

Приверженность к гиплипидемической терапии в течение 3х лет после ОКС

М. В. Зыков¹, С. А. Бернс^{1,3}, В. В. Кашталап^{1,2}, О.Л Барбараш^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

²ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Кемерово, ЗГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» МЗ РФ, Москва

Абстракт

Цель: оценить долгосрочную эффективность и приверженность к терапии статинами у больных ОКС.

Материал и методы исследования: в регистровое ретроспективное исследование включено 458 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). В течение госпитализации 257 (56,1%) пациентов подверглись успешному чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ). У 148 (32,3%) больных при поступлении в стационар выявлена почечная дисфункция (ПД) – скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м², у 75 (16,4%) – сахарный диабет (СД). Статины на протяжении первого года наблюдения принимали 63,3% (n = 290) от всех включенных больных. После определения комплаенса через год после ОКС проведена оценка частоты развития «конечных точек» в течение последующих двух лет наблюдения. Выявлено, что частота двухлетней кардиоваскулярной смертности составила 8,1% (n = 37), а общей смертности – 9,6% (n = 44).

Результаты: сформированы 4 группы сравнения, исходя из стратегии лечения и наличия или отсутствия ПД. В I группу вошли 184 пациента без ПД и с успешным ЧКВ; во II – 73 больных с ПД и ЧКВ; в III – 126 больных без ПД и с консервативной стратегией лечения; в IV – 75 больных с ПД и исходной консервативной стратегией лечения, доживших к 12-му месяцу наблюдения. Прием статинов в IV группе снижал относительный риск (RRR) кардиоваскулярной смерти в течение двух лет наблюдения на 88,3% (p = 0,01). В I группе терапия достоверно (p = 0,01) ассоциировалась с уменьшением общей (RRR = 71,5%), но не кардиоваскулярной, смертности. В группах II и III выявлены только тенденции к уменьшению частоты «конечных точек» в течение 24 месяцев на фоне приёма статинов. У больных СД приём статинов оказался менее эффективным, чем у больных без СД. Так, показатель RRR для общей и кардиоваскулярной смерти у больных без СД составил, соответственно, 62,8% (p = 0,003) и 66,0% (p = 0,003).

Заключение. Нами выявлены группы больных с различной эффективностью терапии статинами. Только 2/3 пациентов в течение года после ОКС принимали статины, а снижение частоты их приёма ассоциировалось не только с пожилым возрастом, но и с непроведением как КАГ в течение госпитализации, так и хирургической реваскуляризации миокарда в течение трёх лет наблюдения. Все вышеперечисленные факты диктуют о необходимости изучения у таких пациентов дополнительных возможностей к улучшению прогноза и приверженности к терапии (например, добавления к терапии статинами ингибиторов PCSK9).

Ключевые слова: острый коронарный синдром, статины, прогноз.

Adherence to lipid lowering therapy in post-ACS patients during 3 years follow up

M.V Zykov¹, S.A. Burns^{1,3}, V.V. Kashtalap^{1,2}, O.L Barbarash^{1,2}

¹Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russia.

²Federal State Budget Educational Institution of Higher Professional Education «Kemerovo State.

³Medical Academy», the Ministry of Health of the Russian Federation, Kemerovo, Russia. Moscow State Medical-Stomatological University AI Evdokimova» Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

Objective: *to evaluate long-term efficacy and adherence to therapy with statins in patients with acute coronary syndrome (ACS).*

Material and methods: *in a register-based retrospective study included 458 patients with ACS. During hospitalization 257 (56,1%) patients underwent successful percutaneous coronary intervention (PCI). At 148 (32,3%) patients at admission to the hospital revealed renal dysfunction (RD) – glomerular filtration rate (GFR < 60 ml/min/1,73 m², 75 (16,4%) – diabetes mellitus (DM). Statin for the first year of observation took 63,3% (n = 290) from all included patients. After determination of compliance a year after the ACS assessed the incidence of «endpoints» within the next two years of observation. Revealed that the frequency of two-year cardiovascular mortality was 8,1% (n = 37), and the total mortality 9,6% (n = 44).*

Results: *the 4 comparison groups based on treatment strategies and the presence or absence of RD. In the I group included 184 patients without RD and with successful PCI; in II – 73 patients with RD and PCI; III – 126 of patients without RD and with a conservative treatment strategy; IV – 75 patients with RD and initial conservative treatment strategy, which survived to the 12th month of observation. The acceptance of statins in group IV reduced the relative risk (RRR) of cardiovascular death within two years of follow-up to 88,3% (p = 0,01). In the I group therapy significantly (p = 0,01) was associated with a decrease in General (RRR=71,5%), but not cardiovascular, mortality. In groups II and III revealed only a tendency to decrease the frequency of «end points» for 24 months in patients receiving statins. In patients with diabetes receiving statins were less effective than in patients without diabetes. Thus, the RRR for total and cardiovascular death in patients without DM was, respectively, at 62,8% (p = 0,003) and 66,0% (p = 0,003).*

