

Особенности и основные проблемы лечения статинами пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в условиях реальной клинической практики (по данным наблюдательного исследования “ПРИОРИТЕТ”)

Марцевич С. Ю.¹, Лукина Ю. В.¹, Кутишенко Н. П.¹, Дмитриева Н. А.¹, Гомова Т. А.², Дроздецкий С. И.³, Кудряшов Е. А.⁴, Лерман О. В.¹, Пучиньян Н. Ф.⁵, Скибицкий В. В.⁴ от имени рабочей группы наблюдательного исследования “ПРИОРИТЕТ”[#]

¹ФГБУ “Национальный медицинский научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва; ²ГУЗ Тульской области “Тульская областная клиническая больница”. Тула; ³ФГБОУ ВО “Приволжский исследовательский медицинский университет” Минздрава России. Нижний Новгород; ⁴ФГБОУ ВО “Кубанский государственный медицинский университет” Минздрава России. Краснодар; ⁵ФГБОУ ВО “Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского” Минздрава России. Саратов, Россия

Цель. Определить особенности и основные проблемы терапии статинами, а также оценить возможность достижения целевого уровня показателей липидного профиля при лечении доступными воспроизведенными препаратами статинов пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. Дизайн наблюдательной программы “ПРИОРИТЕТ” — открытое наблюдательное исследование. С врачами лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), которые принимали участие в этой программе, проводились обучающие тренинги координаторами — сотрудниками кафедр медицинских ВУЗов при отобранных ЛПУ. Пациенты с высоким и очень высоким ССР распределялись в 3 группы в соответствии с исходными данными: (1) не принимавшие статины, (2) принимавшие статины, но не достигшие целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), (3) принимавшие статины с достижением целевого уровня ХС ЛНП, имеющие основания для замены статина внутри класса — нежелательные явления (НЯ), высокая цена и т.д. В течение 12 нед. выполнялось 3 визита пациентов в ЛПУ: визит включения (В0), визит 1 мес. наблюдения (В1) и визит 3 мес. наблюдения (В3). Оценивались выбор препарата аторвастатина или розувастатина врачами ЛПУ, дозировка статинов, титрация доз и достижение целевых уровней ХС ЛНП для больных высоким и очень высоким ССР.

Результаты. В группы 1, 2 и 3 исследования были включены 112, 170 и 16 человек, соответственно. Во время В0 в 145 (48,7%) случаях был назначен препарат аторвастатин, а в 153 (51,3%) — розувастатин. К В3 из исследования выбыли 3 человека, завершили программу 295 пациентов, из которых у 285 были проанализированы показатели липидного профиля: у 121 (41%) пациента (101 с очень высоким ССР и 20 с высоким ССР) удалось достичь целевого уровня ХС ЛНП, у оставшихся 164 (59%) больных (по величине ССР — 156

и 8, соответственно) — нет. Выявлена наиболее выраженная динамика уровня ХС ЛНП в группе 1, различия между группой 1 и группами 2 и 3 (попарно) высоко статистически значимы ($p < 0,0001$). Различия в частоте достижения целевого уровня ХС ЛНП между пациентами, принимавшими аторвастатин или розувастатин, отсутствовали. При лечении розувастатином пациентов высокого ССР значимо чаще, чем у больных очень высокого ССР достигали целевой уровень ХС ЛНП ($p = 0,003$). Было зарегистрировано 3 несерьезных НЯ при приеме статинов. В среднем в 9% случаев достижение целевого уровня ХС ЛНП во время визитов В1 и В3 трактовалось лечащими врачами ошибочно.

Заключение. Основными проблемами терапии статинами в условиях реальной клинической практики являются ошибочная трактовка достижения целевого уровня ХС ЛНП, инертность врачей в титрации доз статинов и достижении целевого уровня показателей липидного спектра, что может быть причиной снижения эффективности и ухудшения результатов гиполлипидемической терапии у пациентов высокого и очень высокого ССР. Результаты наблюдательной программы “ПРИОРИТЕТ” продемонстрировали возможность улучшения практики назначения статинов и ее соответствия клиническим рекомендациям, в т.ч. с помощью применения качественных и доступных по стоимости воспроизведенных лекарственных препаратов.

Ключевые слова: терапия статинами, воспроизведенные препараты, розувастатин, аторвастатин, эффективность, безопасность, реальная клиническая практика.

Конфликт интересов: авторы заявляют о наличии потенциального конфликта интересов. Наблюдательная программа “ПРИОРИТЕТ” была проведена при содействии ОАО “ОЗОН”, что никоим образом не повлияло на мнение авторов, на результаты и выводы данной работы.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (495) 553-66-39

e-mail: yuvlu@mail.ru

[Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-7717-4362, Лукина Ю. В.* — к.м.н., в.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела, ORCID: 0000-0001-8252-3099, Кутишенко Н. П. — д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела, ORCID: 0000-0001-6395-2584, Дмитриева Н. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела, ORCID: 0000-0001-8119-9645, Гомова Т. А. — к.м.н., зам. главного врача по общим вопросам, ORCID: 0000-0002-5588-9316, Дроздецкий С. И. — д.м.н., профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии, ORCID: 0000-0002-3384-4352, Кудряшов Е. А. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-8050-0691, Лерман О. В. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-3299-1078, Пучиньян Н. Ф. — н.с. отдела атеросклероза, ORCID: 0000-0001-5029-1131, Скибицкий В. В. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-7750-7358].

***Рабочая группа наблюдательной программы “PRIORITET”:** Воронина В. П. (Москва), Зеленова Т. И. (Москва), Сладкова Т. А. (Москва), Алексеева А. И. (Тула), Барабанова Т. Ю. (Тула), Зотова А. С. (Тула), Коломейцева Т. М. (Тула), Приходько Т. Н. (Тула), Пацельт Е. А. (Нижний Новгород), Храмушев Н. Ю. (Нижний Новгород), Скибицкий А. В. (Краснодар), Алексеева В. В. (Саратов), Лазарева Е. В. (Саратов).

