

Лекарственные препараты, влияющие на активность PCSK9: моделирование эффективности у пациентов, перенёвших инфаркт миокарда с неконтролируемой дислипидемией

© Игнатьева В. И.^{1, 2, 3}, Концевая А. В.¹, Драпкина О. М.¹, Деркач Е. В.⁴

¹ — ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² — Высшая школа управления здравоохранением Института лидерства и управления здравоохранением ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴ — АНО «НЦ ОТЗ», Москва, Российская Федерация

Аннотация. Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти во всём мире. Повлиять на развитие этих заболеваний можно воздействием на их основное патогенетическое звено — дислипидемию. **Цель исследования:** оценить на примере алирокумаба потенциальное влияние лекарственных препаратов, воздействующих на активность PCSK9, на достижение целей по профилактике развития сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов трудоспособного возраста, перенёвших острый инфаркт миокарда (ИМ) менее года назад, с неконтролируемой дислипидемией. **Материалы и методы.** Целевая группа была определена на основании российских клинических рекомендаций, её численность была рассчитана с использованием российских регистровых данных. На основании опубликованных результатов клинического исследования алирокумаба ODYSSEY OUTCOMES по группе пациентов с уровнем ХС ЛНП более 2,6 ммоль/л (100 мг/дл) была построена модель для оценки числа фатальных и нефатальных исходов в целевой группе при стандартной терапии и при назначении алирокумаба. **Результаты.** Смоделирован эффект назначения алирокумаба у пациентов трудоспособного возраста, перенёвших ИМ менее 12 месяцев назад, с уровнем ХС ЛНП более 5,0 ммоль/л, численность данной группы в РФ предположительно составила 3 029 человек. Было показано, что при проведении терапии в этой группе смертность может быть сокращена на 29%, а число нефатальных сердечно-сосудистых событий — на 22%, т. е. терапия алирокумабом в данной группе в течение 2 лет может предотвратить 29 смертей и 185 нефатальных событий, при увеличении продолжительности терапии до 5 лет число спасённых жизней составит 117 и 401 нефатальное сердечно-сосудистое событие будет предупреждено. **Заключение.** Моделирование показало, что терапия алирокумабом у пациентов с недавно перенесённым ИМ и уровнем ХС ЛНП выше 5,0 ммоль/л позволит значительно сократить смертность в этой группе и предотвратить развитие серьёзных нефатальных сердечно-сосудистых осложнений, что также позволит снизить нагрузку на специализированные стационары, а также предотвратить выход пациентов на инвалидность. В то же время принятие управленческого решения требует взвешенного учёта всех этических, клинических и экономических аспектов, включая оценку затрат и потенциального эффекта с позиции порога готовности платить и формирования бюджета системы здравоохранения.

Ключевые слова: алирокумаб; моделирование результатов

Для цитирования: Игнатьева В. И., Концевая А. В., Драпкина О. М., Деркач Е. В. Лекарственные препараты, влияющие на активность PCSK9: моделирование эффективности у пациентов, перенёвших инфаркт миокарда с неконтролируемой дислипидемией. *Качественная клиническая практика*. 2023;(2):59–69. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-2-59-69>

Поступила: 14 июня 2023 г. **Принята:** 15 июня 2023 г. **Опубликована:** 30 июня 2023 г.

Drugs influencing on PCSK9 activity: modelling of efficacy in patients who had myocardial infarction with uncontrolled dyslipidemia

© Ignatyeva VI^{1, 2, 3}, Kontsevaya AV¹, Drapkina OM¹, Derkach EV⁴

¹ — National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² — I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

³ — FSBEI FPE RMACPE "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

⁴ — National Center for Health Technology Assessment, Moscow, Russian Federation

Abstract. Cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide. It is possible to influence the development of these diseases by influencing their main pathogenetic link — dyslipidemia. **Aim:** to evaluate, using the example of alirocumab, the potential effect of drugs affecting the activity of PCSK9 on the achievement of goals for the prevention of the development of cardiovascular diseases and cardiovascular complications in patients of working age who had an acute myocardial infarction (MI) less than a year ago, with uncontrolled dyslipidemia. **Materials and methods.** The target group was created based on the Russian clinical guidelines; its number was calculated using Russian registry data. Based on the published results of the clinical trial of alirocumab ODYSSEY OUTCOMES in a group of patients with LDL cholesterol levels of more than 2.6 mmol/l (100 mg/dl), a model was built to estimate the number of fatal and non-fatal outcomes in the target group with standard therapy and with alirocumab. **Results.** The effect of alirocumab administration was modeled in patients of working age who had a myocardial infarction less than 12 months ago with an LDL cholesterol level of more than 5.0 mmol/l, the number of this group in the Russian Federation was estimated to be 3,029 people. It has been shown that with therapy in this group, mortality can be reduced by 29%, and the number of non-fatal cardiovascular events — by 22%, i. e. alirocumab therapy in this group for 2 years can prevent 29 deaths and 185 non-fatal events, with an increase in the duration of therapy to 5 years, the number of lives saved will be 117 and 401 non-fatal cardiovascular events will be prevented. **Conclusion.** Modeling has shown that alirocumab therapy in patients with recent myocardial infarction and LDL cholesterol levels above 5.0 mmol/L will significantly reduce mortality in this group and prevent the development of serious nonfatal cardiovascular complications, which will also reduce the burden on specialized hospitals, as well as prevent patients from becoming disabled. At the same time, decision making requires a balanced consideration of all ethical, clinical and economic aspects, including the assessment of costs and potential effects from the position of the of a willingness to pay and the formation of the budget of the health system.

