

ИНГИБИТОРЫ PCSK-9 В КОРРЕКЦИИ ДИСЛИПИДЕМИЙ

Арасланов С. А.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: araslanovs@mail.ru

Гиперхолестеринемия (ГХС) является серьезным предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний. PCSK-9 (proprotein convertase subtilisin / kexin type 9 – пропротеинконвертаза субтилизина / кексина 9-го типа) – один из ключевых элементов в патогенезе ГХС. Текущий обзор посвящен рассмотрению наиболее значимых клинических исследований препаратов нового класса, ингибиторов PCSK-9. Данная группа препаратов представлена алирокумабом, эволокумабом и инклисираном. Подавление активности PCSK-9 позволяет добиться существенного снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) даже у пациентов, принимающих максимальные дозировки статинов либо имеющих непереносимость статинов. Рассмотрены исследования ингибиторов PCSK-9 I, II и III фаз. Особое внимание уделено исследованиям с жесткой композитной конечной точкой.

Ключевые слова: гиперхолестеринемия, PCSK-9, алирокумаб, эволокумаб, инклисиран.

PCSK-9 INHIBITORS IN THE CORRECTION OF DYSLIPIDEMIA

Araslanov S. A.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: araslanovs@mail.ru

Hypercholesterolemia (HCH) is a serious predictor in the development of cardiovascular diseases. PCSK-9 (proprotein convertase subtilisin / kexin type 9) is one of the key elements in the pathogenesis of HCH. This review is dedicated to the most significant clinical trials of new class drugs, PCSK-9 inhibitors. This group of drugs is represented by alirocumab, evolocumab and inclisiran. Suppression of PCSK-9 activity makes it possible to achieve a significant reduction in low-density lipoprotein cholesterol (LDL HC) even in patients taking maximum dosages of statins or having statin intolerance. Studies of PCSK-9 inhibitors of phases I, II and III are considered. Special attention is paid to studies with a hard composite endpoint.

Keywords: hypercholesterolemia, PCSK-9, alirocumab, evolocumab, inclisiran.

ГХС – хорошо известный фактор риска развития таких заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей [1]. Согласно Клиническим рекомендациям «Нарушения липидного обмена», под ГХС понимаются увеличение ХС ЛНП >5 ммоль/л у взрослых, >4 ммоль/л у детей [2]. Многоцентровое исследование ЭССЕ-РФ, проводившееся среди мужского и женского населения в возрасте 25–64 лет в 13 регионах Российской Федерации, выявило высокий уровень распространенности ГХС – 58,4% [3]. Для снижения уровня ХС ЛНП наиболее часто используются ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), производные фибровой кислоты (фибраты), ингибиторы абсорбции холестерина в кишечнике (эзетимиб). Указанные препараты обладают рядом существенных недостатков. Так применение статинов зачастую сопровождается повышением уровня печеночных ферментов в крови, миалгией, а в некоторых случаях даже рабдомиолизом. Кроме того, целый ряд исследований выявил связь приема статинов и развития сахарного диабета II типа [4]. Применение фибратов, как правило, переносится хорошо, однако они уступают статинам в способности снижать ХС ЛНП [5]. Применение эзетимиба может сопровождаться слабостью, головокружением, мышечной болью [5]. В некоторых ситуациях использование стандартной терапии не позволяет достичь целевых цифр ХС ЛНП. В таких случаях арсенал

лекарственных средств может быть расширен за счет ингибиторов PCSK-9.

Целью данного обзора было рассмотрение наиболее значимых исследований применения ингибиторов PCSK-9, что может помочь практикующему врачу в выборе оптимального варианта ведения пациентов с ГХС, не поддающейся стандартной терапии.