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(6):52–60
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-52-60>

Поступила 16/11-2018

Принята к публикации 19/11-2018



Features and main problems of treating patients with high and very high cardiovascular risk with statins in real clinical practice (according to the data of the “PRIORITET” research)

Martsevich S. Yu.¹, Lukina Yu. V.¹, Kutishenko N. P.¹, Dmitrieva N. A.¹, Gomova T. A.², Drozdetsky S. I.³, Kudryashov E. A.⁴, Lerman O. V.¹, Puchinyan N. F.⁵, Skibitsky V. V.⁴ on behalf of the working group of the “PRIORITET” research*

¹National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow; ²Tula regional clinical hospital. Tula; ³Volga Research Medical University. Nizhny Novgorod; ⁴Kuban State Medical University, Krasnodar; ⁵V. I. Razumovsky Saratov State Medical University. Saratov, Russia

Aim. To determine the features and main problems of statin therapy, as well as assess the possibility of achieving the target level of lipid pattern in patients with high and very high cardiovascular risk (CVR) in real clinical practice.

Material and methods. The design of the “PRIORITET” observational program is an open observational study. Patients with high and very high CVR were divided into 3 groups in accordance with the initial data: (1) not taking statins, (2) taking statins, but not reaching the target low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level, (3) taking statins with the achievement of the target LDL-C level, which is justified in replacing the statin inside the class — adverse effects (AE), high price, etc. Within 12 weeks 3 visits of patients to hospitals were carried out: baseline visit (B0), visit 1 month after the study initiation (B1) and visit 3 months after the study initiation (B3). The choice of atorvastatin or rosuvastatin was assessed by the doctors.

Results. Groups 1, 2 and 3 included 112, 170 and 16 people, respectively. At B0, 145 (48,7%) patients were prescribed atorvastatin, and 153 (51,3%) — rosuvastatin. Three people dropped out of the study to B3, 295 patients completed the program. Lipid pattern of 285 patients were analyzed: 121 (41%) people (101 with very high CVR and 20 with high CVR) achieved the target LDL-C level, the remaining 164 (59%) patients (CVR — 156 and 8, respectively) — no. The most pronounced dynamics of LDL=C level was revealed in group 1, the differences between group 1 and groups 2 and 3 are highly statistically significant ($p < 0,0001$). There were no differences in the frequency of reaching the target LDL-C level between patients taking atorvastatin or rosuvastatin. The target level of LDL-C ($p = 0,003$) in the treatment of rosuvastatin in patients with high CVR was reached significantly more often than in patients with very high CVR. Also 3 non-serious AEs were reported. On average, in 9% of cases, reaching the target level of LDL-C during visits B1 and B3 was wrong interpreted by the attending physicians.

Conclusion. The main problems of statin therapy in real clinical practice are the wrong interpretation of reaching the target level of LDL-C,

inertness of doctors in titrating of statins doses and achieving the target level of lipid pattern. It may be the cause of reduced efficiency and deterioration of lipid-lowering therapy results in patients with high and very high CVR. The results of the “PRIORITET” study demonstrated the possibility of improving the practice of statins use and its accordance with clinical guidelines.

Key words: statin therapy, generic drugs, rosuvastatin, atorvastatin, efficacy, safety, real clinical practice.

Conflicts of interest: the authors declare about potential conflict of interest. The “PRIORITET” observational program was conducted with the assistance of OAO OZON, which in no way affected the authors’ opinion, the results and conclusions of study.

***Working Group of the “PRIORITET” study:** Voronina V. P. (Moscow), Zelenova T. I. (Moscow), Sladkova T. A. (Moscow), Alekseeva A. I. (Tula), Barabanova T. Yu. (Tula), Zotova A. S. (Tula), Kolomeitseva T. M. (Tula), Prikhod'ko T. N. (Tula), Pazelt E. A. (Nizhny Novgorod), Khramushev N. Yu. (Nizhny Novgorod), Skibitsky A. V. (Krasnodar), Alekseeva V. V. (Saratov), Lazareva E. V. (Saratov).

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(6):52–60
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-52-60>

Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362, Lukina Yu. V. ORCID: 0000-0001-8252-3099, Kutishenko N. P. ORCID: 0000-0001-6395-2584, Dmitrieva N. A. ORCID: 0000-0001-8119-9645, Gomova T. A. ORCID: 0000-0002-5588-9316, Drozdetsky S. I. ORCID: 0000-0002-3384-4352, Kudryashov E. A. ORCID: 0000-0002-8050-0691, Lerman O. V. ORCID: 0000-0002-3299-1078, Puchinyan N. F. ORCID: 0000-0001-5029-1131, Skibitsky V. V. ORCID: 0000-0002-7750-7358.

Received: 16/11-2018 **Accepted:** 19/11-2018

АКШ — аортокоронарное шунтирование, В0 — визит 0 (включение), В1 — визит 1 (1 мес. наблюдения), В3 — визит 3 (3 мес. наблюдения), ВР — врачебные рекомендации, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, КР — клинические рекомендации, ЛПУ — лечебно-профилактические учреждения, МИ — мозговой инсульт, ПДФН — проба с дозированной физической нагрузкой, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства, “PRIORITET” — наблюдательная программа по сбору обезличенных статистических данных о применении пациентами гиполипидемических препаратов из группы статинов (Новостат и РО-статины), назначаемых по зарегистрированным показаниям в условиях рутинной клинической практики в группе пациентов с ишемической болезнью сердца и/или высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, GMP — Good Manufacturing Practice (надлежащая производственная практика).

