

# Сравнительная эффективность и безопасность монотерапии статинами и их комбинации с эзетимибом (Результаты российского ретроспективного наблюдательного исследования УНИСОН)

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0003

© И.В. Сергиенко<sup>1</sup>, М.В. Ежов<sup>1</sup>, В.С. Гуревич<sup>2,3</sup>, В.К. Зафираки<sup>4</sup>, П.А. Баров<sup>5</sup>, О.В. Цыганкова<sup>6</sup>, Е.А. Цыпленкова<sup>7</sup>, Е.П. Приходько<sup>8</sup>, Н.Г. Виноградова<sup>9</sup>, В.Р. Идиятуллина<sup>10</sup>, Е.В. Вырупаева<sup>11</sup>, М.В. Савченко<sup>8</sup>, Ю.Е. Юхина<sup>8</sup>, А.А.Калиновская<sup>12</sup>, Е.С. Тимощенко<sup>13</sup>, А.А. Некрасов<sup>14</sup>, О.Г. Смоленская<sup>15</sup>, К.С. Манько<sup>16</sup>, Е.В. Тимошина<sup>16</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ НМИЦ Кардиологии им Академика Е.И. Чазова Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «КГМУ», г. Краснодар

<sup>5</sup> Кардиологический кабинет «Сердце под защитой», Ульяновск

<sup>6</sup> НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск

<sup>7</sup> КОГБУЗ «Северная клиническая больница скорой медицинской помощи», г. Киров

<sup>8</sup> БУЗОО «ККД», г. Омск

<sup>9</sup> ГБУЗ НО «Городская Клиническая Больница № 38», г. Нижний Новгород

<sup>10</sup> ГАУЗ «ГКБ № 7», г. Казань

<sup>11</sup> ГБУЗ «ИОКБ», г. Иркутск

<sup>12</sup> ООО МЦ «Семейный доктор», г. Магнитогорск

<sup>13</sup> ГБУЗ НО «ГКБ №5», Нижний Новгород

<sup>14</sup> ФГБОУ ВПО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород

<sup>15</sup> ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России, г. Екатеринбург

<sup>16</sup> АО «АКРИХИН», Москва

Для цитирования: Сергиенко Игорь Владимирович ORCID 0000-0003-1534-3965; Ежов Марат Владиславович ORCID 0000-0002-1518-6552; Гуревич Виктор Савельевич ORCID 0000-0002-6815-444X; Зафираки Виталий Константинович ORCID 0000-0003-3883-8696; Баров Павел Алексеевич ORCID 0000-0002-8702-4915; Цыганкова Оксана Васильевна ORCID 0000-0003-0207-7063; Цыпленкова Екатерина Андреевна ORCID 0000-0002-3410-3695; Приходько Екатерина Петровна ORCID 0000-0001-9339-7024; Виноградова Надежда Георгиевна ORCID 0000-0002-3391-7937; Идиятуллина Венера Рифкатовна ORCID 0000-0001-7489-1609; Вырупаева Екатерина Викторовна ORCID 0000-0001-7954-9570; Савченко Марина Владимировна ORCID 0000-0001-8637-9784; Юхина Юлия Евгеньевна ORCID 0000-0001-9178-2041; Калиновская Александра Александровна ORCID 0000-0002-6923-1419; Тимощенко Елена Сергеевна ORCID 0000-0003-2132-6467; Некрасов Алексей Анатольевич ORCID 0000-0003-3325-4405; Смоленская Ольга Георгиевна ORCID 0000-0002-0705-6651; Манько Кирилл Сергеевич ORCID 0000-0003-0072-6330; Тимошина Елена Валентиновна ORCID 0000-0002-9637-1556. Сравнительная эффективность и безопасность монотерапии статинами и их комбинации с эзетимибом (Результаты российского ретроспективного наблюдательного исследования УНИСОН). Атеросклероз и дислипидемии. 2022;4(49):25–38. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0003

**Абстракт**

**Цель.** Сравнительная оценка эффективности использования эзетимиба в комбинации со статинами или монотерапии статинами как в первичной, так и вторичной профилактике ССЗ.

**Материалы и методы.** Дизайн – ретроспективное пострегистрационное наблюдательное многоцентровое исследование. Набор данных для анализа включал данные пациентов, получающих гиполипидемическую терапию как для первичной, так и вторичной профилактики ССЗ в условиях реальной клинической практики, которые в течение  $\geq 3$  месяцев получали статины в качестве монотерапии или в комбинации с эзетимибом в стабильном режиме, с инициацией терапии не ранее чем за 2 года до включения в исследование. Первичная конечная точка – частота достижения целевых уровней ХС ЛНП на момент включения в исследование (%).

**Результаты.** Популяцию для анализа (FAS) составили данные 1000 пациентов (100%), 250 человек в группе монотерапии статинами и 750 человек в группе терапии эзетимиб + статины. Группы не отличались по клиническим, демографическим и лабораторным показателям, за исключением несколько более высокой частоты артериальной гипертензии и более высоких исходных значений липидных показателей в группе монотерапии статинами. На фоне терапии значение ХС ЛНП снизилось на  $-1,10 \pm 1,04$  ммоль/л (изменение на  $27,5 \pm 28,5$  % от исходного) в группе монотерапии статинами и на  $-1,55 \pm 1,17$  ммоль/л (изменение на  $-38,2 \pm 25,6$  % от исходного) в группе комбинированной терапии,  $p < 0,001$ . Целевого уровня ХС ЛНП в группе монотерапии достигли 22,4 % пациентов против 28,8 % в группе комбинированной терапии,  $p = 0,049$ .

**Заключение.** В условиях реальной клинической практики комбинированная терапия статин/эзетимиб сопровождается более частым достижением целевых уровней ХС ЛНП, чем монотерапия статинами: 28,8% против 22,4 % ( $p = 0,049$ ) за счет более выраженного снижения уровня ХС ЛНП по сравнению с исходным. Добавление эзетимиба к терапии статинами повышает вероятность достижения целевых уровней ХС ЛНП на 29% (отношение шансов 0,7139 (0,4998–1,0091),  $p = 0,0493$ ).

**Ключевые слова:** гиперлипидемия, статины, эзетимиб, комбинированная гиполипидемическая терапия, эффективность, безопасность.

### **Comparative efficacy and safety of statins monotherapy and their combination with ezetimibe (Results of the Russian retrospective observational study UNISON)**

I.V. Sergienko<sup>1</sup>, M.V. Ezhov<sup>1</sup>, V.S. Gurevich<sup>2,3</sup>, V.K. Zafiraki<sup>4</sup>, P.A. Barov<sup>5</sup>, O.V. Tsygankova<sup>6</sup>, E.A. Tsyplenkova<sup>7</sup>, E.P. Prikhodko<sup>8</sup>, N.G. Vinogradova<sup>9</sup>, V.R. Idiyatullina<sup>10</sup>, E.V. Vyrupeva<sup>11</sup>, M.V. Savchenko<sup>8</sup>, Yu.E. Yukhina<sup>8</sup>, A.A. Kalinovskaya<sup>12</sup>, E.S. Timoshchenko<sup>13</sup>, A.A. Nekrasov<sup>14</sup>, O.G. Smolenskaya<sup>15</sup>, K.S. Manko<sup>16</sup>, E.V. Timoshina<sup>16</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution National medical research Centre of cardiology named after academician E.I. Chazov of the Ministry of Health of the Russian Federation

<sup>2</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup> FGBOU VO "KGMU", Krasnodar

<sup>5</sup> Cardiology office "Heart under protection", Ulyanovsk

<sup>6</sup> NIITPM – branch of ICiG SB RAS, Novosibirsk

<sup>7</sup> KOGBUZ "Northern clinical hospital of emergency medical care", Kirov

<sup>8</sup> BUZOO "KKD", Omsk

<sup>9</sup> GBUZ NO "City Clinical Hospital No. 38", Nizhny Novgorod

<sup>10</sup> GAU "GKB No. 7", Kazan

<sup>11</sup> GBUZ "IOKB", Irkutsk

<sup>12</sup> MC "Family Doctor" LLC, Magnitogorsk

<sup>13</sup> GBUZ NO "GKB No. 5", Nizhny Novgorod

<sup>14</sup> FGBOU VPO "PIMU" of the Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod

<sup>15</sup> FGBOU VO "UGMU" of the Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg

<sup>16</sup> «AKRIKHIN» JDS, Moscow

## Summary

**Objective.** Comparative evaluation of the effectiveness of ezetimibe in combination with statins or statin monotherapy in both primary and secondary prevention of CVD.

