

Амбулаторная практика назначения гиполипидемической терапии по данным исследования АРГО-3 (Анализ Распространенности Гиперхолестеринемии в амбулаторной практике)

Ежов М.В.^{1*}, Ахмеджанов Н.М.², Колмакова Т.Е.¹, Тюрина А.В.¹, Мартынов А.И.³

¹ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова, Москва, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

³ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Цель. Изучить по результатам анкетирования врачей первичного звена здравоохранения частоту назначений ими различных видов гиполипидемической терапии и их эффективность в амбулаторной клинической практике.

Материал и методы. Исследование выполнено в 2022 г. на базе учреждений практического здравоохранения в 75 субъектах Российской Федерации (РФ). Участниками исследования стали 1117 врачей, работающих в амбулаторно-поликлинических учреждениях, большинство имели стаж работы 10-20 лет и более. Врачи поликлиник (терапевты и кардиологи и др.) перед началом исследования получили инструкции, анкеты для заполнения, разработанные Национальным Обществом Атеросклероза. По результатам анкетирования изучалась частота назначений врачами первичного звена здравоохранения различных видов гиполипидемической терапии и их эффективность по частоте достижения целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП).

Результаты. Монотерапия статинами назначалась в 55,2% случаев, свободная комбинация розувастатина с эзетимибом – в 17,2%, фиксированная комбинация розувастатина с эзетимибом – в 23,2%, комбинированная терапия с ингибиторами PCSK9 – в 4,1% случаев. Целевые уровни ХС ЛНП <1,8 ммоль/л и <1,4 ммоль/л достигались при назначении монотерапии статинами соответственно в 42,6% и 28,2% случаев, свободной комбинации розувастатина с эзетимибом – в 61,7% и 39,5%, фиксированной комбинации розувастатина с эзетимибом – в 67,8% и 48,5%, комбинированной терапии с ингибиторами PCSK9 – в 96,8% и 92,8% случаев.

Заключение. Фиксированная комбинация розувастатина с эзетимибом более эффективна в достижении целевых уровней ХС ЛНП по сравнению с монотерапией статином и терапией свободной комбинацией статина с эзетимибом. Несмотря на то, что целевые значения ХС ЛНП при использовании комбинации с ингибиторами PCSK9 были достигнуты в 96,8% и 92,8% случаев, на амбулаторном этапе лечения в РФ они использовались достаточно редко.

Ключевые слова: атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, дислипидемия, врачи первичного звена здравоохранения, амбулаторная практика, статины, эзетимиб, ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кесксин типа 9 (PCSK9).



Для цитирования: Ежов М.В., Ахмеджанов Н.М., Колмакова Т.Е., Тюрина А.В., Мартынов А.И. Амбулаторная практика назначения гиполипидемической терапии по данным исследования АРГО-3 (Анализ Распространенности Гиперхолестеринемии в амбулаторной практике). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2023;19(2):143-150. DOI:10.20996/1819-6446-2023-04-04. EDN CCKWJF

Outpatient Practice of Lipid-Lowering Therapy Prescription (According to the ARGO-3 Study)

Ezhov M.V.^{1*}, Akhmedzhanov N.M.², Kolmakova T.E.¹, Tyurina A.V.¹, Martynov A.I.³

¹ E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

² National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

³ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Aim. To study the frequency of prescriptions of various types of lipid-lowering therapy and their effectiveness in outpatient clinical practice based on the results of a questionnaire of primary care physicians.

Material and methods. The study was performed in 2022 in 75 constituent entities of the Russian Federation with the participation of 1117 doctors working in outpatient clinics. Most of the doctors had work experience of 10-20 years or more. Doctors of polyclinics (therapists and cardiologists, etc.) before the start of the study received instructions, questionnaires for filling out, developed by the National Atherosclerosis Society. The frequency of prescriptions by primary care physicians of various types of lipid-lowering therapy and their effectiveness in terms of the frequency of achieving target levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) was studied based on the results of a questionnaire.

Results. Monotherapy with statins was prescribed in 55.2% of cases, free combination of rosuvastatin with ezetimibe – in 17.2%, single pill combination of rosuvastatin with ezetimibe – in 23.2%, combination therapy with PCSK9 inhibitors – in 4.1% of cases. Target levels of LDL-C <1.8 mmol/l and <1.4 mmol/l were achieved with statin monotherapy in 42.6% and 28.2% of cases, respectively, free combination of rosuvastatin with ezetimibe – in 61.7% and 39.5%, a fixed combination of rosuvastatin with ezetimibe – in 67.8% and 48.5%, combination therapy with PCSK9 inhibitors – in 96.8% and 92.8% of cases.

Conclusion. The single pill combination of rosuvastatin with ezetimibe is more effective in achieving target levels of LDL-C compared with statin monotherapy and therapy with free combination of statin with ezetimibe. Despite the fact that the target values of LDL-C when prescribing a combination with PCSK9 inhibitors were achieved in 96.8% and 92.8% of cases, they were used quite rarely at the outpatient stage of treatment in the Russian Federation.