PCSK-9 играет важную роль в метаболизме ХС ЛНП. PCSK-9 связывается с рецептором ЛНП на поверхности гепатоцитов, образуя комплекс, который в дальнейшем подвергается деградации внутри лизосом [6]. PCSK-9 проявляет активность как внутри клетки (в качестве шаперона), так и внеклеточно, на поверхности гепатоцита, обеспечивая интернализацию рецептора ЛНП. Уменьшение количества рецепторов ЛНП на поверхности гепатоцитов ведет к снижению захвата ЛНП из кровотока и, как следствие, к увеличению содержания ХС ЛНП в крови. Инактивация PCSK-9 предотвращает разрушение рецептора ЛНП, что приводит к возврату рецептора на поверхность гепатоцита и последующему захвату ЛНП из кровотока.

В настоящее время в России зарегистрировано три препарата, инактивирующих PCSK-9. Это алирокумаб (Пралуэнт, Sanofi), эволокумаб (Репата, Amgen) и инклисиран (Сибрава, Novartis). Алирокумаб и эволокумаб являются моноклональными антителами, инклисиран – малая интерферирующая РНК.

Алирокумаб – полностью человеческие моноклональные антитела типа IgG1 с высокой аффинностью

к PCSK-9. Среднее время достижения максимальной концентрации алирокумаба в крови после подкожного введения в дозе 75–300 мг составляет 3–7 дней [7]. Максимальное снижение уровня внеклеточного PCSK-9 отмечается через 4–8 часов после однократного подкожного введения алирокумаба в дозе 75 или 150 мг [7]. Биодоступность алирокумаба после подкожного введения не превышает 85% [7]. Средний период полувыведения алирокумаба при совместном применении со статинами составляет 12 дней.

В ходе изучения алирокумаба в исследованиях I фазы на здоровых добровольцах обнаружилось дозозависимое снижение уровня ХС ЛНП. Максимальное снижение достигало 65% [8]. В исследовании с участием пациентов с несемейной гиперхолестеринемией, получавших аторвастатин и имевших уровень ХС ЛНП >100 мг/дл, а также пациентов с уровнем ХС ЛНП >130 мг/дл, который контролировался только диетой, алирокумаб снижал уровень ХС ЛНП на 65% у пациентов, получавших аторвастатин, и на 60% у пациентов, ХС ЛНП которых контролировался только диетой. Было отмечено, что алирокумаб сохранял эффективность в течение более длительного периода времени у пациентов, не принимавших статины [8].

В исследованиях II фазы изучались, в том числе, пациенты с семейной гиперхолестеринемией. У пациентов с уровнем ХС ЛНП выше 100 мг/дл, получавших статины, применение алирокумаба 300 мг каждые 4 недели снижало уровень ХС ЛНП на 43%. Применение алирокумаба по 150 мг каждые 2 недели вело к более выраженной коррекции ГХС, уровень ХС ЛНП снижался на 70% [9]. Еще в одном исследовании был сделан вывод, что применение алирокумаба у пациентов с первичной ГХС на фоне терапии аторвастатином оказалось наиболее эффективно в режиме 150 мг каждые 2 недели. Уровень ХС ЛНП снижался на 70% [10].

ODYSSEY OUTCOMES (исследование III фазы) представляется очень важным ввиду того, что эффективность алирокумаба определялась по жесткой композитной первичной конечной точке MACE (Major Adverse Cardiovascular Events – основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события) [11]. В исследовании включались пациенты ≥ 40 лет с острым коронарным синдромом, перенесенным от 4 до 52 недель до рандомизации. 18 924 пациента были рандомизированы в две группы в соотношении 1:1: применение алирокумаба 75 мг 2 раза в неделю или плацебо. После 2-месячного лечения, если уровень ХС ЛНП оставался выше целевого уровня ≥ 50 мг/дл, дозу алирокумаба увеличивали до 150 мг 2 раза в неделю. Первичная конечная точка определялась, как время до наступления следующих событий: смерть от ишемической болезни сердца, нефатальный инфаркт миокарда, фатальный и нефатальный ишемический инсульт, нестабильная стенокардия, требующая госпитализации, а также как процент пациентов, у которых развилось MACE за период наблюдения 64 месяца. В группе алирокумаба количество пациентов, у которых развилось MACE, было ниже, чем в группе плацебо. Помимо этого основного результата, были достигнуты некоторые вторичные конечные точки, включая снижение смертности от всех причин на 15% по сравнению с контрольной группой.

