The Effectiveness of Outpatient and Hospital Lipid-lowering Therapy in Patients with High and Very High Cardiovascular Risk during 2011–2015

Stepan A. Smetnev, Alexandra I. Ershova, Radmila S. Bogdanova,
Alexey N. Meshkov*, Sergey A. Boytsov

State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Aim. To estimate the effectiveness of lipid-lowering therapy (LLT) at outpatient and hospital treatment stages in patients at high and very high cardiovascular risk during 2011-2015.

Material and methods. In a cross-sectional epidemiological study we analyzed LLT in hospital patients for the period April-May 2011, 2012 and 2015. All data were obtained from randomly selected case-records of patients (n=548; 20% of all hospital patients over the study period). Risk categories of patients as well as target levels of low density lipoprotein (LDL) cholesterol were determined according to the current clinical guidelines for the respective year. Outpatient LLT was administered in local out-patient clinics and hospital one – in the clinic of State Research Centre for Preventive Medicine.

Results. The most commonly prescribed group of lipid-lowering drugs was statins, while combined treatment or monotherapy with other lipid-lowering agents were used only in rare cases. From 2011 to 2015 the proportion of patients taking statins before admission increased from 20% to 49.8% (from 23.1% up to 29.6% of patients at high cardiovascular risk and from 28% up to 68.5% of patients at very high cardiovascular risk, respectively). During hospitalization the proportion of individuals receiving statins increased from 49.8% to 72.9%, from 29.6% to 74% and from 68.5% to 95.3% in general group, among patients at high and very high cardiovascular risk, respectively. In 2015 LDL cholesterol target levels were achieved in 14.8% and 7.1% of patients at high and very high risk, respectively. In-hospital rate of simvastatin administration reduced from 33.6% to 0.5%, whereas prescription of atorvastatin and rosuvastatin increased from 31.4% to 64.5% and from 3.6% to 9.9%, respectively. Average dose of statins (in conversion to atorvastatin) increased from 10 mg to 20 mg in high-risk patients and from 10 mg to 40 mg – in very high risk group.

Conclusion. Positive trend in frequency of LLT prescription was demonstrated in patients at high and very high cardiovascular risk during 2011-2015. Nevertheless, significant number of patients in out-patient clinics still remains under non-optimal treatment.

Keywords: low-density lipoprotein cholesterol, cardiovascular risk, lipid-lowering therapy, atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, ezetemib.

For citation: Smetnev S.A., Ershova A.I., Bogdanova R.S., Meshkov A., Boytsov S.A. The Effectiveness of Outpatient and Hospital Lipid-lowering Therapy in Patients with High and Very High Cardiovascular Risk during 2011-2015. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(6):622-630. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-622-630

Эффективность гиполипидемической терапии на амбулаторном и госпитальном этапах у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска за период 2011–2015 гг.

Степан Александрович Сметнев, Александра Игоревна Ершова, Радмила Сергеевна Богданова, Алексей Николаевич Мешков*,
Сергей Анатольевич Бойцов
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины.
101000, Москва, Петроверигский пер., 10

Цель. Изучить эффективность гиполипидемической терапии на амбулаторном и госпитальном этапах у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска за период 2011-2015 гг.

Материал и методы. В кросс-секционном эпидемиологическом исследовании проведен анализ гиполипидемической терапии за период апрель-май 2011, 2012 и 2015 гг. у пациентов стационара. Все данные были получены из случайно отобранных историй болезни пациентов, которые находились на госпитализации за указанный период (n=548; 20% от всех госпитализированных за изучаемый период). Категории риска пациентов, а также целевые уровни холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) определялись согласно актуальным клиническим рекомендациям для каждого года. Терапией амбулаторного этапа считалась гиполипидемическая терапия, которая назначалась врачами поликлиники по месту жительства пациента. Терапия госпитального этапа назначалась врачами стационара.