Keywords: atherosclerotic cardiovascular disease, dyslipidemia, primary care physicians, outpatient practice, statins, ezetimibe, proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors.

For citation: Ezhov M.V., Akhmedzhanov N.M., Kolmakova T.E., Tyurina A.V., Martynov A.I. Outpatient Practice of Lipid-Lowering Therapy Prescription (According to the ARGO-3 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2023;19(2):143-150. DOI:10.20996/1819-6446-2023-04-04. EDN CKKWJF

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): marat_ezhov@mail.ru

Received/Поступила: 26.04.2023

Review received/Рецензия получена: 27.04.2023

Accepted/Принята в печать: 29.04.2023

Введение

Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ) остаются ведущей причиной смерти и инвалидизации во всем мире, уровень смертности от них значительно выше, чем от инфекционных и онкологических болезней. В Российской Федерации (РФ) доля АССЗ в структуре причин смерти составляет примерно 46% [1]. Согласно данным Росстата, в 2020 г. сердечно-сосудистая смертность составила 640,8 случая на 100 тыс. населения при первичной регистрации 4,313 млн. пациентов с болезнями системы кровообращения [2]. Несмотря на тенденцию к снижению летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в России за последние 15 лет, она в 3 раза выше, чем в странах Евросоюза, а среди молодых граждан в 4,5 раза [3]. Дислипидемия (ДЛП) является основным фактором возникновения и прогрессирования атеросклероза [1]. Распространенность ДЛП в России крайне высока по данным популяционного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах РФ) и достигает 75%, при этом каждый второй взрослый имел гиперхолестеринемию, каждый четвертый – гипертриглицеридемию, каждый шестой – гиперлипопротеидемию (а), распространенность семейной гиперхолестеринемии составила 1:173 [4]. ДЛП является не только медицинской, но и экономической проблемой. Определяя высокую заболеваемость и смертность, гиперхолестеринемия приводит к значимому экономическому ущербу, составляющему не менее 1,29 трлн. рублей в год [5]. Для снижения бремени АССЗ раннее выявление и своевременное эффективное лечение различных типов липидных нарушений, должны быть приоритетом в современной системе здравоохранения. Основная работа по лечению пациентов с сердечно-сосудистой патологией ложится на кардиологов и терапевтов амбулаторного звена. Даже если обследование больных и первичный подбор терапии осуществляются на стационарном этапе оказания помощи, дальнейшее многолетнее наблюдение, коррекция лечения выполняются участковыми терапевтами, кардиологами поликлиник.

Цель исследования – изучить по результатам анкетирования врачей первичного звена здравоохранения частоту назначений ими различных видов гиполипидемической терапии и их эффективность в амбулаторной клинической практике.

Материал и методы

Исследование выполнено в 2022 г. на базе учреждений практического здравоохранения в 75 субъектах РФ: Алтайский край (n=5), Амурская область (n=2), Архангельская область (n=3), Астраханская область (n=5), Белгородская область (n=3), Брянская область (n=7), Владимирская область (n=20), Волгоградская область (n=5), Вологодская область (n=17), Воронежская область (n=14), Еврейская автономная область (n=1), Забайкальский край (n=4), Ивановская область (n=12), Иркутская область (n=5), Кабардино-Балкарская Республика (n=1), Калининградская область (n=1), Калужская область (n=15), Карачаево-Черкесская Республика (n=9), Кемеровская область (n=8), Кировская область (n=20), Краснодарский край (n=108), Красноярский край (n=5), Курганская область (n=1), Курская область (n=2), Ленинградская область (n=9), Москва (n=80), Московская область (n=108), Мурманская область (n=10), Нижегородская область (n=27), Новгородская область (n=3), Новосибирская область (n=16), Омская область (n=4), Оренбургская область (n=6), Орловская область (n=6), Пензенская область (n=15), Пермский край (n=14), Приморский край (n=4), Псковская область (n=1), Республика Адыгея (n=73), Республика Башкортостан (n=6), Республика Дагестан (n=2), Республика Ингушетия (n=5), Республика Калмыкия (n=1), Республика Карелия (n=44), Республика Крым (n=5), Республика Марий Эл (n=3), Республика Мордовия (n=3), Республика Саха (n=4), Республика Северная Осетия-Алания (n=6), Республика Татарстан (n=11), Республика Хакасия (n=2), Ростовская область (n=17), Рязанская область (n=20), Самарская область (n=6), Санкт-Петербург (n=44), Саратовская область (n=22), Сахалинская область (n=5), Свердловская область (n=37), Севастополь (n=3), Ставропольский край (n=8), Там-

бовская область (n=7), Тверская область (n=10), Территории за пределами РФ (n=8), Томская область (n=5), Тульская область (n=30), Тюменская область (n=11), Удмуртская Республика (n=60), Ульяновская область (n=12), Хабаровский край (n=9), Ханты-Мансийский автономный округ (n=6), Челябинская область (n=25), Чеченская Республика (n=2), Чувашская Республика (n=6), Ямало-Ненецкий автономный округ (n=4), Ярославская область (n=17).