Эффективность алирокумаба была установлена в отношении пациентов с семейной гетерозиготной (ГеСГХС) и семейной гомозиготной гиперхолестеринемией (ГоСГХС). В исследовании ODYSSEY FH I вошли 486 пациентов с ГеСГХС, которые не дости-

тали целевых уровней ХС ЛНП, несмотря на высокоинтенсивную терапию статинами. Через 24 недели терапии алирокумабом в дозе 75 мг 2 раза в неделю с последующим переходом на 12-й неделе на дозу 150 мг 1 раз в 2 недели отмечалось снижение ХС ЛНП на 48,8%, в то время как в группе плацебо данный показатель увеличился на 9,1% [12]. В исследовании ODYSSEY FH II были получены сходные результаты: группа алирокумаба – снижение ХС ЛНП на 48,7%, в группе контроля – увеличение ХС ЛНП на 2,8% [12]. В исследовании ODYSSEY HoFH участвовали 69 пациентов с ГоСГХС. На 12 неделе в группе алирокумаба отмечалось снижение ХС ЛНП на 26,9%, в группе плацебо произошло увеличение ХС ЛНП на 8,6% [13]. Несмотря на полученный положительный результат, в настоящее время препарат не имеет показаний для применения у пациентов с ГоСГХС.

В исследовании ODYSSEY J-IVUS изучался эффект алирокумаба в отношении прогрессирования атеромы коронарных артерий (процентное изменение нормализованного общего объема атеромы) после 9 месяцев лечения у пациентов, перенесших острый коронарный синдром в течение 4 недель до рандомизации, имевших гиперхолестеринемия и получавших статины [14]. Был проанализирован 201 пациент при помощи интраваскулярного ультразвукового метода. В группе алирокумаба произошло уменьшение бляшки на 4,79%, в группе контроля – на 3,14%, при этом разница не была статистически значима ($P=0.23$).

Эволюкумаб – полностью человеческие моноклональные антитела типа IgG2, связывающиеся с PCSK-9. Максимальное подавление циркулирующего свободного PCSK9 наблюдается через 4 ч после однократного подкожного введения эволюкумаба в дозе 140 мг или 420 мг [15]. Этот препарат при низких концентрациях выводится преимущественно за счет связывания с таргетным белком PCSK9, в то время как при более высоких концентрациях – за счет протеолиза. Его период полувыведения оценивается в 11–17 дней [15]. Равновесная концентрация эволюкумаба в сыворотке крови устанавливается после 12 недель применения [16]. Отмечено 20%-ное увеличение клиренса эволюкумаба у пациентов, принимающих статины [17].

Эволюкумаб изучался в двух исследованиях I фазы. В исследовании фазы Ia у здоровых добровольцев наблюдалось кратковременное дозозависимое снижение уровня ХС ЛНП до 65%, а после 6–8 недель терапии – до 75% при максимальной дозе эволюкумаба 420 мг, вводимого подкожно или внутривенно. Исследование фазы Ib аналогичным образом продемонстрировало снижение уровня ХС ЛНП у здоровых добровольцев на 75% по сравнению с плацебо в течение 1–4 недель [18].

В исследовании II фазы LAPLACE-TIMI57 эволюкумаб был протестирован у пациентов, получавших стабильную терапию статинами и имевших уровень ХС ЛНП более 85 мг/дл в различных дозах. Применение эволюкумаба в диапазоне доз от 70 до 140 мг каждые 2 недели приводило к снижению ХС ЛНП на 65%. Применение эволюкумаба в дозировке от 280 до 420 мг каждые 4 недели снижало уровень ХС ЛНП на 50% [19]. В исследовании GAUSS участвовало 160 пациентов с ГХС и непереносимостью статинов. Монотерапия эволюкумабом в дозе 420 мг каждые 4 недели снижала уровень ХС ЛНП на 40–50% [20].

