

Возможности применения различных режимов введения эволокумаба в реальной клинической практике по опыту областного липидного центра ГКД и РЦ ГKB №5 Нижнего Новгорода

DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2021.03.0005

© А. А. Некрасов^{1,2}, Е. С. Тимощенко², Т. А. Некрасова¹, М. В. Тимощенко^{1,2}, Д. В. Чернева^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород

² ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №5 Нижегородского района города Нижнего Новгорода», г. Нижний Новгород

Для цитирования: Некрасов Алексей Анатольевич, Тимощенко Елена Сергеевна, Некрасова Татьяна Анатольевна, Тимощенко Михаил Владимирович, Чернева Дарья Викторовна. Возможности применения различных режимов введения эволокумаба в реальной клинической практике по опыту областного липидного центра ГКД и РЦ ГKB №5 Нижнего Новгорода. Атеросклероз и дислипидемии. 2021;3(44):45–52. DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2021.05.0005

Абстракт

Цель: оценить результаты применения различных режимов введения эволокумаба и их влияние на приверженность к терапии в реальных клинических условиях.

Материалы и методы: наблюдались 34 пациента с неудовлетворительным контролем дислипидемий, которым инициировали лечение эволокумабом на базе регионального липидного центра. Препарат первоначально вводили по 140 мг 1 раз в 2 недели. По решению врача и при учете мнения пациента в дальнейшем 21 больной был переведен на альтернативный режим лечения (420 мг 1 раз в месяц). Пациенты, продолжавшие терапию в режиме «140 мг 1 раз в 2 недели», наблюдались в течение 2 месяцев. Аналогично, больные, перешедшие на режим «420 мг 1 раз в месяц», продолжали наблюдаться еще в течение 2 месяцев. Перед каждой инъекцией эволокумаба оценивали количество больных с ХС ЛНП в целевом диапазоне и число лиц, не пришедших на визит своевременно (отложенная инъекция рассматривалась как показатель недостаточной приверженности к лечению).

Результаты: применение эволокумаба в режимах «140 мг каждые 2 недели» и «420 мг каждый месяц» обеспечивает достижение уровня ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л более чем в 70% случаев. Трудности в достижении целевого ХС ЛНП отчасти могут быть связаны с нарушением сроков введения препарата (4,8–31,6% случаев). За 2 месяца среди пациентов, получавших лечение по схеме «140 мг каждые 2 недели», суммарно проведено 96 визитов, из которых 23 (24%) – с опозданием на 1–4 дней. За аналогичное время после перехода на схему «420 мг каждый месяц» было проведено 42 визита, в том числе 4 (9,5%) – с опозданием, что говорит о снижении процента «задержанных» визитов более чем в 2,5 раза ($p = 0,037$).

Заключение: применение эволокумаба в режимах «140 мг каждые 2 недели» и «420 мг каждый месяц» высокоэффективно и обеспечивает достижение целевого уровня ХС ЛНП более чем в 70% случаев. Введение эволокумаба по схеме «420 мг каждый месяц» в реальной клинической практике может быть более комфортным для пациента и повышает приверженность к терапии. Переход пациентов на данную схему ассоциируется со снижением процента «отложенных» инъекций более чем в 2,5 раза.

Ключевые слова: дислипидемии, эволокумаб, режим дозирования, приверженность.

Possibilities of different modes of evololumab administration in real clinical practice according to the experience of the regional lipid center in cardiology dispensary of City Clinical Hospital № 5 in Nizhny Novgorod

A. A. Nekrasov^{1,2}, E. S. Timoschenko², T. A. Nekrasova¹, M. V. Timoschenko^{1,2}, D. V. Cherneva^{1,2}

¹ Privolzhsky Research Medical University "Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russia

² City Clinical Hospital № 5, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract

Purpose of the study: to evaluate the results of using different modes of evololumab administration and their effect on adherence to therapy in a real clinical setting.

Materials and Methods: 34 patients with poor control of dyslipidemia observed, who initiated treatment with evololumab at the regional lipid center. The drug initially administered at 140 mg once every 2 weeks. By the decision of the doctor and taking into account the opinion of the patient, in the future, 21 patients transferred to an alternative treatment regimen (420 mg once a month). Patients who continued therapy in the "140 mg once every 2 weeks" regimen followed up for 2 months. Similarly, patients who switched to the 420 mg once a month regimen continued followed up for another 2 months. Before each injection of evololumab, the number of patients with LDL cholesterol in the target range and the number of people who did not come on time (delayed injection considered as an indicator of insufficient adherence to treatment) assessed.

