

Гиполипидемическая фармакотерапия у пациентов с ишемической болезнью сердца в практике первичного амбулаторного звена: что изменилось за 7 лет?

Зырянов С. К., Фитилев С. Б., Возжаев А. В., Шкробнева И. И., Ключев Д. А., Степанян Л. Н., Данилова А. А., Цай А. Т., Ландышев Н. Н., Воронько Я. Г.
ФГАОУ ВО “Российский университет дружбы народов”, Медицинский институт. Москва, Россия

Цель. Анализ изменений в структуре и интенсивности гиполипидемической терапии (ГЛТ) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (СИБС) в практике амбулаторно-поликлинического учреждения за 7-летний период наблюдения.

Материал и методы. В амбулаторном учреждении г. Москвы проведено фармакоэпидемиологическое, ретроспективное, двухэтапное исследование типа поперечного среза. В анализ включено 1834 и 805 амбулаторных карт пациентов с СИБС на первом (2011г) и втором (2018г) этапах, соответственно. Регистрировались данные демографии, анамнеза, липидного профиля, назначенной ГЛТ. Интенсивность ГЛТ оценивалась в соответствии с американскими клиническими рекомендациями по коррекции дислипидемий. Статистический анализ проводился с использованием SPSS Statistics 16.0 и MS Excel. Различия принимались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Общая частота назначения ГЛТ амбулаторным пациентам с СИБС за 7-летний период возросла с 48,5% до 86,4% ($p < 0,05$). В структуре ГЛТ продолжала доминировать монотерапия статинами, частота назначения которой также возросла с 48,2% до 82,3% ($p < 0,05$) в общей группе больных СИБС. Применение комбинации статина с эзетимибом зафиксировано только в 2018г (2,4% в структуре ГЛТ). Среди препаратов статинов на обоих этапах чаще всего применялся аторвастатин — 51,5% vs 66,3% ($p < 0,05$), частота назначения симвастатина снизилась с 44,5% до 3,9% ($p < 0,05$), а розувастатина — увеличилась с 1,7% до 29,5% ($p < 0,05$). За изучаемый период возросла доля пациентов, получавших ГЛТ высокой интенсивности — 2,0% vs 41,8% ($p < 0,05$), а также выявлено досто-

верное увеличение доли больных, достигших целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности — 11,1% vs 23,3% ($p < 0,05$) и общего холестерина — 17,0% vs 33,0% ($p < 0,05$).

Заключение. Результаты данного исследования продемонстрированы существенные улучшения в проведении ГЛТ за 7-летний период у пациентов с СИБС в амбулаторных условиях. Доля больных, получавших статинотерапию, выросла за указанный период почти вдвое, а случаи назначения ГЛТ низкой интенсивности практически исчезли. Однако, несмотря на зафиксированные положительные сдвиги, контроль уровня липидов в изучаемой группе пациентов остается неудовлетворительным.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гиполипидемическая терапия, статины, фармакоэпидемиологическое исследование.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 05/06-2020

Рецензия получена 08/06-2020

Принята к публикации 18/06-2020



Для цитирования: Зырянов С. К., Фитилев С. Б., Возжаев А. В., Шкробнева И. И., Ключев Д. А., Степанян Л. Н., Данилова А. А., Цай А. Т., Ландышев Н. Н., Воронько Я. Г. Гиполипидемическая фармакотерапия у пациентов с ишемической болезнью сердца в практике первичного амбулаторного звена: что изменилось за 7 лет? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(4):2609. doi:10.15829/1728-8800-2020-2609

Lipid-lowering therapy in patients with coronary artery disease in primary care practices: what has changed over 7 years?

Zyryanov S. K., Fitilev S. B., Vozzhaev A. V., Shkrebneva I. I., Klyuev D. A., Stepanyan L. N., Danilova A. A., Tsai A. T., Landyshev N. N., Voronko Ya. G. Peoples' Friendship University of Russia, Institute of Medicine. Moscow, Russia

Aim. To analyze changes in the pattern of lipid-lowering therapy (LLT) in outpatients with stable coronary artery disease (SCAD) over the 7-year period.

Material and methods. This pharmacoepidemiological, retrospective, cross-sectional, two-stage study was conducted on the basis of primary care facility of Moscow. We analyzed 1,834 and 805 medical records of patients with SCAD at the first (2011) and second (2018) stages, respectively. Data on demography, medical history, lipid profile, and administrated LLT were collected. Statistical analysis was performed using SPSS Statistics V16.0 and MS Excel. Differences were considered significant at $p < 0,05$.

Results. Overall LLT prescription rate in outpatients with SCAD increased from 48,5 up to 86,4% ($p < 0,05$) over the 7-year period. Statin monotherapy continued to prevail in the structure of LLT: its prescription rate increased from 48,2 up to 82,3% ($p < 0,05$) in total sample. Use of statin/ezetimibe combination was registered only in 2018 (2,4% in LLT structure). Atorvastatin was the most frequently recommended medication at both study stages (51,5 vs 66,3%; $p < 0,05$); prescription rate of simvastatin decreased from 44,5 to 3,9% ($p < 0,05$), rosuvastatin — increased from 1,7 to 29,5% ($p < 0,05$). Over the study period, the proportion of patients receiving high-intensity

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: alex.vozzhaev@gmail.com

Тел.: + 7 (910) 426-32-80

[Зырянов С. К. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0002-6348-6867, Фитилев С. Б. — д.м.н., профессор, академик РАЕН, профессор кафедры, ORCID: 0000-0001-8395-419X, Возжаев А. В.* — доцент кафедры, к.б.н., доцент, ORCID: 0000-0002-2687-5986, Шкробнева И. И. — доцент кафедры, к.м.н., доцент, ORCID: 0000-0002-0070-3115, Ключев Д. А. — аспирант кафедры, ORCID: 0000-0003-2400-3938, Степанян Л. Н. — аспирант кафедры, ORCID: 0000-0002-6012-8917, Данилова А. А. — студент медицинского института, ORCID: 0000-0001-9569-7258, Цай А. Т. — студент медицинского института, ORCID: 0000-0002-0231-3719, Ландышев Н. Н. — студент медицинского института, ORCID: 0000-0002-9289-6849, Воронько Я. Г. — студент медицинского института, ORCID: 0000-0003-0779-5742].

