

ИНГИБИТОРЫ PCSK9 В ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Розметова Барно Шарифовна

студент, Ташкентский педиатрический медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Ташкент

Садуллаева Наргиза Ильхамовна

студент, Ташкентский педиатрический медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Ташкент

Артыкбаев Жахангир Артыкбаевич

ассистент, Ташкентский педиатрический медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Ташкент

PCSK9 INHIBITORS IN THE PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Barno Rozmetova

Student, Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan, Tashkent

Nargiza Sadullaeva

Student, Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan, Tashkent

Jakhangir Artykbaev

Assistant, Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan, Tashkent

Аннотация. Снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-Х) в плазме остается важной задачей первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. За последнее десятилетие ингибирование PCSK9 стало перспективной терапевтической стратегией для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. Современные данные показывают, что снижение уровня ЛПНП-Х до 70% может быть достигнуто при ингибировании PCSK9, независимо от фоновой терапии статинами. В этой статье рассматриваются последние данные и перспективы использования ингибиторов PCSK9 в профилактике ССЗ, в том числе результаты исследования ODYSSEY OUTCOMES и обсуждение их значимости для клинической практики.

Abstract. Reducing plasma levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) remains the cornerstone in the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Over the last decade, inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) has emerged as a promising therapeutic strategy to reduce residual cardiovascular disease risk. Current evidence shows reductions in LDL-C levels of up to 70 % may be achieved with PCSK9 inhibition, independent of background statin therapy. This review examines the most recent evidence and future prospects for the use of PCSK9 inhibitors in the prevention of cardiovascular disease,

including the results of the ODYSSEY OUTCOMES research and discussion of their relevance to clinical practice.

Ключевые слова: липопротеины низкой плотности; пропротеин-конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9); профилактика; моноклональные антитела; алирокумаб; исследование ODYSSEY OUTCOMES; липидснижающая терапия; гиперхолестеринемия; острый коронарный синдром; сердечно-сосудистые осложнения.

Keywords: Low-density lipoprotein; Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9); Prevention; Monoclonal antibody; Alirocumab; ODYSSEY OUTCOMES research; lipid-lowering therapy; hypercholesterolemia; acute coronary syndrome; cardiovascular complications.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности во всем мире [1]. Атеросклероз возникает как следствие метаболических и воспалительных изменений в артериальной стенке, которые способствуют обусловленному макрофагами отложению в интиме сосудов проатерогенного холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-Х), что ведет к образованию бляшек, ограничивая приток крови к жизненно важным органам, и увеличению риска атеротромботических и атероземболических осложнений. Дислипидемия стала важным фактором риска для первичной и вторичной профилактики ССЗ. С появлением статинов, которые ингибируют 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазу (HMG-CoA), стало возможным устойчивое снижение уровня холестерина ЛПНП. Крупномасштабные клинические исследования демонстрируют, что снижение уровня ЛПНП-Х на 40 мг/дл (1 ммоль/л) приводит к снижению неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 22% [2, 3]. Подавляющее большинство доказательств клинической эффективности и экономической рентабельности статинов привело к тому, что они стали препаратами первой линии для лечения дислипидемии [4]. Однако, несмотря на оптимальную терапию статинами, могут быть предотвращены менее чем половина повторяющихся сердечно-сосудистых событий. Контроль атерогенных липопротеинов не достигается у некоторых пациентов даже при комбинированной гиполипидемической терапии.

В связи с необходимостью в дополнительных методах контроля липидов в последнее время внимание уделяется новому классу агентов - ингибиторам пропротеин-конвертазы субтилизина/кексина типа 9 (PCSK9). Они демонстрируют многообещающие результаты, особенно для тех, кто не может принимать статины, например из-за побочных эффектов или лекарственной непереносимости [5]. Открытие терапии, основанной на PCSK9, началось в 2003 году с клинического наблюдения французской семьи, у которой были выявлены признаки семейной гиперхолестеринемии (СГХС) без мутаций в генах, одновременно признанных вызывающими СГХС; ген рецептора ЛПНП (Р-ЛПНП, на долю которого приходится 95% дефектов СГХС), или ген аполипопротеина В, кодирующий белок, который связывается с Р-ЛПНП (ароВ, на который приходится 4% дефектов СГХС) [6, 7]. Эти результаты привели к выявлению двух новых миссенс-мутаций, которые увеличивали активность фермента сериновой протеазы, первоначально названной конвертазой 1 типа, регулирующей апоптоз нейронов (NARC-1) и впоследствии переименованной в пропротеин-конвертазу субтилизин/кексин типа 9 [8]. Это открытие привело к появлению новых терапевтических вариантов достижения целевых уровней атерогенных липопротеинов [9, 10].