Conclusion. *We identified groups of patients with different efficacy of statin therapy. Only 2/3 of patients during the year after ACS took statins and a reduction in the frequency of their admission was associated not only with aging but also with failure as coronary angiography during hospitalization, and surgical myocardial revascularization in the three years of observation. All of the above facts dictate the need to study such patients additional opportunities to improve prognosis and adherence to therapy (e.g., added to statin therapy, PCSK9 inhibitors).*

Keywords: *acute coronary syndrome, statins, prognosis.*

В настоящее время острый коронарный синдром (ОКС) является одной из основных причин инвалидизации и смертности населения всего мира [1, 2]. В связи с этим крайне актуальным является вопрос первичной и вторичной профилактики развития как непосредственно ОКС, так и его осложнений. Известно, что приём статинов значительно снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) как в общей популяции [3], так и после ОКС [4]. Несмотря на это имеются данные о низкой приверженности больных к лечению статинами [5–7] и неадекватности их назначения докторами [8, 9]. Только у 21% пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), получавших гиполипидемическую терапию, в исследовании EUROASPIRE I и у 49% пациентов в исследовании EUROASPIRE II были достигнуты целевые уровни общего холестерина (ХС) [10]. По данным Российского исследования целевых показателей ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) достигают менее 50% пациентов [11], что может объяснять сохраняющуюся высокую частоту неблагоприятных исходов после ОКС, которые развиваются, несмотря на проведенное на госпитальном этапе современное и дорогостоящее лечение. Ввиду этого многими исследователя-

ми проводился поиск факторов, ассоциированных с низкой приверженностью к лечению статинами. При этом единого мнения на этот счет до сих пор не существует. К одним из основных причин низкой приверженности к терапии статинами можно отнести недостаточную информированность пациента, необходимость частого посещения врача [12]. Другим очень важным аспектом, обуславливающим низкую приверженность к терапии статинами, является развитие побочных эффектов, таких как поражение мышц и опорно-двигательного аппарата, дискомфорт в органах желудочно-кишечного тракта, повышенная утомляемость, повышение концентрации печёночных ферментов, развитие периферической нейропатии, бессонницы и симптомов нейрокогнитивных расстройств. Имеются данные, что 7–29% больных предъявляют жалобы на развитие симптомов поражения мышц, связанных с приёмом статинов [13]. Показано, что у 65% больных причиной несоблюдения предписанного режима приёма статинов или его прекращения было развитие побочных явлений [14]. Важнейшим аспектом, вносящим коррективы в назначение статинов, является коморбидное состояние пациента, в особенности, патология почек [15]. Известно, что

почечная дисфункция (ПД) развивается примерно у трети больных ОКС [18], приводит к изменению фармакодинамики и фармакокинетики статинов [17], имеет самостоятельную неблагоприятную прогностическую значимость [18] и ассоциируется с развитием дислипидемии [19]. Все вышесказанное делает актуальным улучшение стратегии лечения дислипидемии у больных ОКС.

Цель исследования: оценить долгосрочную эффективность и приверженность к терапии статинами у больных ОКС.

Материал и методы исследования

В регистровое ретроспективное исследование включено 458 пациентов с ОКС: 312 – с ОКС с подъёмом сегмента ST (ОКСпST) (68,1%) и 146 – с ОКС без подъёма сегмента ST (ОКСбпST) (31,9%). Критериями включения являлись: 1) подписанная пациентом форма информированного согласия; 2) ОКСпST длительностью не более 24 часов; 3) ОКСбпST [нестабильная стенокардия (НС) или инфаркт миокарда (ИМ)] с давностью клинических проявлений не более 48 часов и наличием ишемии на электрокардиограмме и/или повышения маркёров некроза миокарда. Критериями исключения являлись: 1) возраст менее 18 лет; 2) ОКС, осложнившийся чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или коронарное шунтирование (КШ). Дополнительным критерием включения стала возможность через год выяснить полный

объём принимаемой пациентом терапии, включая дозы препаратов; регулярный прием антиагрегантов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента/антагонистов рецепторов ангиотензина II, бета-блокаторов, а также возможность через три года наблюдения установить контакт с больным или его родственниками. С целью определения фильтрационной способности почек рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКD-EPI на основании концентрации креатинина крови, определяемого при поступлении в стационар.

В течение госпитализации 257 (56,1%) пациентов подверглись успешному ЧКВ. У 148 (32,3%) больных при поступлении в стационар выявлена почечная дисфункция (ПД) – СКФ < 60 мл/мин/1,73 м². За факт приема статинов принимали только те случаи, когда больные на протяжении первого года наблюдения непрерывно принимали симвастатин и аторвастатин в дозах от 20 мг, розувастатин от 10 мг и выше, что составило 63,3% (n = 290) от всех включенных больных. Большинство пациентов принимали аторвастатин – 69,7% (n = 202), симвастатин принимали 18,3% (n = 53) больных, розувастатин – 12,1% (n = 35). Следует отметить, что 29 пациентов (10,9% от всех больных, принимавших статины) получали аторвастатин и симвастатин в дозе менее 20 мг, что зачастую было обусловлено непереносимостью более высоких дозировок.