LLT increased (2,0 vs 41,8%; $p < 0,05$). We also revealed a significant increase of patients who reached target levels of low-density lipoprotein cholesterol (11,1 vs 23,3%; $p < 0,05$) and total cholesterol (17,0 vs 33,0%; $p < 0,05$).

Conclusion. The results demonstrated significant improvements in the LLT pattern over the 7-year period in outpatients with SCAD. Number of patients receiving statins doubled, and the cases of prescribing low-intensity LLT have become very rare. However, control of blood lipids in the target group remained inadequate.

Key words: coronary artery disease, lipid-lowering therapy, statins, pharmacoepidemiological study.

Relationships and Activities: none.

Zyryanov S. K. ORCID: 0000-0002-6348-6867, Fitilev S. B. ORCID: 0000-0001-8395-419X, Vozzhaev A. V.* ORCID: 0000-0002-2687-5986, Shkrebneva I. I. ORCID: 0000-0002-0070-3115, Klyuev D. A. ORCID:

0000-0003-2400-3938, Stepanyan L. N. ORCID: 0000-0002-6012-8917, Danilova A. A. ORCID: 0000-0001-9569-7258, Tsai A. T. ORCID: 0000-0002-0231-3719, Landyshev N. N. ORCID: 0000-0002-9289-6849, Voronko Ya. G. ORCID: 0000-0003-0779-5742.

*Corresponding author: alex.vozzhaev@gmail.com

Received: 05/06-2020

Revision Received: 08/06-2020

Accepted: 18/06-2020

For citation: Zyryanov S. K., Fitilev S. B., Vozzhaev A. V., Shkrebneva I. I., Klyuev D. A., Stepanyan L. N., Danilova A. A., Tsai A. T., Landyshev N. N., Voronko Ya. G. Lipid-lowering therapy in patients with coronary artery disease in primary care practices: what has changed over 7 years? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2609. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2609.

ГЛТ — гиполипидемическая терапия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СИБС — стабильная ишемическая болезнь сердца, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ОХС — общий холестерин, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Введение

Необходимость в проведении гиполипидемической терапии (ГЛТ) в рамках вторичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) не подлежит сомнению и подтверждена результатами многочисленных рандомизированных, контролируемых исследований (РКИ). Согласно международным и отечественным клиническим рекомендациям по лечению ИБС, ключевая роль в ГЛТ отводится препаратам статинов, назначение которых таким пациентам с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО) является обязательным (класс I рекомендаций) и обоснованным с учетом внушительной доказательной базы относительно их эффективности и безопасности [1-3].

В контексте клинических рекомендаций анализ проводимой ГЛТ является важным компонентом контроля качества фармакотерапии в рутинной практике ведения больных ИБС. В рамках оценки качества ГЛТ можно выделить несколько аспектов. В первую очередь, это факт применения такой терапии, что характеризуется частотой назначения препаратов в определенной популяции пациентов. В последнее время данный подход совершенствуется посредством более индивидуализированной оценки с учетом наличия противопоказаний. Следует отметить, что за последние 15-20 лет частота использования ГЛТ статинами у пациентов с ИБС существенно возросла, что продемонстрировали как международные [4, 5], так и отечественные исследования [6, 7]. Не менее важным аспектом ГЛТ является выбор оптимальных доз препаратов. Несмотря на положительные тенденции в плане назначения ГЛТ, зачастую отмечается ее недостаточная интенсивность. При этом эффективность и безопасность высокоинтенсивной статинотера-

пии подтверждены результатами крупных РКИ [8, 9]. Кроме того, актуальной остается и проблема выбора препарата внутри класса, которая далеко не всегда находит отражение в клинических рекомендациях и требует анализа результатов прямых сравнительных РКИ (исследования “head-to-head”). Ряд таких исследований в отношении статинов продемонстрировал превосходство отдельных препаратов группы [10, 11].

Целью настоящего исследования стал анализ изменений в структуре и интенсивности гиполипидемической фармакотерапии у пациентов со стабильной ИБС (СИБС) в практике амбулаторно-поликлинического учреждения за 7-летний период наблюдения.

Материал и методы

Данное фармакоэпидемиологическое ретроспективное двухэтапное исследование типа поперечного среза было проведено на базе крупного амбулаторного учреждения г. Москвы. На первом этапе (2011г) объектом изучения стали 4 тыс. случайным образом отобранных амбулаторных карт пациентов, находившихся на наблюдении у врача-кардиолога, на втором этапе (2018г) — 2 тыс. карт. Из них в анализ включили документацию 1834 и 805 пациентов, соответственно, согласно следующим критериям: возраст > 30 лет, наличие подтвержденного диагноза СИБС, отсутствие участия в клиническом исследовании, посещение учреждения в анализируемом году. Регистрации подлежали основные демографические и анамнестические характеристики пациентов, данные параметров липидного спектра и частота их фиксации в амбулаторных картах, назначенная гиполипидемическая фармакотерапия.

