

Эффективность и безопасность применения ингибиторов PCSK9 у детей с семейной гиперхолестеринемией

Р. А. Хачатурян, Л. Д. Хидирова, А. Е. Каравозова

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

РЕЗЮМЕ

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – моногенное заболевание с преимущественно аутосомно-доминантным типом наследования, сопровождающееся значительным повышением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности в крови и, как следствие, преждевременным развитием и прогрессирующим течением атеросклероза, как правило, в молодом возрасте. Одной из частых причин заболевания является мутация в гене PCSK9. Пропротейн конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) – основное звено в регуляции обмена липидов крови за счет непосредственного участия в деградации рецепторов ЛПНП. В настоящее время в качестве ингибиторов PCSK9 у детей старше 12 лет в РФ применяется только эволокумаб, который доказал безопасность и устойчивое снижение уровня холестерина ЛПНП у педиатрических пациентов с ГСГ. Другой представитель данной фармакологической группы – алирокумаб, в настоящее время показан только лицам старше 18 лет в связи с отсутствием доказательной базы у детей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ингибиторы PCSK9, семейная гиперхолестеринемия, педиатрия, детский возраст, алирокумаб, эволокумаб.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effectiveness and safety of PCSK9 inhibitors in children with family hypercholesterolemia

R. A. Khachatryan, L. D. Khidirova, A. E. Karavozova

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

SUMMARY

Familial hypercholesterolemia (FH) is a monogenic disease with a predominantly autosomal dominant type of inheritance, accompanied by a significant increase in the level of low-density lipoprotein cholesterol in the blood, and as a result, premature development and progressive course of atherosclerosis, usually at a young age. One of the common causes of the disease is a mutation in the PCSK9 gene. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) is the main link in the regulation of blood lipid metabolism due to its direct participation in the degradation of LDL receptors. Currently, only evolocumab is used as PCSK9 inhibitors in children over 12 years of age in the Russian Federation, which has proven the safety and steady reduction of LDL cholesterol in pediatric patients with FH. Another representative of this pharmacological group is alirocumab, which is currently indicated only for people over the age of 18, due to the lack of evidence in children.

KEYWORDS: PCSK9 inhibitors, familial hypercholesterolemia, pediatrics, childhood, alirocumab, evolocumab.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Семейная гиперхолестеринемия – наследственное (преимущественно аутосомно-доминантное) заболевание, характеризующееся аномально повышенным уровнем ЛПНП в сыворотке крови с рождения, что со временем приводит к раннему развитию атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний в молодом возрасте [1]. Согласно метаанализу, посвященному оценке распространенности гетерозиготной СГХС, включающему данные за период от января 1990 до января 2017 г., частота встречаемости этой патологии в мире составляет 1 на 250 человек [2]. Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия относится к очень редкому классу опасных для жизни заболеваний с оценочной распространенностью 1 на 160 000–300 000 человек в европейских популяциях [3]. Согласно действующим клиническим рекомендациям по семейной гиперхолестеринемии, препаратами первой линии для лечения у детей считаются статины [4], которые в долгосрочном

исследовании Луиринк и соавт. [5] продемонстрировали замедление прогрессирования комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий и снизило риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, начавших терапию до достижения совершеннолетия, во взрослом возрасте. Однако отмечается, что у большого числа пациентов с СГ на моно- или комбинированной терапии не достигаются целевые значения ЛПНП, что не позволяет снизить риски возникновения ранних сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Пропротейновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9, или PCSK9, – фермент-гидролаза, открытый канадским ученым Seidah N.G. в 2003 г. В основном фермент синтезируют клетки печени, откуда он попадает в системный кровоток, но также имеются данные и о его внепеченочном происхождении – клетки кишечника, поджелудочной железы, жировой ткани, мозга и почек [7]. Однако системное значение PCSK9, синтезированной вне гепатоцитов, на данный момент