В исследовании III фазы LAPLACE-2 приняло участие 1896 пациентов с ХС ЛНП ≥ 150 мг/дл (без при-

менения статинов), или ХС ЛНП ≥ 100 мг/дл (при неинтенсивном режиме приема статинов) или ХС ЛНП ≥ 70 мг/дл (при интенсивной терапии статинами). Все пациенты были рандомизированы в группы ежедневного приема статинов средней или высокой интенсивности. Через 4 недели была проведена дальнейшая рандомизация в следующие группы терапии: эволокумаб, эзетимиб или плацебо. Было показано, что эволокумаб снижает уровень ХС ЛНП на 66–75% (при приеме каждые 2 недели) и на 63–75% (при приеме один раз в месяц) по сравнению с плацебо в группах пациентов, получающих терапию статинами средней и высокой интенсивности. Уровень нежелательных явлений был сопоставим во всех группах [21].

В плацебоконтролируемое исследование GAUSS-2 были включены 307 пациентов с непереносимостью статинов. Изучались 2 режима применения эволокумаба (140 мг один раз в 2 недели и 420 мг один раз в месяц). Все пациенты из группы лечения и группы контроля получали сопутствующую терапию эзетимибом. Через 12 недель в группе эволокумаба наблюдалось снижение уровня ХС ЛНП на 56% при режиме дозирования 140 мг один раз в 2 недели и на 55% – при режиме дозирования 420 мг один раз в месяц. В группе плацебо данный показатель опустился на 19% при введении плацебо 1 раз в 2 недели и на 17% при введении плацебо 1 раз в месяц [22].

Исследование FOURIER, дизайн которого предполагал достижение жесткой первичной комбинированной конечной точки MACE, было проведено с участием 27 564 пациентов с диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями (острый коронарный синдром, ишемический инсульт, хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей) [23]. В исследование включались пациенты с уровнем ХС ЛНП ≥ 70 мг/дл на фоне высокоинтенсивной терапии статинами. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу лечения эволокумабом (140 мг один раз в 2 недели или 420 мг один раз в месяц) или в группу плацебо. Это исследование продемонстрировало значимое преимущество эволокумаба над плацебо в достижении первичной конечной точки (совокупная смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации).

В исследовании RUTHERFORD-2 изучалась эффективность применения эволокумаба у пациентов с ГеСГХС. 329 пациентов с ГеСГХС и уровнем ХС ЛНП натошак ≥ 100 мг/дл были распределены в следующие группы: терапия эволокумабом (140 мг один раз в 2 недели или 420 мг один раз в месяц), применение плацебо (один раз в 2 недели или один раз в месяц). Использование эволокумаба через 12 недель снижало уровень ХС ЛНП на 56% при применении один раз в месяц и на 61% – при применении один раз в 2 недели. Ежемесячное введение плацебо увеличивало ХС ЛНП на 6%, при применении один раз в 2 недели снижало ХС ЛНП на 2% [24].

Исследование TESLA включало 50 пациентов с ГоСГХС с уровнем ХС ЛНП ≥ 130 . На 12-ю неделю наблюдения применение эволокумаба в дозе 420 мг один раз в месяц вело к снижению ХС ЛНП на 23%, в то время как в группе плацебо этот показатель увеличился на 8% [23].

Эволокумаб оказался эффективным в отношении динамики минимальной толщины фиброзной

крышки атеромы коронарных сосудов. В исследовании NCT03570697 при помощи оптической когерентной томографии и внутрисосудистой ультразвуковой визуализации у пациентов с острым коронарным синдромом без повышения ST было установлено, что эволокумаб демонстрировал лучшую динамику минимальной толщины фиброзной крышки, чем плацебо (42.7 vs 21.5 мкм; $P = 0.015$) [26].