Results. The use of evololumab in the "140 mg every 2 weeks" and "420 mg every month" regimens achieves an LDL cholesterol level of ≤ 1.4 mmol / L in more than 70% of cases. Difficulties in achieving the target LDL cholesterol may partly be associated with a violation of the timing of drug administration (4.8% – 31.6% of cases). For 2 months, among patients receiving treatment according to the "140 mg every 2 weeks" scheme, a total of 96 visits were carried out, of which 23 (24%) were 1–4 days late. During the same time period after switching to the 420 mg every month scheme, 42 visits were carried out, including 4 (9.5%) – with a delay, which indicates a decrease in the percentage of "delayed" visits by more than 2.5 times ($p = 0.037$).

Conclusion. Evololumab, 140 mg every 2 weeks and 420 mg every month, is highly effective and achieves target LDL cholesterol levels in more than 70% of cases. The introduction of evololumab according to the "420 mg every month" scheme in real clinical practice can be more comfortable for the patient and increase adherence to therapy. The transition of patients to this scheme is associated with a decrease in the percentage of "deferred" injections by more than 2.5 times.

Keywords: dyslipidemia, evololumab, dosage regimen, adherence.

Сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза остаются одной из главных причин смертности, инвалидизации и госпитализаций в различных регионах мира и в России, что требует их активной первичной и вторичной профилактики [1, 2].

Важнейшим инструментом такой профилактики является статинотерапия [1–4], однако она может быть связана с побочными эффектами [5–7] и далеко не всегда позволяет достичь целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) [8, 9]. По результатам исследования DAVINCI [8], в реальной клинической практике лишь 33% пациентов с дислипидемиями имели соответствующие клиническим рекомендациям показатели ХС ЛНП. При этом чаще (в 58% случаев) успеха в лечении дислипидемий добивались лица, получавшие в составе комплексной терапии ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизин/кексин типа 9 (иPCSK9).

Эффективность представителя группы иPCSK9, эволюкумаба, изучали в исследовании FOURIER с периодом наблюдения 2,2 года, показавшем, что данный препарат при добавлении к терапии статинами вызывает дополнительное снижение уровня ХС ЛНП на 59% и уменьшает совокупную смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда или инсульта на 20% [10].

В случае непереносимости статинов или при неадекватном ответе на них эволюкумаб является препаратом выбора, особенно у больных с очень высоким сердечно-сосудистым риском. При этом он превосходит эзетимиб по эффективности и достижению целевого уровня липидов, а также имеет хороший и сопоставимый с эзетимибом профиль безопасности [11].

Тем не менее, даже с учетом современных достижений, в реальной клинической практике не всегда удается добиться удовлетворительного контроля дислипидемий, и часто причиной этого

являются низкая приверженность пациентов к гиполипидемической терапии и ограниченная доступность таких препаратов, как иPCSK9. Последнюю проблему призваны решить, в том числе, региональные липидные центры, организующие отбор и адекватную терапию трудных больных с высоким сердечно-сосудистым риском и тяжелыми нарушениями липидного обмена (включая пациентов с генетическими нарушениями). К числу таких организаций относится и областной липидный центр ГКД и РЦ ГKB №5 Нижнего Новгорода.

С точки зрения приверженности пациентов к гиполипидемической терапии имеются в целом обнадеживающие результаты относительно использования эволокумаба в реальных условиях [12, 13], которые, однако, были показаны на относительно малых популяциях пациентов и требуют уточнения. В частности, в небольшом ретроспективном анализе уровень полной приверженности ингибиторам PCSK9 был выше, чем у статинов (79,4% против 30,9% соответственно), но разница не достигла статистической значимости из-за небольшого числа субъектов [12]. Также изучаются возможности использования разных режимов введения эволокумаба (140 мг каждые 2 недели vs 420 мг в месяц) для повышения комплаентности пациентов; в настоящее время оба подхода считаются сопоставимыми в этом отношении [14], хотя высказываются экспертные мнения относительно удобства более редкого введения препарата.

С учетом этих неясных аспектов применения эволокумаба в реальной клинической практике и была определена цель настоящего исследования.

Цель исследования – оценить результаты применения различных режимов введения эволокумаба и их влияние на приверженность к лечению в реальных условиях (по опыту областного липидного центра ГКД и РЦ ГKB №5 Нижнего Новгорода).