Введение

Статины относятся к так называемым “жизнеспасающим” лекарственным препаратам (“life-saving drugs”), применение которых улучшает прогноз заболевания и жизни и является неотъемлемой частью лечения пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР). Это находит отражение в современных клинических рекомендациях (КР), согласно которым назначать статины таким больным следует как можно раньше, в максимальных рекомендованных дозах, что позволяет в большем числе случаев достичь целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и обеспечивает максимальную эффективность лечения [1, 2]. При этом следует отметить, что требования к величине целевого уровня ХС ЛНП продолжают ужесточаться: в последних Российских национальных КР по лечению нарушений липидного обмена целевой уровень ХС ЛНП для пациентов очень высокого ССР был снижен до 1,5 ммоль/л [2]. Тем не менее, достижение целевых значений показателей липидного профиля в реальной клинической практике по-прежнему остается “ахиллесовой пятой” терапии статинами. Несмотря на то, что результаты наблюдательных исследований, в т.ч. регистров последних 10-15 лет, демонстрируют повышение частоты назначения статинов, возросшей, в среднем, с 1,5-3% в начале 2000-х годов до 15-30% к настоящему времени, ситуация остается далекой от оптимальной [3-5].

В связи с этим представляется актуальным оценить назначение статинов: особенности выбора препарата, основные проблемы терапии, а также возможность достижения целевого уровня показателей липидного профиля при лечении доступными воспроизведенными препаратами статинов пациентов высокого и очень высокого ССР в условиях реальной клинической практики, что и стало целью наблюдательной программы “ПРИОРИТЕТ” (наблюдательная программа по сбору обезличенных статистических данных о применении пациентами гиполлипидемических препаратов из группы статинов (Новостат и РО-статин), назначаемых по зарегистрированным показаниям в условиях рутинной клинической практики в группе пациентов с ишемической болезнью сердца и/или высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений).

В задачи исследования, рассматриваемого в этой публикации, входило изучение следующих вопросов:

- выбор статина и дозы препарата в рамках реальной клинической практики;
- активность или инертность врачей в титрации доз;

— достижение целевых значений ХС ЛНП при лечении статинами пациентов высокого и очень высокого ССР.

Материал и методы

Дизайн наблюдательной программы “ПРИОРИТЕТ”: открытое наблюдательное исследование по принципам регистра пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или с высоким/очень высоким ССР. В исследовании принимали участие врачи лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) пяти городов европейской части РФ: Москвы, Краснодара, Нижнего Новгорода, Тулы и Саратова. Координаторы исследования проводили информационно-обучающие тренинги с практически всеми врачами выбранных ЛПУ, информируя об основных положениях, действующих на момент исследования КР по коррекции липидных нарушений у пациентов высокого и очень высокого ССР [6], особое внимание уделяя необходимости достижения целевого уровня ХС ЛНП у этих больных.

Данные пациентов должны были соответствовать всем критериям включения и не входить в критерии исключения. Каждый пациент подписал форму информированного согласия на обработку персональных данных.

В исследование включали мужчин и женщин в возрасте ≥ 18 лет, которым было показано применение статинов:

- пациенты с ИБС и другими проявлениями атеросклеротических заболеваний: подтвержденный в рамках стандартной клинической практики диагноз ИБС — стенокардия напряжения, перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в анамнезе, аортокоронарное шунтирование (АКШ), значимый стеноз коронарных артерий при коронароангиографии (КАГ), положительная проба с дозированной физической нагрузкой (ПДФН) или при стресс-эхокардиографии; мозговой инсульт (МИ) ишемического генеза в анамнезе, стенозы брахиоцефальных артерий);
- лица без каких-либо симптомов ИБС, имеющие факторы риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) — выраженная гиперхолестеринемия, сахарный диабет 2 типа (СД-2), суммарный 10-летний риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) $> 5\%$ (без проведения дополнительного обследования в рамках наблюдательной программы).

Критериями исключения являлись невозможность соблюдения графика визитов; известные противопоказания к назначению статинов согласно инструкции к препарату; известная непереносимость препаратов аторвастатина и розувастатина; участие в программе льготного обеспечения лекарственными препаратами; любые сопутствующие заболевания в состоянии декомпенсации; беременность или период лактации; для женщин детородного периода — несоблюдение надежных методов контрацепции.

Пациенты были распределены в 3 группы в зависимости от предшествующего к моменту включения в программу лечения статинами и его эффективности:

- “Наивные пациенты” — пациенты, не получающие гиполлипидемические препараты.
- Пациенты, принимающие на момент исследования статины, но не достигшие целевых уровней ХС ЛНП.



Рис. 1 Схема наблюдательной программы «ПРИОРИТЕТ».

Примечания: * — подписание информированного согласия; оценка критериев включения/исключения, сбор данных анамнеза, социально-демографических сведений; § — сбор данных о безопасности статинов, клиническое обследование в рамках рутинной клинической практики; Ψ — оценка достижения целевого уровня ХС ЛНП, сбор данных о НЯ терапии; ✧ — самостоятельное/собственноручное заполнение пациентом опросника по приверженности; Стадины+ — принимают рекомендованные препараты аторвастатина/розувастатина; Стадины- — не принимают рекомендованные препараты аторвастатина/розувастатина (отказ или прекращение приема по разным причинам).