Интенсивность назначенной ГЛТ статинами оценивалась в соответствии с американскими клиническими рекомендациями по коррекции дислипидемий. Терапия высокой интенсивности предусматривает применение

Основные демографические и анамнестические характеристики пациентов с ИБС в когортах 2011г и 2018г

Характеристика	Этап 1 (2011г) n=1834	Этап 2 (2018г) n=805
Возраст (лет), M±SD (Q1, Q2, Q3)	66,0±9,7 (59, 66, 73)	68,9±9,9* (62, 69, 72)
Возраст ≥ 65 лет, n (%)	1013 (55,2)	538 (66,8)*
Пол:		
Мужской, n (%)	845 (46,1)	414 (51,4)*
Женский, n (%)	989 (53,9)	391 (48,6)*
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	825 (45,0)	414 (51,4)*
Стабильная стенокардия, n (%)	1633 (89,0)	517 (64,2)*
Артериальная гипертензия, n (%)	1695 (92,4)	732 (90,9)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	1383 (75,4)	729 (90,6)*
Мерцательная аритмия, n (%)	369 (20,1)	249 (30,9)*
Сахарный диабет, n (%)	384 (20,9)	161 (20,0)
Дислипидемия, n (%)	580 (31,6)	156 (19,4)*
Хронические заболевания органов дыхания, n (%)	353 (19,2)	92 (11,4)*

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с 2011г.

40–80 мг аторвастатина и 20–40 мг розувастатина; умеренной — 10–20 мг аторвастатина, 5–10 мг розувастатина, 20–40 мг симвастатина, 40–80 мг правастатина, 40–80 мг ловастатина, 80 мг флувастатина и 1–4 мг питавастатина; низкой — 10 мг симвастатина, 10–20 мг правастатина, 20 мг ловастатина, 20–40 мг флувастатина [12].

Для определения доли пациентов, достигших целевых значений основных показателей липидного профиля, использовали целевые уровни, установленные актуальными на момент проведения каждого из этапов исследования клиническими рекомендациями: общий холестерин (ОХС) $< 4,5$ ммоль/л и холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) $< 2,0$ ммоль/л для первого этапа [13]; ОХС — $< 4,0$ ммоль/л и ХС ЛНП — $< 1,8$ ммоль/л для второго этапа [3].

Информацию из медицинской документации переносили в индивидуальные регистрационные карты, а затем в базу данных MS Excel. Статистическую обработку данных осуществляли с использованием IBM SPSS Statistics 16.0. Количественные переменные описывали с помощью следующих параметров: среднее (M), стандартное отклонение (SD), первый (Q1), второй (медиана, Q2) и третий квартили (Q3). Качественные переменные описывали абсолютной и относительной (в процентах) частотой принятия каждого из возможных значений. Достоверность различий между группами проверяли с использованием стандартных статистических критериев (все критерии двухсторонние). Для количественных переменных, распределенных примерно по нормальному закону, применяли t-критерий Стьюдента для двух независимых выборок; для количественных переменных с распределением, отличным от нормального, — U-критерий Манна-Уитни; для проверки нормальности распределения — критерий Колмогорова-Смирнова; для качественных переменных — критерий χ^2 Пирсона. Уровень значимости для всех используемых статистических критериев — $p < 0,05$.

Результаты

Согласно установленным критериям в исследование включено 1834 пациента в 2011г и 805 пациентов в 2018г. Демографические и анамнестические характеристики двух когорт представлены в таблице 1. Средний возраст пациентов увеличился почти на 2 года, вместе с чем возросла на ~10% доля пожилых больных. Достоверно изменилось гендерное распределение — среди пациентов с ИБС стало больше мужчин. В качестве основных изменений кардиоваскулярного анамнеза больных за 7 лет следует выделить увеличение количества пациентов, перенесших инфаркт миокарда и имеющих сопутствующие хроническую сердечную недостаточность и мерцательную аритмию.

Анализируя произошедшие за 7-летний период изменения в отношении ГЛТ, в первую очередь, необходимо отметить увеличение частоты применения гиполипидемических препаратов с 48,5% до 86,4% ($p < 0,05$) у пациентов с СИБС на уровне первичного амбулаторного звена. При анализе структуры ГЛТ (рисунок 1) становится понятным, что рост обусловлен, прежде всего, увеличением назначения монотерапии статинами — с 48,2% до 82,3% ($p < 0,05$). Другие гиполипидемические средства по-прежнему практически не применялись. Внимания заслуживает только появление в структуре назначений 2-го этапа исследования препарата эзетимиб, который использовался в комбинации со статинами.

Далее сравнению подвергли структуру статино-терапии (рисунок 2). Наиболее часто рекомендуемым препаратом остался аторвастатин, который на 2-м этапе только упрочил лидирующую позицию

(+14,8%) среди других представителей группы. Важно отметить значительное снижение в частоте назначения симвастатина (-48,4%) и при этом столь же существенное увеличение — розувастатина (+40,6%), что, очевидно, явилось ключевым наблюдаемым изменением за изучаемый период. На 2-м этапе зафиксированы единичные случаи назначения питавастатина, который был зарегистрирован в России в 2015г. Кроме того, в 2018г не было зафиксировано ни одного назначения статина без указания конкретного препарата. Может показаться странным, что этот факт вообще упоминается, однако в 2011г в картах 20 пациентов действительно отсутствовало любое название препарата, а рекомендовалась лишь фармакологическая группа — “статины”.