не установлено [8]. В то время как печеночная PCSK9 имеет одну из важнейших функций в регуляции липидного обмена, данная гидролаза связывается с рецепторами липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и направляет их в лизосомы для дальнейшей деградации [9]. В норме ЛПНП связываются с одноименным рецептором гепатоцита и проникают внутрь клетки посредством эндоцитоза. Таким образом снижается уровень ЛПНП плазмы крови. В присутствии PCSK9 количество рецепторов печеночных клеток к ЛПНП снижается, чем и обусловлен сниженный клиренс ЛПНП из плазмы крови, что, в свою очередь, ведет к повышенному содержанию ЛПНП в крови [7]. Открытие данного фермента и понимание его роли послужило началом поиска путей терапевтического воздействия на данный механизм формирования гиперлипидемии. И действительно, исследования показали, что уровень PCSK9 плазмы крови был достоверно выше в группе больных семейной гиперхолестеринемией (СГ) [10]. Создание моноклональных антител к данному ферменту – ингибиторов PCSK9 стало настоящим революцией в лечении трудно поддающихся терапии статинами СГ для пациентов, которые не могут достичь целей холестерина липопротеинов низкой плотности [11, 12]. Считается, что моноклональные антитела, нацеленные на PCSK9, обладают отличной долгосрочной стойкостью и безопасностью как при гетерозиготных, так и при гомозиготных формах СГ [13]. В крупных исследованиях было показано, что применение препаратов данной группы способно снижать уровень ЛПНП до 60% от исходного уровня. При этом препарат может применяться как в качестве монотерапии, так и в качестве дополнения к базовой терапии статинами [14]. Ингибитор PCSK9 эволокумаб стал первым зарегистрированным препаратом этой группы в мире и в России [15]. Однако если у взрослых алирокумаб и эволокумаб применяются уже почти десятилетие и накоплены большие базы данных об их эффективности и безопасности, то в когорте детей относительно крупные исследования были завершены лишь в 2020–2022 гг. В Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению СГ ингибиторы PCSK9 вошли уже в 2016 г. в качестве дополнительной терапии при недостаточной эффективности статинов [16]. То же указание присутствует в Клинических рекомендациях 2019 года: у пациентов 12 лет и старше в случае недостижения целевого уровня ЛПНП к комплексной терапии стоит добавить эволокумаб [4]. В настоящее время в качестве ингибиторов PCSK9 у детей старше 12 лет в РФ разрешен только эволокумаб. В США данный препарат разрешен к применению с 2021 г. у детей старше 10 лет. Другой препарат данной группы, алирокумаб, также активно изучается на предмет его эффективности и безопасности в детской популяции, однако его применение разрешено лишь у пациентов старше 18 лет из-за отсутствия результатов крупных многоцентровых исследований. В данной работе представлены все законченные на настоящий момент исследования по применению ингибиторов PCSK9 среди детей. И хотя благодаря

этим исследованиям стало возможным использование эволокумаба в детской популяции, для дальнейшего эффективного и контролируемого его применения, а также применения алирокумаба следует инициировать объемные когортные исследования по изучению фармакокинетических и фармакодинамических особенностей данных препаратов у детей, особенно в группе младше 12 лет.

«HAUSER-RCT»

В октябре 2020 г. были опубликованы результаты одного из самых крупных на данный момент многоцентровых исследований по вопросам безопасности и эффективности ингибиторов PCSK9 в детской популяции – «HAUSER-RCT» [17]. Raul D. Santos и соавт. в течение 24 нед. проводили рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование среди пациентов от 10 до 17 лет, страдающих гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (ГеСГ), общим количеством 157 человек, которые получали стабильное гиполипидемическое лечение в течение как минимум 4 недель до скрининга и у которых уровень ЛПНП составлял 3,4 ммоль/л или выше, а уровень триглицеридов – 4,5 ммоль/л или менее. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения ежемесячных подкожных инъекций эволокумаба (420 мг) или плацебо. Первичной конечной точкой было процентное изменение уровня холестерина ЛПНП по сравнению с исходным уровнем к 24-й неделе, ключевыми вторичными конечными точками были среднее процентное изменение уровня холестерина ЛПНП от исходного уровня к 24-й неделе и абсолютное изменение уровня холестерина ЛПНП от исходного уровня к 24-й неделе (табл. 1). На 24-й неделе среднее процентное изменение уровня холестерина ЛПНП по сравнению с исходным уровнем составило -44,5% в группе эволокумаба и -6,2% в группе плацебо при разнице -38,3 процентных пункта ($p < 0,001$). Абсолютное изменение уровня холестерина ЛПНП составило -77,5 мг на децилитр (-2,0 ммоль на литр) в группе эволокумаба и -9,0 мг на децилитр (-0,2 ммоль на литр) в группе плацебо, при разнице -68,6 мг на децилитр (-1,8 ммоль на литр) ($p < 0,001$). Результаты по всем липидным показателям были значительно лучше при приеме эволокумаба, чем при приеме плацебо. Частота нежелательных явлений, возникших в период лечения, была одинаковой в группах эволокумаба и плацебо. Таким образом, в исследовании было показано, что эволокумаб достоверно снижает уровень ЛПНП у педиатрических пациентов с ГеСГ.

«HAUSER-RCT» также включало в себя изучение когнитивной функции на фоне приема эволокумаба [18]. Были измерены четыре области когнитивных функций: психомоторная функция, внимание, визуальное обучение и исполнительные функции. Выбраны именно эти показатели, так как их нормальные траектории развития хорошо изучены, они часто нарушаются при поражении нервной системы, а их измерение ранее использовалось для вынесения решений о когнитивной безопасности препаратов у детей. Для изучения данных функций использовались тесты из базы «Cogstate computerized test