Таблица 1

Характеристика пациентов (M±σ): общие данные, сравнение групп мужчин и женщин

	Общие данные, n=298	Мужчины, n=155	Женщины, n=143	p
Возраст, лет	62,5±9,2	60,5±9,3	64,6±8,6	<0,05
ИМТ, кг/м ²	29,5±4,2	28,3±3,6	30,8±4,4	<0,05
ОТ, см	95,6±12,6	97,3±13,1	94,4±14,6	н.п.
САД, мм рт.ст.	136,2±15,0	135,5±15,9	136,9±13,9	н.зн.
ДАД, мм рт.ст.	82,3±9,4	81,9±10,0	82,7±8,9	н.зн.
ЧСС, уд./мин	69,7±7,1	68,8±6,9	70,6±7,2	<0,05

Примечания: н.п. — не применимо, н.зн. — не значимо (p>0,05), ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, САД и ДАД — систолическое артериальное давление и диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, M — среднее значение, σ — среднеквадратичное отклонение.

- Пациенты, принимающие статины, с достигнутым целевым уровнем ХС ЛНП, у которых имеется какое-либо основание к смене препарата внутри класса статинов — наличие нежелательных явлений (НЯ), высокая стоимость препарата для самостоятельного приобретения, предпочтение аторвастатина розувастатину и наоборот и др.

Наблюдение пациента в программе (период сбора данных о пациенте) составил 12 нед., в течение которых прошли 3 визита, выполняемые в рамках рутинной клинической практики наблюдения.

Для исследования была создана регистрационная карта, в которую вносилась вся информация по результатам каждого визита пациентов, включенных в программу.

Пациентам всех групп назначали препараты аторвастатина или розувастатина в соответствии с рутинной клинической практикой и с инструкцией по медицинскому применению препаратов. Всем больным были рекомендованы статины производства ОАО «ОЗОН»: «Новостат» (аторвастатин) и «Ро-статин» (розувастатин), выбор которых был обусловлен:

- наличием сведений о полной биоэквивалентности данных статинов референтным препаратам;

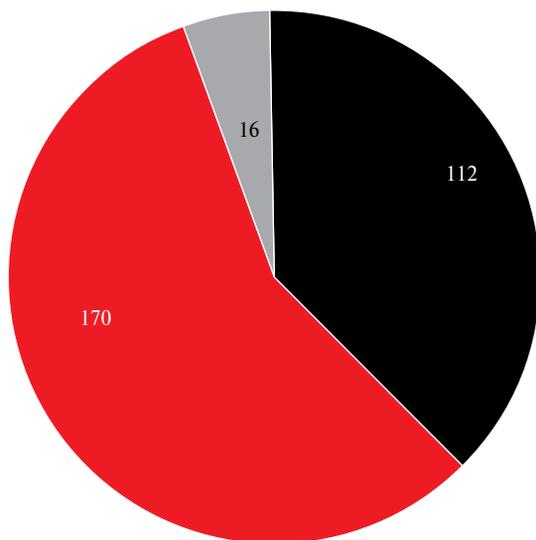
- соответствием условий производства указанных препаратов аторвастатина и розувастатина стандартам GMP (Good Manufacturing Practice);

- доступными ценовыми характеристиками этих препаратов.

Схема исследования представлена на рисунке 1.

Терапия сопутствующих заболеваний, в т.ч. и лечение основного заболевания препаратами, не влияющими на уровень липидного профиля, оставалась без изменений на протяжении всего периода сбора данных в рамках наблюдательной программы.

Статистический анализ результатов. Статистический анализ результатов исследования был выполнен с помощью пакета SPSS Statistics 20.0 (IBM, США). Описательная статистика представлена в виде M±σ (M — среднее значение, σ — среднеквадратичное отклонение) для количественных переменных с нормальным распределением; в виде Me (25%;75%) (Me — медиана, 25% и 75% — соответствующие квартили) — для количественных переменных с распределением, отличным от нормального, в виде долей (%) — для качественных переменных. Для статистического анализа были использованы параметрические и непараметрические аналитические методы для количе-



- Группа 1 (без статинов)
- Группа 2 (не достигнут цел.ур. ХС ЛНП)
- Группа 3 (достигнут цел.ур.ХС ЛНП)

Рис. 2 Распределение пациентов в 3 группы исследования по исходным данным (n=298).

ственных и качественных переменных. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика пациентов

Согласно данным, включенных в исследование 300 пациентов, для статистического анализа были пригодны карты 298 человек: 143 (48%) женщин и 155 (52%) мужчин. Средний возраст пациентов составил $62,5 \pm 9,2$ года.

Основные характеристики пациентов, принявших участие в наблюдательном исследовании “ПРИОРИТЕТ”, представлены в таблице 1.

Согласно анамнестическим данным для 29 пациентов ССР был определен, как высокий ($\geq 5\%$), а для 269 — как очень высокий. Очень высокий ССР, преимущественно, был обусловлен наличием ИБС, диагностированной у 233 (78,2%) человек. У 128 из этих 233 больных регистрировали приступы стенокардии напряжения, 77 — имели перенесенный ИМ в анамнезе, в 54 случаях пациентам были выполнены реконструктивные оперативные вмешательства на коронарных артериях — ЧКВ, АКШ. У 69 пациентов был диагностирован СД-2, у 15 — значимое атеросклеротическое поражение периферических артерий, 16 пациентов перенесли ишемический МИ, 6 больных имели признаки хронической болезни почек (ХБП) со снижением скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин. Следует подчеркнуть, что 204 пациента имели 1 заболевание, преимущественно ИБС (n=174), обуславливающее очень высокую степень ССР, у 65 выявлена коморбидность — 2-3 вышеперечисленных патологических состояний.