Анализ изменений в области дозирования (рисунок 3) очевидно продемонстрировал, что в 2018г основные представители изучаемой группы стали использоваться в более высоких дозировках. Так, аторвастатин на 2 этапе исследования чаще назначался в дозе 40 мг (42,8% vs 3,0%; $p < 0,05$) и сопоставимо реже — в дозе 10 мг (13,0% vs 52,6%; $p < 0,05$). Зафиксировано 3 случая назначения данного препарата в максимальной терапевтической дозе 80 мг. В свою очередь, розувастатин на 2 этапе реже назначался в дозе 10 мг (43,6% vs 73,3%; $p < 0,05$). Аналогично аторвастатину и для розувастатина были зарегистрированы единичные случаи назначе-

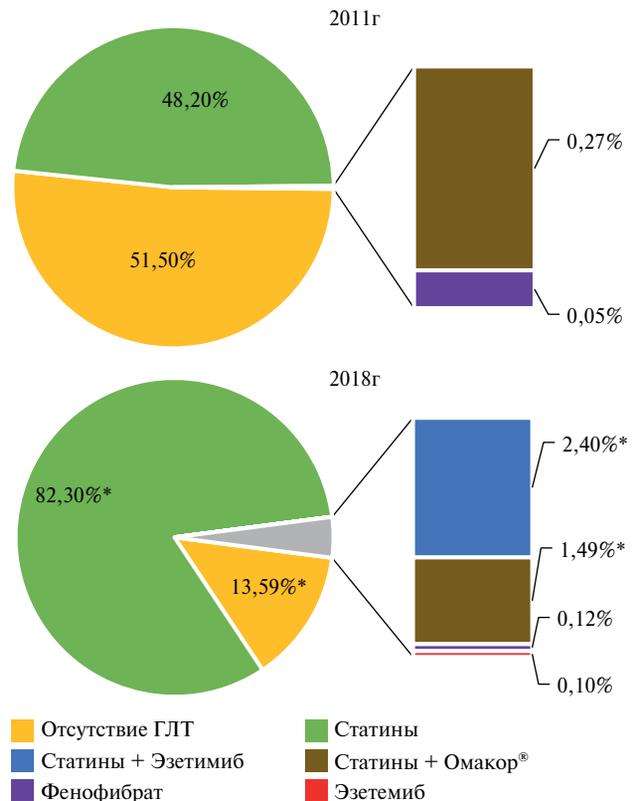


Рис. 1 Структура гиполипидемической терапии у пациентов с ИБС в 2011г и 2018г.

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с 2011г. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

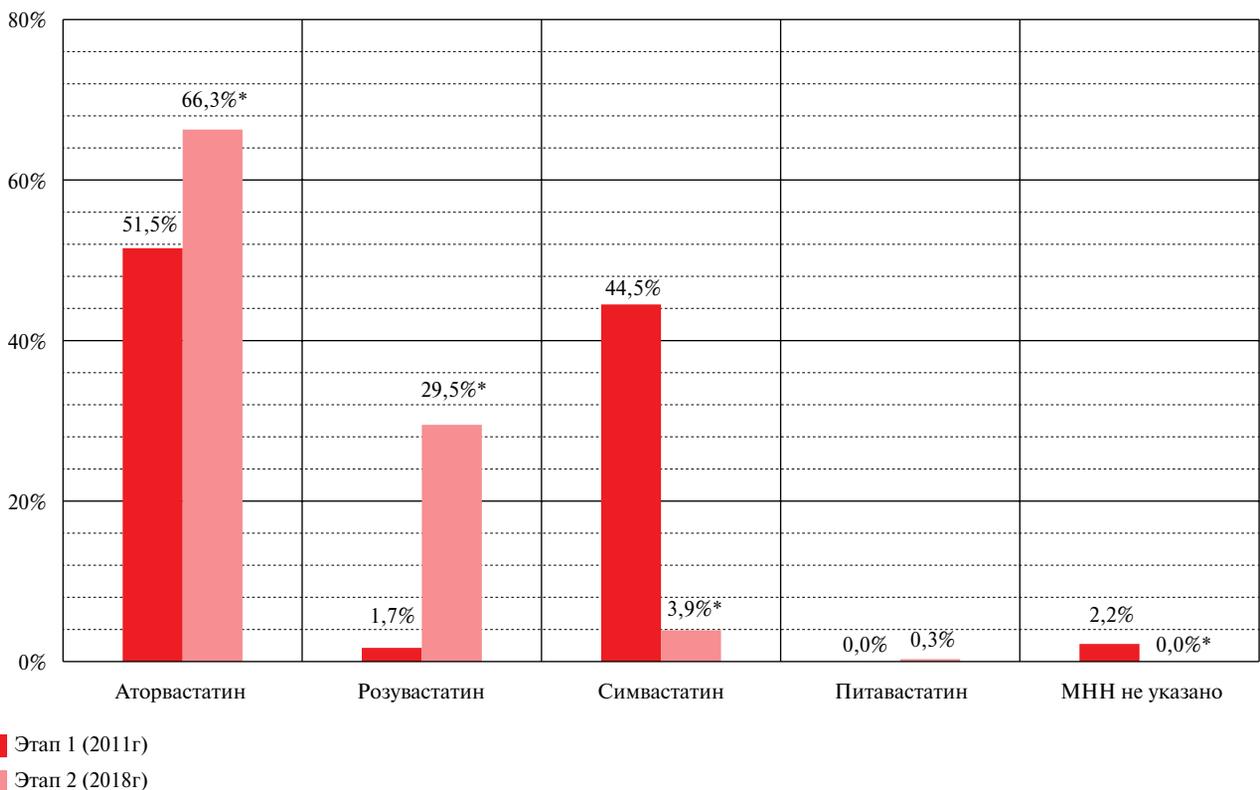


Рис. 2 Структура статинотерапии (частота назначения отдельных препаратов) в когортах пациентов с ИБС в 2011г и 2018г.

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с 2011г.