**Materials and Methods.** The design was a retrospective post-registration observational multicenter study. Data set for analysis included patients receiving hypolipidemic therapy for both primary and secondary prevention of CVD in real clinical practice, who received statins for  $\geq 3$  months as monotherapy or in combination with ezetimibe in steady state, with initiation of therapy not earlier than 2 years before inclusion. The primary endpoint was the frequency of reaching the target LDL cholesterol levels at the time of study inclusion (%).

**Results.** The population for the analysis (FAS) was composed of 1000 patients (100%), 250 people in the statin monotherapy group and 750 people in the ezetimibe + statin therapy group. The groups did not differ in clinical, demographic, and laboratory variables, except for a higher prevalence of arterial hypertension and higher baseline lipid values in the statin monotherapy group. Against the background of therapy, LDL-C values decreased by  $-1.10 \pm 1.04$  mmol/L (change of  $-27.5 \pm 28.5\%$  from baseline) in the statin monotherapy group and by  $-1.55 \pm 1.17$  mmol/L (change of  $-38.2 \pm 25.6\%$  from baseline) in the combination therapy group,  $p < 0.001$ . The target LDL-C level in the monotherapy group was achieved by 22.4% of patients compared with 28.8% in the combination therapy group,  $p = 0.049$ .

**Conclusion.** In real clinical practice, statin/ezetimibe combination therapy is accompanied by more frequent achievement of target LDL cholesterol levels than statin monotherapy: 28.8% vs. 22.4% ( $p = 0.049$ ) due to a more pronounced reduction in LDL cholesterol levels compared with baseline. The addition of ezetimibe to statin therapy increases the probability of achieving the target levels of LDL-C by 29% (odds ratio 0.7139 (0.4998–1.0091),  $p = 0.0493$ ).

**Key words:** hyperlipidemia, statins, ezetimibe, combined hypolipidemic therapy, effectiveness, safety.

## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одной из ведущих причин смертности в России. Согласно данным за 2017 год, сердечно-сосудистая смертность составляла 587,6 случаев на 100 000 населения Российской Федерации. Около 50% всех гиперлипидемий составляет гиперхолестеринемия, которая также нередко связана с наследственными факторами [1].

Исходя из накопленного опыта, применение эзетимиба в комбинации со статинами эффективно для первичной и вторичной профилактики ССЗ, что проявляется снижением концентрации общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), аполипопротеина В и триглицеридов (ТГ), а также повышением концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП). Как следствие, на фоне использования эзетимиба снижается риск развития атеросклероза, а также исходов вследствие ССЗ [1]. Механизмы действия статинов и эзетимиба различны, но комплементарны: одновременное снижение всасывания пищевого и билиарного ХС в кишечнике, обеспечиваемое эзетимибом, и усиление захвата ЛНП гепатоцитами со снижением концентрации ХС внутри клеток благодаря статинам, суммарно позволяет уменьшить концентрацию ХС ЛНП в крови примерно в 3 раза. Таким образом, сочетанное использование статинов и эзетимиба позволяет добиться целевых уровней и улучшить отдаленный прогноз [2]

В то же время известно, что как монотерапия терапия статинами, так и комбинированная терапия статинами и эзетимибом может сопровождаться развитием побочных эффектов в виде миалгии, мышечной слабости, повышения активности трансаминаз, креатинкиназы.

Полученные в рамках рандомизированных клинических исследований результаты по оценке эффективности и безопасности применения лекарственных препаратов могут отличаться от использования в реальной клинической практике. В связи с этим закономерным необходимым этапом изучения лекарственных препаратов и их комбинаций являются пострегистрационные клинические исследования.

Целью данного исследования явилась сравнительная оценка эффективности использования эзетимиба в комбинации со статинами или монотерапии статинами как в первичной, так и вторичной профилактике ССЗ.

## Материалы и методы

Исследование УНИСОН – ретроспективное наблюдательное исследование эффективности и безопасности монотерапии статинами или статинами в комбинации с эзетимибом у пациентов, получающих гиполипидемическую терапию как в первичной, так и во вторичной профилактике ССЗ. Дизайн – ретроспективное наблюдательное многоцентровое исследование (48 исследовательских центров в различных регионах РФ). В период

с 29.06.2021 по 25.11.2021 в исследование были включены пациенты в возрасте  $\geq 18$  лет, получавшие гиполипидемическую терапию статинами в монотерапии или статинами в комбинации с эзетимибом в стабильном режиме дозирования в течение 3 и более мес. на момент включения, с инициацией терапии не ранее чем за 2 года до включения. Гиполипидемическая терапия назначалась с целью первичной, либо вторичной профилактики ССЗ. Необходимым условием включения являлось наличие первичной медицинской документации, которая позволяла оценить все необходимые для исследования параметры с момента инициации гиполипидемической терапии. Все пациенты подписали информированное согласие.

В исследование не включали пациентов при наличии установленной или предполагаемой семейной гиперхолестеринемии, при изменении гиполипидемической терапии в течение 3 мес. до включения, в случаях одновременного

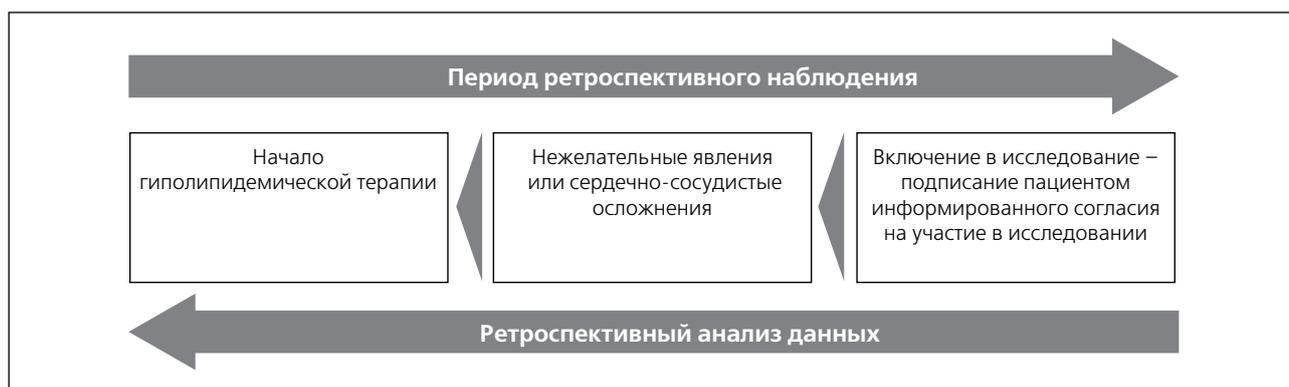
применения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, а также при применении любых методов экстракорпоральной фильтрации и/или плазмафереза. Клинически значимое нарушение функции печени и/или почек, гипотиреоз, монотерапия эзетимибом, а также непереносимость статинов в любых дозах также были критериями невключения. Все лекарственные препараты назначались в соответствии с рекомендациями, данными лечащим врачом в рамках рутинной клинической практики и в соответствии с практикой исследовательского центра. Вся терапия была назначена до начала сбора данных и до включения пациента в исследование. Выбывания из исследования не были предусмотрены в связи с ретроспективным дизайном. Все пациенты завершили исследование.

Критерии отбора пациентов в исследование представлены в таблице 1. Графическая схема исследования представлена на рисунке 1.