Keywords: alirocumab; simulation of outcomes

For citation: Ignatyeva VI, Kontsevaya AV, Drapkina OM, Derkach EV. Drugs influencing on PCSK9 activity: modelling of efficacy in patients who had myocardial infarction with uncontrolled dyslipidemia. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2023;(2):59–69. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-2-59-69>

Received: June 14, 2023. **Accepted:** June 15, 2023. **Published:** June 30, 2023

Введение / Introduction

По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной преждевременной смерти, от которой каждый год умирает 17,9 млн человек [1]. По данным Росстата, в Российской Федерации (РФ) в 2021 году болезни системы кровообращения (БСК) стали причиной смерти для 934 тыс. человек, из них 507,8 тыс. человек умерли по причине ишемической болезни сердца (ИБС), у 278,2 тыс. причиной стали цереброваскулярные болезни (ЦВБ) [2]. Однако проблема ССЗ определяется не только высокой смертностью, но и инвалидизацией пациентов. В 2018 г. по причине БСК были впервые признаны инвалидами 192,1 тыс. человек, в том числе 64,3 тыс. человек по причине ИБС и 89,8 тыс. в связи

с ЦВБ. В этом же году повторно были признаны инвалидами по причине БСК ещё 345,4 тысячи человек (127,8 тыс. в связи с ИБС, 141,2 тыс. человек — ЦВБ) [3]. По оценкам в рамках исследования глобального бремени заболеваний, в 2019 г. в РФ по причине ССЗ было потеряно 19,1 млн лет здоровой жизни [4].

В РФ в настоящий момент реализуется комплекс мероприятий, направленных на решение проблемы ССЗ, и, в частности, в рамках государственной программы «Развитие здравоохранения»¹ субъектам РФ предоставляются субсидии из федерального бюджета на обеспечение профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов высокого риска, находящихся на диспансерном наблюдении. Данные субсидии используются для обеспечения в амбулаторных условиях лекарственными препаратами в со-

¹ Постановление Правительства РФ от 26.12.2017 № 1640 (ред. от 16.12.2022) "Об утверждении государственной программы Российской Федерации "Развитие здравоохранения" (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2023).

ответствии с перечнем, утверждённым Минздравом России², лиц, находящихся под диспансерным наблюдением, перенёвших острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, в течение 2 лет с даты постановки диагноза и (или) выполнения хирургического вмешательства.

Факторы риска для ССЗ подразделяются на неизменяемые, такие как пол, возраст и наследственность, и изменяемые: курение, артериальная гипертензия и гиперлипидемия. Современные зарубежные и российские клинические рекомендации рекомендуют как целевой уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) у пациентов с высоким уровнем риска ниже 1,8 ммоль/л, у пациентов с очень высоким риском — ниже 1,4 ммоль/л и ниже 1,0 ммоль/л у пациентов с экстремально высоким риском [5, 6]. Рекомендации по соблюдению соответствующей диеты и физической активности, а также терапия статинами в течение многих лет являются обязательными компонентами первичной и вторичной профилактики ССЗ.

Но у значительной части пациентов не удаётся достигнуть необходимых целевых уровней ХС ЛНП, даже несмотря на высокоинтенсивную терапию статинами, что обуславливает необходимость её интенсификации за счёт добавления иных лекарственных препаратов. Относительно новой группой являются ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексина типа 9 (PCSK9) алирокумаб и эволокумаб. PCSK9 — это белок, при высокой активности которого снижается экспрессия рецепторов к ХС ЛНП гепатоцитов, что, в свою очередь, приводит к повышению уровня ХС ЛНП в крови. Соответственно, ингибируя PCSK9, алирокумаб и эволокумаб снижают уровень ХС ЛНП в крови [7].

В клинических исследованиях для препаратов алирокумаба и эволокумаба была доказана их эффективность не только по влиянию на уровень ХС ЛНП, но и по снижению риска развития серьёзных сердечно-сосудистых событий [8–9]. Особый интерес представляет исследование алирокумаба ODYSSEY OUTCOMES, критерии включения в ко-

торое, в отличие от исследований эволокумаба, предусматривали недавно (менее 12 месяцев назад) перенесённый острый коронарный синдром (ОКС), т. е. инфаркт миокарда (ИМ) или нестабильную стенокардию, и уровень ХС ЛНП выше 1,8 ммоль/л, несмотря на высокоинтенсивную или максимально переносимую терапию статинами [9]. Таким образом, пациенты в данном исследовании соответствовали группе пациентов высокого риска, находящихся на диспансерном наблюдении и получающих лекарственные препараты в амбулаторных условиях для обеспечения профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистых осложнений в рамках вышеназванной отечественной государственной программы. Учитывая это, а также иные особенности дизайна ODYSSEY OUTCOMES (мультицентровое, с большим числом участников (18 924 человека, двойное слепое рандомизированное контролируемое испытание), мы использовали его результаты для построения модели в рамках настоящего исследования.

Цель исследования / Aim: оценить на примере алирокумаба влияние лекарственных препаратов, воздействующих на активность PCSK9, на достижение целей по профилактике развития сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов трудоспособного возраста, перенёвших ИМ менее года назад, с неконтролируемой дислипидемией.

Материалы и методы / Materials and methods

На первом этапе в рамках исследования была выделена группа пациентов, перенёвших ИМ, в которой назначение алирокумаба будет целесообразным. В российских клинических рекомендациях назначение ингибиторов PCSK9 рекомендовано у пациентов с очень высоким риском при недостижении целевых значений ХС ЛНП при максимально переносимых дозах статинов в сочетании с эзетимибом или при терапии эзетимибом при непереносимости статинов. Но значительное повышение уровня ХС ЛНП у больных экстремального или очень высокого риска (выше 5,0 ммоль/л) является основанием для назначения ингибитора PCSK9 в дополнение к статину в максимально переносимой дозе и эзе-

² Приказ Минздрава России от 29.09.2022 № 639н «Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения в целях обеспечения в амбулаторных условиях лиц, находящихся под диспансерным наблюдением, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, в течение 2 лет с даты постановки диагноза и (или) выполнения хирургического вмешательства».