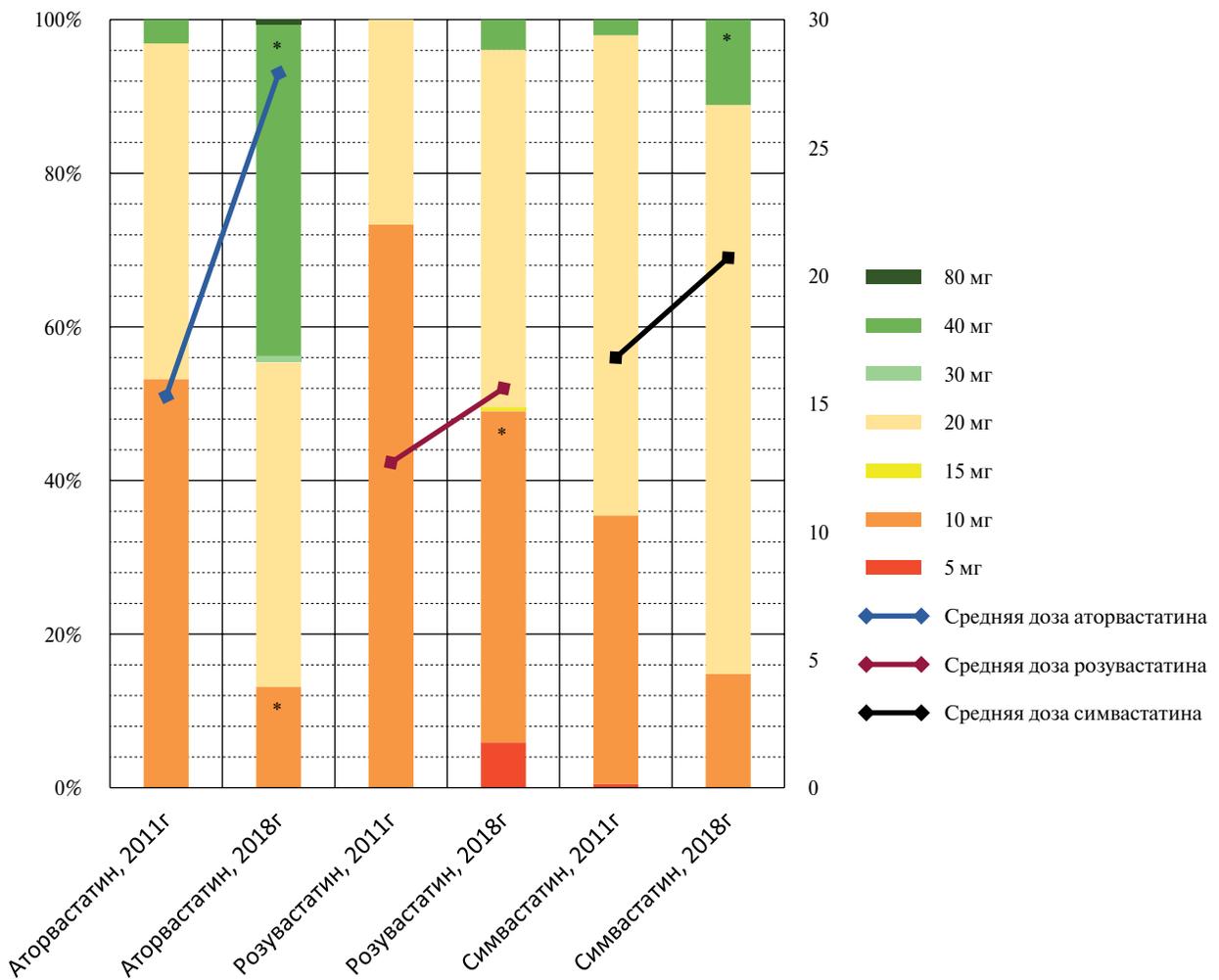


Рис. 3 Дозы отдельных препаратов статинов (частота назначения и динамика средних значений) в когортах пациентов с ИБС в 2011г и 2018г. Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с 2011г. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

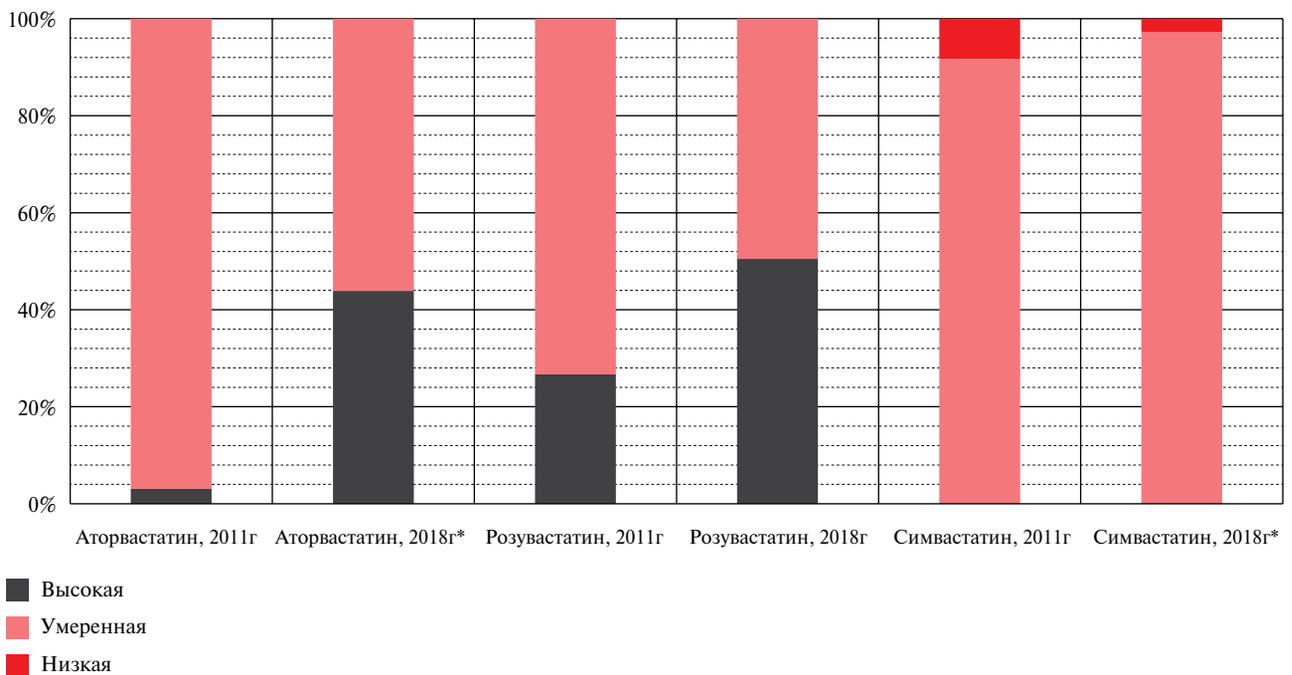


Рис. 4 Интенсивность терапии отдельными препаратами статинов (частота назначения) в когортах пациентов с ИБС в 2011г и 2018г. Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с 2011г.