Цель данного обзора - изучение механизма действия ингибиторов PCSK9 и их роли в терапии ССЗ.

Механизм действия PCSK9

PCSK9 - это протеиназа К-подобный фермент, принадлежит к семейству секреторных субтилаз и в основном синтезируется и секретируется гепатоцитами [11, 12].

PCSK9 действует в основном как растворимый белок, направленный на деградацию мембраносвязанного Р-ЛПНП путем внеклеточного связывания посредством перенаправления на лизосомальный путь [13]. На молекулярном уровне PCSK9 блокирует Р-ЛПНП в расширенной (открытой) конформации. Эта неспособность рецептора принять закрытую конформацию приводит к замедленной рециркуляции в плазматическую мембрану и последующей деградации. ЛПНП-рецепторы, такие как PCSK9, особенно распространены в печени, первичном органе, ответственном за клиренс ЛПНП в плазме. Поскольку количество ЛПНП-рецепторов на поверхности клеток печени определяет скорость удаления ЛПНП из кровотока, PCSK9 представляет собой привлекательную цель для благоприятной модуляции липидного гомеостаза. Опираясь на многообещающие доклинические данные, клиническая разработка терапевтических ингибиторов PCSK9 продвигалась быстро, с многообещающими результатами, полученными в клинических исследованиях фазы 2 и 3, у пациентов с непереносимостью статинов и семейной гиперхолестеринемией, с субоптимальными уровнями ЛПНП-Х. [14]

Ингибиторы PCSK9

Алирокумаб и исследование ODYSSEY

Алирокумаб является полностью человеческим моноклональным антителом (IgG1), которое обладает высоким сродством и специфичностью к PCSK9. Алирокумаб ингибирует связывание циркулирующей в крови PCSK9 с рецепторами ЛНП на поверхности гепатоцитов, что приводит к увеличению количества этих рецепторов и активному выведению циркулирующих ЛНП из системного кровотока. Поскольку рецепторы ЛНП также связывают богатые триглицеридами (ТГ) ремнантные липопротеины очень низкой плотности (ЛОНП) и липопротеины промежуточной плотности (ЛПП), алирокумаб может снижать уровни аполипопротеина В (апо В), холестерина липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности (ХС ЛнеВП) и ТГ. Алирокумаб может также снижать уровень липопротеина (а), несмотря на то что рецепторы ЛНП обладают низким сродством к ним. Точный механизм данного эффекта пока не установлен [15].

Эффективность и безопасность алирокумаба были установлена в крупной международной программе клинических исследований ODYSSEY. Программа представлена рядом плацебо-контролируемых и эзетимиб-контролируемых исследований, в которых алирокумаб изучался как в виде монотерапии у пациентов с непереносимостью или наличием противопоказаний к лечению статинами, так и при назначении в дополнение после острого коронарного синдрома к другой липидснижающей терапии при ее недостаточной эффективности [16-23]. Большинство пациентов, включенных в исследования программы, имели установленный диагноз атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания, получали максимально переносимые дозы статинов (или имели установленную непереносимость статинов) и не достигали целевых уровней атерогенных липопротеинов [24-28]. В исследованиях была продемонстрирована высокая эффективность алирокумаба в снижении ХС ЛПНП и других атерогенных липопротеинов при профиле безопасности, сопоставимом с плацебо. При этом липидснижающий эффект препарата развивался в течение 15 дней после первого введения алирокумаба, достигая максимума примерно через 4 нед. Эффективность сохранялась на протяжении всей продолжительности исследуемого лечения (до 78 нед в исследовании ODYSSEY LONG TERM).

Однако до настоящего времени было недостаточно данных о влиянии алирокумаба на долгосрочный прогноз. Вторичный анализ данных по безопасности, полученных в исследовании ODYSSEY LONG TERM, показал, что в группе алирокумаба кумулятивная частота больших сердечно-сосудистых событий (смерти от ИБС, нефатального ИМ, ишемического инсульта или нестабильной стенокардии, потребовавшей госпитализации) была значимо ниже по сравнению с группой плацебо (ОР 0,52; 95%ДИ 0,31-0,90; $p=0,02$) [24].