тимибу [6]. Данные, полученные в российском эпидемиологическом исследовании «ЭССЕ-РФ», свидетельствуют о чрезвычайно низкой частоте приёма статинов даже у пациентов с очень высоким риском, при этом лишь небольшая часть пациентов, получающих терапию, достигали целевых значений ХС ЛНП [10, 11]. На основании этих данных было принято решение, что наиболее вероятной группой для назначения алирокумаба среди пациентов с недавно перенесённым ИМ будут те, у кого базовый уровень ХС ЛНП выше 5,0 ммоль/л. Кроме того, при анализе абсолютного числа предотвращённых при терапии алирокумабом серьёзных событий со стороны сердечно-сосудистой системы было показано, что большая их часть (66%) приходится на группу с базовым уровнем ХС ЛНП равным или более 2,6 ммоль/л (100 мг/дл) [12].

Для прогноза числа таких пациентов в РФ были проанализированы сведения из регистров больных с ССЗ, поддерживаемых ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. Была выделена группа пациентов с давностью перенесённого ИМ менее 1 года и известным уровнем ХС ЛНП (всего 366 человек), из них у 19 человек (5,2%) уровень ХС ЛНП превысил 5,0 ммоль/л. Так как моделирование в настоящем исследовании проводилось на основании результатов ODYSSEY OUTCOMES, в котором средний возраст участников составил 58 лет, мы также анализировали назначение алирокумаба только у пациентов трудоспособного возраста. В 2019 г. в РФ был зарегистрирован 58 521 случай ИМ у лиц трудоспособного возраста [13, 14]. Опираясь на данные регистров, мы оценили численность группы, которой будет назначен алирокумаб, в 3 029 человек.

Оценка числа фатальных и нефатальных событий у пациентов в модели проводилась каждые 4 недели, при этом в базовом сценарии была смоделирована продолжительность терапии алирокумабом в течение 2 лет (что соответствует длительности лекарственного обеспечения в амбулаторных условиях пациентов, перенёвших ИМ, в рамках государственной программы). Дополнительно было смоделировано проведение терапии в течение 5 лет.

Модель была построена на основании опубликованных результатов исследования ODYSSEY OUTCOMES по общему числу смертей и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с базовым уровнем ХС ЛНП равным или более 2,6 ммоль/л (100 мг/дл) в зависимости от назначения терапии алирокумабом [12]. Так в ходе дополнительного анализа вторичных исходов было показано, что по показателю смертности по всем причинам алиро-

кумаб имел статистически значимое преимущество перед стандартной терапией (ОР 0,85; 95% ДИ, 0,73–0,98; $P=0,03$). При заранее спланированном анализе сведений о 8 242 пациентах, которые наблюдались в течение 3 лет и более, ОР составило 0,78; 95% ДИ, 0,65–0,94; $P=0,01$. У пациентов с нефатальными сердечно-сосудистыми событиями выше риск как смерти по причине сердечно-сосудистого заболевания, так и смерти по другим причинам ($P<0,0001$ для ассоциаций). Возможно, что алирокумаб оказал влияние на смертность, снизив число нефатальных сердечно-сосудистых событий ($P<0,001$). В *post-hoc*-анализе было показано, что у пациентов с базовым уровнем ХС ЛНП ≥ 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) выше абсолютный риск смерти, поэтому терапия алирокумабом приводит к более выраженному сокращению общей смертности (ОР 0,71; 95% ДИ, 0,56–0,90) [15].

Смертность была смоделирована на основании публикации *Steg PG et al.* [15]. Для этого опубликованная кривая Каплана — Майера, отражающая смертность в группе плацебо среди пациентов с ХС ЛНП более 2,6 ммоль/л (100 мг/дл), была оцифрована и к ней была подобрана параметрическая модель в соответствии с методикой, предложенной для моделей распределённой выживаемости [16–18]. Выживаемость в группе при терапии алирокумабом была смоделирована на основании значения полученного в исследовании для данной группы показателя отношения рисков (ОР — hazard ratio, HR) — 0,71 (95% ДИ 0,56–0,90).

В исследовании было показано статистически значимое превосходство алирокумаба по первичному композитному конечному исходу (наступление у пациента одного из событий: смерти по причине ССЗ, нефатального ИМ, фатального или нефатального ишемического инсульта или нестабильной стенокардии, потребовавшей госпитализации), ОР (HR) составило 0,85 (95% ДИ 0,78–0,93; $P<0,001$). Но необходимо отметить, что, если ориентироваться только на результаты по первичному исходу, то придём к существенной недооценке эффекта терапии алирокумабом, так как будут учтены только первые наступившие события, в то время как в течение периода наблюдения, если первое событие было нефатальным, у пациентов был высок риск развития других событий [9]. Это было показано в ходе анализа, изучавшего частоту всех событий за период наблюдения [12]. Так, при нормализации на длительность наблюдения было показано, что алирокумаб позволил предотвратить 7,2 первых событий и 14,6 всех событий на каждую 1 000 пациенто-лет лечения. Т. е. анализ первых событий отражает только 50% из все-

го снижения числа неблагоприятных событий под влиянием терапии алирокумабом, медиана длительности которой составила 2,8 года.