**Таблица 1.** Критерии включения и невключения

Критерии включения	Критерии невключения
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Возраст старше 18 лет.</li> <li>2. Терапия статинами в монотерапии или статинами в комбинации с эзетимибом как для первичной, так и для вторичной профилактики ССЗ.</li> <li>3. Получение терапии в стабильном режиме дозирования в течение 3 и более месяцев на момент включения в исследование.</li> <li>4. Готовность и способность подписать информированное согласие на участие в исследовании.</li> <li>5. Наличие первичной медицинской документации, которая позволяет оценить все необходимые для исследования параметры с момента инициации терапии статинами в монотерапии или статинами в комбинации с эзетимибом.</li> <li>6. Инициация гиполипидемической терапии не ранее чем за 2 года до включения в исследование.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Возраст моложе 18 лет.</li> <li>2. Поставленный до включения в исследование диагноз семейной гиперхолестеринемии или предположение исследователя о возможном наличии семейной гиперхолестеринемии.</li> <li>3. Изменение гиполипидемической терапии в течение 3 месяцев до включения в исследование.</li> <li>4. Одновременный прием омега-3 ПНЖК, применение экстракорпоральной фильтрации и/или плазмафереза.</li> <li>5. Клинически значимое нарушение функции печени и/или почек</li> <li>6. Наличие гипотиреоза.</li> <li>7. Монотерапия эзетимибом.</li> <li>8. Непереносимость статинов в любых дозах.</li> </ol>

**Рисунок 1.** Схема исследования



Первичная конечная точка исследования – частота достижения целевых уровней ХС ЛНП (в соответствии с рекомендациями Национального общества по изучению атеросклероза «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза», VII пересмотр, 2020 г.) на момент включения в исследование (%). Вторичные конечные точки: среднее изменение уровня ХС ЛНП от начала статинотерапии до включения в исследование (абсолютная разница и % от исходного); среднее изменение уровня ОХС от начала статинотерапии до включения в исследование (% и абсолютная разница); среднее изменение уровня ХС ЛВП от начала статинотерапии до включения в исследование (% и абсолютная разница); среднее изменение уровня ТГ от начала статинотерапии до включения в исследование (% и абсолютная разница).

У включенных в исследование пациентов оценивали рутинные демографические и антропометрические показатели, включая возраст, пол, рост, массу тела, окружность талии; данные медицинского анамнеза (диагноз основного заболевания и его длительность, сопутствующие заболевания, проводимая терапия, в том числе гиполипидемическая, наличие гемодинамически значимых стенозов артерий, операции реваскуляризации, семейный анамнез ранних ССЗ). Исходно и в динамике анализировались основные показатели липидного профиля: ОХС, ТГ, ХС ЛВП, ХС ЛНП. Также исходно и в динамике определялись показатели безопасности гиполипидемической терапии: уровень трансаминаз (аспарагиновой аминотрансферазы (АСТ), аланиновой аминотрансферазы (АЛТ)), а также уровень креатинкиназы (КК).

Исследование было одобрено независимым междисциплинарным Комитетом по этической экспертизе клинических исследований, выписка из протокола № 7 от 23.04.2021. Исследование проведено в соответствии с действующими регуляторными нормами Российской Федерации, Надлежащей клинической практики и Хельсинской декларации. Исследование инициировано и проведено Национальным обществом по изучению атеросклероза (НОА) совместно с КИО «Лиганд Ресерч» при спонсорской поддержке АО «АКРИХИН».

Данные всех включенных в исследование пациентов заносятся в электронную базу данных – проводилось заполнение электронной регистрационной карты. Статистический анализ проводился при помощи программного обеспечения (R-software). Анализ проводился методами дескриптивной статистики с расчетом: среднего арифметического, 95% доверительного интервала (ДИ) для среднего (если не указано иное), стандартного отклонения, медианы, межквартильного размаха, минимума и максимума для непрерывных данных. Номинальные/ дискретные

данные рассчитывались вычислением относительной доли от абсолютного числа наблюдений.

Для оценки нормальности распределения количественных показателей применялся критерий Шапиро-Уилка. Качественные показатели были представлены в виде абсолютных частот (количества наблюдений), относительных частот (процентов) и 95 % ДИ (если не указано иное). Дискретные данные сравнивались по группам терапии с использованием критерия  $\chi^2$ /точного критерия Фишера, непрерывные данные с использованием непарного t-критерия Стьюдента для данных, имеющих нормальное распределение, либо с помощью непараметрического теста Манна-Уитни при распределении отличном от нормального. Сравнение с заданным при помощи критерия Уилкоксона.

## Результаты

Как и было запланировано, в исследование было включено 1000 пациентов, которые прошли визит включения. В популяцию для анализа FAS (группа полного анализа) вошли 1000 пациентов (100%), 250 человек составили группу монотерапии статинами и 750 человек – группу терапии эзетимиб + статины.

## Характеристика пациентов

Группы были сопоставимы по основным демографическим и антропометрическим показателям: число лиц мужского пола в группе монотерапии статинами 155 (62,0 %), в группе эзетимиб + статины – 429 (52,7 %),  $p=0,18$ ; средний возраст соответственно  $59,9 \pm 10,9$  лет против  $60,2 \pm 10,5$ ,  $p=0,55$ ; средняя масса тела  $84,4 \pm 15,2$  кг против  $84,2 \pm 15,5$ ,  $p=0,75$ . В группе комбинированной терапии несколько чаще встречалась артериальная гипертензия (80,8% против 74,5%,  $p=0,044$ ), а исходные уровни ОХС, ХС ЛНП и ТГ были ниже (соответственно 4,20 (3,53; 5,10) против 3,90 (3,40; 4,59),  $p < 0,001$ ; 2,20 (1,67; 3,00) против 1,90 (1,50; 2,57),  $p < 0,001$ ; 1,41 (1,03; 1,90) против 1,30 (0,96; 1,83),  $p=0,049$ ).

В таблице 2 представлены детальные клинические и лабораторные данные по группам лечения.

На момент включения в исследования большинство пациентов получали аторвастатин – 54,2% и розувастатин – 41,1% (Рисунок 3а-3в).

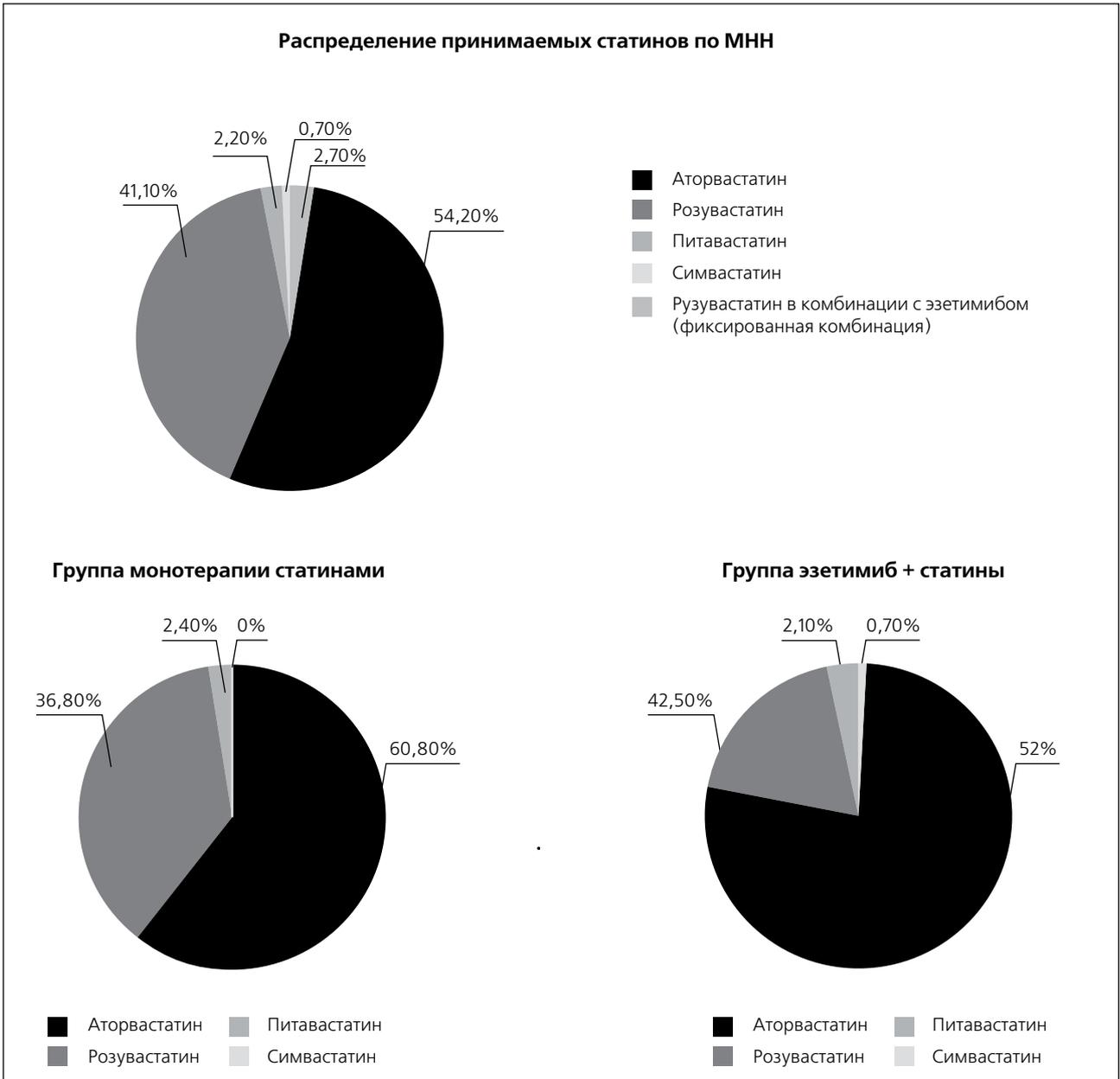
Анализ торговых наименований принимаемых препаратов из группы эзетимиб+статины показал, что наиболее часто назначался препарат Отрио, АО «АКРИХИН» Россия, который получали 46,7% пациентов. Часть пациентов по тем или иным причинам не упоминали наименование торговой марки препаратов, которые принимали в ходе терапии (рис. 4).