Материалы и методы

Проведено открытое проспективное исследование, включившее 34 пациента с неудовлетворительным контролем дислипидемий, с неадекватным ответом на статины или их непереносимостью, которым было назначено лечение эволокумабом на базе липидного центра ГКД и РЦ ГKB №5 Нижнего Новгорода.

Всем пациентам препарат первоначально вводился в режиме 140 мг 1 раз в 2 недели. Одновременно все больные получали разъяснения относительно возможности перехода на равноценный по эффективности альтернативный режим введения препарата в дозировке 420 мг 1 раз в месяц. Смену схемы применения препарата могли провести на любом из последующих визитов по решению врача и при учете мнения пациента.

Все пациенты, продолжавшие введение препарата в режиме «140 мг 1 раз в 2 недели», наблюдались в течение 2 месяцев (что соответствовало

5 проведенным визитам). На каждом визите отслеживались: 1) доля больных, решивших сменить режим введения препарата (как косвенная характеристика удовлетворенности пациента лечением); 2) уровень ХС ЛНП перед очередным введением препарата и доля больных, достигших уровня ХС ЛНП $\leq 1,8$ ммоль/л и $\leq 1,4$ ммоль/л; 3) показатель Δ ХС ЛНП, который рассчитывали как разность между максимальным известным уровнем ХС ЛНП и его текущим значением (показатель использовался для дополнительной оценки выраженности гиполипидемического действия у пациентов с семейными формами гиперхолестеринемии и высокими исходными значениями ХС ЛНП, когда быстрое достижение целевых значений было маловероятным); 4) доля больных, не пришедших на визит своевременно (все переносы визитов на более поздний срок происходили исключительно по причинам, связанным с пациентом, и рассматривались как показатель недостаточной приверженности к лечению).

Аналогично, все больные, сменившие схему введения препарата на режим «420 мг 1 раз в месяц», продолжали наблюдаться еще в течение 2 месяцев, что соответствовало 2 проведенным визитам (не считая первого введения препарата в новой дозировке). Всего на разных этапах решение о смене режима терапии было принято в отношении 21 человека; у каждого из них на визитах оценивались те же параметры, что и ранее, на фоне предыдущего режима применения препарата (см. выше).

Критериями включения были: 1) неудовлетворительный контроль дислипидемий с неадекватным ответом на статины или их непереносимостью, что определяли в соответствии с имеющимися клиническими рекомендациями [1, 2]; 2) инициация лечения эволокумабом. Критерием исключения был отказ больного от участия в исследовании.

Все больные получали амбулаторное лечение в Городском кардиологическом диспансере ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №5 Нижегородского района города Нижнего Новгорода» и дали информированное согласие на участие в исследовании.

Максимальный подтвержденный уровень общего холестерина в анамнезе в группе наблюдения составлял $9,0 \pm 3,82$ ммоль/л, наибольшее значение ХС ЛНП – $5,5 \pm 2,51$ ммоль/л; средний уровень ХС ЛНП перед первым введением препарата был $4,1 \pm 1,95$ ммоль/л.

Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов отражена в таблице 1.

Как видно из таблицы, большинство пациентов страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) атеросклеротического генеза, в том числе ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ). Около половины включенных в исследование имели в анамнезе острый коронарный синдром (ОКС) и постинфарктный кардиосклероз (ПИКС); 15,8% – острое нарушение

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных

Признак	Группа наблюдения n = 34
Пол, абс. (%) муж. жен.	12 (35,3) 22 (64,7)
Возраст, лет	58,2 ± 12,25
ИМТ, кг/м²	29,6 ± 3,84
ИБС, абс. (%) В т.ч. в возрасте до 60 лет у женщин, до 55 у мужчин	30 (88,2) 19 (55,8)
АГ, абс. (%)	31 (91,2)
Сахарный диабет 2 типа, абс. (%)	8 (23,5)
Анамнез, абс. (%) ОКС ПИКС ОНМК АКШ ЧКВ	21 (55,3) 18 (47,6) 6 (15,8) 6 (15,8) 23 (60,5)
Периферический атеросклероз, абс. (%) БЦА ПАНК	16 (47,1) 12 (35,3) 6 (17,6)
Вид профилактики, абс. (%) Первичная Вторичная	4 (11,8) 30 (88,2)
Наличие родственников с определенной СГХС, абс. (%)	9 (26,5)
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ, абс. (%)	15 (44,1)
СГХС по алгоритму DLCN, абс. (%) Нет СГХС Возможная Вероятная Определенная	8 (23,5) 10 (29,4) 6 (17,7) 10 (29,4)
Сердечно-сосудистый риск, абс. (%) Очень высокий Экстремальный	16 (47,1) 18 (52,9)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия; ОКС – острый коронарный синдром; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; АКШ – аорто-коронарное шунтирование; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; БЦА – брахиоцефальные артерии; ПАНК – периферические артерии нижних конечностей; СГХС – семейная гиперхолестеринемия; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