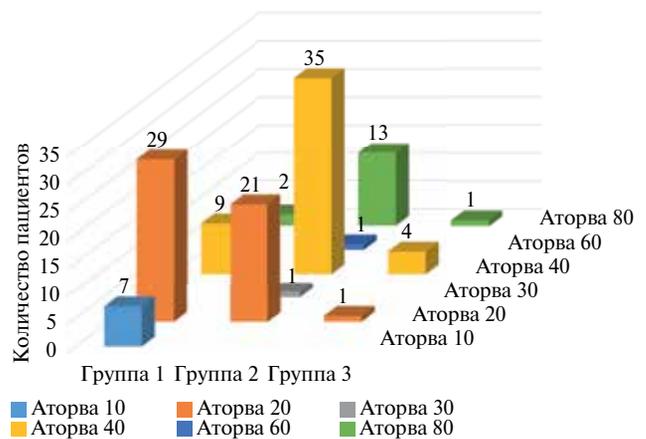


Рис. 3 Прием аторвастатина в 3 группах исследования к В3. Дозы препарата.

Таким образом, согласно действовавшим на момент исследования КР, для 269 пациентов, включенных в программу “ПРИОРИТЕТ”, с очень высоким ССР, целевой уровень холестерина ЛНП был $< 1,8$ ммоль/л, а для 29 больных с высоким ССР $< 2,5$ ммоль/л [6]. На момент включения в программу только у 13 пациентов из 298 был достигнут целевой в соответствии с величиной ССР уровень ХС ЛНП.

Согласно протоколу исследования, все пациенты были распределены в 3 группы:

- пациенты, которые на момент включения в исследование не принимали статины,
- принимавшие, но не достигшие целевого уровня ХС ЛНП,
- принимавшие и достигшие целевого уровня ХС ЛНП (по мнению лечащего врача), однако имеющих показания к смене препарата (рисунок 2).

При выполнении анализа результатов отмечено, что 5 (31,2%) пациентов были включены в 3 группу врачами ЛПУ ошибочно, т.к. целевой уровень ХС ЛНП на момент включения в программу у этих пациентов достигнут не был (все больные имели очень высокий ССР, и целевой уровень ХС ЛНП составлял 1,8 ммоль/л).

Всего пациентам, принявшим участие в наблюдательном исследовании, во время В0 в 145 (48,7%) случаях был назначен препарат аторвастатина, а в 153 (51,3%) — розувастатина.

Через 1 мес. наблюдения из исследования выбыла 1 пациентка, сведения о приеме препарата которой получить не удалось. К визиту В3 из исследования выбыли еще 2 пациента, остальные 295 пациентов завершили участие в наблюдательной программе. К моменту завершения исследования привержены рекомендованному лечению были 262 пациента: 124 (47,3%) принимали препарат аторвастатина, а 138 (52,3%) — розувастатина, в максимальных рекомендованных дозах; к В3 указанные статины принимали 26 больных: 16 пациентов —

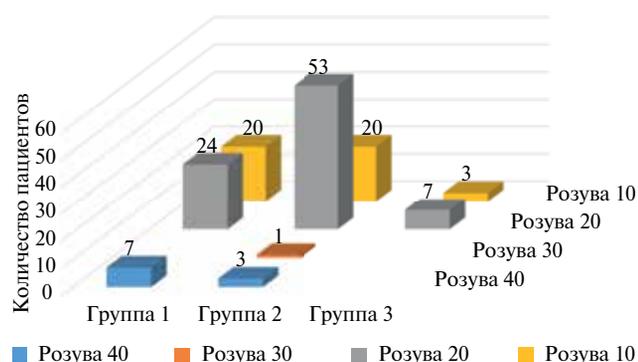


Рис. 4 Прием розувастатина в 3 группах исследования к В3. Дозы препарата.

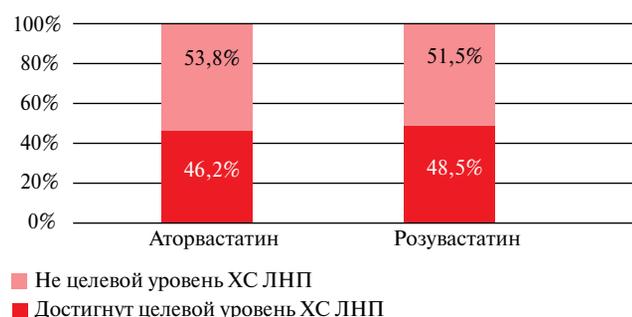


Рис. 6 Достижение целевого уровня ХС ЛНП к В3 при лечении статинами.

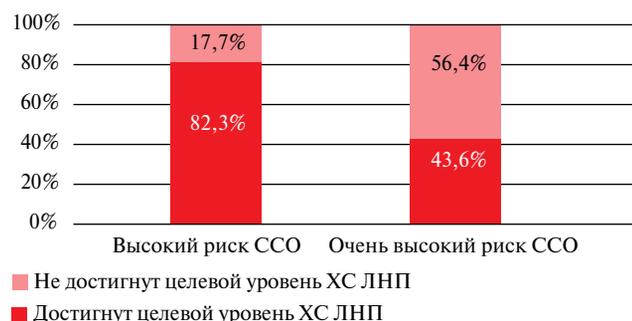


Рис. 8 Достижение целевого уровня ХС ЛНП у пациентов высокого и очень высокого ССР при приеме розувастатина.

аторвастатин 80 мг/сут. и 10 — розувастатин 40 мг/сут. (рисунки 3 и 4).

Подробный анализ приверженности больных выполнению врачебных рекомендаций планируется привести в других публикациях.

Оценка эффективности терапии при приеме препаратов аторвастатина и розувастатина

Эффективность проводимой гиполипидемической терапии оценивалась по достижению целевого уровня ХС ЛНП. Во время визита В1 были предоставлены данные липидного профиля 231 пациента: 47 (20%) человек достигли целевого уровня ХС ЛНП

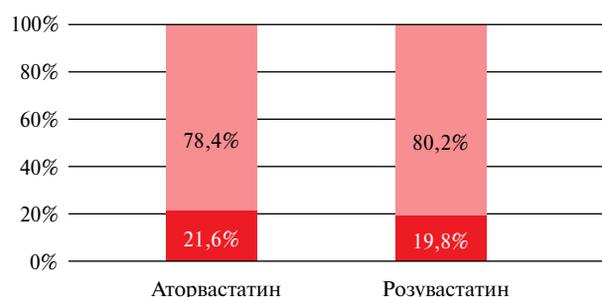


Рис. 5 Достижение целевого уровня ХС ЛНП к В1 при лечении статинами.