Таблица 2. Исходная характеристика пациентов

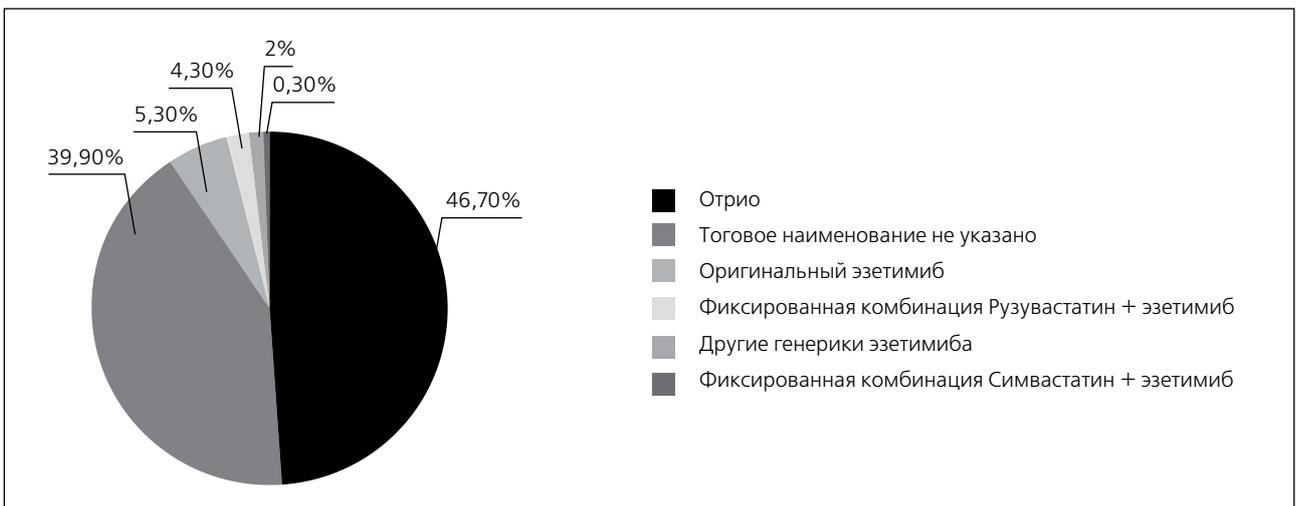
Параметры	Монотерапия статинами (n=250)	Статин+эзетимиб (n=750)	p
Мужчины n (%)	155 (62,0)	429 (52,7)	0,18
Возраст, лет	59,9 ± 10,9	60,2 ± 10,5	0,55
Масса тела, кг	84,4 ± 15,2	84,2 ± 15,5	0,75
Окружность талии, см	94,7 ± 13,6 (n=90)	94,2 ± 11,53 (n=261)	
<b>Статус курения</b>			
Бывший курильщик n (%)	46 (18,4)	143 (19,1)	0,49
Курит в данный момент n (%)	51 (20,4)	128 (17,1)	
Никогда не курил n (%)	153 (61,2)	479 (63,9)	
<b>Сопутствующие заболевания</b>			
Ишемическая болезнь сердца (ИБС)	140 (56,0)	424 (56,5)	0,88
Острый коронарный синдром (ОКС)	7 (2,8)	38 (5,1)	0,19
Инфаркт миокарда	35 (14,0)	138 (18,4)	0,11
Артериальная гипертензия	202 (80,8)	559 (74,5)	0,044
Сахарный диабет 1 типа	2 (0,8)	2 (0,3)	0,56
Сахарный диабет 2 типа	40 (16,0)	108 (14,4)	0,54
Ишемический инсульт	7 (2,8)	28 (3,7)	0,62
Хроническая болезнь почек	40 (16,0)	152 (20,3)	0,14
<b>Показатели липидного профиля</b>			
ОХС	4,20 (3,53; 5,10)	3,90 (3,40; 4,59)	<0,001
ХС ЛНП	2,20 (1,67; 3,00)	1,90 (1,50; 2,57)	<0,001
ХС ЛВП	1,20 (1,00; 1,41)	1,21 (1,02; 1,45)	0,094
ТГ	1,41 (1,03; 1,90)	1,30 (0,96; 1,83)	0,049
<b>Операции реваскуляризации</b>			
Установка коронарного стента	80 (32,0)	270 (36,1)	0,25
Чрескожное коронарное вмешательство	16 (6,4)	48 (6,4)	1,00
Аорто-коронарное шунтирование	10 (4,0)	41 (5,5)	0,36
Операция на периферических артериях	2 (0,8)	14 (1,9)	0,38
<b>Сопутствующая терапия</b>			
Бета-адреноблокаторы	152 (60,8)	468 (62,4)	0,65
Ингибиторы АПФ	93 (37,2)	295 (39,3)	0,55
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	74 (29,6)	217 (28,9)	0,84
Блокаторы кальциевых каналов	65 (26,0)	211 (28,1)	0,51
Диуретики	79 (31,6%)	250 (33,3%)	0,61
Антиаритмические препараты I и III классов	9 (3,6%)	30 (4,0%)	0,78

Примечания: ОКС – острый коронарный синдром, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, АПФ – ангиотензин-превращающий фермент, ТГ – триглицеридыНП.

**Рисунок 3а–3в.** Распределение принимаемых статинов по МНН



**Рисунок 4.** Распределение принимаемых препаратов эзетимиба в зависимости от торгового наименования



## Эффективность терапии, популяция FAS (группа полного анализа)

В качестве первичной конечной точки эффективности оценивалась частота достижения целевых уровней ХС ЛНП на момент включения в исследование. Целевого уровня ХС ЛНП в группе монотерапии достигли 22,4 % (56/250) пациентов [95% ДИ 17,4–28,1] против 28,8 % (216/750) [95% ДИ 25,6–32,2] в группе комбинированной терапии (рис. 5). Различия между группами по частоте достижения целевого уровня ХС ЛНП достигли уровня статистической значимости: ОР 0,714 (0,499–1,009),  $p = 0,049$ . Таким образом, добавление эзетимиба к терапии статинами повышает вероятность достижения целевых уровней ХС ЛНП на 29% (отношение шансов (ОШ) 0,7139 (0,4998–1,0091),  $p = 0,0493$ ).

### ХС ЛНП

На фоне терапии значение ХС ЛНП снизилось на  $-1,10 \pm 1,04$  ммоль/л (изменение на  $-27,5 \pm 28,5\%$  от исходного) в группе монотерапии статинами и на  $-1,55 \pm 1,17$  ммоль/л (изменение на  $-38,2 \pm 25,6\%$  от исходного) в группе комбинированной терапии,  $p < 0,001$ .

### ОХС

Снижение уровня ОХС составило  $-1,25 \pm 1,12$  ммоль/л (изменение на  $-20,4 \pm 19,0\%$  от исходного) в группе монотерапии и на  $-1,76 \pm 1,27$  ммоль/л (на  $-27,7 \pm 18,0\%$  в группе комбинированной терапии;  $p < 0,001$ ).

### ХС ЛВП

На фоне терапии незначительно увеличилось значение ХС ЛВП на  $0,020 \pm 0,376$  ммоль/л в группе монотерапии статинами ( $+5,0 \pm 33,1\%$  от исходного уровня), и на  $0,036 \pm 0,397$  ммоль/л ( $+8,4 \pm 38,5\%$  от исходного уровня) в группе комбинированной терапии,  $p < 0,001$ .