Участниками исследования стали 1117 врачей, работающих в амбулаторно-поликлинических учреждениях, большинство имели стаж работы 10-20 лет и более (рис. 1).

Врачи поликлиник (терапевты и кардиологи и др.) перед началом исследования получили инструкции, анкеты для заполнения, разработанные Национальным Обществом Атеросклероза (НОА) (табл. 1). Анкетирование врачей проводилось в электронном виде через сайт Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ MedCalc 15.8 (Остенде, Бельгия). Для определения нормальности распределения применяли тест Колмогорова-Смирнова. При сравнении показателя достижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) между группами использовали критерий t Стьюдента.

Результаты

По данным проведенного анализа опросников установлено, что монотерапия статинами была назначена участниками исследования более чем в половине случаев, комбинация статина с эзетимибом – в 40,4% случаев (17,2% – свободная, 33,2% – фиксированная), на терапию комбинацией с алирокумабом или эволокумабом пришлось всего 4,1% случаев (рис. 2).

На рис. 3 представлена частота достижения уровней ХС ЛНП <1,8 ммоль/л и ХС ЛНП <1,4 ммоль/л в зависимости от типа гиполипидемической терапии. Реже всего целевые уровни ХС ЛНП достигались на монотерапии статинами, а чаще при применении комбинации с алирокумабом или эволокумабом. При назначении фиксированной комбинации розувастатина и эзетимиба (Розулип Плюс) целевые уровни ХС ЛНП (ХС ЛНП <1,8 ммоль/л и ХС ЛНП <1,4 ммоль/л) достигались чаще, чем при свободной комбинации.

Обсуждение

С 2003 г. общая смертность в РФ, на фоне стабилизации социальной и экономической ситуации, снизилась на 20,7%. Это стало возможным в результате реализации мер, направленных на профилактику ССЗ, формирования здорового образа жизни, повышения доступности и улучшения качества медицинской помощи населению в рамках Национального проекта «Здоровье», программы модернизации здравоохра-

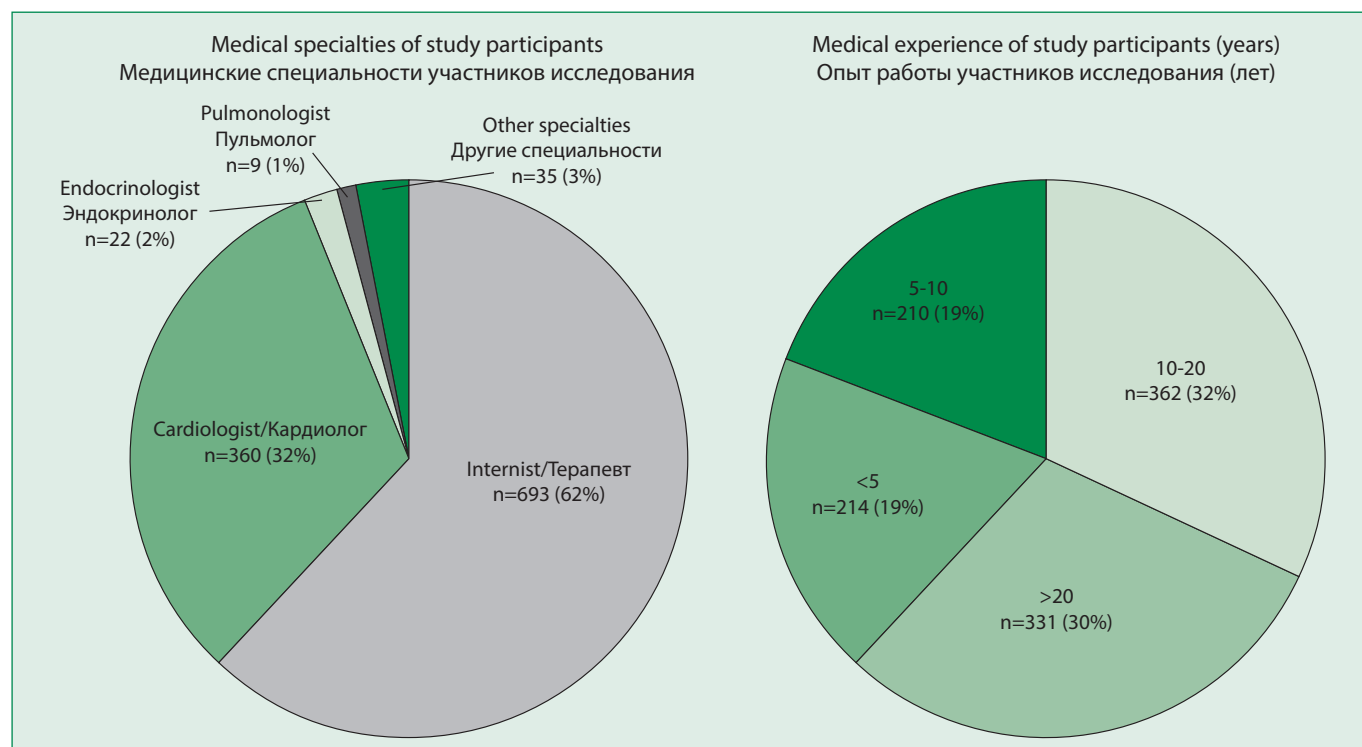


Figure 1. The ratio of medical specialties and medical experience of study participants