Инклизиран – еще один препарат, инактивирующий PCSK-9. Инклизиран представляет собой двухцепочечную малую интерферирующую РНК, связанную с N-ацетилгалактозином. Последний взаимодействует с асиалогликопротеиновыми рецепторами на поверхности гепатоцитов, что обеспечивает направленный транспорт инклизирана внутрь гепатоцита [27]. Далее РНК компонент инклизирана в составе RISC (RNA-induced silencing complex – РНК-индуцированного комплекса глушения) связывается с матричной РНК PCSK-9, что предотвращает синтез PCSK-9 [28].

Очевидным преимуществом инклизирана над моноклональными анти-PCSK-9 антителами является возможность его применения только 2 раза в год [28]. Исследование фазы I (NCT02314442) продемонстрировало, что инклизиран в дозе 300 мг или более (при однократном или многократном применении) значительно снижал уровни PCSK9 и ХС ЛНП по крайней мере на 6 месяцев [29].

Двойное слепое плацебо, контролируемое исследование II фазы ORION-1, включало 501 пациента с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, эквивалентами риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, семейной ГХС и сахарным диабетом II типа [30]. При этом 73% пациентов получали терапию статинами и 31% получали эзетимиб. Снижение уровня ХС ЛНП в течение 1 года варьировало от 30 до 39% после однократного применения препарата ($p < 0,001$ между группами) и от 30 до 46% у тех, кто получал две дозы ($p < 0,001$ между группами). Наибольшее среднее снижение уровня ХС ЛНП за 1 год и наибольшая доля ответивших на 360-й день наблюдались у тех, кто получал две дозы инклизирана по 300 мг.

Исследования III фазы ORION-10 и ORION-11 – схожие по дизайну исследования, включавшие 1561 пациента из США (ORION-10) и 2991 пациентов из ЕС и Южной Африки (ORION-11) [31]. Все пациенты имели ГХС на фоне интенсивной терапии статинами либо непереносимость статинов. В исследовании ORION-11 также были включены пациенты с эквивалентами атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (сахарный диабет II типа, семейные ГХС, 10-летний риск сердечно-сосудистого заболевания $\geq 20\%$ по Фраммингемской шкале). Выявлено, что в исследовании ORION-10 инклизиран способствовал снижению ХС ЛНП на 52%, а в исследовании ORION-11 – на 50%.

Существенным недостатком инклизирана является отсутствие данных исследований с жесткой первичной комбинированной конечной точкой MACE. В настоящее время идет исследование VICTORIN-2 PREVENT, в котором примут участие 15 000 пациентов с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые будут получать инклизиран 300 мг либо плацебо и будут наблюдаться в течение 6 лет. В этом исследовании будут оцениваться влияние инклизирана не только на липидные показатели, но и на возникновение MACE (нефатального инфаркта миокарда, нефатального

тального инсульта, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, urgentной коронарной реваскуляризации), а также частота летальных исходов от всех причин. Предполагаемая дата завершения исследования – октябрь 2027 года [32].

Двухфазное исследование ORION-5 посвящено изучению влияния инклизирана на уровень ХС ЛНП у пациентов с ГоСГХС. 56 пациентов с ГоСГХС получали либо инклизиран по 300 мг подкожно, либо плацебо. Первая фаза, завершившаяся через 6 месяцев, не выявила преимуществ инклизирана перед плацебо в снижении ХС ЛНП. Вторая фаза должна завершиться через 18 месяцев [33].

По состоянию на 2023 год, инклизиран не входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Также препарат не включен в большинство релевантных кардиологических клинических рекомендаций. При достаточно существенной цене инклизирана пока сложно говорить о широком применении препарата в реальной клинической практике.

Заключение

Не так давно рынок гипохолестеринемических препаратов был монополизирован низкомолекулярными лекарственными препаратами, преимущественно статинами. Появление в последние годы нового класса высокотехнологичных ингибиторов PCSK-9 отражает фундаментальный прогресс в терапии ГХС. Появление в арсенале врача моноклональных антител к PCSK-9 и малой interfering RNA, блокирующей активность PCSK-9, существенным образом расширяет возможности в терапевтических подходах и в конечном итоге способствует предотвращению развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений, а также улучшению качества жизни пациентов с ГХС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H. 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: 2889–2934 DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.002
2. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. // Российский кардиологический журнал. 2023. Т. 28. № 5. С. 5471. [Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V. et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology.* 2023; 28 (5): 5471. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5471.
3. Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ) // Профилактическая медицина. 2016. Т. 19. № 1. С. 15–23. [Metel'skaya V.A., Shal'nova S.A., Deev A.D. et al. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). *Profilakticheskaya meditsina.* 2016;19(1):15–23. (In Russ.)] DOI: 10.17116/profmed201619115-23