Рис. 5 Достижение целевого уровня ХС ЛНП к В1 при лечении статинами.



Рис. 7 Достижение целевого уровня ХС ЛНП у пациентов высокого и очень высокого ССР при приеме аторвастатина.

и 184 (80%) — нет. По результатам анализа регистрационных карт исследования лечащие врачи посчитали, что целевой уровень ХС ЛНП к визиту В1 был достигнут у 67 пациентов. Тем не менее, титрация дозы во время визита В1 (через 1 мес. наблюдения) была выполнена только 56 больным.

Через 3 мес. наблюдения анализ липидного профиля был выполнен у 285 пациентов из 295 пришедших на визит В3. У 121 (41%) больного (101 с очень высоким ССР и 20 с высоким ССР) удалось достичь целевого уровня ХС ЛНП, у оставшихся 164 (59%) больных (по величине ССР — 156 и 8, соответственно) уровень ХС ЛНП превышал рекомендованные значения. По оценке врачей ЛПУ при анализе регистрационных карт пациентов целевой уровень ХС ЛНП был достигнут у 142 больных.

При выполнении сравнительного анализа, в зависимости от принимаемого пациентом статина, достижения целевого уровня ХС ЛНП к визитам В1 и В3, статистически значимых различий между пациентами, принимавшими аторвастатин и розувастатин, выявлено не было (рисунки 5 и 6).

Тем не менее, в группе пациентов, принимавших аторвастатин, и в группе, получавших розувастатин, были выявлены различия в проценте случаев достижения целевого уровня ХС ЛНП между пациентами с высоким ССР и больными очень

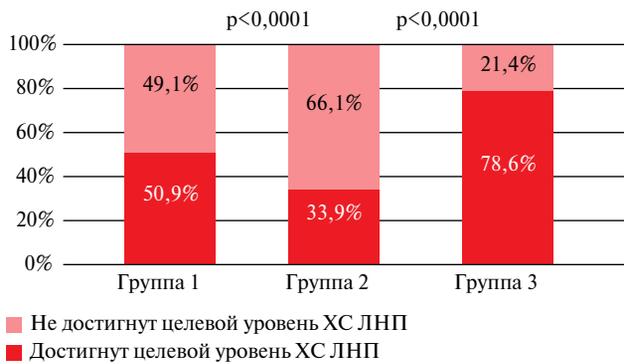


Рис. 9 Достижение целевого уровня ХС ЛНП во время визита В3 в группах исследования (n=285).

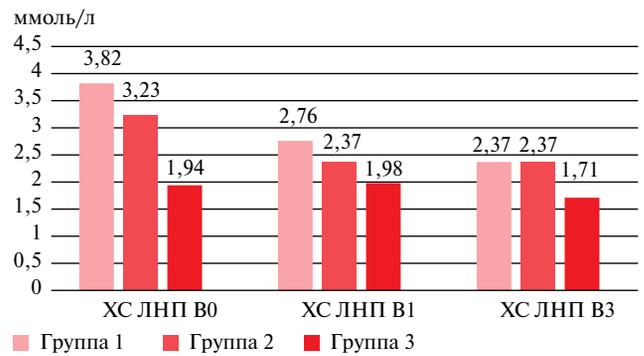


Рис. 10 Динамика уровня ХС ЛНП (визиты В0-В3) в группах исследования.

высокого ССР. При приеме розувастатина эти различия были статистически значимы: у пациентов высокого ССР целевой уровень ХС ЛНП был достигнут в среднем в 82,4% случаев, а у пациентов очень высокого риска — только в 43,6% случаев ($p=0,003$) (рисунки 7 и 8).

При завершении исследования 270 пациентам были даны рекомендации по приему статинов: из них 113 был рекомендован аторвастатин производства ОАО “ОЗОН”, 150 — розувастатин этой же фирмы, оставшимся 7 больным — другие препараты аторвастатина (5 случаев) и розувастатина (2).

Оценка эффективности терапии статинами в группах исследования

Оценка эффективности терапии статинами в группах исследования была проведена у 285 пациентов, которым был выполнен анализ липидного профиля.

Изначально существовавшие различия между тремя сформированными группами пациентов сохранялись в течение всего периода наблюдения.

В группе 3 к моменту завершения исследования были предоставлены результаты липидного профиля 14 больных, из них у 11 (78,6%) был достигнут целевой уровень ХС ЛНП <1,8 ммоль/л, т.к. все больные имели очень высокий ССР.

В группе 1 к окончанию программы были выполнены анализы у 106 пациентов: 26 — с высоким ССР и 80 — с очень высоким ССР. Целевой уровень ХС ЛНП в этой группе был достигнут у 19 (73,1%) из 26 пациентов высокого риска и у 35 (43,8%) из 80 больных очень высокого ССР.

Наименее эффективным оказалось лечение пациентов 2 группы. При завершении программы анализ липидного профиля был выполнен у 165 пациентов — 163 имели очень высокий ССР и 2 — высокий ССР. Достигли целевого уровня ХС ЛНП 55 (33,7%) больных с очень высоким ССР и 1 пациент с высоким ССР. У 109 пациентов — 108 (66,3%) с очень высоким ССР и 1 с высоким, соответственно, целевой уровень ХС ЛНП достигнут не был.

Различия между группой 2 и группами 1 и 3 по эффективности терапии статинами были статистически высоко значимыми ($p<0,0001$). Общие для пациентов высокого ССР и очень высокого ССР результаты достижения целевого уровня ХС ЛНП в группах исследования представлены на рисунке 9.