В рамках анализа всех событий, произошедших с участниками исследования ODYSSEY OUTCOMES, была построена комбинированная полупараметрическая модель (также называемая моделью, учитывающей индивидуальную уязвимость, frailty model), которая учитывала возможность развития у одного и того же пациента нескольких сердечно-сосудистых событий. В ходе анализа также было показано статистически значимое преимущество алирокумаба по предотвращению нефатальных сердечно-сосудистых событий — ОР (HR) составило 0,87 (95% ДИ 0,82–0,93; $P < 0,0001$). Для отображения общего числа нефатальных сердечно-сосудистых событий были построены кривые непараметрических средних кумулятивных функций. Средняя кумулятивная функция отражает ожидаемое (т. е. среднее) кумулятивное число событий у пациента в определённый момент времени. Ожидаемое число нефатальных сердечно-сосудистых событий для данного пациента с базовым уровнем ХС ЛНП более 2,6 ммоль/л (100 мг/дл) в группе плацебо и алирокумаба через 4 года после наблюдения составило 0,489 и 0,380 соответственно [12].

Кривая, отражающая кумулятивное число нефатальных сердечно-сосудистых событий в среднем на 1 пациента с ХС ЛНП более 2,6 ммоль/л (100 мг/дл), в группе плацебо и алирокумаба была оцифрована аналогично кривой выживаемости [12]. На рисунках 1–2 показаны оригинальные и смоделированные кривые выживаемости и кумулятивного числа нефатальных событий. Прогнозируемое число нефатальных событий было распределено в соответствии с наблюдавшимся в оригинальном исследовании соотношением на инфаркты миокарда, ишемические инсульты, эпизоды нестабильной стенокардии, потребовавшей госпитализации, госпитализации по поводу сердечной недостаточности и реваскуляризации по поводу ИБС [12].

Для всех случаев смерти было оценено число потерянных лет жизни на основании ожидаемой продолжительности жизни в РФ в данном возрасте, при этом предполагалось, что соотношение числа мужчин и женщин в моделируемой группе соответствует наблюдавшемуся в исходном исследовании. Ожидаемая продолжительность жизни была рассчитана в таблицах дожития, построенных на основании коэффициентов смертности по возрасту и полу для однолетних возрастных групп для РФ в 2019 г. с использованием стандартной методики [19–21].

Также в модели было оценено число госпитализаций, которое было принято равным сумме числа нефатальных сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистых смертей — предполагалось, что этот случай смерти будет связан с сердечно-сосудистым событием, которое приведёт к госпитализации. Число таких смертей среди всех случаев смерти выделялось на основании их доли, которая была рассчитана на основании опубликованных данных: 0,69 для плацебо и 0,71 для алирокумаба [15].

Также в модели рассчитывалось число пациентов, выходящих на инвалидность после повторного ИМ или инсульта. В российском исследовании было показано, что после ишемического инсульта 18,7% пациентов получают инвалидность [22]. Чтобы опреде-

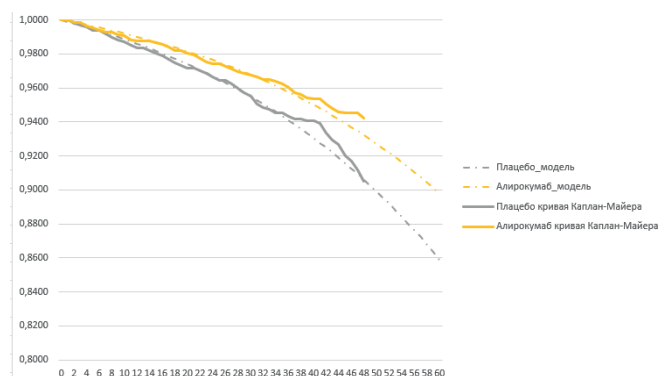


Рис. 1. Параметрические модели и кривые Каплана — Майера для выживаемости в группе пациентов с ХС ЛНП более 2,6 ммоль/л (100 мг/дл) в зависимости от терапии

Fig. 1. Parametric models and Kaplan-Meier curves for survival in patients with LDL cholesterol >2,6 mmol/l (100 mg/dl) depending on therapy

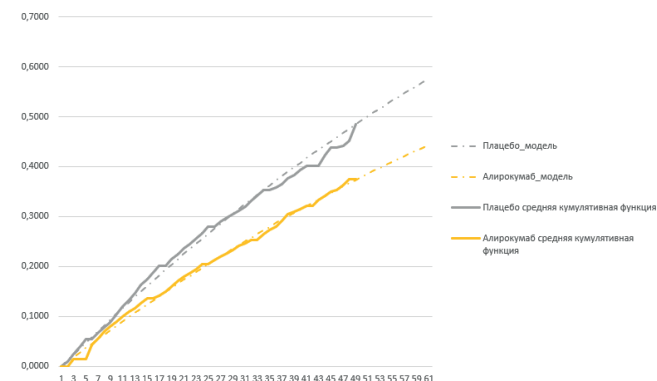


Рис. 2. Моделирование ожидаемого кумулятивного числа нефатальных событий в среднем на 1 пациента в группе пациентов с ХС ЛНП более 2,6 ммоль/л (100 мг/дл) в зависимости от терапии

Fig. 2. Modeling of the expected cumulative number of nonfatal events on average per 1 patient in patients with LDL cholesterol >2.6 mmol/L (100 mg/dl) depending on therapy

лить долю пациентов, выходящих на инвалидность после перенесённого ИМ, были использованы данные о первичном выходе на инвалидность по причине ИБС в г. Москве, а также сведения о доле среди них больных с ИМ в анамнезе [23]. Было рассчитано число впервые признанных инвалидами по причине ИБС трудоспособного возраста, перенёвших ИМ, в г. Москве в 2019 г., и определена доля, которую они составили среди зарегистрированных случаев ИМ в трудоспособном возрасте в г. Москве в 2019 г. — 29,6% [13, 14, 23].