В связи с этим интересны недавно опубликованные результаты рандомизированного, двойного-слепого, плацебо-контролируемого исследования ODYSSEY OUTCOMES, главной целью которого была оценка влияния алирокумаба на развитие сердечно-сосудистых событий у пациентов, недавно перенесших ОКС [29].

Результаты исследования ODYSSEY OUTCOMES

Исследование ODYSSEY OUTCOMES, в котором приняли участие 18924 пациента, перенесших ОКС проводилось с ноября 2012 г. по ноябрь 2017 г. в 1315 исследовательских центрах в 57 странах мира.

Основной целью исследования было изучение влияния продолжительной терапии алирокумабом на частоту возникновения больших сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, смерть от ИБС, или нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации) у пациентов с перенесенным ОКС. Другими целями являлись оценка безопасности и переносимости алирокумаба, влияния препарата на показатели липидного обмена. В исследование включали пациентов обоих полов в возрасте 40 лет и старше, у которых в течение последних 52 нед имела место экстренная госпитализация по поводу ОКС (ИМ с подъемом сегмента ST, ИМ без подъема сегмента ST или нестабильной стенокардии). Сразу после визита скрининга пациентов включали во вводный период, во время которого они в течение 2-16 нед получали высокоинтенсивную терапию статинами (аторвастатин в дозе 40 или 80 мг или розувастатин в дозе 20 или 40 мг, или один из этих препаратов в максимально переносимой дозе). По усмотрению исследователя допускалось добавление к терапии нестатиновых липидснижающих лекарственных препаратов. Пациентов, у которых, несмотря на интенсивную терапию статинами, уровень липидов не поддавался достаточному контролю, в дальнейшем рандомизировали для назначения алирокумаба или плацебо в дополнение к получаемой терапии. Условиями включения являлось соответствие по меньшей мере одному из следующих критериев: ХС ЛПНП ≥ 70 мг/дл ($\geq 1,81$ ммоль/л) или апо В ≥ 80 мг/дл ($\geq 0,8$ г/л) или ХС ЛнеВП ≥ 100 мг/дл ($\geq 2,59$ ммоль/л). После подтверждения соответствия критериям включения пациенты были рандомизированы для назначения алирокумаба или плацебо в дополнение к уже получаемому лечению.

Начиная с визита рандомизации пациенты в двойном слепом режиме получали алирокумаб или плацебо каждые 2 нед на протяжении всего периода лечения. Исследуемый препарат вводили подкожно, начальная доза алирокумаба составляла 75 мг. В дальнейшем было предусмотрено заслепленное титрование дозы: увеличение до 150 мг в случае сохраняющегося в течение первого месяца уровня ХС ЛПНП ≥ 50 мг/дл ($1,29$ ммоль/л), с возможностью дальнейшего снижения или заслепленного перевода на плацебо в случае получения двух последовательных значений ХС ЛПНП < 15 мг/дл ($0,39$ ммоль/л). Коррекция дозы осуществлялась автоматически, без ведома сотрудников исследовательского центра или пациентов. Чтобы не нарушить слепой режим исследования, исследователям не сообщали значения показателей липидов пациентов после рандомизации. Медиана длительности лечения составила 2,8 (Q1-Q3 2,3-3,4) года. Для 8242 (44%) пациентов лечение продолжалось в течение 3 лет и дольше.

В данном исследовании была продемонстрирована высокая липидснижающая активность алирокумаба при добавлении к высокоинтенсивной терапии статинами у пациентов с ранее перенесенным ОКС – максимальное снижение ХС ЛПНП наблюдалось через 4 мес после начала лечения и достигало 62,7% по сравнению с группой плацебо. Через 12 и 48 мес терапии снижение среднего уровня ХС ЛПНП составило 61,0% и 54,7%, соответственно.

Результаты исследования ODYSSEY OUTCOMES показали, что у пациентов с недавно перенесенным ОКС, не достигших целевых значений ХС ЛПНП на фоне высокоинтенсивной терапии статинами, терапия алирокумабом снижала риск больших сердечно-сосудистых событий, таких как смерть от ИБС, нефатальный ИМ, ишемический инсульт или нестабильная стенокардия, требующая госпитализации, а также ассоциировалась с меньшим индивидуальным риском инфаркта миокарда, ишемического инсульта и

общей смертности. Особенно выражено преимущество алирокумаба было у пациентов, имеющих исходный уровень ХС ЛПНП более 2,6 ммоль/л, в этой группе наблюдалось снижение относительного риска

больших сердечно-сосудистых событий на 24% (снижение абсолютного риска 3,4%), а риска смерти от любой причины – на 29% (снижение абсолютного риска 1,7%) по сравнению с группой плацебо.