мозгового кровообращения (ОНМК). Значительная часть больных подвергались коронарным вмешательствам по реваскуляризации миокарда, включая чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) и аорто-коронарное шунтирование (АКШ). Почти половина пациентов имели периферические атеросклеротические заболевания с поражением брахиоцефальных артерий (БЦА) либо периферических артерий нижних конечностей (ПАНК). Сахарный диабет 2 типа отмечался в 23,5% случаев.

По алгоритму DLCN, диагноз определенной семейной гиперхолестеринемии (СГХС) был поставлен 29,4% больным, вероятной – 17,7%, возможной – 29,4% пациентам. В итоге у большинства больных (76,5%) с различной степенью вероятности можно было предположить наличие СГХС.

Распространенность семейных форм дислипидемий, наряду с частым выявлением атеросклеротических ССЗ и сахарного диабета, подтверждает принадлежность включенных в исследование лиц

к категории очень высокого или экстремального сердечно-сосудистого риска (47,1% и 52,9% соответственно).

На момент начала исследования получали статины 26 больных (76,5%), не получали статинотерапии из-за непереносимости статинов – 8 человек (23,5%), получали эзетимиб 23 пациента (67,8%).

Для статистической обработки данных применялась система Statistica8.0. Для сравнения качественных показателей использовали метод Фишера, при проведении корреляционного анализа – критерий Спирмена. Для описания выборок использовали среднее и его стандартное отклонение. Качественные характеристики представлены в процентах. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В ходе первых 2 месяцев наблюдения в отношении значительного числа пациентов было принято решение о смене режима терапии: в том числе, после второго введения препарата перешли на альтернативную схему (420 мг эволокумаба каждый месяц) 8 больных, после 3-го введения препарата – 7, после 4-го – 2 и после 5-го – 4 пациента (всего 21 человек, или 61,8%). Все пациенты были согласны с решением врача о смене режима терапии и мотивировали свое позитивное отношение к этому в основном желанием удлинить психологически комфортные периоды между инъекциями, стремлением к экономии времени и затруднениями в посещении липидного центра из-за проблем с работой или отдаленностью места проживания.

Таким образом, в реальных условиях введение эволокумаба в режиме 420 мг каждый месяц

является удобным для пациента в рамках длительной терапии, и данную схему лечения одобряют большинство больных (61,8%). Удобство в применении препарата представляется важным условием для поддержания приверженности пациентов к терапии эволокумабом.

Динамика прочих изучаемых показателей в процессе двухмесячного применения эволокумаба в режиме «140 мг каждые 2 недели» приведена в таблице 2.

Представленные в таблице 2 данные говорят о высокой эффективности терапии эволокумабом в режиме «140 мг каждые 2 недели», что подтверждается выраженным снижением ХС ЛНП (с $2,05 \pm 1,53$ ммоль/л через 2 недели после первого введения до $1,3 \pm 0,87$ ммоль/л через 2 недели после четвертой инъекции эволокумаба). Параллельно происходил закономерный рост Δ ХС ЛНП, а также долей больных, достигших уровней ХС ЛНП $\leq 1,8$ ммоль/л (с 47,1% на визите 2 до 76,5% на визите 5) и $\leq 1,4$ ммоль/л (с 35,3% до 70,6% соответственно).

Вместе с тем значительная часть больных (от 19,5% до 31,6%) не приходили на визиты своевременно (период «опоздания» варьировал от 1 до 4 дней; однократно произошла задержка с введением препарата на 10 дней). При этом в большинстве случаев у опоздавших фиксировалось превышение целевых уровней ХС ЛНП в день визита (83,3–100% случаев, см. таблицу 2). Это не исключает существенного вклада «опозданий на визиты» (которые по существу являются формой утраты приверженности к проводимой терапии) в трудности с достижением целевых значений ХС ЛНП у некоторых больных.