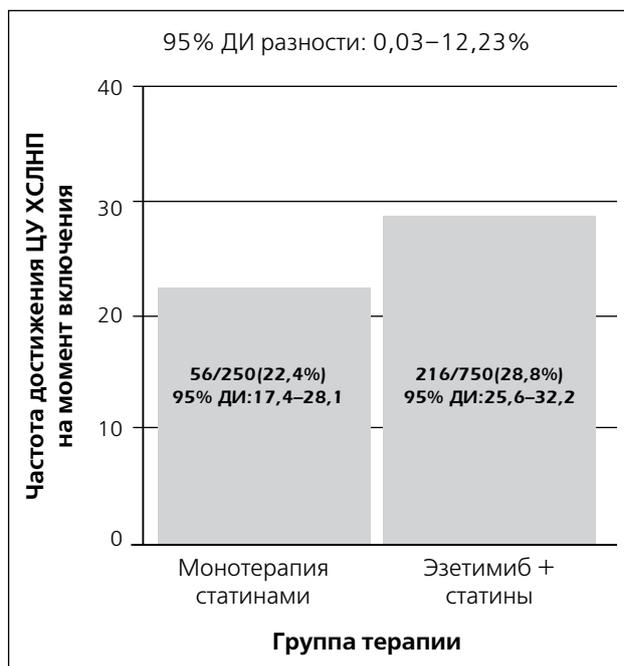
### ТГ

Уровень ТГ снизился по сравнению с исходным в обеих группах. Изменение составило  $-0,195 \pm 0,907$  ммоль/л ( $-0,1 \pm 61,0\%$  от исходного уровня) в группе монотерапии статинами и  $-0,424 \pm 1,559$  ммоль/л ( $-13,9 \pm 44,6\%$  от исходного уровня) – в группе комбинированной терапии статин+эзетимиб ( $p < 0,001$ ) (рис. 6, 7).

Достижение целевого уровня ХС ЛНП в подгруппах пациентов высокого, очень высокого и экстремального риска

При проведении анализа в подгруппах в зависимости от уровня сердечно-сосудистого риска и уровня интенсивности статинотерапии было установлено, что среди пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, получающих статинотерапию высокой интенсивности, достижение целевых уровней ХС ЛНП было выше в группе пациентов,

**Рисунок 5.** Частота достижения целевых уровней ХС ЛНП (ммоль/л), ДИ – доверительный интервал.



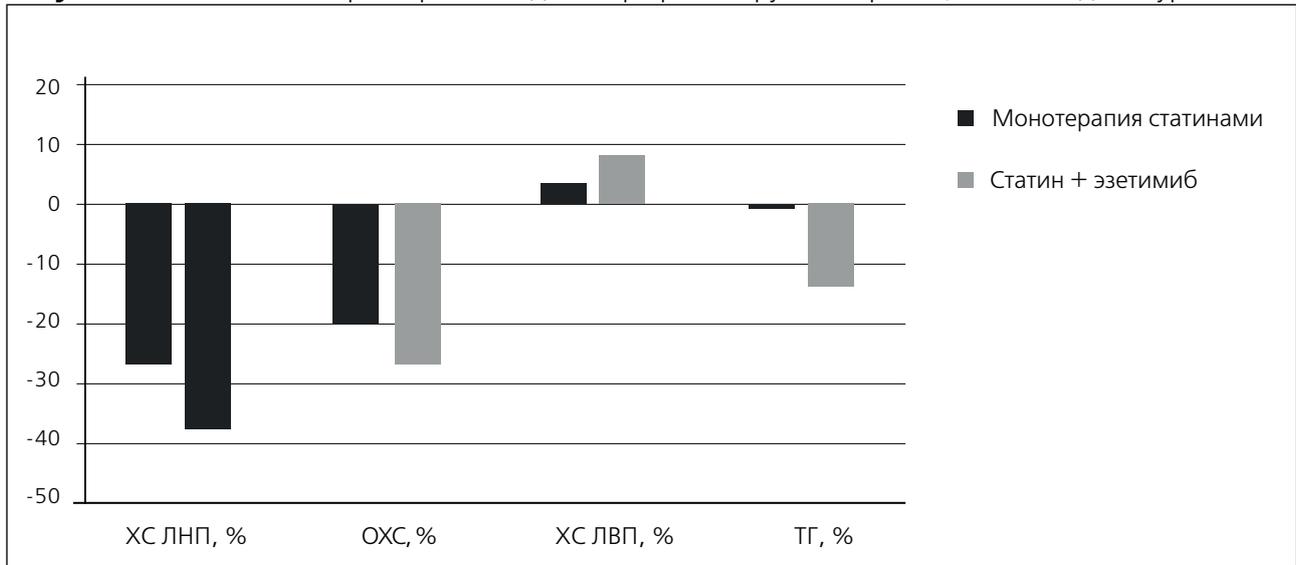
получавших эзетимиб и статины – 32%, тогда как в группе монотерапии статинами – 25% ( $p=0,492$ ), а в подгруппе пациентов очень высокого риска – соответственно 24% и 16% ( $p=0,059$ ). Также более частое достижение целевых уровней отмечено в подгруппе пациентов очень высокого риска, получавших статины умеренной интенсивности: 33% в группе эзетимиб + статины, 15% – в группе монотерапии статинами ( $p=0,035$ ). В остальных подгруппах такой закономерности не выявлено в связи с небольшой численностью подгрупп (табл. 3).

### Безопасность терапии

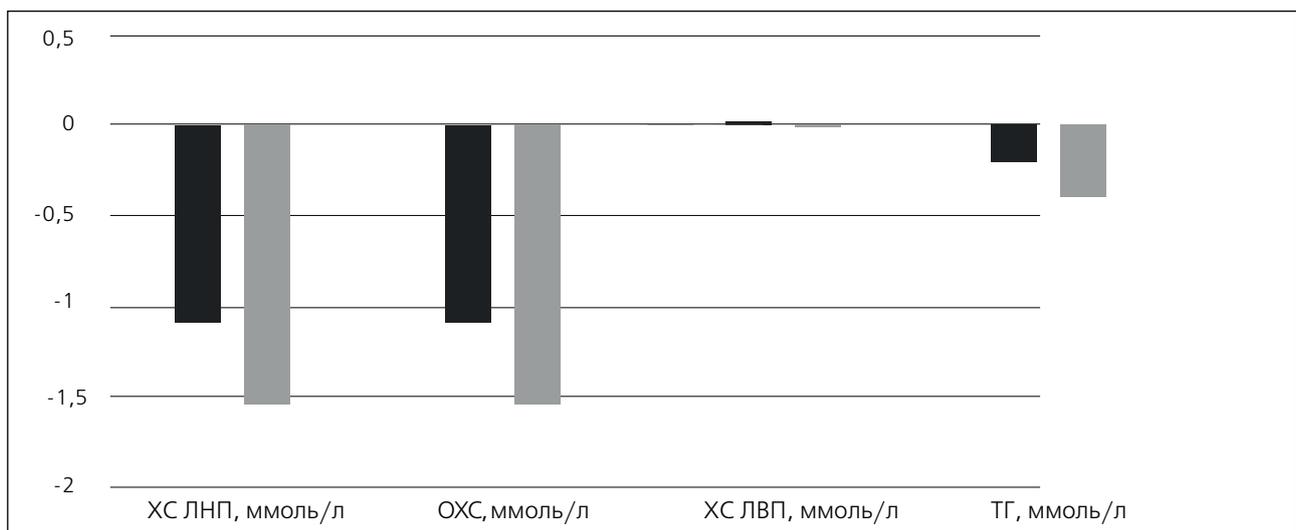
В ходе исследования было зарегистрировано 17 нежелательных явлений (НЯ) у 16/1000 (1,6%) пациентов. Из них 2 (33%) в группе монотерапии и 6 (55%) в группе комбинированной терапии имели легкую степень. 3 (50%) НЯ в первой группе и 4 (36%) НЯ во второй группе были средней тяжести. По одному тяжелому НЯ было зарегистрировано в обеих группах: соответственно 1 (17%) и 1 (9%).