Конечная точка	Эволюкумаб (n=104)	Плацебо (n=53)	Разница (95% ДИ)	p
Процентное изменение уровня холестерина ЛПНП от исходного уровня до 24-й недели (95% ДИ)	-44,5 (от -48,8 до -40,3)	-6,2 (от -12,3 до -0,2)	-38,3 (от -45,5 до -31,1)	<0,001
Процентное изменение уровня холестерина ЛПНП от исходного уровня к 22-й и 24-й неделям (95% ДИ)	-48,0 (от -51,7 до -44,2)	-5,9 (от -11,1 до -0,6)	-42,1 (от -48,3 до -35,8)	<0,001
Абсолютное изменение уровня холестерина ЛПНП от исходного уровня до 24-й недели (95% ДИ) – мг/дл	-77,5 (от -86,1 до -68,9)	-9,0 (от -21,1 до 3,2)	-68,6 (от -83,1 до -54,0)	<0,001
Процентное изменение уровня холестерина не-ЛПНП от исходного уровня до 24-й недели (95% ДИ)	-41,2 (от -45,2 до -37,2)	-6,1 (от -11,8 до -0,5)	-35,0 (от -41,8 до -28,3)	<0,001
Процентное изменение аполипопротеина В от исходного уровня до 24-й недели (95% ДИ)	-34,9 (от -38,6 до -31,1)	-2,4 (от -7,7 до 3,0)	-32,5 (от -38,8 до -26,1)	<0,001
Процентное изменение соотношения общего холестерина к холестерину ЛПВП от исходного уровня до 24-й недели (95% ДИ)	-35,0 (от -38,6 до -31,4)	-4,7 (от -9,8 до 0,5)	-30,3 (от -36,4 до -24,2)	<0,001
Процентное изменение соотношения аполипопротеина В к аполипопротеину А1 от исходного уровня до 24-й недели (95% ДИ)	-37,0 (от -40,9 до -33,2)	-0,6 (от -6,2 до 4,9)	-36,4 (от -43,0 до -29,8)	
Процентное изменение липопротеина (а) от исходного уровня до 24-й недели (95% ДИ)	-7,4 (от -20,1 до 5,3)	1,7 (от -17,0 до 20,5)		
Процентное изменение липопротеина (а) по сравнению с исходным уровнем к 22-й и 24-й неделям (95% ДИ)	-10,3 (от -18,7 до -1,9)	1,6 (от -10,4 до 13,7)		

Примечание. ДИ – доверительный интервал, первичные и вторичные конечные точки в исследовании «HAUSER-RCT». (Адаптировано Raul D. Santos, Andrea Ruzza, G. Kees Hovingh et al., 2020.)

battery». Исполнительные функции оценивались с помощью теста обучения лабиринту Гротона. Визуальное обучение оценивалось с помощью теста «One Card Learning», основанного на запоминании с разделением образов. Зрительное внимание и психомоторную реакцию оценивали с помощью тестов «Identification» и «Detection» соответственно. В каждом тесте использовался один показатель производительности. В тесте на обучение лабиринту Гротона это было количество ошибок, допущенных при поиске пути выхода из лабиринта. Для теста «One Card Learning» это была доля правильных ответов, а для тестов «Identification» и «Detection» – это среднее время, затраченное на решение задания. Конечные точки включали изменение результатов тестов к 24-й неделе исследования по сравнению с исходными результатами. По всем тестам аномальное и клинически значимое снижение когнитивных функций наблюдалось с меньшей частотой в группе эволюкумаба. По окончании исследования полученные данные свидетельствовали о том, что у педиатрических пациентов с ГеСГ лечение эволюкумабом не приводит к ухудшению когнитивных функций. Кроме того, анализ данных как на групповом, так и на индивидуальном уровне не позволил предположить, что какая-либо подгруппа детей или подростков будет более уязвима к негативным когнитивным эффектам при применении эволюкумаба.

Однако наряду с выявленными явным положительным эффектом в улучшении липидного профиля и краткосрочной безопасностью препарата авторы «HAUSER-RCT» отметили, что короткая продолжительность исследования не позволила оценить влияние эволюкумаба на формирование отсроченных нежелательных явлений, а также рост и развитие пациентов. В связи с этим стала очевидной необходимость расширения исследования для изучения

долгосрочной безопасности и эффективности эволюкумаба. Этой цели послужило 80-недельное одностороннее открытое расширение «HAUSER-RCT» – «HAUSER-OLE» [19]. В исследовании могли участвовать пациенты в возрасте 10–17 лет с ГеСГ, завершившие 24-недельное ежемесячное лечение подкожным введением плацебо или 420 мг эволюкумаба в исследовании «HAUSER-RCT» без каких-либо серьезных нежелательных явлений, возникших во время лечения, – всего 150 человек. Все пациенты получали открытое подкожное введение эволюкумаба в дозе 420 мг ежемесячно на фоне статинов с эзетимибом или без него в течение 80 дополнительных недель. Первичной конечной точкой были нежелательные явления, возникшие во время лечения. Эффективность оценивали по изменению уровня липидов от исходного уровня «HAUSER-RCT» до конца «HAUSER-OLE» (104 недели). 146 (97%) из 150 пациентов завершили открытое продление курса лечения. Частота нежелательных явлений, возникших во время лечения, в исследовании «HAUSER-OLE» составила 70% (105 из 150). В целом наиболее частыми нежелательными явлениями, возникшими во время лечения, были назофарингит (22 [15%] из 150), головная боль (14 [9%]) и гриппоподобные заболевания (13 [9%]). Серьезные нежелательные явления, возникшие во время лечения, произошли у четырех (3%) из 150 пациентов (перфоративный аппендицит и перитонит, перелом запястья, нервная анорексия и головная боль). Ни одно из них не было расценено как связанное с эволюкумабом. На 80-й неделе среднее процентное изменение уровня холестерина ЛПНП по сравнению с исходным уровнем составило -35,3% (SD 28,0). Таким образом, после 80 недель лечения эволюкумаб был безопасен, хорошо переносился и приводил к устойчивому снижению уровня холестерина ЛПНП у педиатрических пациентов с ГеСГ.