Динамика уровня ХС ЛНП в абсолютных значениях у пациентов всех трех групп исследования представлены на рисунке 10. Обращает на себя внимание, что в группе 2 не выявлено динамики среднего значения ХС ЛНП за период с 1 по 3 мес. наблюдения (с В1 до В3). Закономерно установлена наиболее выраженная динамика уровня ХС ЛНП в группе 1 (у пациентов, не принимавших статины к началу исследования). Различия между группой 1 и группами 2 и 3 (попарно) статистически высоко значимы (использован критерий Краскалла-Уоллиса для независимых выборок) ($p<0,0001$).

Безопасность терапии

За время исследования были зарегистрированы 3 НЯ: ни одно из которых не носило серьезного характера. Пациент прекратил прием рекомендованного препарата из-за развития НЯ только в одном случае.

Случаев критического повышения уровней креатинфосфокиназы, печеночных ферментов зарегистрировано не было.

Обсуждение

Особенностью наблюдательной программы “ПРИОРИТЕТ” было предварительное проведение координаторами проекта информационно-обучающего тренинга с практическими врачами, принимавшими участие в исследовании. Таким образом, врачи были дополнительно мотивированы на соблюдение основных положений КР. Это могло отразиться на полученных результатах: процент достижения целевого уровня ХС ЛНП у больных высокого и очень высокого ССР вырос десятикратно — с 4% до 41%, что согласуется с результатами исследования [7], показавшими, что образова-

тельные программы для врачей первичного звена здравоохранения улучшают ситуацию с назначением и контролем эффективности гиполипидемической терапии. Подобное заключение делают и российские авторы по результатам исследования АРГО-2 (Анализ Распространенности Гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики) [8].

Тем не менее, результаты исследования высветили целый ряд особенностей и проблем терапии статинами в реальной клинической практике, в т.ч. связанных с врачами.

В среднем каждый третий пациент с высоким и очень высоким ССР — т.е. имеющий все показания к назначению статинов, — на момент включения в программу препараты не получал (пациенты группы 1 исследования “ПРИОРИТЕТ”). Хотя даже такие показатели выглядят оптимистично по сравнению с результатами ряда регистров больных ИБС, согласно которым на амбулаторном этапе лечения статины получают не более 20% больных [4, 5, 9]. По обобщенным данным исследования EUROASPIRE IV (A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries) при выписке из стационара пациентам с ИБС (пациентам очень высокого ССР) статины были назначены лишь в 9,6% случаев (по результатам опроса больных — в 14,0%), по данным российских центров, принимавших участие в этом исследовании, только 7,5% больных ИБС при выписке из стационара назначаются статины [10].

Тем не менее, целевой уровень ХС ЛНП, свидетельствующий о максимальном снижении ССР при лечении статинами, в начале наблюдения был достигнут только в 4% (n=13) случаев, что, по-видимому, отражает базовый уровень низкой эффективности проводимой гиполипидемической терапии.

Достижение целевых уровней ХС ЛНП остается ведущей проблемой при лечении статинами. Этот вывод представленной работы согласуется с результатами других исследований [8-12]. Отмечено, что более высокое значение целевого уровня ХС ЛНП, определенное для пациентов высокого ССР по сравнению с больными очень высокого ССР, достигается в большем числе случаев, особенно при использовании препарата розувастатина, как и в исследовании STELLAR (the Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) [13]. У пациентов очень высокого ССР эффективность препаратов аторвастатина и розувастатина была одинаковой, однако целевой уровень ХС ЛНП удалось достичь менее чем у половины больных. Подобные результаты были получены в крупном когортном исследовании (>24 тыс. человек), выполненном в Великобритании [11].

Более частое достижение целевого уровня ХС ЛНП у пациентов высокого ССР выглядит закономерным, т.к. для таких больных установлены более высокие целевые значения показателей липидного

профиля, достижение которых проще, чем более низких значений аналогичных показателей у пациентов с очень высоким ССР.

Также закономерна и логична более выраженная динамика ХС ЛНП в группе исследования 1 — у пациентов, не принимавших статины на момент включения в исследование — по сравнению с пациентами двух оставшихся групп, которые уже принимали статины к В0: согласно результатам исследований эффективности различных статинов начальный эффект этих препаратов составляет от 20% до 60% снижения уровня ХС ЛНП, однако при последующих удвоениях доз статинов в среднем удается снизить ХС ЛНП лишь на 6% от предыдущего значения [1, 2, 13].

Исследование подтвердило, что терапия статинами является высоко безопасной: НЯ были зарегистрированы в ~1% случаев, ни одно из них не носило характера серьезного, и только в 1 из 3 случаев НЯ, зарегистрированных в течение 3 мес. наблюдения, привело к отказу пациента от дальнейшего лечения рекомендованным статином. Хорошая эффективность и высокая безопасность аторвастатина и розувастатина производства ОАО “ОЗОН”, вероятней всего, и послужили главной причиной того, что после завершения программы большинству пациентов (262 из 270) было рекомендовано продолжить прием этих препаратов. Возможность эффективного и безопасного применения воспроизведенных препаратов статинов, более доступных по стоимости по сравнению с оригинальными препаратами, подтверждают результаты других исследований, в т.ч. рандомизированных клинических испытаний [8, 14].