Таблица 2. Динамика результатов двухмесячного применения эволокумаба по схеме 1 (140 мг каждые 2 недели)

Показатель	Визит 2 n = 34	Визит 3 n = 26	Визит 4 n = 19	Визит 5 n = 17
ХС ЛНП перед визитом, ммоль/л	$2,05 \pm 1,53$	$2,0 \pm 1,80$	$1,6 \pm 1,51$	$1,3 \pm 0,87$
Δ ХС ЛНП перед визитом, ммоль/л	$3,5 \pm 1,91$	$3,9 \pm 2,19$	$3,7 \pm 1,88$	$4,1 \pm 1,94$
Доля лиц с ХС ЛНП $\leq 1,8$ ммоль/л перед визитом, абс. (%)	16 (47,1)	16 (61,5%)	14 (73,7)	13 (76,5)
Доля лиц с ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л перед визитом, абс. (%)	12 (35,3)	14 (53,8%)	14 (73,7)	12 (70,6)
Доля опоздавших на визит, абс. (%), В т. ч. доля не достигших целевого уровня ХС ЛНП от числа опоздавших	8 (23,5)	5 (19,5)	6 (31,6)	4 (23,5)
	7 (87,5)	5 (100)	5 (83,3)	4 (100)

Примечание: ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

Для примерной оценки вклада «опозданий на визиты» в отсутствие контроля за дислипидемией у части пациентов был проведен корреляционный анализ. Исследовались взаимосвязи между фактом достижения целевого уровня ХС ЛНП ко второму визиту и другими характеристиками пациента.

Была выявлена прямая корреляция данного параметра с наличием ОКС в анамнезе ($p = 0,49$; $p = 0,012$), которая может объясняться лучшим осознанием пациентом потенциальной опасности дислипидемий (что повышает приверженность как к эволокумабу, так и к иным компонентам гиполипидемической терапии, включая статины и эзетимиб).

Кроме того, имелись обратные взаимосвязи достижения целевого уровня ХС ЛНП, с одной стороны, с суммой баллов по DLCN ($p = -0,44$; $p = 0,031$), а также с уровнем ХС ЛНП до лечения, с другой ($p = -0,56$, $p = 0,001$). Подобные корреляции, скорее всего, объясняются хорошо известными трудностями в контроле дислипидемии при СГХС.

Кроме того, достижение целевых значений ХС ЛНП было обратно взаимосвязано с опозданием на визит ($p = -0,34$; $p = 0,056$), а также с продолжительностью этого опоздания в днях ($p = -0,37$; $p = 0,039$). Таким образом, результаты корреляционного анализа подтверждают увеличение сложностей в достижении целевого уровня ХС ЛНП в случае задержки с визитом, особенно продолжительной.

Динамика изучаемых показателей в ходе двухмесячного применения эволокумаба в режиме «420 мг каждый месяц» приведена в таблице 3. Как и при альтернативном режиме введения препарата, обращает внимание его мощный гиполипидемический эффект (достижение уровня ХС ЛНП $\leq 1,8$ и $\leq 1,4$ ммоль/л к 3-му визиту у 85,7% и 76,2% больных соответственно).

Полученные нами данные говорят о высокой эффективности обоих режимов введения эволокумаба, без существенных различий между ними по выраженности гиполипидемического действия в конце двухмесячных периодов наблюдения. Так, на фоне применения препарата в режимах «140 мг каждые 2 недели» и «420 мг каждый месяц» Δ ХС ЛНП в указанный период времени составляла $4,1 \pm 1,94$ и $4,1 \pm 1,57$ ммоль/л, а доли больных, достигших целевого уровня ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л, – 70,6% и 76,2% соответственно. Это согласуется с результатами исследования, включившего более 700 пациентов с различными режимами введения и дозирования эволокумаба, согласно которым, режимы дозирования эволокумаба 140 мг 1 раз в 2 недели и 420 мг 1 раз в месяц приводили к аналогичному снижению уровня ХС ЛНП (среднее снижение уровня ХС-ЛНП на 12-й неделе составило соответственно 63,0% и 62,7%) [15]. В то же время имеются и данные метаанализа [16], согласно которым эволокумаб, вводимый в дозе 140 мг каждые 2 недели, имел несколько большую эффективность по сравнению с 420 мг каждые 4 недели в достижении цели лечения ХС-ЛНП $\leq 1,8$ ммоль/л у пациентов, которые одновременно получали статины (при этом результаты существенно не различались, если эволокумаб применялся в качестве монотерапии). Отличия полученных нами данных от итогов данного метаанализа могут определяться несколькими факторами: 1) в условиях реальной клинической практики эффективность препарата особенно сильно зависит от приверженности пациента к лечению, и в этом отношении более продолжительные перерывы между инъекциями предпочтительны для многих пациентов (нужно учитывать, что введение препарата требовало посещения медицинского учреждения); 2) группы наблюдения были количественно