В рамках анализа чувствительности в модели изменялся эффект терапии алирокумабом за счёт колебания показателя отношения рисков для смертности в пределах его доверительного интервала.

Результаты / Results

Смертность в группе пациентов трудоспособного возраста, перенёвших ИМ менее 1 года назад, с уровнем ХС ЛНП выше 5,0 ммоль/л при отсутствии терапии была смоделирована на основании наблюдавшихся значений в исследовании ODYSSEY OUTCOMES в группе с базовым уровнем ХС ЛНП более 2,6 ммоль/л (100 мг/дл), при проведении терапии алирокумабом было использовано значение ОР для смерти у данной категории пациентов — 0,71 (95 % ДИ 0,56–0,90), различия были статистически значимы.

В модели было показано, что включение терапии алирокумабом во вторичную профилактику сердечно-сосудистых осложнений в выбранной целевой группе (ожидаемая численность — 3 029 человек) позволит сократить смертность на 29%, при этом увеличение продолжительности терапии с 2 до 5 лет позволяет увеличить абсолютное число спасённых жизней в 4 раза (29 смертей может быть предотвра-

щено в течение 2 лет терапии, 117 — в течение 5 лет терапии) (рис. 3). Основываясь на ожидаемой продолжительности жизни в моделируемой группе, число сохранённых лет жизни составляет 548 лет при терапии алирокумабом в течение 2 лет и 2 088 при терапии в течение 5 лет.

Моделирование общего числа нефатальных сердечно-сосудистых событий также опиралось на полученные в ODYSSEY OUTCOMES результаты для пациентов с базовым уровнем ХС ЛНП более 2,6 ммоль/л (100 мг/дл), где в группе плацебо ожидаемое число данных событий для пациента через 4 года после наблюдения составило 0,489. Терапия алирокумабом снизила значение этого показателя до 0,380, т. е. произошло снижение риска на 22%. Соответственно, при моделировании общего числа нефатальных сердечно-сосудистых событий в группе численностью 3 029 человек сокращение при терапии алирокумабом в течение 2 лет составило 185 событий, при терапии в течение 5 лет число предотвращённых нефатальных событий увеличилось более чем в 2 раза, до 401 события (рис. 4).

Возможное распределение нефатальных событий, смоделированное на основании представленного в оригинальном исследовании, показано в таблице ниже (табл. 1). Основная доля этих событий — это развитие новых ИМ или проведение процедуры реваскуляризации.

Сокращение риска фатальных и нефатальных событий при терапии алирокумабом позволяет также ожидать сокращения потребления ресурсов, обусловленных этими событиями. В модели было показано, что число госпитализаций может быть сокращено на 23%, а также может быть сокращено число получающих инвалидность на 24%, что, несомненно, важный результат для группы трудоспособного возраста (табл. 2).

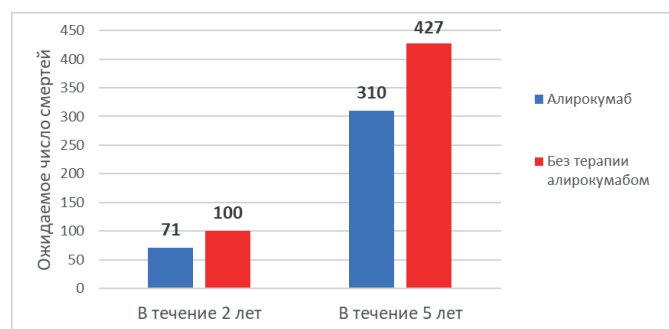


Рис. 3. Ожидаемое число смертей в моделируемой группе без назначения и с назначением алирокумаба

Fig. 3. The expected number of deaths in the simulated group without and with alirocumab

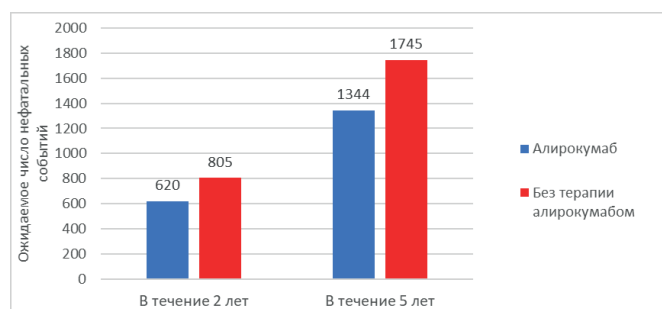


Рис. 4. Ожидаемое число нефатальных сердечно-сосудистых событий в моделируемой группе без назначения и с назначением алирокумаба

Fig. 4. The expected number of nonfatal cardiovascular events in the simulated group without and with alirocumab

Таблица 1

Распределение ожидаемых нефатальных событий по категориям

Table 1

Distribution of expected non-fatal events by category

Нефатальное событие Non-fatal event	Терапия в течение 2 лет 2-years therapy		Терапия в течение 5 лет 5-years therapy	
	Алирокумаб Alirocumab	Без алирокумаба W/o alirocumab	Алирокумаб Alirocumab	Без алирокумаба W/o alirocumab
Инфаркт миокарда	245	319	532	691
Ишемический инсульт	37	58	81	126
Нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации	11	20	23	44
Госпитализация по поводу сердечной недостаточности	80	89	173	192
Реваскуляризация по поводу ИБС	247	320	535	693

Таблица 2

Ожидаемое число госпитализаций и число впервые признанных инвалидами

Table 2

The expected number of hospitalizations and the number of people recognized as disabled for the first time

Показатель Parameter	Терапия в течение 2 лет 2-years therapy		Терапия в течение 5 лет 5-years therapy	
	Алирокумаб Alirocumab	Без алирокумаба W/o alirocumab	Алирокумаб Alirocumab	Без алирокумаба W/o alirocumab
Число госпитализаций	671	874	1 566	2 040
Число впервые признанных инвалидами	80	105	173	228

При анализе чувствительности в модели, когда значение показателя отношения рисков для смертности для алирокумаба было принято равным нижней границе доверительного интервала (0,56), число спасённых жизней при терапии в течение 2 лет увеличилось до 44, в течение 5 лет до 180. При моделировании с использованием значения отношения рисков, равного верхней границе доверительного интервала (0,90), эти значения составили соответственно 10 и 40 спасённых жизней.