Рисунок 1. Соотношение медицинских специальностей и опыт работы участников исследования

Table 1. Questionnaire developed by the National Atherosclerosis Society

Таблица 1. Опросник, разработанный Национальным обществом атеросклероза (НОА)

1. Специальность
А) терапевт/врач общей практики
Б) кардиолог
В) другое (если выбран вариант, детализировать)
2. Регион (выбор из выпадающего списка)
3. Стаж
А) менее 5 лет
Б) 5-10 лет
В) 10-20 лет
Г) более 20 лет
4. Какую липидснижающую терапию Вы используете? (указать процент)
А) монотерапия статинами
Б) «свободная» комбинация (статинов и эзетимиба)
В) комбинация розувастатина и эзетимиба в одной капсуле (Розулип Плюс)
Г) комбинация с алирокумабом или эволокумабом
5. Приблизительно в каком проценте случаев Вы достигаете уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л (%)?
А) монотерапия статинами
Б) «свободная» комбинация (статинов и эзетимиба)
В) комбинация розувастатина и эзетимиба в одной капсуле (Розулип Плюс)
Г) комбинация с алирокумабом или эволокумабом
6. Приблизительно в каком проценте случаев Вы достигаете уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л (%)?
А) монотерапия статинами
Б) «свободная» комбинация (статинов и эзетимиба)
В) комбинация розувастатина и эзетимиба в одной капсуле (Розулип Плюс)
Г) комбинация с алирокумабом или эволокумабом
ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

нения, широкомасштабной диспансеризации. В Глобальном рейтинге здравоохранения Россия в 2014 г. впервые была признана благополучной страной, в которой продолжительность жизни населения превышает 70 лет [3].

Ключом к замедлению прогрессирования АССЗ, уменьшению риска осложнений, улучшению общего состояния пациентов, помимо профилактических мероприятий, является гиполипидемическая терапия. Доказано, что пропорциональное снижение риска ССЗ атеросклеротического генеза, зависит от абсолютного снижения ХС ЛНП в плазме крови [6]. Согласно современным международным и отечественным рекомендациям статины остаются основной группой лекарственных препаратов для коррекции ДЛП. Данные международных проектов EUROASPIRE (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events) IV и EUROASPIRE V показали, что применение современных мощных статинов в максимально

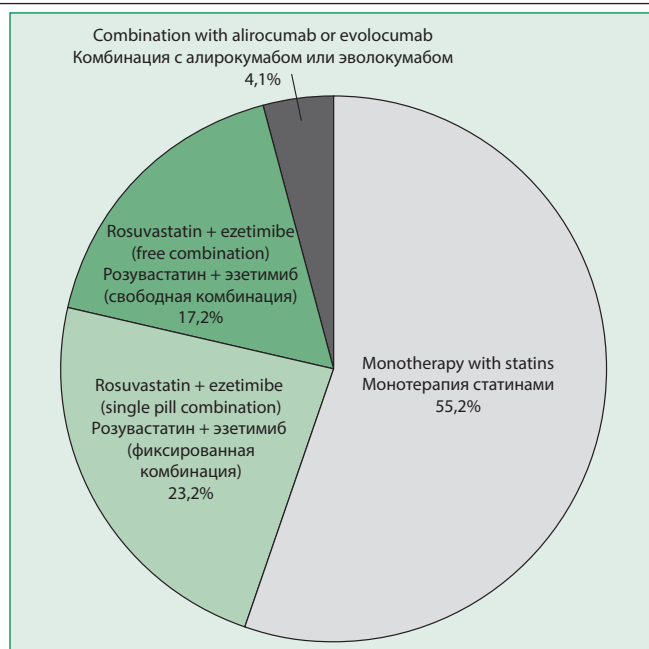


Figure 2. Percentage of prescriptions for various types of lipid-lowering therapy

Рисунок 2. Доли назначений различных видов гиполипидемической терапии (всего 99,7%)

разрешенных дозах позволило достичь уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л у 30% пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска [7]. В начале 2000-х гг. в РФ частота применения статинов у больных с очень высоким сердечно-сосудистым риском не превышала 6% [8]. За последние 15 лет после публикации первого регистрового исследования ОСКАР (ЭпидемиОлогия и оСобенности терапии пациентов высокого риска в реАльной клинической пРактике 2005-2006 гг.) ситуация с назначением гиполипидемической терапии в Российской популяции существенно улучшилась, однако далека от идеальной. Так, в рамках исследования АЙСБЕРГ (диАгностирование пациентов с гиперхолестеринемией в уСловиях амБулаторной практики на раннЕм этапе с целью улучшения сеРдечно-сосудистого прогноза), среди амбулаторных пациентов треть находилась на терапии статинами, доля лиц с верифицированными ССЗ, получающих статины, составила 50–60% в зависимости от типа перенесенного в прошлом сердечно-сосудистого осложнения [9].