После определения комплаенса через год после

Таблица 1. Характеристика пациентов

| Характеристики | Значения |
|--|------------------|
| Средний возраст, лет | 61,2 (60,3–62,2) |
| Мужчины, n (%) | 312 (68,1) |
| Стенокардия в анамнезе, n (%) | 255 (55,7) |
| ИМ в анамнезе, n (%) | 122 (26,6) |
| Инсульт в анамнезе, n (%) | 38 (8,3) |
| Сахарный диабет в анамнезе, n (%) | 75 (16,4) |
| Артериальная гипертензия в анамнезе, n (%) | 403 (88,0) |
| Курение в анамнезе, n (%) | 204 (44,5) |
| Заболевания почек в анамнезе, n (%) | 172 (37,6) |
| Класс ОШН по Killip II–IV, n (%) | 66 (14,4) |
| Индекс массы тела ≥ 25 кг/м ² , n (%) | 340 (74,2) |
| Фракция выброса левого желудочка ≤ 40%, n (%) | 51 (11,1) |
| СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² при поступлении в стационар, n (%) | 148 (32,3) |

Примечание: ИМ – инфаркт миокарда, ОШН – острая сердечная недостаточность, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2. Средние показатели исходной липидограммы с 95% ДИ в зависимости от факта приёма статинов, зарегистрированного через год после ОКС

| Конечные точки | Статины «+» | Статины «-» | p |
|----------------------------------|---------------|---------------|-------|
| Общий холестерин, ммоль/л | 5,4 (5,3–5,5) | 5,1 (5,0–5,4) | 0,11 |
| ЛНП, ммоль/л | 3,2 (3,1–3,4) | 3,0 (2,8–3,2) | 0,69 |
| ЛВП, ммоль/л | 1,1 (1,1–1,2) | 1,2 (1,1–1,3) | 0,09 |
| ТГ, ммоль/л | 2,2 (2,0–2,3) | 1,9 (1,7–2,1) | 0,006 |

Примечание: ЛНП – липопротеины низкой плотности, ЛВП – липопротеины высокой плотности, ТГ – триглицериды.

ОКС у 458 выживших пациентов заключительным этапом исследования проведена оценка частоты развития «конечных точек» в течение последующих двух лет наблюдения. Выявлено, что частота двухлетней кардиоваскулярной смертности составила 8,1% (n = 37), а общей смертности – 9,6% (n = 44). Дизайн описанного исследования основывался на том предположении, что больные, принимающие препараты после выписки из стационара с первого года наблюдения, были максимально комплаентны и в течение последующих двух лет.

В табл. 1 представлена характеристика сформированных групп.

Оценка объёма принимаемой терапии на годовом этапе наблюдения и «конечных точек» в течение последующих двух лет осуществлялась посредством телефонного контакта с больным или его родственниками. Выявлено, что у пациентов, которые через год принимали статины регистрировались более высокие исходные (в госпитальном периоде) значения триглицеридов (ТГ) (табл. 2). При этом мы не проводили анализов крови на показатели липидного спектра в динамике, так как данное исследование было ретроспективным, регистровым.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы SPSS Statistics версии 22.0.0.0 компании IBM Corp. (США). Для выявления независимых предикторов снижения приверженности терапии выбран прямой пошаговый алгоритм линейной регрессии. При идентификации независимых предикторов развития неблагоприятных исходов заболевания применялся пошаговый алгоритм регрессионного анализа выживаемости по Коксу. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне статистической значимости (p) менее 0,05.

Результаты исследования

Через год после ОКС выявлено, что частота приёма статинов достоверно зависела от первичной стратегии лечения. Так, данный препарат принимали 60,8% больных с ПД и 64,5% без таковой (p = 0,44). У больных с исходной консервативной

стратегией лечения терапия статинами регистрировалась в 58,2% случаев, а у больных после ЧКВ – в 67,3% случаев (p = 0,045). Следует отметить, что через три года наблюдения частота выполнения первичных и/или повторных хирургических вмешательств (ЧКВ/КШ) составила 32,5% (n = 149: 65 плановых ЧКВ, 11 экстренных ЧКВ по поводу повторного эпизода ОКС, 64 плановых КШ, 9 плановых КШ+ЧКВ). При этом у больных, принимавших статины, этот показатель был значимо (p = 0,01) выше, что, по всей видимости, подтверждает важность дополнительного контакта врача с пациентом в повышении комплаенса.

Следующим этапом была предпринята попытка выявить независимые предикторы отказа больными от приёма статинов на амбулаторном этапе наблюдения. По данным многофакторного анализа с первичным включением всех параметров, вошедших в регистр, установлено, что больные, которым не проводили коронароангиографию (КАГ) в течение госпитализации, а также пациенты пожилого возраста имели высокие шансы не принимать статины в течение первого года после ОКС (табл. 3). У этих пациентов частота приёма статинов составила 49,1% против 72,3% у больных моложе 60 лет, подвергшихся КАГ (p = 0,0009).