4. Напалков Д.А. Безопасность статинов: что нужно знать практикующему врачу? // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014. Т. 10. № 2. С. 334–338 [Napalkov D.A. Safety of statins: what does a practitioner need to know? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014; 10 (2): 334–338. (In Russ.)]

5. Семенова А.В., Кукес В.Г. Современная фармакотерапия гиперлипидемий: взгляд клинического фармаколога // РМЖ. 2006. № 27. С. 1961. [Semenova A.V., Kukes V.G. Modern pharmacotherapy of hyperlipidemia: the view of a clinical pharmacologist. *RMZh.* 2006; 27: 196. (In Russ.)]

6. Maxwell K.N., Fisher E.A., Breslow J.L. Overexpression of PCSK9 accelerates the degradation of the LDLR in a post-endoplasmic reticulum compartment. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005; 102 (6): 2069–2074.

7. Sanofi Aventis and Regeneron Pharmaceuticals Inc. Praluent (alirocumab injection) manufacturer's prescribing information. 2015 July. Available at: <http://products.sanofi.us/praluent/praluent.pdf> (accessed 03.08.2016)

8. Stein E.A., Mellis S., Yancopoulos G.D. et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 1108–1118 DOI: 10.1056/NEJMoa1105803

9. 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 hypercholesterolemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 380: 29–36. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60771-5

10. Mc Kenney J.M., Koren M.J., Kereiakes D.J. et al. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/ REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59: 2344–2353. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.03.007

11. 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):2097–2107.

12. 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 hypercholesterolemia. *Eur. Heart. J.* 2015; 36: 2996–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv370

13. Blom D.J., Harada-Shiba M., Rubba P. et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Adults With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: The ODYSSEY HoFH Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020 Jul 14; 76 (2): 131–142. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.027

14. Ako J., Hibi K., Tsujita K. et al. Effect of Alirocumab on Coronary Atheroma Volume in Japanese Patients With Acute Coronary Syndrome – The ODYSSEY J-IVUS Trial. *Circ. J.* 2019 Sep 25;83(10):2025–2033. doi: 10.1253/circj.CJ-19-0412

15. Repatha (evolocumab) injection prescribing information. Amgen; 2015 Aug 27. [cited 2016 Aug 3]. Available from: http://pi.amgen.com/united_states/repatha/repatha_pi_hcp_english.pdf

16. Witt B.J., Brown R.D. Jr, Jacobsen S.J. et al. A community-based study of stroke incidence after myocardial infarction. *Ann. Intern. Med.* 2005; 143: 785–792

17. Stein E.A., Wasserman S.M., Dias C. et al. AMG-145. *Drugs Future.* 2013; 38: 451–459

18. Dias C.S., Shaywitz A.J., Wasserman S.M. et al. Effects of AMG 145 on low-density lipoprotein cholesterol levels: results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose phase 1 studies in healthy volunteers and hypercholesterolemic subjects on statins. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60: 1888–1898. doi: 10.1016/j.jacc.2012.08.986