Вместе с этим на группе пациентов из исследований «HAUSER-RCT» и «HAUSER-OLE» было показано, что лечение эволокумабом уменьшает толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий у пациентов с ГеСГ в возрасте 10–17 лет [20]. ТКИМ измеряли с помощью ультразвукового сканирования в В-режиме исходно, на 24-й, на 48-й и на 80-й неделях исследования. ТКИМ измеряли в переднем, латеральном и заднем углах визуализации правой и левой общей сонной артерии. Кроме того, для расчета суммарного балла усреднялись самые большие измерения (передние, боковые или задние) левой и правой сонных артерий пациента. Средний исходный суммарный балл ТКИМ составил 0,568 мм для 46 пациентов, принимавших плацебо, и 0,586 мм (SD=0,06) для 82 пациентов, получавших эволокумаб. В ходе исследования у 37 пациентов, принимавших плацебо, среднее увеличение составило 0,006 мм (SD=0,05) от исходного уровня до 24-й недели; напротив, у 76 пациентов, принимавших эволокумаб, среднее уменьшение составило 0,003 мм. Хотя эта разница в группах лечения не была статистически значимой ($p=0,403$), картина увеличения ТКИМ для плацебо и снижения ТКИМ для эволокумаба была одинаковой для разных участков артерии. Во время «HAUSER-OLE» у пациентов, первоначально получавших плацебо, средний суммарный балл ТКИМ снизился на 0,019 мм от исходного уровня до 80-й недели ($p=0,007$).

Таким образом, в 24-недельном исследовании «HAUSER-RCT» было доказано, что эволокумаб достоверно снижает уровень холестерина ЛПНП у педиатрических пациентов с ГеСГ, а также не приводит к деградации познавательных функций. Расширение продолжительности наблюдения в «HAUSER-OLE» до 104 недель, проведенное с целью изучения долгосрочной безопасности и эффективности препарата, подтвердило устойчивое снижение ЛПНП у детей, принимающих эволокумаб, и выявило спектр наиболее часто встречающихся нежелательных явлений, возникших во время лечения (назофарингит, головная боль и гриппоподобные заболевания), при этом связи приема лекарственного средства с серьезными нежелательными явлениями выявлено не было, что доказало безопасность и хорошую переносимость эволокумаба.

«ODYSSEY KIDS»

Еще одним исследованием, опубликованным в 2020 г., стало «ODYSSEY KIDS». В нем оценивались эффективность в зависимости от дозы и безопасность алирокумаба у пациентов 8–17 лет, страдающих ГеСГ [21]. Всего в исследовании приняли участие 42 человека с массой тела (МТ) ≥ 25 кг и уровнем холестерина ЛПНП ≥ 130 мг/дл, несмотря на оптимальную терапию статинами/другими липидмодифицирующими препаратами (95 % принимали статины). Пациенты были разделены на 4 когорты в зависимости от дозы и кратности введения препарата: когорта № 1: 30 мг (<50 кг) или 50 мг (≥ 50 кг) каждые 2 недели, когорта № 2: 40 мг (<50 кг) или 75 мг (≥ 50 кг) 2 недели, когорта № 3: 75 мг (<50 кг) или 150 мг (≥ 50 кг) каждые 4 недели, когорта № 4: 150 мг (<50 кг) или 300 мг (≥ 50 кг) каждые 4 недели. Во всех когортах у пациентов

исходно наблюдался повышенный уровень ЛПНП, несмотря на то что большинство из них лечились статинами. По 10 пациентов вошли в когорты 1 и 2 и по 11 пациентов – в когорты 3 и 4. Первичной конечной точкой было процентное изменение ЛПНП от исходного уровня к 8-й неделе. Ключевые вторичные конечные точки включали абсолютное изменение уровня ЛПНП по сравнению с исходным уровнем к 8-й и 12-й неделям (для когорты 4), долю пациентов, достигших уровня ЛПНП <130 и ЛПНП <110 мг/дл на 8-й неделе, процентное изменение уровня ЛПНП по сравнению с исходным уровнем к 12-й неделе для когорты 4, а также процентные и абсолютные изменения от исходного уровня к 8-й неделе аполипопротеина В, ЛПВП, не-ЛПВП, липопротеина (а) и триглицеридов. Результаты конечных точек представлены в *табл. 2*. Алирокумаб продемонстрировал самое высокое снижение уровня ЛПНП на -46 % (когорта 2) и -45 % (когорта 4) на 8-й неделе по сравнению с плацебо. В целом лечение алирокумабом переносилось хорошо, серьезных нежелательных явлений выявлено не было (*табл. 2*).