Данные исследования АРГО-3 продемонстрировали приверженность российских врачей первичного звена к назначению гиполипидемической терапии. Так, монотерапия статинами, являющимися основой эффективной и безопасной гиполипидемической терапии, «краеугольным камнем» первичной и вторичной профилактики ССЗ, имеющими под собой значительную доказательную базу, что продемонстрировано в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), по нашим данным составила

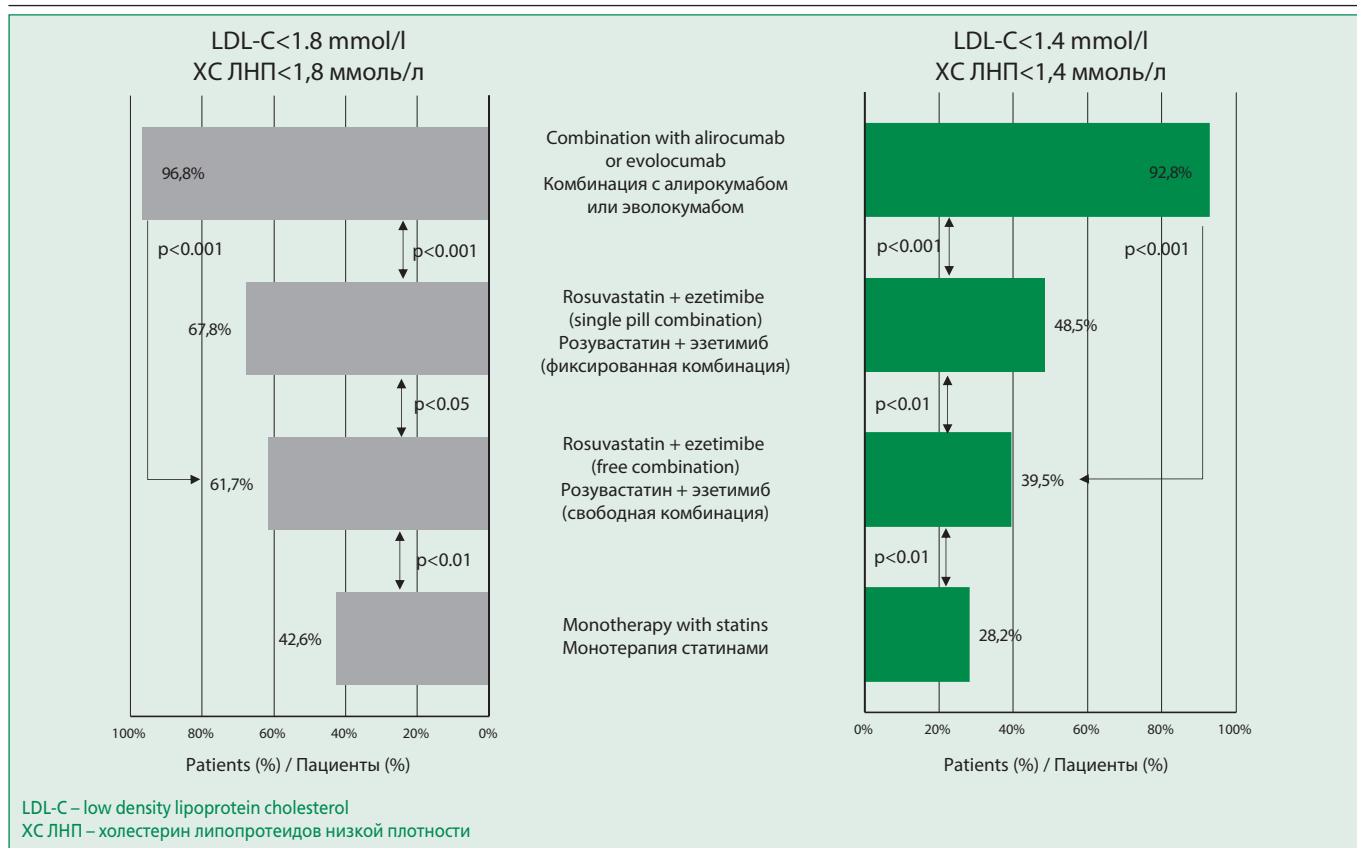


Figure 3. Frequency of reaching LDL-C <1.8 mmol/l and LDL-C <1.4 mmol/l depending on the type of lipid-lowering therapy
Рисунок 3. Частота достижения уровней ХС ЛНП <1,8 ммоль/л и ХС ЛНП <1,4 ммоль/л в зависимости от типа гиполипидемической терапии

55,2%. Уровни ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л и < 1,4 ммоль/л, были достигнуты в 42,6% и 28,2% случаев назначения монотерапии статинами, соответственно, что не противоречит данным EUROASPIRE V.