19. Giugliano R.P., Desai N.R., Kohli P. et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. *Lancet*. 2012; 380: 2007–2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61770-X.
20. Sullivan D., Olsson A.G., Scott R., Kim J.B., Xue A., GebSKI V., Wasserman S.M., Stein E.A. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial. *JAMA*. 2012; 308: 2497–2506. DOI: 10.1001/jama.2012.25790.
21. Robinson J.G., Nedergaard B.S., Rogers W.J. 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: 1870–1882. DOI: 10.1001/jama.2014.4030.
22. 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: 2541–2548. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.019
23. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 (18): 1713–1722.
24. Raal F.J., Stein E.A., Dufour R. et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; 385: 331–340. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61399-4.
25. Raal F.J., Honarpour N., Blom D.J., Hovingh G.K., Xu F., Scott R., Wasserman S.M., Stein E.A. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; 385: 341–350. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61374-X.
26. Nicholls S.J., Kataoka Y., Nissen S.E. et al. Effect of Evolocumab on Coronary Plaque Phenotype and Burden in Statin-Treated Patients Following Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2022 Jul; 15 (7): 1308–1321. DOI: 10.1016/j.jcmg.2022.03.002.
27. Nair J.K., Willoughby J.L.S., Chan A. et al. Multivalent N-acetylgalactosamine-conjugated siRNA localizes in hepatocytes and elicits robust RNAi-mediated gene silencing. *J. Am. Chem. Soc.* 2014; 136 (49): 16958–61.
28. Khvorova A. Oligonucleotide Therapeutics – A New Class of Cholesterol-Lowering Drugs. *N. Engl. J. Med.* 2017 Jan 5; 376 (1): 4–7. DOI: 10.1056/NEJMpl614154.
29. Fitzgerald K., White S., Borodovsky A. et al. Highly Durable RNAi Therapeutic Inhibitor of PCSK9. *N. Engl. J. Med.* 2017 Jan. 5; 376 (1): 41–51. DOI: 10.1056/NEJMoa1609243.
30. Ray K.K., Stoekenbroek R.M., Kallend D. et al. Effect of 1 or 2 Doses of Inclisiran on Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels: One-Year Follow-up of the ORION-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2019; 4: 1067–1075.
31. Ray K.K., Wright R.S., Kallend D., Koenig W., Leiter L.A., Raal F.J. et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *New England Journal of Medicine*. 2020; 382 (16): 1507–19. DOI: 10.1056/NEJMoa1912387
32. Study of Inclisiran to Prevent Cardiovascular (CV) Events in Participants With Established Cardiovascular Disease (VICTORION-2P). Available at: URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05030428?term=NCT05030428&rank=1> (accessed 18.12.2023)
33. A Study of Inclisiran in Participants with Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH) (ORION-5). Available at: URL: www.clinicaltrials.gov/study/NCT03851705?tab=results

УДК: 616.345-009.11

DOI 10.24412/2220-7880-2024-1-82-86

БОЛЕЗНЬ ГИРШПРУНГА С ПРОТЯЖЕННЫМ АГАНГЛИОНАРНЫМ СЕГМЕНТОМ: ТОТАЛЬНЫЙ АГАНГЛИОЗ ТОЛСТОЙ КИШКИ (ТСА) (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

^{1,2}Степанова Н.М.

¹ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1), e-mail: dm.stepanova@mail.ru

²ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница» (Россия, 664009, г. Иркутск, ул. Советская, д. 57)

Обзор посвящен протяженной форме болезни Гиршпрунга, тотальному аганглиозу толстой кишки как наиболее тяжелому варианту заболевания. Интерес обоснован редкой частотой патологии, сложностью диагностики и до настоящего времени нерешенными однозначно вопросами хирургического лечения. Представлены основные эпидемиологические данные, версии этиопатогенеза, основные диагностические приемы. Отдельное внимание уделено вариантам оперативной коррекции: от тотальной проктоколэктомии с формированием илеоанального анастомоза, операции Дюамеля, до использования резервуарных технологий. Обсуждены вопросы этапности коррекции заболевания: одномоментное низведение или с использованием предварительного стомирования пациента. Несмотря на долгосрочную выживаемость до настоящего времени остаются неудовлетворительными исходы хирургического лечения, а функциональные результаты значительно различаются, что актуализирует вопросы реабилитации и реабилитации детей, оптимизации их социального статуса в последующем.

Ключевые слова: болезнь Гиршпрунга, тотальная форма болезни Гиршпрунга, тотальный аганглиоз толстой кишки, аганглиоз.