Анализ данных последующих двух лет наблюдения показал, что приём статинов, зарегистрированный через год после ОКС, сопровождался снижением относительного риска кардиоваскулярной смерти на 60,5% (с 13,1% до 5,17%, p = 0,003) и относительного риска общей смерти на 59,9% (с 15,5% до 6,2%, p = 0,001).

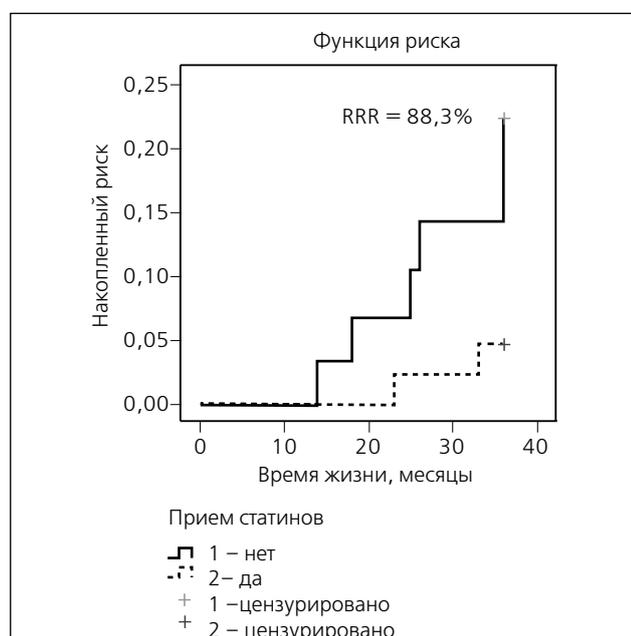
Далее нами сформированы 4 группы сравнения, исходя из стратегии лечения и наличия или отсутствия ПД. В I группу вошли 184 пациента без ПД и с успешным ЧКВ; во II – 73 больных с ПД и ЧКВ; в III – 126 больных без ПД и с консервативной стратегией лечения; в IV – 75 больных с ПД и исходной консервативной стратегией лечения, доживших к 12-му месяцу наблюдения.

Наибольшая эффективность терапии статинами оказалась в IV группе больных, которые к тому же характеризовались максимально высоким кардиоваскулярным риском, оцененным по шкале GRACE

Таблица 3. Переменные в логистическом регрессионном анализе, связанные с амбулаторным приёмом статинов в течение первого года после ОКС

| Переменные | В | SE | Вальд | р | Exp (В) | 95% ДИ для Exp(В) | |
|------------------------------|-------|------|-------|-------|---------|-------------------|---------|
| | | | | | | Нижняя | Верхняя |
| КАГ в стационаре | 0,74 | 0,28 | 7,14 | 0,008 | 2,10 | 1,22 | 3,62 |
| Возраст старше 60 лет | -0,53 | 0,21 | 6,59 | 0,010 | 0,59 | 0,39 | 0,88 |

Примечание: переменные зашифрованы в виде бинарных данных: отсутствие (1) и наличие (2); КАГ – коронарная ангиография.

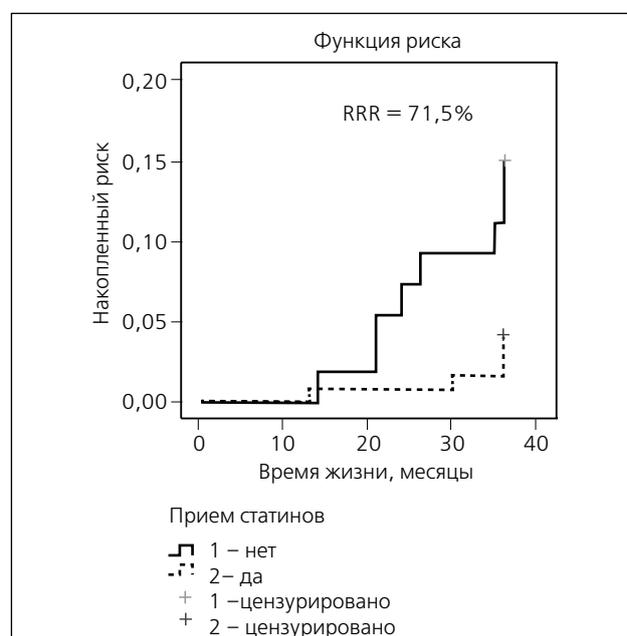
Рис. 1. График Каплана-Майера риска смерти в течение 24 месяцев после оценки годового этапа наблюдения в зависимости от приёма статинов в группе больных с почечной дисфункцией, не подвергшихся ЧКВ

(рис. 1). Приём статинов в этой группе снижал относительный риск (RRR) кардиоваскулярной смерти в течение двух лет наблюдения на 88,3% (с 19,4% до 2,3%, $p=0,01$).