Данные исследования АРГО-3, касающиеся назначения комбинированной терапии статинами и эзетимибом, как в «свободной», так и в фиксированной комбинации (Розулип Плюс) свидетельствуют о гораздо большей эффективности. Так, доля свободной комбинации статина с эзетимибом в назначении врачей на амбулаторном этапе составила 17,2%, тогда как фиксированная комбинация (Розулип Плюс) использовалась в 23,2% случаев. Данная комбинация была эффективнее в достижении уровней ХС ЛНП как < 1,8 ммоль/л, так и < 1,4 ммоль/л, по сравнению с монотерапией статинами. Это согласуется с данными двух крупных метаанализов, обобщающих результаты РКИ, оценивающих комбинированную терапию статинами и эзетимибом по сравнению с интенсивной монотерапией статином, где также убедительно было показано значительное снижение концентрации ХС ЛНП у пациентов, получавших комбинированную терапию статинами средней интенсивности и эзетимибом по сравнению с монотерапией статинами высокой интенсивности [10, 11].

Результаты недавно завершившегося многоцентрового РКИ RACING (Randomised comparison of efficacy and safety of lipid lowering with statin monotherapy versus statin–ezetimibe combination for high-risk cardiovascular disease) проведенного в 26 клинических центрах Южной Кореи, показали, что у пациентов очень высокого риска комбинированная терапия розувастатином с эзетимибом в дозировке по 10 мг по сравнению розувастатином 20 мг, значительно чаще приводила к достижению уровня ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л, а количество эпизодов отмены препарата, связанное с непереносимостью проводимой терапии или снижение дозы, отмечалось значительно реже [12]. Также не было значимых различий по 3-летним комбинированным исходам [12]. Результаты данного исследования позволили рекомендовать применение комбинации умеренных доз розувастатина и эзетимиба для вторичной профилактики у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском при максимальной переносимости статинов. Более того, результаты этого исследования предполагают, что терапия эзетимибом в сочетании со статинами в режиме умеренной интенсивности может использоваться вместо удвоения дозы статинов для пациентов с высоким риском побочных эффектов или непереносимостью статинов при использовании их в макси-

мально разрешенной суточной дозе. Доказанным также является утверждение, что использование фиксированной комбинации статина с эзетимибом у пациентов очень высокого риска на 9% эффективнее аналогичной свободной комбинации [13]. Так, при ретроспективном анализе электронных медицинских карт 311 242 амбулаторных пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском в Германии за период с 2013 по 2018 гг., было выявлено, что добавление эзетимиба у пациентов, уже получавших статины, снижало уровень ХС ЛНП дополнительно на 23,8% ($32,3 \pm 38,4$ мг/дл) с более выраженным снижением при приеме фиксированной комбинации (снижение на 28,4%; $40,0 \pm 39,1$ мг/дл) по сравнению с отдельным приемом препаратов (19,4%; $27,5 \pm 33,8$ мг/дл; $p < 0,0001$) [13]. Рекомендуемый уровень ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л был достигнут у 31% при приеме фиксированной комбинации и 21% – свободной [13].

Результаты исследования АРГО-3 не противоречат данным мировой практики, нами была зафиксирована значимая разница в частоте достижения целевого уровня ХС ЛНП в группах монотерапии статинами и свободной комбинации статина с эзетимибом, составившая 19,1% при достижении целевого уровня ХС ЛНП $< 1,8$ и 11,3% при достижении уровня $< 1,4$ ммоль/л; при сравнении монотерапии статинами и фиксированной комбинации (Розулип Плюс) – 25,2% и 20,3%, соответственно. При сравнении эффективности гиполипидемической терапии в группах свободной и фиксированной комбинаций статина с эзетимибом показано превосходство фиксированной комбинации (Розулип Плюс), на фоне приема которой на 6,5% чаще был достигнут уровень ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л и на 9% – $< 1,4$ ммоль/л.

Открытие механизма действия фермента пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9), регулирующего метаболизм холестерина посредством уменьшения количество рецепторов к ХС ЛНП на гепатоцитах, в результате чего тормозится выведение ХС ЛНП из кровотока и повышается его содержания в плазме крови [14], привело к поиску новых возможностей снижения ХС ЛНП. Ингибиторы PCSK9 алирокумаб и эволокумаб относятся к новому классу современных гиполипидемических средств и являются полностью человеческими моноклональными антителами (IgG1), которые обладают высоким родством и специфичностью к PCSK9. Ингибирование PCSK9 приводит к повышению количества рецепторов ЛНП на гепатоцитах и последующему снижению уровня ХС ЛНП в крови [15], что позволяет добиваться достижения целевых уровней ХС ЛНП особенно у пациентов высокого и очень высокого риска, с семейной гиперхолестеринемией и непереносимостью статинов.