Врачи ЛПУ, принимавшие участие в наблюдательной программе “ПРИОРИТЕТ”, отдавали некоторое предпочтение препарату розувастатина, несмотря на большую доказательную базу у аторвастатина в качестве средства вторичной профилактики ССО. Вероятно, это связано с меньшими дозами, рекомендованными для розувастатина. Тем не менее, именно аторвастатин назначался в максимально рекомендованной дозировке — 80 мг/сут. — в 1,5 раза чаще по сравнению с розувастатином в дозе 40 мг/сут. Обращает на себя внимание ошибочная трактовка достижения целевого уровня ХС ЛНП у пациентов высокого/очень высокого ССР, допущенная врачами ЛПУ, принимавшими участие в исследовании, как на этапе включения больных в программу, так и на последующих этапах наблюдения. В результате это могло приводить к выбору ошибочной тактики ведения пациентов высокого и очень высокого ССР и снижению эффективности проводимой терапии статинами.

Заключение

Согласно полученным в исследовании данным, основными проблемами терапии статинами в усло-

виях реальной клинической практики являются ошибочная трактовка достижения целевого уровня ХС ЛНП, инертность врачей в титрации доз статинов и достижении целевого уровня показателей липидного спектра, что может быть причиной снижения эффективности и ухудшения результатов гиполипидемической терапии у пациентов высокого и очень высокого ССР. Тем не менее, результаты наблюдательной программы “ПРИОРИТЕТ” продемонстрировали возможность улучшения практики назначения статинов и ее соответствия КР, в т.ч. с помощью применения качественных и доступных по стоимости воспроизведенных лекарственных препаратов. Это способствует достижению основной цели гиполипидемической терапии — улучшению прогноза заболевания и жизни у больных высокого и очень высокого ССР.

Литература/References

- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Russian Journal of Cardiology*. 2017(5):7-77. (In Russ.) Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016. Российский кардиологический журнал. 2017(5):7-77. doi:10.15829/1560-4071-2017-5-7-77
- Ezhov MV, Sergienko IV, Aronov DM, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. *Russian recommendations VI revision. Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2017(3) (28): 5-22. (In Russ.) Ежов М. В., Сергиенко И. В., Аронов Д. М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017, 3 (28) :5-22.
- Oganov RG, Pogosova GV, Koltunov IE, et al. RELIF — Regular Treatment And Prophylaxis — the key to improving the situation with cardiovascular diseases in Russia: the results of a Russian multicenter study. Part III. *Kardiologia*. 2008;4:46-53. (In Russ.) Оганов Р. Г., Погосова Г. В., Колтунов И. Е. и др. РЕЛИФ — Регулярное Лечение И профилактика — ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть III. *Кардиология* 2008;4:46-53.
- Ginzburg ML, Martsevich SY, Kutishenko NP, et al. The capabilities of a register as a quality control of the pharmacotherapy in outpatients at high risk of cardiovascular complications (the “LIS-1” register). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(3):288-92. (In Russ.) Гинзбург М. Л., Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П. и др. Возможности регистра как инструмента контроля качества фармако-терапии на амбулаторном этапе у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (регистр “ЛИС-1”). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(3):288-92. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-3-288-292
- Kutishenko NP, Kalaydzhan EP, Sichinava DP, et al. Outpatient registry of patients with acute myocardial infarction (PROFILE-IM): data on prehospital therapy in comparison with the LIS-3 registry. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(1):88-93. (In Russ.) Кутишенко Н. П., Калайджян Е. П., Сичинава Д. П. и др. Амбулаторный регистр больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ПРОФИЛЬ-ИМ): данные о догоспитальной терапии в сравнении с регистром ЛИС-3. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(1):88-93. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-1-88-93.
- Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. *Russian recommendations, V revision, Moscow*, 2012. (In Russ.) Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, V пересмотр, Москва. 2012 год. Available at http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf
- Arcoraci V, Santoni L, Ferrara R, et al. Effect of an educational program in primary care: the case of lipid control in cardio-cerebrovascular prevention. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2014;27(3):351-63. doi:10.1177/039463201402700305.
- Akhmedzhanov NM, Nebieridze DV, Safaryan AS, et al. Lipid-lowering therapy in outpatient practice (according to the ARGO-2 study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(2):147-53. (In Russ.) Ахмеджанов Н. М., Небиеридзе Д. В., Сафарян А. С. и др. Гиполипидемическая терапия в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО-2). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(2):147-53. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-2-147-153.
- Ershova AI, Meshkov AN, Yakushin SS, et al. Diagnosis and treatment of patients with severe hypercholesterolemia in real outpatient practice (according to the RECVASA registry). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(6):612-6. (In Russ.) Ершова А. И., Мешков А. Н., Якушин С. С. и др. Диагностика и лечение больных с выраженной гиперхолестеринемией в реальной амбулаторно-поликлинической практике (по данным регистра РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(6):612-6. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-6-612-616.
- Reiner Ž, De Backer G, Fras Z, et al. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries--Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis*. 2016;246:243-50. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.018. Epub 2016 Jan 13.
- Danese MD, Gleeson M, Kutikova L, et al. Management of lipid-lowering therapy in patients with cardiovascular events in the UK: a retrospective cohort study. *BMJ*. 2016. Available at <https://bmjopen.bmj.com/content/7/5/e013851> doi:10.1136/bmjopen-2016-013851.
- Korneva VA, Kuznetsova TY, Karpova ES, Rupasova KI. Treatment of patients with severe dyslipidemia in real clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(4):380-4. (In Russ.) Корнева В. А., Кузнецова Т. Ю., Карпова Е. С., Рупасова К. И. Ведение пациентов с выраженной дислипидемией в реальной клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015;11(4):380-4. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-4-380-384.
- Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. for the STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol*. 2003;92:152-60.
- Martsevich SY, Kutishenko NP, Ginzburg ML, et al. The KARDIOKANON study: a way to settle the subject of clinical equivalence of generic and original drugs. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;8(2):179-84. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Гинзбург М. Л. и др. Исследование КАРДИОКАНОН: способ решения вопроса о клинической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных препаратов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2012;8(2):179-84. doi:10.20996/1819-6446-2012-8-2-54-55.