Таким образом, несмотря на положительные результаты исследования в виде снижения холестерина ЛПНП и хорошей переносимости, его следует считать ограниченным вследствие его короткой продолжительности, небольшого количества участников, отсутствия контрольной группы и отсутствия ослепления для изучения лечения. Для установления эффективности и безопасности алирокумаба в детской популяции требуются рандомизированные, контролируемые испытания с более длительным сроком лечения.

«TESLA Part B»

Исследование «TESLA Part B», которое не было нацелено исключительно на детскую популяцию, но тем не менее включало пациентов в возрасте от 12 лет, было опубликовано в октябре 2014 года; в работе изучалась эффективность эволокумаба в терапии гомозиготной семейной гиперхолестеринемии (ГоСГ) [22]. Это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование проводилось в 17 центрах в десяти странах Северной Америки, Европы, Ближнего Востока и Южной Африки. 50 подходящих пациентов (в возрасте ≥ 12 лет) с ГоСГ, получающих стабильную липидрегулирующую терапию в течение как минимум 4 недель и не получающих аферез липопротеинов, были рандомизированы с помощью компьютерной последовательности рандомизации в соотношении 2:1 для получения подкожно 420 мг эволокумаба или плацебо каждые 4 недели в течение 12 недель. Первичной конечной точкой было процентное изменение уровня ЛПНП по сравнению с исходным уровнем на 12-й неделе при ультрацентрифугировании. Результат сравнивали с плацебо. Из 50 подходящих пациентов, случайно распределенных в две группы лечения, 49 фактически получили исследуемый препарат и завершили исследование (16 в группе плацебо и 33 в группе эволокумаба). По сравнению с плацебо, эволокумаб значительно снижал уровень холестерина ЛПНП через 12 недель на 30,9 % (95 % ДИ от -43,9 до -18,0%; $p < 0,0001$). Нежелательные явления, возникшие во время лечения,

Таблица 2
Динамика липидного спектра

Динамика липидного спектра	Когорта 1	Когорта 2	Когорта 3	Когорта 4
Изменения уровня ЛПНП по сравнению с исходным уровнем, %	-21,2 (7,9)	-46,1 (8,3)	-7,8 (7,6)	-44,5 (7,6)
95% ДИ	от -37,4 до -5,1	от -62,8 до -29,4	от -23,2 до 7,7	от -60,0 до -29,1
Абсолютное изменение уровня ЛПНП по сравнению с исходным уровнем, мг/дл	-50,0 (12,3)	-75,2 (13,0)	-17,6 (11,7)	-77,9 (11,7)
95% ДИ	от -75,1 до -25,0	от -101,4 до -48,9	от -41,5 до -6,3	от -101,7 до -54,0
Доля пациентов, достигших уровня холестерина ЛПНП <130 мг/дл на 8-й неделе, %	60,0	88,8	27,3	72,7
Доля пациентов, достигших уровня холестерина ЛПНП <110 мг/дл на 8-й неделе, %	0,0	76,8	18,2	72,7
Изменение по сравнению с исходным уровнем других липидов, %				
Не-ЛПВП	-20,1 (7,5)	-42,2 (7,8)	-6,4 (7,2)	-42,0 (7,2)
95% ДИ	от -35,4 до -4,8	от -58,0 до -26,4	от -21,0 до 8,2	от -56,6 до -27,4
Аполипопротеин В	-21,2 (7,5)	-38,6 (7,9)	-7,3 (6,7)	-38,2 (6,7)
95% ДИ	от -36,5 до -5,9	от -54,7 до -22,5	от -21,0 до 6,4	от -51,9 до -24,5
Липопротеин (а)	-14,4 (10,9)	-14,5 (10,7)	-2,3 (7,5)	-3,5 (7,5)
95% ДИ	от -35,7 до 7,0	от -35,5 до 6,5	от -17,0 до 12,5	от -18,2 до 11,2
Триглицериды	-2,5 (12,4)	5,7 (16,4)	9,1 (11,8)	-20,7 (11,8)
95% ДИ	от -26,9 до 21,8	от -26,4 до 37,8	от -14,0 до 32,3	от -43,8 до 2,4
ЛПВП	13,8 (4,5)	12,3 (4,8)	9,1 (4,3)	3,7 (4,3)
95% ДИ	от 4,7 до 23,0	от 2,5 до 22,0	от 0,4 до 17,9	от -5,0 до 12,4

Примечание. ДИ – доверительный интервал, первичные и вторичные конечные точки в исследовании «ODYSSEY KIDS». (Адаптировано Daniels S., Caprio S., Chaudhari U. et al., 2020.)

были выявлены у 10 (63%) из 16 пациентов в группе плацебо и у 12 (36%) из 33 в группе эволюкумаба. В ходе исследования не наблюдалось серьезных клинических или лабораторных нежелательных явлений.