В России алирокумаб был зарегистрирован в 2017 г. и представлен в виде раствора для подкожного введения с дозировкой 75 или 150 мг/мл. 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 к другой липидснижающей терапии при ее недостаточной эффективности [16-17]. В исследованиях была продемонстрирована высокая эффективность алирокумаба в снижении ХС ЛНП и других атерогенных липопротеидов при профиле безопасности, сопоставимом с плацебо. При этом липид-снижающий эффект препарата развивался в течение 15 дней после первого введения алирокумаба, достигая максимума примерно через 4 нед. В исследовании ODYSSEY LONG TERM была продемонстрирована высокая липид-снижающая активность алирокумаба при добавлении к высокоинтенсивной терапии статинами у пациентов с ранее перенесенным острым коронарным синдромом – максимальное снижение ХС ЛНП 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 ЛНП составило 61,0% и 54,7%, соответственно. Выраженный гиполипидемический эффект алирокумаба у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском был доказан в других исследованиях [18-20].

Гиполипидемическая активность и безопасность эволокумаба, применяемого в России с 2016 г., показана у широкого пациентов высокого и очень высокого риска; с непереносимостью статинов, а также у больных с семейной гиперхолестеринемией, включая гомозиготную форму. Продemonстрировано, что в комбинации со статинами эволокумаб дополнительно снижает ХС ЛНП на 75%, при этом до 94% пациентов достигает целевого уровня ХС ЛНП [21]. В исследовании FOURIER (Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk) было показано снижение риска развития сердечно-сосудистых событий во вторичной профилактике [22]. Наше исследование, также продемонстрировало статистически значимое различие ($p < 0,001$) в достижении целевых уровней ХС ЛНП при использовании комбинации с алирокумабом или эволокумабом, что составило 96,8% (ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л) и 92,8% (ХС ЛНП $< 1,4$ ммоль/л), по сравнению с монотерапией статинами 42,6% (ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л), 28,2% (ХС ЛНП $< 1,4$ ммоль/л) и фиксированной комбинации статинов с эзетимибом 67,8% (ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л),

48,5% (ХС ЛНП $<1,4$ ммоль/л), что согласуется с данными многочисленных РКИ.

Таким образом, учитывая высокие показатели смертности, ассоциированной с АССЗ, широкую распространенность в популяции пациентов высокого, очень высокого сердечно-сосудистого, в борьбе с ДЛП и ее последствиями, помимо интенсивной статинотерапии необходимо широко использовать комбинированную терапию препаратами с разными механизмами гиполипидемического действия. Фиксированная комбинация розувастатина с эзетимибом, работающая эффективнее свободного сочетания препаратов, позволяет упростить стратегию лечения путем сокращения количества принимаемых таблеток, обеспечивает улучшение сотрудничества между врачом и пациентами, соблюдения последними режима терапии. Синергичное действие обоих компонентов в одной капсуле и более благоприятный профиль безопасности, увеличивает приверженность пациентов к лечению. Опираясь на данные о несомненной эффективности и безопасности новых, современных гиполипидемических препаратов – ингибиторов PCSK9, необходима разработка подходов, увеличивающих возможности врачей первичного звена для своевременного их назначения, особенно пациентам с прогрессирующим течением атеросклероза, подвергающимся повторным реваскуляризациям. Необходимо обеспечивать преемственность и стадийность лечения пациента начиная с кардиохирурга и кардиолога липидного центра, заканчивая терапевтом, кардиологом поликлиники. С целью популяризации новых подходов в лечении ДЛП, актуальным остается регулярное проведение научных и

образовательных программ, доступных для каждого врача, способствующих повышению уровня и качества медицинской помощи населению.

Ограничения исследования. Исследование выполнено на основании анкетирования врачей, которое проводилось в электронном виде через сайт РНМОТ. Несмотря на это ограничение, результаты данного исследования совпадают с мировыми.

Заключение

При оценке опыта российских врачей первичного звена установлено, что в реальной клинической практике коррекции ДЛП, приоритетной остается монотерапия статинами (55,2%), хотя доля комбинированной гиполипидемической терапии свободной и фиксированной комбинацией статина с эзетимибом возросла до 17% и 23%, соответственно. Фиксированная комбинация розувастатина с эзетимибом более эффективна в достижение целевых значений ХС ЛНП по сравнению с терапией статином и свободной комбинацией статина с эзетимибом. Несмотря на то, что целевые значения ХС ЛНП ($<1,8$ ммоль/л и $<1,4$ ммоль/л) при использовании комбинации с ингибиторами PCSK9 были достигаются в 96,8% и 92,8% случаев, на амбулаторном этапе лечения в РФ они используются достаточно редко (4,2%).

Отношения и Деятельность. Публикация статьи поддержана компанией Эгис.

Relationships and Activities. The publication of the article is supported by Egis.