Обсуждение / Discussion

В нашем исследовании мы моделировали эффект назначения алирокумаба у пациентов трудоспособного возраста, перенёсших инфаркт миокарда менее 12 месяцев назад, с уровнем ХС ЛНП более 5,0 ммоль/л, численность данной группы в РФ пред-

положительно составляет 3 029 человек. Результаты моделирования показали, что при проведении терапии в течение 2 лет в этой группе может быть предотвращено 29 смертей и 185 нефатальных событий, при увеличении продолжительности терапии до 5 лет число спасённых жизней составит 117 и 401 нефатальное сердечно-сосудистое событие будет предупреждено.

Клиническая эффективность препаратов, воздействующих на активность белка PCSK9, на настоящий момент не вызывает сомнений. Для ингибиторов PCSK9, зарегистрированных в настоящий момент в РФ, — алирокумаба и эволокумаба — было продемонстрировано статистически значимое снижение риска развития серьёзных сердечно-сосудистых осложнений в крупных мультицентровых исследованиях с высоким уровнем доказательности [8, 9]. Однако их стоимость требует тщательного

выбора пациентов, для которых данная терапия принесёт максимальную пользу. Это нашло отражение в действующих клинических рекомендациях — выбраны пациенты, для которых терапия данными препаратами становится «жизнеспасающей», т. е. при очень высоком риске при недостижении целевых уровней ХС ЛНП, несмотря на высокоинтенсивную терапию статинами в сочетании / без эзетимиба, или у пациентов с непереносимостью статинов [5, 6, 24, 25].

В то же время систематический обзор клинико-экономических исследований, изучавших эту группу препаратов, опубликованный в 2020 г., показал, что при наличии несомненного клинического эффекта дополнительные затраты в расчёте на дополнительный клинический эффект в большинстве исследований выходят за пределы порога готовности платить [26]. В зарубежных клинических рекомендациях специально рассматривается вопрос оценки затратной эффективности этих препаратов, и отмечается, что даже с учётом сокращения затрат, связанных с нефатальными сердечно-сосудистыми событиями, при существующих ценах на лекарственные препараты, результаты клинико-экономических исследований указывают на необходимость введения более строгих критериев для выделения целевой группы для назначения ингибиторов PCSK9, в частности повышения порогового значения ХС ЛНП [5, 25]. В более позднем клинико-экономическом исследовании алирокумаба, основывающемся на индивидуальных данных пациентов, полученных в рамках исследования ODYSSEY OUTCOMES, выполненном с позиции плательщика за услуги здравоохранения США, было показано, что назначение данной терапии у пациентов с базовым уровнем ХС ЛНП выше 2,6 ммоль/л (100 мг/дл) можно оценить как экономически целесообразное [26].

Мы в своём исследовании последовали этой же логике, также предположив назначение алирокумаба в группе с очень высоким уровнем ХС ЛНП. В РФ было недавно опубликовано клинико-экономическое исследование, изучавшее в целом целесообразность расширения программы льготного лекарственного обеспечения взрослых пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска, включая не достигших липидных целей на терапии статинами, за счёт увеличения частоты использования лекарственных препаратов эзетимиба, алирокумаба, эволокумаба, применяемых в комбинации со статинами, по сравнению с текущей практикой. Авторы данного исследования пришли к выводу, аналогичному полученному в нашем исследовании — рас-

ширение этой программы позволит увеличить продолжительность жизни пациентов и значительно снизит вероятность острых сердечно-сосудистых событий. При этом значение показателей затратной эффективности ниже предполагаемого порогового значения (рассчитанного как трёхкратный размер валового внутреннего продукта на душу населения, в 2022 г. — 2,8 млн руб. за единицу эффекта), в расчёте на 1 добавленный год жизни, однако при расчёте на 1 QALY пороговое значение было превышено на 29–44% [27]. Следует отметить, что в данном исследовании в модели предполагалась смена лекарственной терапии при недостижении целевого показателя в соответствии с российскими клиническими рекомендациями [6].

Основным преимуществом и одновременно ограничением нашего исследования является использование модели, построенной на основании данных о конечных исходах, полученных в ходе клинического исследования. С одной стороны, наша модель не зависит от допущений, обычно используемых в моделях, изучающих терапию, корректирующую дислипидемию, о взаимосвязях между суррогатными показателями (ХС ЛНП) и конечными исходами. С другой стороны, мы используем данные, полученные для популяции с уровнем ХС ЛНП выше 2,6 ммоль/л, для популяции со значительно более высоким уровнем ХС ЛНП, т. е. существует вероятность, что мы недооцениваем возможный эффект терапии. Кроме того, ориентируясь на средний возраст участников исследования ODYSSEY OUTCOMES, мы предположили назначение алирокумаба только у лиц трудоспособного возраста. Такое решение в реальности может быть оправдано за счёт того, что у этих пациентов будет дополнительное преимущество от терапии, так как, предупреждая сердечно-сосудистые осложнения, она также будет способствовать сохранению у них трудоспособности, что также является дополнительным экономическим аргументом. В то же время сохранение здоровья у лиц пенсионного возраста является не менее важной задачей, в том числе и с экономической точки зрения, так как снижается потребность пожилых в постороннем уходе и помощи.