Согласно протоколу, были выделены НЯ особого интереса – НЯ, характеризующие повреждения печени или мышечной ткани и крупные сердечно-сосудистые события. Не было статистически значимых различий между группами по частоте нарушений со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани (соответственно 0 (0%) и 3 (0,4%), нарушений со стороны печени и желчевыводящих путей (соответственно 1 (0,4%) и 2

**Рисунок 6.** Изменение параметров липидного профиля в группах терапии, % от исходного уровня



**Рисунок 7.** Изменение параметров липидного профиля в группах терапии, ммоль/л, по сравнению с исходным уровнем



**Таблица 3.** Достижение целевых уровней в подгруппах

Группа сердечно-сосудистого риска	Интенсивность статинотерапии	Монотерапия статинами	Эзетимиб + статины	p	Δ (разница между группами)
		%	%		
Высокий риск	Высокая	25	32	0,492	7%
	Умеренная	33	26	0,394	-7%
Очень высокий риск	Высокая	16	24	0,059	8%
	Умеренная	15	33	0,035	18%
Экстремальный риск	Высокая	14	6	0,488	-8%
	Умеренная	Нет данных			

(0,3%), необходимости в проведении процедур реваскуляризации (соответственно 2 (0,8%) и 3 (0,4%), нарушений со стороны сердца – нестабильной стенокардии (соответственно 1 (0,4%)

и 1 (0,1%), а также нарушений со стороны нервной системы – ишемического инсульта (соответственно 1 (0,4%) и 0 (0%).

## Обсуждение результатов

Среди медикаментозных методов коррекции гиперхолестеринемии в современных российских и международных клинических рекомендациях первое место отводится статинам как наиболее изученному классу препаратов [1]. Несмотря на высокую эффективность использования статинов для коррекции гиперлипидемий, эффект терапии не всегда оказывается достаточным, так, в исследовании DYSIS достижение целевого уровня ХС-ЛНП не превышало 12,2% [2]. По результатам недавно завершеного европейского эпидемиологического исследования DA VINCI [3], при монотерапии статинами целевых уровней ХС ЛНП достигают лишь 14 – 22% пациентов, а при комбинированной терапии эзетимибом и статинами – 37%.

Эффективность в отношении показателей липидного обмена, переносимость и безопасность эзетимиба при назначении как в режиме монотерапии, так и в комбинации со статинами, включая фиксированную комбинацию симвастатин 10–80 мг + эзетимиб 10 мг, хорошо изучены в исследованиях III и IV фазы [6–11]. Снижение уровня ХС ЛНП в группе пациентов, получавших эзетимиб + симвастатин, варьировало в диапазоне от 44 до 57 %; ТГ – от 20 до 28 %; повышение уровня ХС ЛВП – от 8 до 11 %. При комбинированной терапии эзетимибом и аторвастатином в дозе 10 мг снижение уровня ХС ЛНП составило 53 % (сопоставимо с эффектом от монотерапии аторвастатином в дозе 80 мг – 54 %) [7]. В исследовании EXPLORER добавление эзетимиба к терапии розувастатином в дозе 40 мг позволило добиться снижения уровня ХС ЛНП на 69,8 % (по сравнению со снижением уровня ХС ЛНП на 57,1 % в группе, получавшей розувастатин 40 мг) [8]. В ряде исследований эзетимиб добавлялся к текущей терапии статинами, например, в работе Gagner C. с соавт. [5]. В этом исследовании при назначении эзетимиба в дополнение к текущей терапии статинами через 6 недель отмечалось дополнительное снижение уровня ХС ЛНП на 25,1 %, в то время как у больных на фоне приема плацебо и продолжения терапии статинами снижение составляло всего 3,7 %. Изменения уровня ТГ и ХС ЛВП были небольшими и составили +14 % и +2,5 % (группа статин + эзетимиб) и +2,9 % и +1 % (статин + плацебо) соответственно. Таким образом, комбинированная терапия статинами и эзетимибом обеспечивает дополнительное снижение ХС ЛНП на 18–25 % и существенно увеличивает число больных, достигающих целевых уровней ХС ЛНП. Добавление к статину эзетимиба позволяет не только дополнительно снизить уровень ХС ЛНП на 13–25% [4, 5], но и снизить на 6,4% риск сердечно-сосудистой смерти и осложнений, как было показано в исследовании IMPROVE-IT (The Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) [11].

В настоящем исследовании УНИСОН было продемонстрировано, что пациенты, принимающие

комбинированную терапию, значительно чаще достигали целевых уровней липидов – 28,8 % против 22,4 % в группе монотерапии, а уровень ХС ЛНП более значительно снизился в группе комбинированной терапии –  $1,55 \pm 1,17$  против  $-1,10 \pm 1,04$  ммоль/л. По отношению к исходным значениям снижение ХС ЛНП составило (среднее арифметическое  $\pm$  СО, медиана, разброс)  $-38,2 \pm 25,6\%$ ,  $-43,4$  от  $-56,1$  до  $-24,3$  против  $-27,5 \pm 28,5\%$ ,  $-29,8$  от  $-49,3$  до  $-11,5\%$ , различия между группами были статистически значимыми.

Полученные результаты согласуются с данными 8-недельного, двойного слепого, многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования III фазы (I-ROSETTE). Среднее изменение уровня ХС ЛНП во всех группах комбинированной терапии розувастатин+эзетимиб составило более 50%. Число пациентов, достигших целевых уровней ХС ЛНП на 8-й неделе, было значительно больше в группе эзетимиба+розувастатина (180 [92,3%] из 195 пациентов), чем в группе монотерапии розувастатином (155 [79,9%] из 194 пациентов) ( $p < 0,001$ ) [12].

В более раннем плацебо-контролируемом исследовании эффективности и безопасности эзетимиба в комбинации с симвастатином у пациентов с первичной гиперхолестеринемией, было показано снижение ХС ЛНП ( $p < 0,01$ ) и ТГ ( $p < 0,01$ ) по сравнению с монотерапией симвастатином в течение 12 недель [6]. Пациенты были распределены в одну из групп: эзетимиб 10 мг; симвастатин 10, 20, 40 или 80 мг; эзетимиб 10 мг плюс симвастатин 10, 20, 40 или 80 мг; или плацебо. Эзетимиб + симвастатин (объединенные данные) обеспечили суммарное ХС ЛНП на 13,8%, увеличение ХС ЛВП на 2,4% и снижение ТГ на 7,5% по сравнению с объединенными данными монотерапии симвастатином. Одновременное применение эзетимиба и симвастатина обеспечило снижение уровня ХС ЛНП на 44–57%, снижение ТГ на 20–28% и увеличение ХС ЛВП на 8–11% в зависимости от дозы симвастатина.

Комбинированная гиполипидемическая терапия статинами и эзетимибом в последнее время все более широко применяется в клинической практике [13–14], как у пациентов молодого и среднего, так и у пациентов пожилого возраста [15]. Наряду с непосредственным влиянием на липиды сыворотки крови, в экспериментальных и клинических исследованиях эзетимиба получены свидетельства плейотропных эффектов, что может положительно влиять на течение атеросклеротических заболеваний [16]. Более широкое применение эзетимиба в комбинации со статинами было также рекомендовано Советом экспертов, прошедшим в 2019 году [17].

Одним из наиболее назначаемых препаратов эзетимиба в данном исследовании был генерический препарат Отрио производства Российской компании АО «АКРИХИН». Отрио – первый генерик эзетимиба на российском фармацевти-

ческом рынке, биоэквивалентность которого была подтверждена в клиническом исследовании [18]. Добавление Отрио к любому статину позволит более эффективно достигать целевых уровней ХС-ЛНП. Преимуществом этого препарата является возможность присоединить его к терапии любым статином.

### Ограничения исследования

Поскольку исследование УНИСОН спланировано как наблюдательное ретроспективное исследование, его дизайн имеет ряд ограничений. В частности, поскольку анализировались ретроспективные данные из карт пациентов, закономерно отсутствовал контроль приверженности пациентов к терапии, кроме того, у ряда пациентов отмечались неоптимальные стартовые дозы препаратов статинного ряда, которые не были своевременно скорректированы. Выборка 1000 пациентов не позволила достигнуть статистической мощности по ряду показателей дополнительного анализа. Надо отметить, что в настоящем исследовании критерии включения допускали возможность включать пациентов преимущественно по факту приема терапии, а также не анализировалась комплаентность в анамнезе, при этом пациенты уже принимали терапию статинами (критерий включения – начало терапии до 2 лет до исследования). В то же время большинство проведенных исследований, как правило, проводились у пациентов с высоким или очень высоким риском, использовалась рандомизация и тщательное наблюдение за пациентом в ходе исследования, что, несомненно, повышает приверженность и эффективность терапии. В связи с этим, большой интерес представляет реальное положение дел в широкой клинической практике, которое хорошо характеризует данное исследование. По результатам проведенного исследования УНИСОН подтверждается довольно низкая частота достижения целевых уровней ХС ЛНП у пациентов высокого, очень высокого и экстремального риска. В исследовании продемонстрирована более высокая эффективность комбинированной терапии статинами и эзетимибом по сравнению с монотерапией статинами, которая позволяет достигать целевых уровней ХС ЛНП у большего числа пациентов. Эти выводы и дополнительный анализ, который продемонстрировал, что добавление эзетимиба как к высокоинтенсивной терапии статинами, так и к терапии статинами умеренной интенсивности, позволило достичь достоверных результатов достижения целевых уровней липидов, динамики и относительного процента снижения ХС ЛНП. Комбинированная терапия была более эффективна при назначении пациентам с очень высоким сердечно-сосудистым риском. Следует также отметить, что добавление эзетимиба к терапии не повышало риска возникновения нежелательных реакций (% НР был одинаков в обеих группах).