References / Литература

1. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2020;1(38):7-42 (In Russ.) [Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7-42]. DOI:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
2. Russia in numbers 2021. A brief statistical compilation. Moscow: Rosstat; 2021. (In Russ.) [Россия в цифрах 2021. Краткий статистический сборник. М.: Росстат; 2021].
3. Boytsov SA, Deev AD, Shalnova SA. Mortality and risk factors for non-communicable diseases in Russia: features, dynamics, prognosis. Ter Arkhiv. 2017;89(1):5-13 (In Russ.) [Бойцов С.А., Деев А.Д., Шальнова С.А. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз. Терапевтический Архив. 2017;89(1):5-13]. DOI:10.17116/terarkh20178915-13.
4. Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, 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.) [Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеидов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Профилактическая Медицина. 2016;19(1):15-23]. DOI:10.17116/profmed201619115-23.
5. Kontsevaya AV, Balanova YuA, Imaeva AE, et al. Economic burden of hypercholesterolemia in the Russian Federation. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(3):393-401 (In Russ.) [Концевая А.В., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Худяков М.Б., Карпов О.И., Драпкина О.М. Экономический ущерб от гиперхолестеринемии на популяционном уровне в Российской Федерации. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(3):393-401]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-3-393-401.
6. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111-88. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455.
7. Reiner Z, De Backer G, Fras Z, et al. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries — Findings from the EUROASPIRE IV survey. Atherosclerosis. 2016;246:243-50. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.018.
8. Shalnova SA, Deev AD. OSCAR Study lessons – “Epidemiology and treatment of high-risk patients in real-world Clinical Practice, 2005-2006”. Cardiovascular Therapy and Prevention 2007;6(1):47-53 (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев А.Д. «Уроки исследования ОСКАР — Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике. 2005-2006 гг.». Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2007;6(1):47-53].
9. Alekseeva IA, Ezhov MV. Features of using of a fixed combination of rosuvastatin and ezetimibe for effective hypolipidemic therapy. Medical Council. 2020;(14):26-32 (In Russ.) [Алексеева И.А., Ежов М.В. Особенности применения фиксированной комбинации розувастатина и эзетимиба для эффективной гиполипидемической терапии. Медицинский Совет. 2020;(14):26-32]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-14-26-32.
10. Ambegaonkar BM, Tipping D, Polis AB, et al. Achieving goal lipid levels with ezetimibe plus statin add-on or switch therapy compared with doubling the statin dose. A pooled analysis. Atherosclerosis. 2014;237:829-37. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.105.
11. Gudzone KA, Monroe AK, Sharma R, et al. Effectiveness of combination therapy with statin and another lipid-modifying agent compared with intensified statin monotherapy: a systematic review. Ann Intern Med. 2014;160(7):468-76. DOI:10.7326/M13-2526.
12. Kim BK, Hong SJ, Lee YJ, et al.; RACING investigators. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet. 2022;400(10349):380-90. DOI:10.1016/S0140-6736(22)00916-3.
13. Katzmann JL, Sorio-Vilela F, Dornstauder E, et al. Non-statin lipid-lowering therapy over time in very-high-risk patients: effectiveness of fixed-dose statin/ezetimibe compared to separate pill combination on LDL-C. Clin Res Cardiol. 2022;111(3):243-52. DOI:10.1007/s00392-020-01740-8.
14. Brown MS, Goldstein JL. Cholesterol feedback: from Schoenheimer's bottle to Scap's MELADL. J Lipid Res. 2009;50(suppl):S15-S27. DOI:10.1194/jlr.R800054-JLR200.
15. Chan JC, Piper DE, Cao Q, et al. A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates. Proc Natl Acad Sci USA. 2009;106(24):9820-5. DOI:10.1073/pnas.0903849106.
16. McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ, 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(25):2344-53. DOI:10.1016/j.jacc.2012.03.007.
17. Stein EA, 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(9836):29-36. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60771-5.
18. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al.; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med. 2015;372(16):1489-99. DOI:10.1056/NEJMoa1501031.
19. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study. Am Heart J. 2015;169(6):906-915.e13. DOI:10.1016/j.ahj.2015.03.004.
20. Cannon CP, Cariou B, Blom D, et al.; ODYSSEY COMBO II Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. Eur Heart J. 2015;36(19):1186-94. DOI:10.1093/eurheartj/ehv028.
21. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al.; LAPLACE-2 Investigators. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. JAMA. 2014;311(18):1870-82. DOI:10.1001/jama.2014.4030.
22. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017;376(18):1713-22. DOI:10.1056/NEJMoa1615664.

Сведения об Авторах/About the Authors:

Ежов Марат Владиславович [Marat V. Ezhov]

ORCID 0000-0002-1518-6552

Ахмеджанов Надир Мигдатович [Nadir M. Akhmedzhanov]

ORCID 0000-0003-3417-0895

Колмакова Татьяна Евгеньевна [Tatiana E. Kolmakova]

ORCID 0000-0002-0316-2940

Тюрина Александра Вячеславовна [Alexandra V. Tyurina]

ORCID 0000-0003-3505-2487

Мартынов Анатолий Иванович [Anatoly I. Martynov]

ORCID 0000-0002-0783-488X