ния в максимальной терапевтической дозе 40 мг, однако также выявлено 6,0% назначений в минимальной дозе 5 мг. Для симвастатина выявлено более частое применение в дозе 40 мг в 2018г (11,1% vs 2,0%; $p < 0,05$). Питавастатин назначался врачами только 2 этапе исследования в дозе 2 мг.

Дальнейший анализ дозирования статинов был проведен в контексте понятия об интенсивности ГЛТ в соответствии с американскими клиническими рекомендациями по коррекции дислипидемии [12]. За 7-летний период были выявлены значимые изменения интенсивности статинотерапии в сторону ее увеличения как по отдельным препаратам (рисунок 4), так и в целом по группе (рисунок 5). К 2018г достоверно выросла доля пациентов, находящихся на терапии высокой интенсивности (+41,8%), а процент пациентов на умеренно и низко интенсивной — достоверно снизился (-24,0% и -15,1%, соответственно). При этом увеличение доли высокоинтенсивной ГЛТ на 2 этапе исследования было обеспечено, прежде всего, за счет аторвастатина и в меньшей степени — розувастатина. Около половины больных получали указанные препараты в дозах, соответствующих данной категории. Статинотерапия низкой интенсивности регистрировалась в 2018г в единичных случаях ($n=4$) в виде назначений симвастатина в дозе 10 мг.

Анализируя произошедшие изменения в интенсивности ГЛТ, естественным было также оценить ее результативность по степени достижения целевых значений основных показателей липидного профиля в исследуемых когортах больных. Так, за изучаемый период было выявлено достоверное увеличение доли пациентов, достигших целевых уровней ХС ЛНП (23,3% vs 11,1%; $p < 0,05$) и ОХС (33,0% vs 17,0%; $p < 0,05$). Несмотря на значимую положительную динамику, только у трети пациентов в 2018г эффективность ГЛТ можно признать удовлетворительной. Следует также отметить, что полноценный анализ этого аспекта ГЛТ был затруднен ввиду частичного отсутствия данных липидного спектра в амбулаторных картах пациентов на обоих этапах исследования, что само по себе вызывало вопросы. В частности, ОХС был зарегистрирован у 69,1% и 56,4% ($p < 0,05$) больных, ХС ЛНП — у 33,4% и 36,3% ($p > 0,05$) на 1 и 2 этапах, соответственно.

Обсуждение

В настоящем исследовании, проводившемся на базе поликлинического амбулаторного учреждения г. Москвы, были проанализированы изменения за 7-летний период (с 2011г по 2018г) в отношении назначения врачами-кардиологами ГЛТ больным СИБС. Разумеется, сам по себе рост применения данной терапии на 41,5% ($p < 0,05$) является обнадеживающим с позиции качества ведения таких пациентов в амбулаторных условиях. Крайне важным

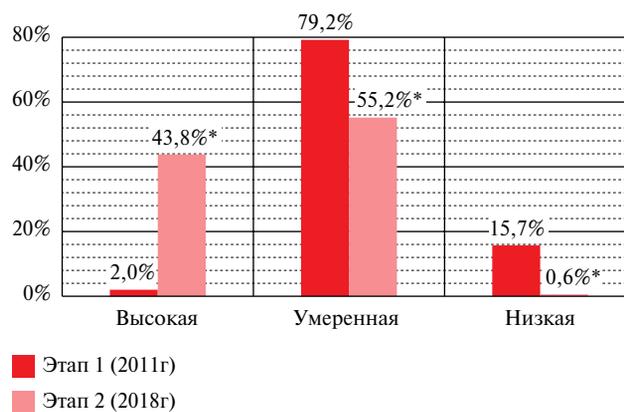


Рис. 5 Интенсивность статинотерапии (частота назначения) в когортах пациентов с ИБС в 2011г и 2018г.

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с 2011г.

является тот факт, что зафиксированная положительная динамика в использовании ГЛТ, прежде всего, обусловлена увеличением назначений статинотерапии на 37,7% (включая комбинации), которая является обязательным компонентом вторичной медикаментозной профилактики ССО и первой линией ГЛТ у пациентов с ИБС [3, 13].

Почти параллельно с настоящим исследованием было проведено 2 этапа проекта EUROASPIRE (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events), посвященного анализу вторичной профилактики в реальной клинической практике ведения пациентов, перенесших острый коронарный синдром и/или реваскуляризацию миокарда. В исследовании EUROASPIRE IV (2012–2013гг) частота применения статинов составила 85,9% [14] и значительно превысила таковую на 1 этапе настоящего исследования (49,1%). В исследовании EUROASPIRE V (2016–2018гг) статинотерапия была рекомендована примерно в том же объеме — 84,3% [15], что сопоставимо с частотой назначения статинов на 2 этапе представленного исследования (86,2%), достигшей международного уровня. Для сравнения, по данным исследования ALIGN (TherApy in stabLe Coronary Artery dIsease Patients According to Clinical GuideliNes) (2017–2019гг) гиполипидемические препараты принимали 74,6% амбулаторных больных СИБС в Москве [16]. Результаты другого исследования на основе регистра ПРОГНОЗ ИБС (Факторы, определяющие ПРОГНОЗ жизни больных стабильно протекающей Ишемической Болезнью Сердца) показали схожую частоту назначения статинов (70%) [6]. Примечательно, что в структуре ГЛТ 2018г зафиксированы назначения комбинации статина с эзетимибом (2,4%), которые полностью отсутствовали в 2011г, что может свидетельствовать о повышении внимания специалистов к случаям недостаточной эффективности монотерапии пре-

паратами статинов, либо об увеличении эпизодов плохой переносимости высокоинтенсивной статинотерапии у ряда пациентов, однако этого не было отмечено в картах больных. В исследовании EUROASPIRE V такая комбинированная ГЛТ также использовалась редко (2,7%) [15].