У пациентов без ПД и подвергшихся ЧКВ в течение госпитального этапа (I группа) наблюдения терапия статинами, зарегистрированная через год, достоверно ($p=0,01$) ассоциировалась с уменьшением общей, но не кардиоваскулярной, смертности в течение последующих двух лет (рис. 2).

В группах II (инвазивная стратегия лечения в сочетании с ПД на госпитальном этапе) и III (консервативная стратегия лечения без ПД на госпитальном этапе) выявлены только тенденции к уменьшению частоты «конечных точек» в течение 24 месяцев на фоне приёма статинов.

Заключительным этапом нами проведен анализ эффективности терапии статинами у больных с наличием сахарного диабета 2 типа (СД) и без

Рис. 2. График Каплана-Майера риска смерти от всех причин в течение 24 месяцев после оценки годового этапа наблюдения в зависимости от приёма статинов в группе больных без ПД и подвергшихся ЧКВ

такового. Полученные данные, представленные в таблице 4, позволяют сделать вывод о большем достоверном снижении на фоне приёма статинов относительного риска как общей, так и кардиоваскулярной смертности у больных без СД, чем у больных с СД.

Обсуждение результатов

В настоящем исследовании частота приёма статинов через год оказалась достаточно низкой (63%), что вполне согласуется с данными других исследователей [20].

Тот факт, что после КШ, в сравнении с периодом, предшествовавшим оперативному вмешательству, повышается приверженность к терапии статинами подтверждают и другие авторы [20]. Даже несмотря на это, только в половине случаев удается достичь целевых значений показателей липидограммы [20].

Таблица 4. Частота неблагоприятных исходов в течение 24 месяцев в зависимости от приёма статинов у больных, перенесших ОКС, с наличием СД 2 типа и без СД 2 типа

| Конечные точки | Статины «+» | Статины «-» | Снижение относительного риска (RRR) при терапии статинами (%) |
|-------------------------------------|-------------|-------------|---|
| Больные без СД | | | |
| Общая смертность, n (%) | 13 (5,2) | 19 (14,1) | 62,8 ($\chi^2 = 8,9$, $p = 0,003$) |
| Кардиоваскулярная смертность, n (%) | 10 (4,0) | 16 (11,9) | 66,0 ($\chi^2 = 8,45$, $p = 0,003$) |
| Больные с СД | | | |
| Общая смертность, n (%) | 5 (11,9) | 7 (21,2) | 43,9 ($\chi^2 = 1,19$, $p = 0,27$) |
| Кардиоваскулярная смертность, n (%) | 5 (11,9) | 6 (18,2) | 34,5 ($\chi^2 = 0,58$, $p = 0,44$) |

Нами установлено, что независимыми предикторами снижения приверженности к терапии статинами являлись также непроведение КАГ на госпитальном этапе и пожилой возраст. В доступных литературных источниках имеются как похожие, так и противоречащие нашим данным результаты [21–23]. Стоит отметить, что, несмотря на данные литературы [24], нами не было выявлено снижения приверженности к терапии статинами при наличии ПД.

В собственном исследовании показана благоприятная прогностическая роль статинов в общей выборке больных ОКС, что согласуется с данными других исследователей [4, 25]. Это связано не только с улучшением липидного профиля крови, но и с рядом других эффектов статинов: противовоспалительным и антитромбогенным действием; уменьшением дисфункции эндотелия; стабилизацией моноцитов [26].

Ввиду наличия у статинов вышеперечисленных плеiotропных эффектов следующим этапом собственной работы проведена оценка эффективности терапии статинами у различных категорий больных (ОКС с наличием и отсутствием ПД, подвергшихся и не подвергшихся ЧКВ), поскольку известно, что повреждение почек сопровождается дислипидемией, ростом в крови уровней про- и противовоспалительных цитокинов, дисфункцией эндотелия, что оказывает негативное действие на сердечно-сосудистую систему и почки [27, 28]. Имеются данные о связи ПД с нестабильным фенотипом атеросклеротической бляшки и более выраженным атеросклерозом [29]. Также в настоящее время отсутствуют рандомизированные клинические исследования, оценивающие безопасность и эффективность приёма статинов у больных ОКС в сочетании с нарушением функции почек [30]. Максимальная эффективность данной группы препаратов выявлена у пациентов с ПД и консервативным лечением, меньшая – для

больных, подвергшихся ЧКВ и не имеющих ПД. Для пациентов группы «ЧКВ с ПД» и «консервативная терапия без ПД» достоверных преимуществ в применении статинов выявлено не было, что не согласуется с данными некоторых авторов [31]. Возможно, это связано с «промежуточным риском» данных категорий больных, приводящему к неадекватному приёму статинов ввиду психологической составляющей или более редкого посещения врачей амбулаторного звена. Не исключается также недостаточная интенсификация врачебных действий для достижения целевых уровней ХС ЛНП и ТГ [8, 9].

При СД, который является распространённой сопутствующей патологией у больных ОКС, в настоящем исследовании эффективность статинов в плане предотвращения неблагоприятных исходов в долгосрочном периоде была ниже, чем при его отсутствии. Возможно, это обусловлено выраженной дислипидемией при СД [32], что требует назначения более высоких доз статинов, а также их комбинации с фибратами.