### Заключение

УНИСОН – это первое крупномасштабное исследование применения эзетимиба в реальной клинической практике в Российской Федерации и первое российское исследование, посвященное анализу достижения новых целевых уровней ХС ЛНП согласно клиническим рекомендациям «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» 2020 года. В результате многоцентрового ретроспективного наблюдательного исследования сравнительной эффективности и безопасности монотерапии статинами и комбинации статинов с эзетимибом в рамках первичной и вторичной профилактики ССЗ установлено, что в условиях реальной клинической практики потенциал терапии статинами используются недостаточно: достижение целевых уровней ХС-ЛНП в группе монотерапии статинами составило лишь 22,4%. Однако в ряде проведенных исследований эффективность монотерапии статинами достигала 33,7-58% [19]. Поэтому, у большинства пациентов высокого и очень высокого СС риска необходимо тщательно подходить к подбору дозы статинов, стремясь к назначению максимально-переносимой дозировки, и затем переходить на следующие ступени гиполипидемической терапии, в частности, добавлять эзетимиб и другие гиполипидемические препараты. Большинство пациентов в исследовании УНИСОН получали препарат Отрио (МНН – Эзетимиб, АО «АКРИХИН»). В отличие от фиксированных комбинаций статинов и эзетимиба, которые представлены на российском рынке препаратами розувастатина и эзетимиба, преимуществом препарата Отрио является возможность присоединить его к терапии любым статином в любой дозе. Комбинированная терапия статинами с эзетимибом сопровождается более частым достижением целевых уровней ХС ЛНП, чем монотерапия статинами за счет более выраженного снижения уровня ХС ЛНП, при хорошей переносимости и без увеличения частоты развития нежелательных явлений. Добавление эзетимиба к терапии статинами дополнительно снижает ХС ЛНП на 11% и повышает вероятность достижения целевых уровней ХС ЛНП на 1/3.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов – исследование проведено при поддержке компании АО «АКРИХИН».

### Conflict of interests

Conflict of interest – study conducted with the support of JSC "AKRIKHIN"

## Благодарности

Авторы выражают благодарность Национальному обществу по изучению атеросклероза.

## Thanks

The authors are grateful to the National Society for the Study of Atherosclerosis.

## Список литературы / References

1. [National Society for the Study of Atherosclerosis. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian Recommendations VII revision, 2020 (in Russian) Национальное общество по изучению атеросклероза. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VII пересмотр, 2020.] URL: [http://cardioeur.asia/media/files/clinical\\_recommendations/Diagnosis\\_and\\_correction\\_of\\_lipid\\_metabolism\\_disorders\\_for\\_the\\_prevention\\_and\\_treatment\\_of\\_atherosclerosis.pdf](http://cardioeur.asia/media/files/clinical_recommendations/Diagnosis_and_correction_of_lipid_metabolism_disorders_for_the_prevention_and_treatment_of_atherosclerosis.pdf) (accessed: 07.02.2021).
2. [Oganov R. G., Kukharchuk V. V., Arutyunov G. P. et al. Persistent violations of lipid spectrum parameters in patients with dyslipidemia receiving statins in real clinical practice in the Russian Federation (the Russian part of the DYSIS study). *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2012;11(4) 1-10 (in Russian)] Оганов Р. Г., Кухарчук В. В., Арутюнов Г. П. и соавт. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2012;11(4) 1-10
3. Kausik K. Ray, Bart Molemans, W. Marieke Schoonen EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2020 Aug 28. doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa047
4. Ballantyne CM, et al. Efficacy and Safety of Rosuvastatin 40 mg Alone or in Combination with Ezetimibe in Patients at High Risk of Cardiovascular Disease (Results from the Explorer Study. *Am J Cardiol*. 2007;99:673-680.
5. Gagne C et al. Efficacy and Safety of Ezetimibe Added to Ongoing Statin Therapy for Treatment of Patients With Hypercholesterolemia *Am J Cardiol* 2002;90:1084-1091
6. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeaut AP et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(12):2125-34. PMID: 12505224
7. Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R et al. Effect of Ezetimibe Coadministered With Atorvastatin in 628 Patients With Primary Hypercholesterolemia: A Prospective, Randomized, Double-Blind Trial. *Circulation*. 2003;107(19):2409-15. DOI: 10.1161/01.CIR.0000068312.21969.C8
8. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, Vogt A, Eber B, Sosef F et al. Efficacy and Safety of Rosuvastatin 40 mg Alone or in Combination With Ezetimibe in Patients at High Risk of Cardiovascular Disease (Results from the EXPLORER Study). *The American Journal of Cardiology*. 2007;99(5):673-80. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.10.022
9. Catapano AL, Davidson MH, Ballantyne CM, Brady WE, Gazzara RA, Tomassini JE et al. Lipid-altering efficacy of the ezetimibe/ simvastatin single tablet versus rosuvastatin in hypercholesterolemic patients. *Current Medical Research and Opinion*. 2006;22(10):2041-53. DOI: 10.1185/030079906X132721
10. Catapano A, Brady WE, King TR, Palmisano J. Lipid altering efficacy of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with rosuvastatin: a meta-analysis of pooled data from 14 clinical trials. *Current Medical Research and Opinion*. 2005;21(7):1123-30. DOI: 10.1185/030079905X50642
11. Cannon CP Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes *N Engl J Med* 2015;372:2387-97. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489
12. Soon JunHong et al. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active Comparator Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Ezetimibe and Rosuvastatin Versus Rosuvastatin Monotherapy in Patients With Hypercholesterolemia: I-ROSETTE (Ildong Rosuvastatin & Ezetimibe for Hypercholesterolemia) Randomized Controlled Trial. *Clinical Therapeutics* 2018 Vol.40 (2) 226-241
13. [Gurevich V.S. The place of ezetimibe in optimal lipid-lowering therapy: agreed positions and debatable issues. *breast cancer. Medical review*.2019;6:11-16 (in Russian)] Гуревич В.С. Место эзетимиба в оптимальной гиполлипидемической терапии: согласованные позиции и дискуссионные вопросы. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;6:11-16
14. [Gurevich V.S. Combined lipid-lowering therapy in the recommendations of the European Society of Cardiology and the European Society of Atherosclerosis (ECS/EAS) 2019: the place of ezetimibe. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (12): DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190728 (in Russian)] Гуревич В.С. Комбинированная гиполлипидемическая терапия в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза (ECS/EAS) 2019 г.: место эзетимиба. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (12): DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190728
15. [Shaposhnik I. I., Genkel V. V., Salashenko A. O. Combined lipid-lowering therapy in elderly and senile patients. *Cardiology*. 2020;60(7):1-8 (in Russian)] Шапошник И. И., Генкель В. В., Салашенко А. О. Комбинированная гиполлипидемическая терапия у пациентов пожилого и старческого возраста. *Кардиология*. 2020;60(7):1-8
16. [Shaposhnik I. I., Genkel V. V. Pleiotropic effects of ezetimibe. *Cardiology*. 2019;59(12S):12-17(in Russian)] Шапошник И. И., Генкель В. В. Плейотропные эффекты эзетимиба. *Кардиология*. 2019;59(12S):12-17
17. [Susekov A.V., Kobalava Zh. D., Gurevich V. S., Galyavich A. S., Kamenny A. I., Kashtalap V. V., Mareev V. Yu., Shaposhnik I. I. Possibilities of clinical use of ezetimibe Otrio (AKRIKHIN JSC, Russia) in patients with high and very high cardiovascular risk who have not reached target values of lipid metabolism indicators. Conclusion of the Expert Council. *Cardiology*. 2019;59(5S):47-57 (in Russian)] Сусеков А. В., Кобалава Ж. Д., Гуревич В. С., Галаявич А. С., Каминный А. И., Кауталан В. В., Мареев В. Ю., Шапошник И. И. Возможности клинического применения

препарата эзетимиба Отрио (АО «АКРИХИН», Россия) у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, не достигших целевых значений показателей липидного обмена. Заключение Совета экспертов. Кардиология. 2019;59(5S):47-57

18. [Tolkacheva V.V., Malaya I.P., Bagmanova N.H., Kobalava J.D. Study of bioequivalence of ezetimibe preparations in healthy volunteers after a single intake on an empty stomach. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (1): DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190205(in Russian).] Толкачева В.В., Малая И.П., Багманова Н.Х., Кобалава Ж.Д. Изучение биоэквивалентности препаратов эзетимиба у здоровых добровольцев после однократного приема натощак. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (1): DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190205
19. [Kotovskaya Yu.V., Yererlanova E.A. Achieving the target level of low-density lipoprotein cholesterol: modern possibilities. *breast cancer. Medical review*. 2019;3(10(1)):45-48 (in Russian).] Котовская Ю.В., Ерусланова Е.А. Достижение целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности: современные возможности. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;3(10(1)):45-48.

