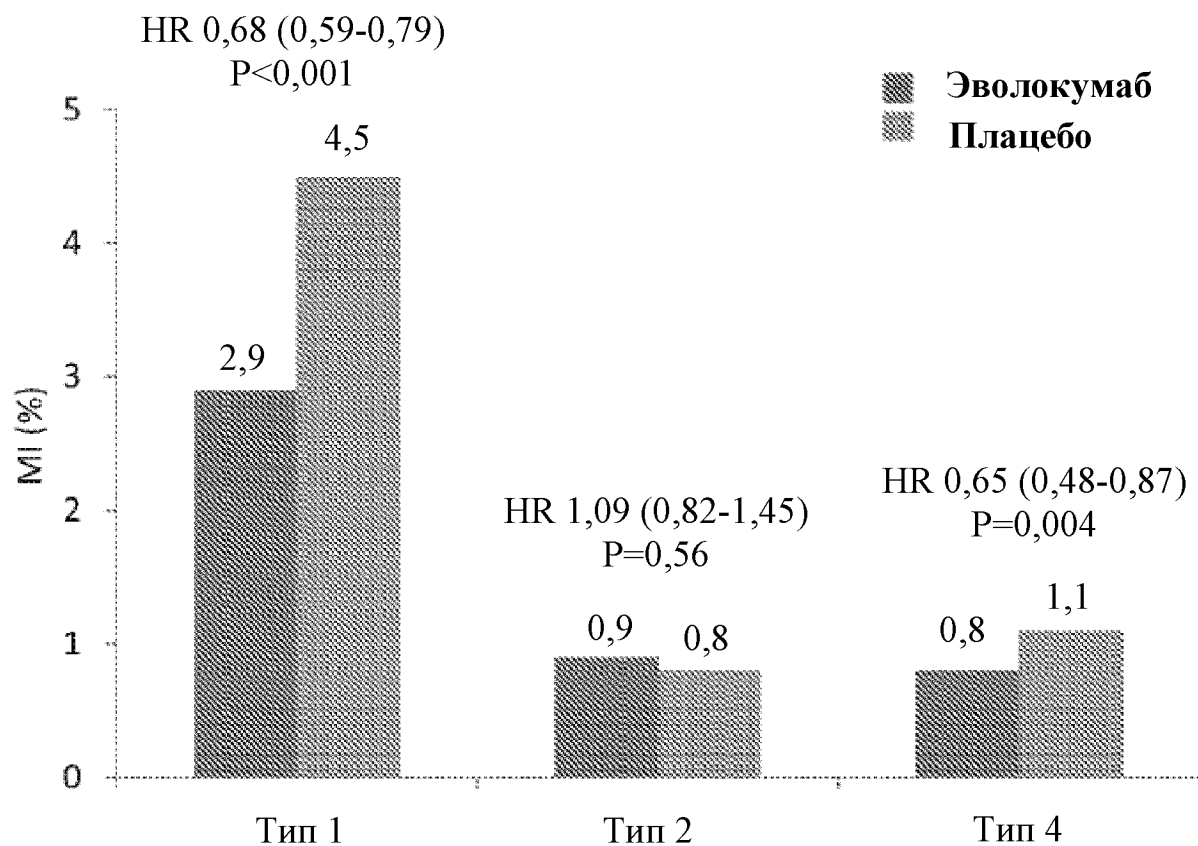


ФИГ. 52

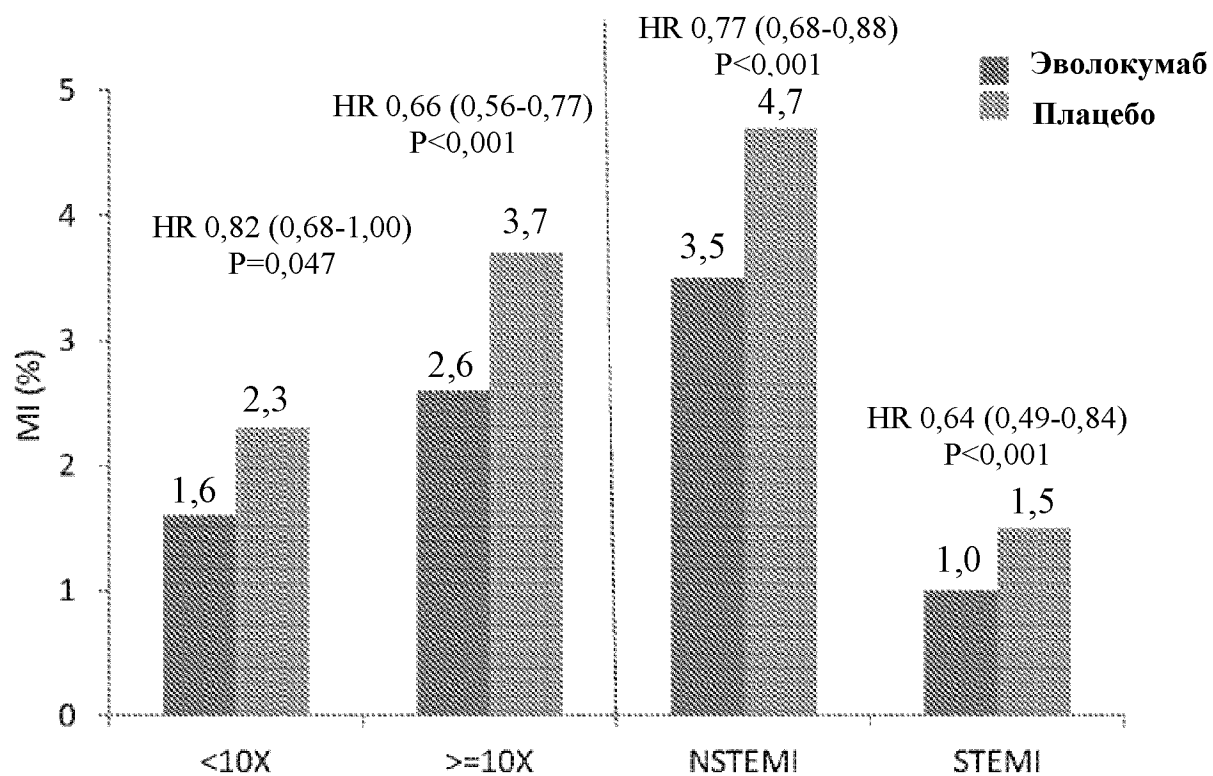
Панель А: Общее количество предотвращенных явлений первичной конечной точки