Ограничением настоящего исследования является невозможность оценки вклада побочных эффектов в снижение приверженности к терапии статинами, который может быть весьма весомым [13, 14]. К другому ограничению собственного исследования можно отнести отсутствие разделения пациентов в зависимости от вида статина, поскольку имеются данные о преимуществах аторвастатина [33] и изменении активности ферментов P450 (в том числе CYP3A4, CYP3A5 и CYP3A7) [34] в условиях ПД.

Одним из возможных дополнений в лечении дислипидемии у больных ОКС, лишенным необходимости корректировки доз лекарства, частых визитов в поликлинику и изменений фармакокинетики/фармакодинамики в условиях ПД, которая достаточно распространена у данной категории

пациентов, является новый класс препаратов – ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9). PCSK9 связывает рецепторы ЛНП, что ведёт к снижению уровня метаболизма ЛНП и повышению их концентрации в крови. Ингибитор PCSK9, соответственно, блокирует данную конвертазу, усиливает метаболизм ЛНП, в результате чего происходит снижение их уровня в крови. Изучение этого класса препаратов (например, алирокумаб) особенно важно для больных ИБС в сочетании с ПД, поскольку снижение концентрации ЛНП имеет важнейшее значение не только для развития и течения ССЗ, но и для прогрессирования ПД [35]. Нельзя обойти вниманием результаты клинических исследований показавших, что у больных СД прием алирокумаба со статинами в сравнении с монотерапией статинами ведёт к достоверно большему снижению уровня ХС ЛНП [36] и частоты развития сердечно-сосудистых катастроф [37]. Также перспективы исследования ингибиторов PCSK9 могут объясняться данными о повышении концентрации сывороточной PCSK9 как на фоне приема высоких доз статинов [38], так и на фоне ПД [39].

Результаты обширной программы клинических исследований II и III фазы ингибиторов PCSK9 свидетельствуют о высокой эффективности препаратов в улучшении липидного профиля крови [40] и профилактики кардиоваскулярных событий у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [41].

Основным показанием к применению нового класса препаратов является именно не достижение целевых уровней ХС-ЛНП на адекватных дозах статинов (ввиду жестких целей терапии, ограниченности эффективности статинов, резистентности к ним, невозможности приема адекватных доз статинов вследствие возникновения непереносимости и побочных явлений [42]). Следует отметить, что

ингибиторы PCSK9 по данным клинических исследований не приводят к достоверному повышению уровня печеночных трансаминаз, креатинкиназы, субъективно легко переносятся пациентами и на 50–60% снижают уровень ХС ЛНП, что позволит увеличить приверженность к терапии больного, перенесшего ОКС [13]. В случае же наличия абсолютной непереносимости статинов или наличия противопоказаний к ним, ингибиторы PCSK9 могут быть применены в качестве альтернативной терапии.

Заключение

В настоящем исследовании выявлены группы пациентов, у которых долгосрочная эффективность терапии статинами оказалась недостаточной. Это пациенты с сахарным диабетом, с инвазивной стратегией лечения в сочетании с почечной дисфункцией, а также пациенты с консервативной стратегией лечения без почечной дисфункции. Только 2/3 пациентов в течение года после ОКС принимали статины, а снижение частоты их приёма ассоциировалось не только с пожилым возрастом, но и с непроведением как КАГ в течение госпитализации, так и хирургической реваскуляризации миокарда в течение трёх лет наблюдения. Все вышеперечисленные факты диктуют о необходимости изучения у таких пациентов дополнительных возможностей улучшения прогноза и приверженности к терапии (например, добавления к терапии статинами ингибиторов PCSK9).

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Samorodskaja IV. Acute forms of coronary heart disease: the need to address the problem of comparability of data on the incidence and mortality. *Consilium Medicum* 2010;1:25–28. Russian (Самородская ИВ. Острые формы ишемической болезни сердца: необходимость решения проблемы сопоставимости данных о распространенности и летальности. *Болезни сердца и сосудов.* 2010;1:25–8).
2. Newsletter of the World Health Organization N310. The 10 leading causes of death in the world, 2000 and 2012. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/> (03 Apr 2015).
3. Kubarchuk VV, Konovalov GA, Susekov AV, Sergienko IV, Semenova AE, Gornjakova NB, Solov'eva E Ju, Zubareva M Ju. Diagnostics and correction of disorders of lipid metabolism in the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations. V review. *Journal of atherosclerosis and dyslipidaemias.* 2012;4:5–83. Russian (Кубарчук ВВ, Коновалов ГА, Сусеков АВ, Сергиенко ИВ, Семенова АЕ, Горнякова НБ, Соловьева ЕЮ, Зубарева МЮ. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2012;4:5–83).

4. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:267–315.
5. Kotseva K, Wood D, De Backer G, EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16:121–37.
6. Shalev V, Chodick G, Silber H, Kokia E, Jan J, Heymann AD. Continuation of statin treatment and all-cause mortality. A population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2009;169(3):260–8.
7. Berry SD, Quach L, Procter-Gray E, Kiel DP, Li W, Samelson EJ, Lipsitz LA, Kelsey JL. Poor adherence to medications may be associated with falls. *J Gerontol A BiolSci Med Sci*. 2010;65A(5):553–8. DOI: 10.1093/gerona/gdq027. Epub 2010 Mar 15.
8. Deev AD, Kubarchuk VV, Rozbkova TA, Susekov AV, Solov'eva E Ju, Zubareva M Ju. The main results of the Moscow Research on statins (Moscow Statin Survey, MSS). *Heart*. 2006;6:324–8. Russian (Деев АД, Кухарчук ВВ, Рожкова ТА, Сусеков АВ, Соловьева ЕЮ, Зубарева МЮ. Основные результаты Московского Исследования по Статинам (Moscow Statin Survey, MSS). *Сердце*. 2006;6:324–8).
9. Ershova AI, Meshkov AN, Yakusbin SS, Loukianov MM, Moseychuk KA, Martsevich SYu, Zagrebelnyy AV, Vorobyev AN, Pereverzeva KG, Pravkina EA, Kozminskiy AN, Boytsov SA. Diagnosis and treatment of patients with severe hypercholesterolemia in real outpatient practice (according to the RECVASA registry). *Ration Pharmacother Cardiol*. 2014;10(6):612–6. Russian (Ершова АИ, Меишков АН, Якушин СС, Лукьянов ММ, Мосейчук КА, Марцевич СЮ, Загребельный АВ, Воробьев АН, Переверзева КГ, Правкина ЕА, Козминский АН, Бойцов СА. Диагностика и лечение больных с выраженной гиперхолестеринемией в реальной амбулаторно-поликлинической практике (по данным регистра РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(6):612–6).
10. EUROASPIRE I and II Group; European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. EUROASPIRE I and II Group. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. *Lancet*. 2001;357(9261):995–1001.
11. Wojciov SA, Homickaja JuV. Centralized study to assess the effectiveness of the treatment of hypercholesterolemia in Russia (СЕРНЕУS). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(4):2–9. Russian (Бойцов СА, Хомицкая ЮВ. Централизованное исследование по оценке эффективности лечения гиперхолестеринемии в России (СЕРНЕУS). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013;12(4):2–9).
12. Fofanova TV, Ageev FT. Adherence to treatment in medical practice and possible methods of its increase. *Kardiologicheskij vestnik*. 2011;6(2):46–53. Russian (Фофанова ТВ, Агеев ФТ. Приверженность лечению в медицинской практике и возможные методы ее повышения. *Кардиологический вестник*. 2011;6(2):46–53).
13. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, Roden M, Stein E, Tokgozlu L, Nordestgaard BG, Bruckert E, De Backer G, Krauss RM, Laufs U, Santos RD, Hegele RA, Hovingh GK, Leiter LA, Mach F, Mörz W, Newman CB, Wiklund O, Jacobson TA, Catapano AL, Chapman MJ, Ginsberg HN. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-european atherosclerosis society consensus panel statement on assessment, aetiology and management. *Eur Heart J*. 2015;36:1012–1022. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv043>.
14. Coben JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding statin use in America and gaps in patient education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol*. 2012;6:208–15. DOI: 10.1016/j.jacl.2012.03.003.
15. Zykov MV. Pathophysiological approach to treating ischemic heart disease accompanied by renal dysfunction. *Doctor.ru (Cardiology Internal Medicine)*. 2016;119(2):22–6. Russian. (Зыков МВ. Патофизиологический подход к лечению ишемической болезни сердца в сочетании с почечной дисфункцией. *Доктор.ру*. 2016;119(2):22–6).
16. Fox CS, Muntner P, Chen AY, Alexander KP, Roe MT, Cannon CP, Saucedo JF, Kontos MC, Wiviott SD; Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. *Circulation*. 2010;121(3):357–65.
17. Dreisbach AW. The influence of chronic renal failure on drug metabolism and transport. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;86:553–6.
18. Solomon SD, Rice MM, Jablonski AK, Jose P, Domanski M, Sabatine M, Gersh BJ, Rouleau J, Pfeffer MA, Braunwald E; Prevention of Events with ACE inhibition (PEACE) Investigators. Prevention of Events with ACE inhibition (PEACE) Investigators. Renal function and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with chronic stable coronary disease in the Prevention of Events with ACE inhibition (PEACE) trial. *Circulation*. 2006;114(1):26–31.