Результаты исследований двух других представителей группы ингибиторов PCSK9 – эволокумаба и бокоцизумаба также указывают на преимущества данной группы препаратов в отношении улучшения прогноза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и высокими значениями ХС ЛПНП.

Особого внимания заслуживают результаты ODYSSEY OUTCOMES в отношении общей смертности. В отличие от исследований с другими препаратами, не относящимися к классу статинов, терапия алирокумабом была ассоциирована со снижением риска смерти от любой причины. При проведении дополнительного анализа было установлено, что эффект алирокумаба в отношении общей смертности был наиболее выражен в подгруппе пациентов, которые наблюдались в исследовании 3 и более года (n=8242). В этой подгруппе относительный риск смерти от любой причины на фоне терапии алирокумабом был ниже на 22% по сравнению плацебо (ОР 0,78; 95%ДИ 0,65-0,94; номинальное p=0,01), для сравнения в общей популяции снижение относительного риска этого показателя составило 15% (номинальное p=0,03) [30].

Заключение

PCSK9 является многообещающей молекулярной мишенью для снижения уровней ЛПНП-Х и других атерогенных липопротеинов, ниже уровней, достигаемых статинами. Однако, повышенный риск прогрессирования диабета, наблюдаемый при высокоинтенсивном лечении статинами, может также наблюдаться при ингибировании PCSK9, возможно, в результате внутриклеточного накопления липидов в секретирующих инсулин бета-клетках поджелудочной железы [31]. Тем не менее, необходимы дополнительные данные из крупных испытаний, чтобы исключить важные возникающие побочные эффекты ингибиторов PCSK9. Хотя самостоятельные инъекции могут показаться непривлекательными для лечения на протяжении всей жизни, этот способ введения может быть приемлемым для пациентов с высоким риском, неспособных переносить статины или которым необходимо достичь более строгих показателей ЛПНП-Х.

По результатам исследования ODYSSEY OUTCOMES терапия ингибитором PCSK9 алирокумабом у пациентов после перенесенного острого коронарного синдрома сопровождалась снижением риска повторных ишемических сердечно-сосудистых событий, и была ассоциирована со снижением смерти от любых причин. Преимущества алирокумаба в отношении сердечно-сосудистых исходов были наиболее выражены в подгруппе пациентов с исходными уровнями холестерина липопротеинов низкой плотности $\geq 2,6$ ммоль/л. Полученные результаты являются значимыми с клинической точки зрения и могут сыграть важную роль в улучшении прогноза у пациентов, имеющих наиболее высокий риск сердечно-сосудистых осложнений после перенесенного острого коронарного синдрома [32].

Список литературы:

1. Mendis S, Puska P, Norrving B. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2011
2. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, 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. Cholesterol Treatment Trialists C, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al.

The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380(9841):581–590.

4. Koo BK. Statin for the primary prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab J*. 2014;38(1):32–34.
5. Corrao G, Conti V, Merlino L, Catapano AL, Mancina G. Results of a retrospective database analysis of adherence to statin therapy and risk of nonfatal ischemic heart disease in daily clinical practice in Italy. *Clin Ther*. 2010;32(2):300–310.
6. Abifadel M, Varret M, Rabès J-P, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003;34(2):154–156.
7. Graham CA, McIlhatton BP, Kirk CW, Beattie ED, Lyttle K, Hart P, et al. Genetic screening protocol for familial hypercholesterolemia which includes splicing defects gives an improved mutation detection rate. *Atherosclerosis*. 2005;182(2):331–340.
8. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, Marcinkiewicz J, Jasmin SB, Stifani S, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci*. 2003;100(3):928–933.
9. Lambert G, Sjouke B, Choque B, Kastelein JJP, Hovingh GK. The PCSK9 decade thematic review series: new lipid and lipoprotein targets for the treatment of cardiometabolic diseases. *J Lipid Res*. 2012;53(12):2515–2524.
10. Vogel RA. PCSK9 inhibition: the next statin? *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(25):2354–2355.
11. Maxwell KN, Breslow JL. Adenoviral-mediated expression of Pcsk9 in mice results in a low-density lipoprotein receptor knockout phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(18):7100–7105.
12. Seidah NG, Prat A. The biology and therapeutic targeting of the proprotein convertases. *Nat Rev Drug Discovery*. 2012;11(5):367–383.
13. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism. *Trends Biochem Sci*. 2007;32(2):71–77.
14. Leren TP. Sorting an LDL receptor with bound PCSK9 to intracellular degradation. *Atherosclerosis*. 2014;237(1):76–81.
15. Instructions for medical use of drug Prauent, solution for subcutaneous injection, 75 or 150 mg/ml, RU NO. LP-004078 (Sanofi-Aventis Group, France). [cited by Nov 10, 2018]. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=72fb3609-34cf-40e6-b158-50d388a4d0d8&t=. (In Russ.) [Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Пралуэнт, раствор для подкожного введения, 75 или 150 мг/мл, РУ № ЛП-004078 (АО «Санофи-Авентис групп», Франция). [цитировано 10.11.2018]. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=72fb3609-34cf-40e6-b158-50d388a4d0d8&t=].
16. McKenney J.M., Koren M.J., Kereiakes D.J., et al. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proproteinconvertasesubtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(25):2344–53. doi:10.1016/j.jacc.2012.03.007.
17. Stein E.A., Gipe D., Bergeron J., et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 380(9836):29–36. doi:10.1016/S0140-6736(12)60771-5.
18. Roth E.M., Taskinen M.R., Ginsberg H.N., et al. Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: results of a 24 week, double-