По данным многих РКИ установлено, что препараты статинов отличаются по своей гиполипидемической активности [17], что нашло отражение в предложенном американскими экспертами подходе к выделению 3 уровней интенсивности статинотерапии по отношению к снижению уровня ХС ЛНП. Только терапия высокой интенсивности обеспечивает снижение ХС ЛНП на 50% от исходного уровня [12]. Ретроспективный анализ данных >500 тыс. пациентов показал, что относительный риск смерти ниже у пациентов, получающих статинотерапию высокой интенсивности по сравнению с умеренной (отношение рисков 0,91; 95% доверительный интервал: 0,88-0,93) [18]. Таким образом, выявленное авторами в 2018г более частое применение статинотерапии высокой интенсивности является, несомненно, положительным моментом с позиций оценки качества фармакотерапии ИБС. Представлялось интересным сопоставить полученные данные по интенсивности терапии с результатами исследований EUROASPIRE. Следует отметить, что методология оценки интенсивности в данном проекте подразумевала умеренно интенсивную статинотерапию оценивать, как высоко интенсивную, при условии совместного назначения статина с эзетимибом. В настоящем исследовании, таким образом, могла быть переоценена интенсивность ГЛТ только одного пациента. В остальном подход к оценке интенсивности ГЛТ европейскими коллегами совпадал с американским и, соответственно, с использованным нами. При сравнении полученных результатов можно наблюдать схожую с частотой назначения статинов ситуацию. Если в 2011г доля терапии высокой интенсивности значительно ниже таковой в EUROASPIRE IV (2,0% и 32,7%), то в 2018г данный показатель существенно приблизился к среднеевропейскому по данным EUROASPIRE V (43,8% и 49,9%). Среди причин, по которым врачи чаще всего избегают назначать статинотерапию высокой интенсивности, когда это необходимо, в первую очередь выделяют опасения развития нежелательных реакций [19]. При этом превосходство пользы от такой терапии над риском не вызывает сомнений, исходя из результатов РКИ [9].

Резюмируя проведенный сравнительный анализ по частоте назначения и интенсивности ГЛТ, нельзя не отметить существенные положительные сдвиги, однако результативность лечения по данным достижения у пациентов целевых значений ХС ЛНП остается неудовлетворительной и уступает европейским показателям, которые, справедливо отметить, также

далеко не оптимальны. Частота достижения целевых значений ХС ЛНП (<1,8 ммоль/л) в исследовании EUROASPIRE V составила 30,0% [15], превысив аналогичный показатель 2 этапа настоящего исследования — 23,3%. Следует также учитывать, что показатель ХС ЛНП фиксировался врачами не более чем у трети пациентов в течение всего периода наблюдения, иными словами, можно констатировать сохраняющееся недостаточное внимание специалистов к необходимости регистрировать изменения показателей липидного профиля, что могло служить одной из возможных причин недостаточной результативности ГЛТ.

Еще одной возможной причиной недостаточного контроля липидного профиля пациентов мог быть неверный выбор конкретного препарата из группы статинов. Анализируя изменения, выявленные в структуре статинотерапии, следует, прежде всего, обратить внимание на значительный рост назначений розувастатина, который получала треть пациентов на 2 этапе исследования. Однако такую частоту назначения этого препарата можно признать недостаточной с учетом результатов исследований, выявивших ряд значимых преимуществ розувастатина по сравнению с аторвастатином и симвастатином. Так, метаанализ VOYAGER (An individual patient data metaanalysis Of statin therapy in At risk Groups: Effects of Rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin) (n=32258, 37 РКИ) продемонстрировал более высокую эффективность в плане снижения уровня ХС ЛНП при ГЛТ высокой интенсивности розувастатином (дозы 20 и 40 мг) по сравнению с аналогичной терапией аторвастатином (дозы 40 и 80 мг). В подгруппах больных ИБС, получавших розувастатин, было в среднем на 15% больше пациентов, достигших снижения уровня ХС ЛНП на $\geq 50\%$ [10]. В нескольких крупных метаанализах показаны более выраженные плейотропные эффекты розувастатина в сравнении с аторвастатином, прежде всего в отношении регрессии атеросклеротических бляшек (на 34-36% большее уменьшение в объеме на розувастатине) и, как следствие, снижения риска ССО осложнений у пациентов с ИБС [11, 20].

В заключение необходимо помянуть и “относительно новую” проблему, которая могла также послужить причиной плохого достижения целевых уровней в изучаемой группе больных, — недостаточная приверженность пациентов назначенному лечению. При целенаправленном изучении данного вопроса, чему посвящена отдельная публикация, неприверженность фармакотерапии была выявлена у половины пациентов в когорте 2018г. По результатам ряда отечественных исследований, посвященных данной проблеме, высоко приверженными лечению были не >60% амбулаторных пациентов с ИБС [21, 22]. Важно отметить, что в данных иссле-

дованиях оценивалась общая приверженность пациентов фармакотерапии, а не по отношению только к гиполипидемическим средствам. Таким образом, на горизонте встает еще одна задача в рамках контроля качества ГЛТ, а именно: оценка и повышение приверженности пациентов рекомендациям по приему липидснижающих препаратов.