Таблица 3. Динамика результатов двухмесячного применения эволокумаба по схеме 2 (420 мг каждый месяц)

Показатель	Визит 2 n = 21	Визит 3 n = 21
ХС ЛНП перед визитом, ммоль/л	$1,3 \pm 0,72$	$1,2 \pm 0,57$
Δ ХС ЛНП перед визитом, ммоль/л	$3,8 \pm 1,64$	$4,1 \pm 1,57$
Доля лиц с ХС ЛНП $\leq 1,8$ ммоль/л перед визитом, абс. (%)	17 (80,9)	18 (85,7)
Доля лиц с ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л перед визитом, абс. (%)	14 (66,7)	16 (76,2)
Доля опоздавших на визит (абс, %), В т. ч. доля не достигших цел. уровня ХС ЛНП от числа опоздавших	83 (14,3) 2 (66,7)	1 (4,8) 1 (100)

Примечание: ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

небольшими и включали как пациентов, принимающих статины, так и лиц, не принимавших статины из-за непереносимости.

Наши данные подтверждают, что при ежемесячном введении препарата пациенты демонстрируют значительную приверженность к нему, что, в частности, видно по редкости задержек с инъекциями (см. табл. 2).

В целом за первые 2 месяца наблюдения в стра-те пациентов, получавших лечение по схеме 1, было проведено суммарно 96 визитов, из которых 23 (24%) состоялись с опозданием на 1–4 дней. За аналогичный период времени после перевода 21 больного на лечение по схеме 2 с ними было проведено 42 визита, в том числе 4 (9,5%) – с опозданием. Таким образом, после перевода пациентов на схему лечения 2 процент «задержанных» визитов снизился более чем в 2,5 раза ($p = 0,037$).

Представляется актуальным планирование дальнейших, более долгосрочных и масштабных наблюдательных исследований, которые могли бы изучить все дополнительные аспекты влияния режима применения эволокумаба на приверженность пациентов к данному виду терапии в условиях реальной клинической практики.

Заключение

Применение эволокумаба в режимах «140 мг каждые 2 недели» и «420 мг каждый месяц» характеризуется высокой эффективностью и обеспечивает достижение целевого уровня ХС ЛНП ($\leq 1,4$ ммоль/л) более чем в 70% случаев в условиях клинической практики на базе регионального липидного центра.

Трудности в достижении целевых значений

ХС ЛНП у части больных могут быть связаны с недостаточной приверженностью к терапии, что проявляется нарушениями сроков введения препарата. Доли больных, опаздывающих с инъекциями, варьируют от 4,8% до 31,6%, в том числе, в зависимости от режима введения эволокумаба (более редкие инъекции предпочтительны).

Введение эволокумаба по схеме «420 мг каждый месяц» в условиях реальной клинической практики может быть более комфортным для пациента и повышает приверженность к терапии. Перевод пациентов на данную схему ассоциируется со снижением процента «отложенных» инъекций более чем в 2,5 раза.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest

The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Благодарность

Авторы благодарят ГБУЗ НО «ГКБ №5» Нижнего Новгорода за поддержку при проведении исследования.

Gratitude

The authors are grateful to GBUZ NO "GKB No. 5" of Nizhny Novgorod for support during the study.