$P < 0,001$ для первого, дополнительного и общего количества явлений

Панель В: Явления первичной конечной точки с применением модели Вей, Лин Вайсфельд**ФИГ. 53**

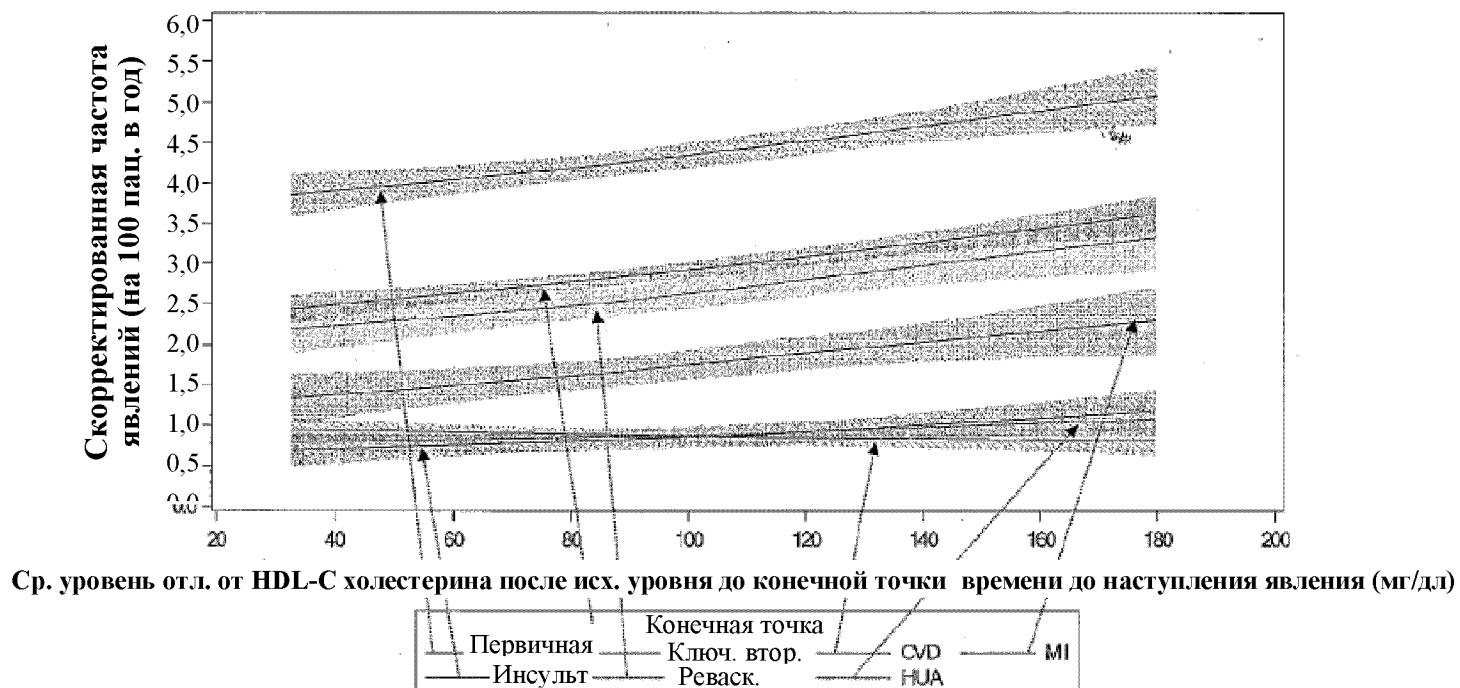


ФИГ. 54А



ФИГ. 54В

Скорректированная частота явлений относительно среднего уровня отличного от HDL-С холестерина после исходного уровня до конечной точки, определяемой временем до наступления явления



ФИГ. 55