Другое исследование эффективности и безопасности алирокумаба у детей и подростков с ГоСГ было проведено Эриком Брукертом с соавт. и опубликовано в ноябре 2022 г. [23]. В этом открытом одностороннем многонациональном исследовании пациенты (n=18, в возрасте 8–17 лет) получали алирокумаб в дозе 75 мг или 150 мг (при массе тела <50 кг/≥50 кг соответственно) каждые 2 недели в качестве дополнения к базовому лечению статинами. Первичной конечной точкой было процентное изменение уровня ЛПНП по сравнению с исходным уровнем на 12-й

неделе. Вторичные конечные точки включали: процентное изменение уровней ЛПНП от исходного уровня на 24-й и 48-й неделях; процентное изменение от исходного уровня к 12-й, 24-й и 48-й неделям других липидных параметров: аполипопротеина В, не-ЛПВП, общего холестерина, липопротеина (а), триглицеридов, ЛПВП, аполипопротеина А-1. Также оценивались безопасность и переносимость алирокумаба в течение 48 недель лечения, включая частоту возникновения нежелательных явлений, возникших во время лечения. По результатам исследования, каждые 2 недели уровень ЛПНП снижался в среднем на 11,4, 4,1, 13,2 и 0,4% на 4-й, 12-й, 24-й и 48-й неделе соответственно по сравнению с исходным уровнем. Изменение других липидных параметров представлено в таблице 3. Профиль безопасности в исследовании соответствовал известному профилю алирокумаба у взрослых.

Таким образом, исследование Эрика Брукерта с соавторами подтверждает данные об эффективности и безопасности применения алирокумаба у детей и подростков с ГоСГ, полученные в ходе исследования «ODYSSEY KIDS».

«TAUSSIG»

В исследование «TAUSSIG», завершившееся в 2018 г., также были включены пациенты младше 18 лет [24]. Целью была оценка эффективности и безопасности длительного применения эволюкумаба у пациентов, страдающих ГоСГ, получающих липидный аферез. Критерии отбора «TAUSSIG» включали возраст 12–80 лет, клинический или генетический диагноз тяжелой ГоСГ и стабильную

Таблица 3
Динамика липидного спектра

Липидный параметр	Неделя 12	Неделя 24	Неделя 48
Аполипопротеин В, %	-4,2 (6,8)	-11,8 (6,1)	0,9 (10,4)
Не-ЛПВП, %	-3,9 (8,3)	-9,2 (7,3)	5,7 (13,1)
Общий холестерин, %	-1,9 (7,2)	-6,3 (6,5)	5,5 (10,7)
Липопротеин (а), %	-7,4 (7,6)	-5,2 (8,1)	-6,4 (12,2)
Триглицериды натощак, %	2,8 (8,0)	5,2 (16,2)	10,0 (8,2)
ЛПВП, %	13,0 (5,9)	8,9 (4,4)	10,1 (5,5)
Аполипопротеин А-1, %	11,3 (6,9)	14,6 (6,0)	11,3 (5,8)

Примечание. Процентное изменение других параметров липидов по сравнению с исходным уровнем. (Адаптировано Raal F.J., Honarpour N., Blom D.J. et al., 2015.)

фоновую терапию в течение ≥ 4 недель. Пациенты, находящиеся на аферезе, получали как 420 мг эволокумаба, так и аферез раз в две недели. На момент анализа 24 и 13 пациентов прошли 12 и 24 недели исследования соответственно. Средний исходный уровень ЛПНП составлял 275 мг/дл. Среднее изменение уровня ЛПНП по сравнению с исходным уровнем составило -34 мг/дл (-17%) на 12-й неделе и -48 мг/дл (-20%) на 24-й неделе. Четыре пациента (17%) прекратили или уменьшили частоту афереза, при этом среднее изменение уровня ЛПНП по сравнению с исходным уровнем составило -73 (26) мг/дл (-49%) на момент корректировки. У 3 пациентов (13%) с отрицательными мутациями рецептора ЛПНП в обоих аллелях не было заметных изменений уровня ЛПНП. Шестнадцать пациентов сообщили о 85 нежелательных явлениях; 84 из них относились к категории легкой степени, 1 – к умеренной степени и 1 – к категории серьезных. Наиболее частыми нежелательными явлениями были назофарингит и рвота ($n=4$).

Таким образом, авторами делается вывод, что ингибирование PCSK9 эволокумабом может рассматриваться как дополнительный терапевтический вариант для пациентов, получающих липидный аферез.

«RAMAN»

Исследование «RAMAN», оконченное в 2021 г., проводилось среди исключительно индийской популяции и было нацелено на изучение безопасности и переносимости эволокумаба у пациентов с ГоСГ в Индии [25]. Пациенты в возрасте от ≥ 12 до ≤ 80 лет, получающие стабильную гиполипидемическую терапию с уровнем ЛПНП натошак $>3,4$ ммоль/л, получали эволокумаб в дозе 420 мг подкожно ежемесячно (каждые 2 недели, если пациент находился на аферезе). Первичной конечной точкой была частота возникновения у пациентов нежелательных явлений, возникших во время лечения. Вторичные конечные точки включали процентные изменения уровня ЛПНП и других липидных показателей на 12-й неделе. Из 30 включенных в исследование пациентов 13 были в возрасте <18 лет. Среднее стандартное отклонение исходных уровней ЛПНП, аполипопротеина В и липопротеина (а) составляло $12,3 \pm 3,5$ ммоль/л, $2,8 \pm 0,7$ г/л и $201,3 \pm 177,6$ нмоль/л соответственно. Десять пациентов (33%) сообщили о нежелательных явлениях, возникших во время лечения, причем 2 (7%) из них имели серьезные нежелательные явления, и ни одно из них не привело к прекращению лечения. Во время лечения эволокумабом не было зарегистрировано ни одного случая смерти. На 12-й неделе средние процентные изменения по сравнению с исходным уровнем холестерина ЛПНП, аполипопротеина В и липопротеина (а) составили -6,4, -6,0 и -0,2% соответственно.