Результаты. Наиболее часто назначаемой группой гиполипидемических препаратов были статины, комбинированная терапия и монотерапия другими гиполипидемическими препаратами применялись лишь в единичных случаях. С 2011 по 2015 гг. доля пациентов, принимающих статины до поступления в стационар, возросла с 20% до 49,8% (с 23,1% до 29,6% среди пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, при очень высоком сердечно-сосудистом риске – с 28% до 68,5%). Во время госпитализации в стационар доля лиц, получающих статины, увеличивалась с 49,8% до 72,9% в общей группе, с 29,6% до 74% при высоком сердечно-сосудистом риске и с 68,5% до 95,3% при очень высоком сердечно-сосудистом риске. Целевые уровни ХС ЛПНП в 2015 г. достигнуты у 14,8% и у 7,1% при высоком и очень высоком риске, соответственно. В стационаре частота назначения симвастатина снизилась (с 33,6% до 0,5%), а аторвастатина и розувастатина – увеличилась (с 31,4% до 64,5% и с 3,6% до 9,9%, соответственно). Отмечено увеличение средней дозы статинов (в пересчете на аторвастатин) при высоком риске с 10 мг до 20 мг, а при очень высоком риске – с 10 мг до 40 мг.

Заключение. Показана положительная динамика в частоте назначения гиполипидемической терапии пациентам высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска за период с 2011 по 2015 гг. Существенное число пациентов на амбулаторном этапе продолжает лечиться неоптимально.

Ключевые слова: холестерин липопротеидов низкой плотности, сердечно-сосудистый риск, гиполипидемическая терапия, аторвастатин, симвастатин, розувастатин, эзетемиб.

Для цитирования: Сметнев С.А., Ершова А.И., Богданова Р.С., Мешков А.Н., Бойцов С.А. Эффективность гиполипидемической терапии на амбулаторном и госпитальном этапах у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска за период 2011-2015 гг. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(6):622-630. DOI: http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-622-630

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): meshkov@lipidclinic.ru

Received / Поступила: 17.09.2016
Accepted / Принята в печать: 25.10.2016

Nowadays in spite of the fact that doctors have at their disposal effective and safe hypolipidemic agents, statins first of all, the problem of effective treatment of hypercholesterolaemia as one of major cardiovascular disease risk factors, often remains unsolved. This fact is proved by studies evaluated lipid-lowering therapy (LLT) efficiency in various countries including Russia [1-3]. One of the earliest Russian pharmaco-epidemiological studies was Moscow Statin Survey (MSS), conducted in 2004-2005 and devoted to the evaluation of the low density lipoprotein (LDL) cholesterol target levels achievement under statin treatment in patients with documented ischemic heart disease (IHD) in daily clinical practice. Thus, among 1152 patients with IHD and dyslipidaemia only 13.4% individuals had the target levels of LDL cholesterol [3].

Among the International projects we can mark the CEPHEUS (Centralized Pan-Regional Surveys on the Undertreatment of Hypercholesterolaemia), which evaluated the current practice and efficiency of the LLT worldwide and aimed to identify the potential characteristics of patients and clinicians associated with the LDL cholesterol target level non-reaching. The study was performed in 29 countries in Asia, Western Europe, Eastern Europe, the Middle East, and Africa and also in Russia during 2010-2011. Totally 35121 patients were observed, 90.3% of them received statin monotherapy, and only 49.4% of patients reached the recommended LDL cholesterol target levels [4]. In Russia 99.3% of patients, included into the study, were initially under lipid-lowering statin therapy, but the LDL cholesterol target levels, recommended by Russian Society of Cardiology in 2007, was reached only in 34.5% of participants [1]. DYSIS (Dyslipidaemia International Study) study revealed that LDL cholesterol target levels were not reached in 37-61.8% of patients in different countries of Europe, Canada, Middle East, Africa and Russia in 2011-2012 [5,6]. In Russia DYSIS study included 1586 outpatients with different cardiovascular risk categories under statin therapy. The LDL cholesterol target levels were reached in 12.2% and 53.4% of patients with very high and moderate risk [2]. Provided data revealed the necessity of further monitoring of LLT efficiency. Thus, the aim of our