При обсуждении медикаментозной профилактики важным является вопрос приверженности пациентов терапии. Это один из ключевых вопросов, в частности, для терапии статинами, отдельно рассматриваемый в зарубежных клинических рекомендациях [5, 25]. В недавно опубликованном российском исследовании было продемонстрировано, что у 26% пациентов с ИБС была низкая степень

приверженности терапии, при этом был продемонстрирован более низкий риск наступления сердечно-сосудистых событий у пациентов с удовлетворительной степенью приверженности [28]. В случае ингибиторов PCSK9 можно ожидать, что необходимость их применения 1–2 раза в месяц будет способствовать приверженности терапии, но оценить влияние этого фактора на клинические исходы мы пока не можем.

Выводы / Conclusions

Включение алирокумаба во вторичную профилактику сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с недавно перенесённым ИМ и уровнем ХС ЛНП выше 5,0 ммоль/л, трудоспособного возраста позволяет снизить в этой группе смертность на 29% и число нефатальных сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда, ишемический инсульт и др., на 22%, как следствие может быть снижен выход на инвалидность в этой группе на 24%. Увеличение длительности терапии значимо увеличивает абсолютное число предотвращённых неблагоприятных событий.

Снижение числа нефатальных сердечно-сосудистых событий, в свою очередь, снижает нагрузку на специализированные сердечно-сосудистые стационары, ожидаемое число госпитализаций может быть сокращено на 24%.

Моделирование показало, что терапия алирокумабом у пациентов с недавно перенесённым ИМ

и уровнем ХС-ЛНП выше 5,0 ммоль/л может сократить смертность в этой группе и предотвратить развитие серьезных нефатальных сердечно-сосудистых осложнений, что позволит, в частности, снизить нагрузку на специализированные стационары, а также предотвратить выход пациентов на инвалидность. В то же время принятие управленческого решения требует взвешенного учета всех этических, клинических и экономических аспектов, включая оценку затрат и потенциального эффекта с позиции порога готовности платить и формирования бюджета системы здравоохранения конкретной страны.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Заявление о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в связи с данной публикацией.

Conflicts of interests. Authors are declared that there is no conflict of interest in connection with this publication.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку исследования, модели, получение и интерпретацию результатов, написание и редактирование статьи.

Authors' contribution. All authors have made a significant contribution to the development of the study, the model, obtaining and interpreting the results, writing and editing the article.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Игнатьева Виктория Игоревна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: viignat@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6789-9514>

SPIN-код: 7492-1872

к. м. н., н. с. отдела укрепления общественного здоровья ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; доцент Высшей школы управления здравоохранением Института лидерства и управления здравоохранением ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; доцент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья с курсом оценки технологий здравоохранения ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Ignatyeva Victoria I.

Corresponding author

e-mail: viignat@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6789-9514>

SPIN code: 7492-1872

PhD, Cand. Sci. Med., research officer of the Public Health promotion department at National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation; Assistant professor of the High School of Healthcare Management at Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation; Assistant professor of department of health economics, management and technology assessment FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russian Federation

Концевая Анна ВасильевнаORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2062-1536>

SPIN-код: 6787-2500

д. м. н., заместитель директора по научной и аналитической работе ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Драпкина Оксана МихайловнаORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

SPIN-код: 4456-1297

д. м. н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Деркач Елена ВладимировнаORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6207-9936>

SPIN-код: 2523-1670

к. м. н., директор Автономной некоммерческой организации «Национальный Центр по оценке технологий в здравоохранении», Москва, Российская Федерация

Kontsevaya Anna V.ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2062-1536>

SPIN code: 6787-2500

Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for the scientific and analytical activities at National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

Drapkina Oksana M.ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

SPIN code: 4456-1297

Dr. Sci. (Med.), professor, academician of the Russian Academy of Sciences, Director of National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

Derkach Elena V.ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6207-9936>

SPIN code: 2523-1670

PhD, Cand. Sci. Med., Director, The National Center for Health Technology Assessment, Moscow, Russian Federation

Список литературы / References

- ВОЗ. Сердечно-сосудистые заболевания. [WHO. Cardio-vascular diseases]. [www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (обращение к ресурсу: 31.03.2023).
- Число умерших по основным классам причин смерти. Демография / Федеральная служба государственной статистики. 2021. [The number of deaths by the main classes of causes of death. Demographics / Federal State Statistics Service. 2021. (In Russ.)]. <https://rosstat.gov.ru/folder/12781#> (обращение к ресурсу: 02.03.2023).
- Состояние и динамика инвалидности взрослого населения Российской Федерации: доклад ФГБУ «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации. 2019. [The state and dynamics of disability of the adult population of the Russian Federation: Report of the Federal State Budgetary Institution "Federal Bureau of Medical and Social Expertise" of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation. 2019. (In Russ.)]. <https://mintrud.gov.ru/ministry/programms/36> (обращение к ресурсу: 12.05.2022).
- Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020; 396(10258):1204–22. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
- Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J*. 2020;41(1):111–88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455
- Клинические рекомендации "Нарушения липидного обмена", одобрены Научно-практическим советом Минздрава России. [Clinical guidelines "Lipid metabolism disorders", approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. (In Russ.)]. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/752_1 (обращение к ресурсу: 11.04.2023).
- Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2014;54:273–93. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-011613-140025
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2017;376(18):1713–22. doi: 10.1056/NEJMoa1615664
- Khan SA, Naz A, Qamar MM, Shar R. Meta-Analysis of inclisiran for the treatment of hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.* 2020;134:69–73. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.08.018
- Кавешников В. С., Серебрякова В. Н., Трубаева И. А. Частота и предикторы приема статинов в общей популяции трудоспособного возраста.

- Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):102–7. [Kaveshnikov VS, Serebryakova VN, Trubacheva IA. Prevalence and predictors of statin therapy in the general working-age population. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):102–7. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3920
- Шальнова С. А., Деев А. Д., Метельская В. А. и соавт. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(4):29–37. [Shalnova SA, Deev AD, Metelskaya VA et al. 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. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2016-4-29-37
- Szarek M, White HD, Schwartz GG et al. Alirocumab reduces total nonfatal cardiovascular and fatal events: The ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;73(4):387–96. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa649
- Александрова Г. А. и соавт. Заболеваемость взрослого населения России в 2019 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы. Часть III. М., 2020. 160 с. [Morbidity of the adult population of Russia in 2019 with a diagnosis established for the first time in life: Statistical materials. Part III. Moscow, 2020. (In Russ.)].
- Александрова Г. А. и соавт. Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) по России в 2019 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы. Часть VII. М., 2020. [Morbidity of the population over the working age (from 55 years for women and from 60 years for men) in Russia in 2019 with a diagnosis established for the first time in life: Statistical materials. Part VII. Moscow, 2020. (In Russ.)].
- Steg PG, Szarek M, Bhatt DL et al. Effect of alirocumab on mortality after acute coronary syndromes: An analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomized clinical trial. *Circulation*. 2019;140(2):103–12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038840
- Diaby V, Adunlin G, Montero AJ. Survival modeling for the estimation of transition probabilities in model-based economic evaluations in the absence of individual patient data: a tutorial. *Pharmacoeconomics*. 2014;32(2):101–8. doi: 10.1007/s40273-013-0123-9
- Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: Reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med. Res. Methodol.* 2012;12:9. doi: 10.1186/1471-2288-12-9
- Diaby V, Ali AA, Adunlin G et al. Parameterization of a disease progression simulation model for sequentially treated metastatic human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer patients. *Curr. Med. Res. Opin.* 2016;32(6):991–6. doi: 10.1185/03007995.2016.1149056

19. Guide to calculating national life tables — Office for National Statistics. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/healthandlifeexpectancies/methodologies/guidetocalculatingnational-lifetables> (accessed: 18.10.2022).
20. Мендрина Г. И., Олейниченко В. Ф. Методика построения и анализа таблиц смертности, определения средней продолжительности предстоящей жизни: учебное пособие. Т.: Сибирский государственный медицинский университет, 2008. 60 с. [Mendrina GI, Oleynichenko VF. Methodology for constructing and analyzing mortality tables, determining the average life expectancy: Textbook. T.: Siberian State Medical University, 2008. (In Russ.)].
21. Центр демографических исследований Российской экономической школы. Коэффициенты смертности по возрасту и полу. Россия и регионы, однолетние возрастные группы, 2015–2021 гг. [Center for Demographic Research of the Russian School of Economics. Mortality rates by age and gender. Russia and regions, one-year age groups, 2015–2021. (In Russ.)]. http://demogr.nes.ru/index.php/ru/demogr_indicat/data (обращение к ресурсу: 18.10.2022).
22. Экспертная дискуссия “Бремя инсульта: цена возвращения к жизни”. [Expert discussion “The burden of stroke: the price of returning to life”. (In Russ.)]. https://vk.com/video-28944118_456239318 (обращение к ресурсу: 03.06.2023).
23. Шмакова Н. Н. Совершенствование комплексной реабилитации инвалидов вследствие ишемической болезни сердца: дис. ... к. м. н. М., 2022. [Shmakova NN. Improving the comprehensive rehabilitation of disabled people due to coronary heart disease: Diss. ... Candidate of Medical Sciences. Moscow, 2022. (In Russ.)]. <https://www.sechenov.ru/pressroom/publications/shmakova-nataliya-nikolaevna/>.
24. Grundy SM, Feingold KR. Guidelines for the management of high blood cholesterol. *Endotext. MDText.com, Inc.*, 2022.
25. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):E1082–E1143. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625
26. Bhatt DL, Briggs AH, Reed SD et al. Cost-effectiveness of Alirocumab in patients with acute coronary syndromes: the ODYSSEY OUTCOMES trial. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2020;75(18):2297–308. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.029
27. Бессонова Т. О., Мухортова П. А., Терян Р. А. и соавт. Оценка клинико-экономической целесообразности применения лекарственных препаратов эзетимиб, алирокумаб, эволюкумаб и инклисиран в рамках программы льготного лекарственного обеспечения пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023;16(1):17–34. [Bessonova TO, Mukhortova PA, Teryan RA et al. Cost-effectiveness analysis of using atorvastatin, simvastatin, ezetimibe, alirocumab, evolocumab, inclisiran in adults with very high cardiovascular risk under the preferential drug provision program. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023;16(1):17–34. (In Russ.)]. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.173
28. Фитилёв С. Б., Возжаев А. В., Саакова Л. Н. и соавт. Влияние приверженности фармакотерапии на риск сердечно-сосудистых событий у амбулаторных больных стабильной ишемической болезнью сердца: результаты двухлетнего наблюдения. *Качественная клиническая практика*. 2023;(1):26–33. [Fitilev SB, Vozzhaev AV, Saakova LN et al. Effect of medication adherence on the risk of cardiovascular events in outpatients with stable coronary artery disease: results of two-year monitoring. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2023;(1):26–33. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2588-0519-2023-1-26-33