19. Harper CR, Jacobson TA. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(25):2375-84.
20. Pomesbkina SA, Borovik IV, Krupjanko EV, Zavyrylina IN, Barbarash OL. Compliance with drug therapy in patients with coronary artery disease undergoing coronary artery bypass grafting. *The Siberian Medical Journal.* 2013;28(4):71-6. Russian (Помешкина СА, Боровик ИВ, Крупяно ЕВ, Завырылина ИИ, Барбараш ОЛ. Приверженность к медикаментозной терапии больных ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию. *Сибирский медицинский журнал.* 2013;28(4):71-6).
21. Mann DM, Allegante JP, Natarajan S, Halm EA, Charlson M. Predictors of adherence to statins for primary prevention. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2007;21(4):311-6.
22. Kulkarni SP, Alexander KP, Heiss G, Heiss G, Peterson ED. Long-term adherence with cardiovascular drug regimens. *Am Heart J.* 2006;151(1):185-91.
23. Rao CR, Veena KG, Shetty A, Kamath A. Treatment Compliance among patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus in a coastal population of Southern India. *Int J Prev Med.* 2014;5(8):992-8.
24. Saad M, Karam B, Faddoul G, Douaiby YE, Yacoub H, Baydoun H, Boumitri C, Barakat I, Saifan C, El-Charabaty E, Sayegh SE. Is kidney function affecting the management of myocardial infarction? A retrospective cohort study in patients with normal kidney function, chronic kidney disease stage III-V, and ESRD. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2016;22(9):5-10.
25. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129(25):S1-S45.
26. Rysz J, Gluba-Brzozka A, Banach M, Wiecek A. Should we use statins in all patients with chronic kidney disease without dialysis therapy? The current state of knowledge. *Int Urol Nephrol.* 2015;47(5):805-13. DOI: 10.1007/s11255-015-0937-9.
27. Kurapova MV, Nizjamova AR, Romasheva EP, Davydkin IL. Endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences.* 2013;15(3):1823-6. Russian (Курапова МВ, Низямова АР, Ромашева ЕП, Давыдкин ИЛ. Эндотелиальная дисфункция у больных хронической болезнью почек. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук.* 2013;15(3):1823-26).
28. Eknoyan G, Lameire N. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements.* 2013;3(1):1-150.
29. Go AS, Bansal N, Chandra M, Lathon PV, Fortmann SP, Iribarren C, Hsu CY, Hlatky MA; ADVANCE Study Investigators. Chronic kidney disease and risk of presenting with acute myocardial infarction versus stable exertional angina in adults with coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(15):1600-7.
30. Washam JB, Herzog CA, Beitelshes AL, Coben MG, Henry TD, Kapur NK, Mega JL, Menon V, Page RL 2nd, Newby LK; American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Functional Genomics and Translational Biology, Council on the Kidney in Cardiovascular Disease, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Pharmacotherapy in chronic kidney disease patients presenting with acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;131(12):1123-49.
31. Natsuaki M, Furukawa Y, Morimoto T, Sakata R, Kimura T, CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 Investigators. Renal function and effect of statin therapy on cardiovascular outcomes in patients undergoing coronary revascularization (from the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2) // *Am J Cardiol.* 2012;110(11):1568-77.
32. Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, Handelsman Y, Rodbard HW, Shepherd MD, Seibel JA. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. *Endocrine practice.* 2012;18(1):1-78.
33. DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, Serebruanu VL, O'Keefe J. H. Statin wars: the heavyweight match-atorvastatin versus rosuvastatin for the treatment of atherosclerosis, heart failure, and chronic kidney disease. *Postgrad Med.* 2013;125(1):7-16.
34. Yeung CK, Shen DD, Thummel KE, Himmelfarb J. Effects of chronic kidney disease and uremia on hepatic drug metabolism and transport. *Kidney Int.* 2014;85(3):522-8.
35. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012;380:581-90.
36. Colboun HM, Ginsberg HN, Leiter LA, Chaudhari U, Lorenzato C, Pordy R, Robinson JG. Efficacy and safety of alirocumab in individuals with diabetes: analyses from the ODYSSEY LONG TERM study. *Diabetologia.* 2015. https://www.researchgate.net/journal/0012-186X_Diabetologia. Accessed Jun 07, 2016.

37. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Aversa M. for the ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372(16):1489-99.
 38. Welder G, Zineb I, Pacanowski MA, Troutt JS, Cao G, Konrad RJ. High-dose atorvastatin causes a rapid sustained increase in human serum PCSK9 and disrupts its correlation with LDL cholesterol. *J Lipid Res.* 2010;51:2714-21.
 39. Jin K, Park BS, Kim YW, Vaziri ND. Plasma PCSK9 in nephrotic syndrome and in peritoneal dialysis: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(4):584-9.
 40. Li C, Lin L, Zhang W, Zhou L, Zhou L, Wang H, Luo X, Luo H, Cai Y, Zeng C. Efficiency and Safety of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin 9 Monoclonal Antibody on Hypercholesterolemia: A Meta-Analysis of 20 Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2015;4:e001937.
 41. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Aversa M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shabawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med.* 2015;372:1489-99.
 42. Jones PH, Bays H, Chaudhari U, Pordy R, Lorenzato C, Miller K, Robinson J. Pooled Safety and Adverse Events in Nine Randomized, Placebo-Controlled, Phase 2 and 3 Clinical Trials of Alirocumab. *JACC.* 2015;65:10S.
-