Таким образом, исследование подтверждает безопасность и хорошую переносимость эволокумаба пациентами с ГоСГ в Индии, но при этом было отмечено меньшее снижение уровня ЛПНП и других липидов, чем наблюдалось в предыдущих исследованиях с ГоСГ в различных популяциях.

Заключение

Семейная гиперхолестеринемия – генетически обусловленное нарушение липидного обмена, приводящее к раннему развитию сердечно-сосудистых катастроф. Существует необходимость выявления и лечения заболевания в раннем возрасте для снижения риска преждевременной смерти. Одной из частых причин заболевания является мутация в гене PCSK9. Пропротейн конвертаза субтилизин/кексин типа 9 – основное звено в регуляции обмена липидов крови за счет непосредственного участия в деградации рецепторов ЛПНП. В настоящее время в качестве ингибиторов PCSK9 у детей старше 12 лет в РФ применяется только эволокумаб, который доказал безопасность и устойчивое снижение уровня холестерина ЛПНП у педиатрических пациентов с ГоСГ. Другой представитель данной фармакологической группы – алирокумаб – в настоящее время показан только лицам старше 18 лет в связи с отсутствием доказательной базы в педиатрической популяции.

Описанные в данном обзоре исследования ингибиторов PCSK9, применяемых у пациентов детского и подросткового возрастов как с гетерозиготной, так и с гомозиготной формами СГ, доказывают значимое снижение ЛПНП и отсутствие серьезных нежелательных явлений. Однако долгосрочные безопасность и эффективность ингибиторов PCSK9 при лечении семейной гиперхолестеринемии у педиатрических пациентов требует дальнейшего изучения и инициации объемных и продолжительных клинических исследований, в том числе для расширения возможности назначения алирокумаба в подростковом возрасте.

Список литературы / References

1. Defesche J. C., Gidding S. S., Harada-Shiba M. et al. Familial hypercholesterolemia. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2017 Dec 7; 3: 17093. DOI: 10.1038/nrdp.2017.93. PMID: 29219151.
2. Akiyama L. E., Genest J., Shan S. D. et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017; 7 (9): e016461.
3. Wiegman A., Gidding S. S., Watts G. F. et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *European heart journal*. 2015; 36 (36): 2425–2437. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv157>
4. Ежов М. В. и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии // Атеросклероз. 2019; 15(1): 58–98. Yezhov M. V. et al. Clinical recommendations for familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2019; 15(1): 58–98. (In Russ.)
5. Luijck I. K., Wiegman A., Kusters D. M. et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. *The New England Journal of medicine*. 2019; 381(16): 1547–1556. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816454>
6. Maliachova O., Stabouli S. Familial Hypercholesterolemia in Children and Adolescents: Diagnosis and Treatment. *Current pharmaceutical design*. 2018; 24 (31): 3672–3677. <https://doi.org/10.2174/1381612824666181010145807>
7. Маляревская О. В. и др. Ингибиторы PCSK9: роль в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости // Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2022; 3 (2): 32–40. Malyarevskaya O. V. et al. PCSK9 inhibitors: their role in reducing cardiovascular morbidity. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022; 3 (2): 32–40. (In Russ.)
8. Чаулин А. М., Дупляков Д. В. О роли PCSK9 в развитии атеросклероза: молекулярные аспекты // Молекулярная медицина. 2021; 19 (2): 8–15. Chaulin A. M., Duplyakov D. V. On the role of PCSK9 in the development of atherosclerosis: molecular aspects. *Molecular medicine*. 2021; 19 (2): 8–15. (In Russ.)
9. Аверкова А. О. PCSK9: регуляция биологической активности и связь с обменом жиров и углеводов // Клиническая практика. 2017; 3 (31): 70–75. Averkova A. O. PCSK9: regulation of biological activity and the relationship with fat and carbohydrate metabolism. *Clinical practice*. 2017; 3 (31): 70–75. (In Russ.)
10. Мешков А. Н. и др. Уровень PCSK9 в семьях пациентов с семейной гиперхолестеринемией // Атеросклероз и дислипидемии. 2012; 1: 12–15. Meshkov A. N. et al. PCSK9 levels in families of patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2012; 1: 12–15. (In Russ.)
11. Santos R. D., Stein E. A., Hovingh G. K. et al. Long-Term Evolocumab in Patients With Familial Hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020; 75 (6): 565–574. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.020>