blind, randomized phase 3 trial. *Int J Cardiol.* 2014;176(1):55-61. doi:10.1016/j.ijcard.2014.06.049.

19. Moriarty P.M., Thompson P.D., Cannon C.P., et al. Efficacy and safety of alirocumab versus ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: the ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol.* 2015;9(6):758-69. doi:10.1016/j.jacl.2015.08.006.

20. Stroes E., Guyton J.R., Farnier M., et al. for the ODYSSEY CHOICE II investigators. Efficacy and safety of alirocumab 150 mg every 4 weeks in patients with hypercholesterolemia not on statin therapy: the ODYSSEY CHOICE II study. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(9):e003421. doi:10.1161/JAHA.116.003421.

21. Teramoto T., Kobayashi M., Uno K., et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Japanese Subjects (Phase 1 and 2 Studies). *Am J Cardiol.* 2016;118(1):56-63. doi:10.1016/j.amjcard.2016.04.011.

22. Kastelein J.J., Ginsberg H.N., Langslet G., et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J.* 2015;36(43):2996-3003. doi:10.1093/eurheartj/ehv370.

23. Ginsberg H.N., Rader D.J., Raal F.J., et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with severe heterozygous familial hypercholesterolemia. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016;30(5):473-83. doi:10.1007/s10557-016-6685-y.

24. Robinson J.G., 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. doi:10.1056/NEJMoa1501031.

25. Kereiakes D.J., Robinson J.G., Cannon C.P., et al. Efficacy and safety of the proproteinconvertasesubtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: the ODYSSEY COMBO I study. *Am Heart J.* 2015;169(6):906-915.e13. doi:10.1016/j.ahj.2015.03.004.

26. Cannon C.P., Cariou B., Blom D., et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2015;36(19):1186-94. doi:10.1093/eurheartj/ehv028.

27. Bays H., Gaudet D., Weiss R., et al. Alirocumab as add-on to atorvastatin versus other lipid treatment strategies: ODYSSEY OPTIONS I randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(8):3140-8. doi:10.1210/jc.2015-1520.

28. Farnier M., Jones P., Severance R., et al. Efficacy and safety of adding alirocumab to rosuvastatin versus adding ezetimibe or doubling the rosuvastatin dose in high cardiovascular-risk patients: the ODYSSEY OPTIONS II randomized trial. *Atherosclerosis.* 2016;244:138-46. doi:10.1016/j.atherosclerosis. 2015.11.010.

29. Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M., et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2097-107. doi:10.1056/NEJMoa1801174.

30. Schwartz G.G. Szarek M.M., Bhatt D.L., et al. Alirocumab Reduces Risk of Death after Acute Coronary Syndrome in Patients with Persistently Elevated Atherogenic Lipoproteins on Intensive Statin Treatment. Presentation at American Heart Association Scientific Session (November 11, 2018), Chicago (Illinois), USA. [cited by Nov 10, 2018]. Available from: <http://abstractsonline.com/pp8/#!/4682/presentation/59973>.

31. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA.* 2011;305(24):2556-2564.

32. Navarese E.P., Robinson J.G., Kowalewski M., et al. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis.