## Приложение

### Исследователи и исследовательские центры

**Ежов Марат Владиславович**, Бурдейная Анна Львовна ФГБУ «НМИЦ кардиологии им ак. Е.И. Чазова» МЗ РФ, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

**Сергиенко Игорь Владимирович**, Львовна ФГБУ «НМИЦ кардиологии им ак. Е.И. Чазова» МЗ РФ», 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

**Гуревич Виктор Савельевич**, ФГБУ «СЗОНКЦ им Л.Г. Соколова ФМБА России» 194291, г. Санкт-Петербург, пр-кт Культуры, д. 4

**Зафираки Виталий Константинович**, ООО ЦЭН ЮГ 350004, г. Краснодар, мкр. Западный, ул. Передерия, д. 64

**Баров Павел Алексеевич**, Кардиологический 432071, г. Ульяновск, ул. Крымова, д. 16 А

**Цыганкова Оксана Васильевна**, НИИТПМ – филиал ИЦИГ СО РАН 630089, г. Новосибирск, пр-кт Академика Лаврентьева, д. 10

**Цыпленкова Екатерина Андреевна**, КОГБУЗ «Северная клиническая больница скорой медицинской помощи» 610011, г. Киров, ул. Свердлова, д. 4

**Приходько Екатерина Петровна**, БУЗОО «ККД» 644024, г. Омск, ул. Лермонтова, д. 41

**Виноградова Надежда Георгиевна**, ГБУЗ НО «Городская Клиническая Больница №38» 603000, г. Нижний Новгород, ул. Чернышевского, д. 22

**Идиятуллина Венера Рифкатовна**, ГАУЗ "ГКБ№7" 420103, г. Казань, ул. Чуйкова, д. 54 Вырупаева Екатерина Викторовна, ГБУЗ "ИОКБ" 664049, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, д. 100

**Савченко Марина Владимировна**, БУЗОО «ККД» 644024, г. Омск, ул. Лермонтова, д. 41

**Юхина Юлия Евгеньевна**, БУЗОО «ККД» 644024, г. Омск, ул. Лермонтова, д. 41

**Калиновская Александра Александровна**, ООО "МЦ "Семейный доктор" 455034, г. Магнитогорск, ул. Доменщиков, д. 11, Тимошенко Елена Сергеевна, ГБУЗ НО "ГКБ №5" 603005, Нижний Новгород, ул. Нестерова, д. 34 г.

**Некрасов Алексей Анатольевич**, ГБУЗ НО «ГКБ №5» 603005, Нижний Новгород, ул. Нестерова, д. 34 г.

**Ткачева Ольга Николаевна**, ОСП РГНКЦ 129226, г. Москва, 1-я ул. Леонова, д. 16

**Дупляков Дмитрий Викторович**, ГБУЗ "СОККД им. В.П. Полякова" 443070, г. Самара, ул. Аэродромная, д. 43

**Кашталап Василий Васильевич**, НИИ "КПССЗ" 650002, Кемеровская область -Кузбасс, г. Кемерово, Сосновый б-р, д. 6

**Синицына Ирина Ивановна**, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

**Шугушев Заур Хасанович**, ЧУЗ "ЦКБ "РЖД-Медицина" 129128, г. Москва, ул. Будаевская, д. 2

**Болдуева Светлана Афанасьевна**, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

- Кулибаба Елена Викторовна**, ГБУЗ ВО «ГБ №4 г. Владимира» 600020, г. Владимир, ул. Каманина, д. 23
- Калинина Вера Леонидовна**, ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54
- Корнева Виктория Алексеевна**, ГБУЗ «БСМП» 185031, Республика Карелия, г. Петрозаводск, ул. Кирова, д. 40
- Колесниченко Мария Георгиевна**, ООО «Веракс-Мед» 195267, г. Санкт-Петербург, ул. Ушинского, д. 2, к. 1, пом. 20Н
- Ершова Александра Игоревна**, ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России 101000, г. Москва, пер. Петро-веригский, д. 10, стр. 3
- Васильев Сергей Владимирович**, ООО «Неболит» 119296, г. Москва, Ленинский пр-кт, д. 6Б
- Смоленская Ольга Георгиевна**, ФГБОУ ВО "УГМУ" Минздрава России 620028, обл. Свердловская, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3
- Гурова Наталья Евгеньевна**, ГБУЗ ВО «ГБ №4 г. Владимира» 600020, г. Владимир, ул. Каманина, д. 23
- Тимофеева Елена Сергеевна**, ГБУЗ ВО «ГБ №4 г. Владимира» 600020, г. Владимир, ул. Каманина, д. 23
- Аникеев Вадим Алексеевич**, ООО «Семейный доктор» 455044, г. Магнитогорск, пр-кт Ленина, д. 88, к. 2
- Зорина Елена Николаевна**, КОГБУЗ «Северная кб скорой медицинской помощи» 610011, г. Киров, ул. Свердлова, д. 4
- Ноговицына Анна Сергеевна**, ГУЗ «Липецкая Горполиклиника №7» 398004, г. Липецк, ул. им. Генерала Меркулова, д. 34
- Нестерова Екатерина Александровна**, ГУЗ «Липецкая Горполиклиника №7» 398004, г. Липецк, ул. им. Генерала Меркулова, д. 34
- Горячева Анна Андреевна**, ГУЗ «Липецкая Горполиклиника №7» 398004, г. Липецк, ул. им. Генерала Меркулова, д. 34
- Мазалов Константин Викторович**, ООО «ДаВинчи- НН» 603022, г. Нижний Новгород, ул. Тимирязева, д. 43, пом. 12
- Мазалова Марина Евгеньевна**, ООО «ДаВинчи- НН» 603022, г. Нижний Новгород, ул. Тимирязева, д. 43, пом. 12
- Крюкова Ольга Анатольевна**, ФГБУ «СЗОНКЦ им Л.Г. Соколова ФМБА России» 194291, г. Санкт-Петербург, пр-кт Культуры, д. 4
- Подольная Светлана Павловна**, БУЗОО «ККД» 644024, г. Омск, ул. Лермонтова, д. 41
- Опалинская Ирина Владимировна**, ФГБОУ ВО "ЧГУ им. И.Н. Ульянова" 428015, г. Чебоксары, Московский пр-кт, д. 45
- Сафина Алия Хамзиевна**, ГАУЗ «ГКБ№7» 420103, г. Казань, ул. Чуйкова, д. 54
- Воробьев Иван Викторович**, ГБУЗ ВО «ГБ №4 г. Владимира» 600020, г. Владимир, ул. Каманина, д. 23
- Муха Наталья Вячеславовна**, ФГБОУ ВО "ЧГМА" Минздрава России 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39А
- Рожкова Елена Александровна**, КОГБУЗ «Северная КБ скорой медицинской помощи» 610011, г. Киров, ул. Свердлова, д. 4
- Рябова Юлия Владимировна**, КОГБУЗ «Северная КБ скорой медицинской помощи» 610011, г. Киров, ул. Свердлова, д. 4
- Наймушина Надежда Сергеевна**, КОГБУЗ «Северная КБ скорой медицинской помощи» 610011, г. Киров, ул. Свердлова, д. 4
- Разина Юлия Павловна**, КОГБУЗ «Северная КБ скорой медицинской помощи» 610011, г. Киров, ул. Свердлова, д. 4