Заключение

Результаты исследования продемонстрировали существенные улучшения за 7-летний период в отношении частоты назначения и интенсивности ГЛТ у пациентов со стабильно протекающей ИБС в амбулаторных условиях. К 2018г количество больных, получавших статинотерапию, возросло почти вдвое, при этом ГЛТ низкой интенсивности практически

не использовалась. Следствием этого явилось двукратное увеличение доли пациентов, достигших целевых уровней ХС ЛНП. Тем не менее, это составило только треть больных, что нельзя признать удовлетворительным, как и сохраняющееся недостаточное внимание специалистов к необходимости мониторинга показателей липидного профиля. Проведенное исследование позволило также обратить внимание на две важные проблемы, требующие дальнейшего изучения: рациональный выбор конкретного препарата из группы статинов и приверженность пациентов ГЛТ.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
2. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149(3):e5-23. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.11.002.
3. Clinical recommendations "Stable coronary heart disease". Ministry of Health of Russia; 2016. (In Russ.) Клинические рекомендации "Стабильная ишемическая болезнь сердца". Минздрав России; 2016.
4. Murphy A, Palafox B, O'Donnell O, et al. Inequalities in the use of secondary prevention of cardiovascular disease by socioeconomic status: evidence from the PURE observational study. *Lancet Glob Health*. 2018;6(3):e292-e301. doi:10.1016/S2214-109X(18)30031-7.
5. Sorbets E, Fox KM, Elbez Y, et al. Long-term outcomes of chronic coronary syndrome worldwide: insights from the international CLARIFY registry. *Eur Heart J*. 2020;41(3):347-56. doi:10.1093/eurheartj/ehz660.
6. Tolpygina SN, Marcevich SYu. Study FORECAST IHD. New data on remote monitoring. *Profilakticheskaja medicina*. 2016;19(1):30-6. (In Russ.) Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю. Исследование ПРОГНОЗ ИБС. Новые данные по отдаленному наблюдению. Профилактическая медицина. 2016;19(1):30-6. doi:10.17116/profmed201619130-36.
7. Fitilev SB, Shkrebneva II, Vozzhaev AV, et al. Lipid-lowering therapy in patients after myocardial infarction (pharmacoepidemiological study). *Klin farmakol Ter*. 2017;26(1):88-92. (In Russ.) Фитилев С.Б., Шкрбнева И.И., Возжаев А.В. и др. Гиполипидемическая терапия у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (фармакоэпидемиологическое исследование). *Клин. фармакол. тер*. 2017;26(1):88-92.
8. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(3):438-45. doi:10.1016/j.jacc.2006.04.070.
9. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385(9976):1397-405. doi:10.1016/S0140-6736(14)61368-4.
10. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, et al. To what extent do high-intensity statins reduce low-density lipoprotein cholesterol in each of the four statin benefit groups identified by the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association guidelines? A VOYAGER meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):450-4. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.029.
11. Kumar A, Shariff M, Doshi R. Impact of rosuvastatin versus atorvastatin on coronary atherosclerotic plaque volume — a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of randomized control trials. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;2047487319868035. doi:10.1177/2047487319868035.
12. 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: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):3168-209. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.002.
13. Diagnosis and treatment of stable angina pectoris. Russian recommendations by RSC. Supplement 4 of Cardiovascular Therapy and Prevention. 2008;7(6):1-40. (In Russ.) Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации ВНОК. Приложение 4 к журналу "Кардиоваскулярная терапия и профилактика" 2008;7(6):1-40.
14. 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.
15. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis*. 2019;285:135-46. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014.
16. Martsevich SYu, Zharkova ED, Kutishenko NP, et al. An Attempt to Accord the Quality of Therapy of Stable Coronary Heart Disease Patients with Current Clinical Guidelines (ALIGN

- study): Design and the First Results. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(1):75-81. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Жаркова Е.Д., Кутишенко Н.П. и др. Попытка привести качество терапии больных со стабильно протекающей ишемической болезнью сердца в соответствие с современными клиническими рекомендациями (исследование ALIGN): дизайн и первые результаты. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(1):75-81. doi:10.20996/1819-6446-2020-02-08.
17. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326(7404):1423. doi:10.1136/bmj.326.7404.1423
 18. Rodriguez F, Maron DJ, Knowles JW, et al. Association Between Intensity of Statin Therapy and Mortality in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol*. 2017;2(1):47-54. doi:10.1001/jamacardio.2016.4052.
 19. Šimić I, Reiner Ž. Adverse effects of statins — myths and reality. *Curr Pharm Des*. 2015;21(9):1220-6. doi:10.2174/1381612820666141013134447.
 20. Qian C, Wei B, Ding J, et al. Meta-analysis comparing the effects of rosuvastatin versus atorvastatin on regression of coronary atherosclerotic plaques. *Am J Cardiol*. 2015;116(10):1521-6. doi:10.1016/j.amjcard.2015.08.010.
 21. Lukina YV, Dmitrieva NA, Kutishenko NP, et al. The relationship and interinfluence of aspects of therapy safety and compliance in patients with cardiovascular diseases (by the data from outpatient registry "PROFILE"). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(5):72-8. (In Russ.) Лукина Ю.В., Дмитриева Н.А., Кутишенко Н.П. и др. Взаимосвязь и взаимовлияние аспектов безопасности лекарственного лечения и приверженности терапии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным амбулаторного регистра "ПРОФИЛЬ"). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(5):72-8. doi:10.15829/1728-8800-2018-5-72-78.
 22. Fofanova TV, Ageev FT, Smirnova MD, et al. Adherence to Therapy in the Outpatient Setting: the Ability to Identify and Assess the Effectiveness of Therapy. *Kardiologiya*. 2017;57(7):35-42. (In Russ.) Фофанова Т.В., Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д. и др. Приверженность к терапии в амбулаторных условиях: возможность выявления и оценка эффективности терапии. Кардиология. 2017;57(7):35-42. doi:10.18087/cardio.2017.7.10004.