12. Momtazi-Borojeni A.A., Pirro M., Xu S., Sahebkar A. PCSK9 Inhibition-Based Therapeutic Approaches: An Immunotherapy Perspective. *Current medicinal chemistry* 2020; 29 (6): 980–999. <https://doi.org/10.2174/0929867328666211027125245>
13. Lan N.S.R., Bajaj A., Watts G.F., Cuchel M. Recent advances in the management and implementation of care for familial hypercholesterolaemia. *Pharmacological research*, 2023; 194: 106857. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106857>
14. Смолина М.О. и др. PCSK9: новые победы и горизонты // *Атеросклероз*. 2018; 14 (3): 70–77.
Smolina M.O. et al. PCSK9: New Victory and Horizons. *Atherosclerosis*. 2018; 14 (3): 70–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.15372/ATER2018031115>.
15. Коновалов Г.А., Бажан С.С. Эволокумаб: инновационные возможности снижения холестерина липопротеидов низкой плотности, липопротеида (а) и управления сердечно-сосудистым риском // *Кардиология: Новости. Мнения. Обучение*. 2017; 2 (13): 45–56.
Konovalov G.A., Bazhan S.S. Evolocumab: innovative possibilities for reducing low-density lipoprotein cholesterol, lipoprotein (a) and cardiovascular risk management. *Cardiology: News. Opinions. Training*, 2017; 2 (13): 45–56. (In Russ.) DOI: 10.24411/2309-1908-2017-00025
16. Ежов М.В. и др. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии // *Атеросклероз и дислипидемии*. 2016; 4.: 21–29.
Yezhov M.V. et al. Russian recommendations for the diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2016; 4.: 21–29. (In Russ.)
17. Santos R.D. et al. Evolocumab in pediatric heterozygous familial hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine*. 2020; 383 (14): 1317–1327.
18. Gaudet D. et al. Cognitive function with evolocumab in pediatric heterozygous familial hypercholesterolemia. *Journal of clinical lipidology*. 2022; 16 (5): 676–684.
19. Santos R.D. et al. Paediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia treated with evolocumab for 80 weeks (HAUSER-OLE): a single-arm, multicentre, open-label extension of HAUSER-RCT. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2022; 10 (10): 732–740.
20. Wiegman A. et al. Evolocumab treatment reduces carotid intima-media thickness in paediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *European Heart Journal*. 2022; 43 (2): 544. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac544.2375>
21. Daniels S. et al. Corrigendum to PCSK9 inhibition with alirocumab in pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: The ODYSSEY KIDS Journal of clinical lipidology. 2020; 14 (5): 741–741.
22. Raal F.J. et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2015; 385 (9965): 341–350.
23. Bruckert E. et al. Efficacy and safety of alirocumab in children and adolescents with homozygous familial hypercholesterolemia: phase 3, multinational open-label study. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2022; 42 (12): 1447–1457.
24. Bruckert E. et al. Trial assessing long-term use of PCSK9 inhibition in patients with genetic LDL disorders (TAUSSIG): Efficacy and safety in patients with homozygous familial hypercholesterolemia receiving lipid apheresis. *Circulation*. 2014; 130 (2): A17016-A17016. <https://trialbulletin.com/lib/entry/ct-01624142>
25. Bansal S. et al. Evolocumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia in India. *Journal of Clinical Lipidology*. 2021; 15 (6): 814–821. DOI: 10.1016/j.jacl.2021.10.003

Статья поступила / Received 20.12.23
Получена после рецензирования / Revised 11.01.24
Принята в печать / Accepted 12.01.24

Сведения об авторах

Хидирова Людмила Даудовна, д.м.н., проф. кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины.
E-mail: h_ludmila73@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1250-8798
Хачатурян Руслан Арсенович, студент 6-го курса педиатрического факультета. E-mail: dok955@mail.ru. ORCID: 0009-0002-1432-0550
Каравозова Анастасия Евгеньевна, студентка 6-го курса педиатрического факультета. E-mail: nastya_vae100@mail.ru. ORCID: 0009-0006-4496-0435

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Новосибирск, Россия

Автор для переписки: Хидирова Людмила Даудовна. E-mail: h_ludmila73@mail.ru

Для цитирования: Хачатурян Р.А., Хидирова Л.Д., Каравозова А.Е. Эффективность и безопасность применения ингибиторов PCSK9 у детей с семейной гиперхолестеринемией. *Медицинский алфавит*. 2024; (13): 74–80. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-13-74-80>

About authors

Khidirova Lyudmila D., DM Sci (habil.), professor of the Dept of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine.
E-mail: h_ludmila73@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1250-8798
Khachatryan Ruslan A., 6th year student of the pediatric faculty.
E-mail: dok955@mail.ru orcid.org: 0009-0002-1432-0550
Karavozova Anastasia E., 6th year student of the pediatric faculty.
E-mail: nastya_vae100@mail.ru. ORCID: 0009-0006-4496-0435

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Corresponding author: Khidirova Lyudmila D. E-mail: h_ludmila73@mail.ru

For citation: Khachatryan R.A., Khidirova L.D., Karavozova A.E. Effectiveness and safety of PCSK9 inhibitors in children with family hypercholesterolemia. *Medical alphabet*. 2024; (13): 74–80. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-13-74-80>