Список литературы

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. Russian. (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. *Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihalova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen M-R, Tokgozoglul I, Wiklund O. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2019. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455*
3. *Tuteja S, Rader DJ. SLC01B1 and Statin Therapy. Circulation: Genomic and Precision Medicine. 2018;11:e002320. doi:10.1161/CIRCGEN.118.002320.*
4. *Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VI revision. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2017;3(28):5–22. Russian. (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3(28):5–22).*
5. *Muntean DM, Thompson PD, Catapano AL, Stasielek M, Fabis J, Muntner P, Serban M, Banach M. Statin-associated myopathy and the quest for biomarkers: can we effectively predict statin-associated muscle symptoms? Drug Discov Today. 2017;22:85–96. doi: 10.1016/j.drudis.2016.09.001.*

6. Toth PP, Patti AM, Giglio RV, Nikolic D, Castellino G, Rizzo M, Banach M. Management of Statin Intolerance in 2018: Still More Questions Than Answers. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2018;18(3):157-173. doi: 10.1007/s40256-017-0259-7
7. Che-Sheng Chu, Ping-Tao Tseng, Stubbs B, Tien-Yu Chen, Chia-Hung Tang, Dian-Jeng Li, Wei-Cheng Yang, Yen-Wen Chen, Ching-Kuan Wu, Veronese N, Carvalho AF, Fernandes BS, Herrmann N, Pao-Yen Lin. Use of statins and the risk of dementia and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2018;8:5804. doi: 10.1038/s41598-018-24248-8.
8. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovas P, Bray S, Kiru G, Murphy J, Banach M, De Servi S, Gaita D, Gouni-Bertbold I, Hovingh GK, Jozwiak JJ, Jukema JW, Kiss RG, Kownator S, Iversen HK, Maber V, Masana L, Parkhomenko A, Peeters A, Clifford P, Raslova K, Siostrzonek P, Romeo S, Tousoulis D, Vlachopoulos C, Vrablik M, Catapano AL, Poulter NR, DA VINCI study, 2020. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. ISSN: 2047-4873. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa047.
9. Shalnova SA, Deev AD, Metelskaya VA, Evstifeeva SE, Rotar OP, Zbernakova YuV, Boytsov SA on behalf of ESSE-RF trial workgroup# Awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: the study ESSE-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2016;15(4):29-37. Russian. (Шальнова СА, Деев АД, Метельская ВА, Евстифеева СЕ, Ротарь ОП, Жернакова ЮВ, Бойцов СА. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(4):29-37). doi: 10.15829/1728-8800-2016-4-29-37.
10. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR, FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664
11. Koren MJ, Jones PH, Robinson JG, Sullivan D, Cho L, Hucko T, Lopez JG, Fleishman AN, Somaratne R, Stroes E. A Comparison of Ezetimibe and Evolocumab for Atherogenic Lipid Reduction in Four Patient Populations: A Pooled Efficacy and Safety Analysis of Three Phase 3 Studies. *Cardiol Ther*. 2020 Dec;9(2): 447-465. Published online 2020 Jun 20. doi: 10.1007/s40119-020-00181-8.
12. Gragnano F, Concilio C, Cesaro A, Crisci M, Sperlongano S, Fimiani F, Natale F, Pezzullo E, Calabro R, Russo MG, Calabro P. P1513 Adherence to PCSK9 inhibitors in high cardiovascular risk patients in real-world setting: results from a single-center experience and comparison with statin therapy. *Eur Heart J*. 2017;38. doi: 10.1093/eurheartj/ehx502.P1513.
13. Kosmas CE, Silverio D, Ovalle J, Montan PD, Guzman E. Patient adherence, compliance, and perspectives on evolocumab for the management of resistant hypercholesterolemia. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:2263-2266. Published online 2018 Oct 29. doi:10.2147/PPA.S149423.
14. Boccara F, Dent R, Ruilope L, Valensi P. Practical Considerations for the Use of Subcutaneous Treatment in the Management of Dyslipidaemia. *Adv Ther*. 2017 Aug; 34(8):1876-1896. doi: 10.1007/s12325-017-0586-8.
15. Wasserman SM, Sabatine MS, Koren MJ, Giugliano RP, Legg JC, Emery MG, Dosh S, Liu T, Somaratne R, Gibbs JP. Comparison of LDL-C Reduction Using Different Evolocumab Doses and Intervals: Biological Insights and Treatment Implications. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2018 Sep;23(5):423-432. doi: 10.1177/1074248418774043.
16. Xiao-Xiao He, Rong Zhang, Pei-Yuan Zuo, Yu-Wei Liu, Xiang-Nan Zha, Sheng-Shuai Shan, Cheng-Yun Liu. The efficacy advantage of evolocumab (AMG 145) dosed at 140 mg every 2 weeks versus 420 mg every 4 weeks in patients with hypercholesterolemia: Evidence from a meta-analysis. *European Journal of Internal Medicine*. 2017;38:52-60. doi: 10.1016/j.iejim.2016.10.009.