В настоящее время, несмотря на наличие в арсенале врачей эффективных и безопасных гиполипидемических препаратов, в первую очередь статинов, проблема эффективного лечения гиперхолестеринемии как одного из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний часто остается неразрешенной. Этот факт подтверждают исследования по оценке эффективности гиполипидемической терапии (ГЛТ) в разных странах, в том числе и в России [1-3]. Одним из самых первых фармако-эпидемиологических исследований, проведенных в России, было исследование Moscow Statin Survey (MSS), проведенное в 2004-2005 гг., посвященное оценке достижения целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) на терапии статинами в повседневной клинической практике у больных с документированной ишемической болезнью сердца (ИБС). Из 1152 пациентов с ИБС и дислипидемией, включенных в исследование, целевые значения ХС ЛПНП имели только 13,4% [3].

Среди международных проектов следует отметить такое исследование, как CEPHEUS (Centralized Pan-Regional Surveys on the Undertreatment of Hypercholesterolaemia), целью которого была оценка текущего использования и эффективности ГЛТ в мире и идентификация возможных характеристик пациентов и врачей, связанных с недостижением целевых уровней ХС ЛПНП. Исследование проводилось в 29 странах Азии, Западной и Восточной Европы, Ближнего Востока, Африки, а также в России в 2010-2011 гг. Всего в нем приняло участие 35121 пациент, из которых 90,3% находились на монотерапии статинами, и только 49,4% пациентов достигли рекомендованных уровней ХС ЛПНП [4]. В России 99,3% пациентов, включенных в исследование, ранее получали ГЛТ статинами, но целевых значений ХС ЛПНП согласно рекомендациям ВНОК от 2007 г. достигли только 34,5% пациентов [1]. Еще в одном исследовании – DYSIS (Dyslipidaemia International Study), которое также проходило преимущественно в 2011-2012 гг. на территории Европы, Канады, Ближнего Востока, Африки и России, было показано, что процент недостижения целевых значений колебался от 37% до 61,8% в различных странах [5,6]. В исследовании DYSIS в России приняло участие 1586 амбулаторных пациентов с различной степенью кардиоваскулярного риска, находящихся на терапии статинами. Среди пациентов очень высокого риска целевые уровни ХС ЛПНП были выявлены у 12,2% пациентов, при умеренном риске – у 53,4% [2]. Представленные

study was to estimate the effectiveness of hypolipidemic therapy in hospital patients at high and very high cardiovascular risk, who were admitted to the clinic of the State Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation during 2011, 2012 and 2015.

Material and methods

All patients hospitalized during the period of April-May in 2011, 2012 and 2015 to the clinic of State Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (n=2740) were included into this study while data for analysis were obtained from randomly selected case-records (20% of all hospital patients during every study periods). Numbers of enrolled patients were 140, 205 and 203 individuals in 2011, 2012 and 2015, respectively. The following data were analyzed: age, cardiovascular risk degree, blood levels of total cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides (TGs), and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol. Concomitant conditions and complications were also considered: IHD, myocardial infarction, arterial hypertension, diabetes mellitus, and acute stroke (AS), atherosclerosis of peripheral arteries, hyperlipidaemia, chronic heart failure and chronic kidney disease (CKD). Moreover, acute stroke, atherosclerosis of peripheral arteries and CKD were recorded only in 2015. Patients' risk categories and LDL cholesterol target levels were defined according to the current at the time clinical guidelines. In course of time and according to evidence based data these guidelines were modified both in regard to risk categories or target levels of some parameters and in regard to patient's inclusion criteria to the group of cardiovascular risk. In 2011 the actual Russian Society of Cardiology (RSC) Guidelines on dyslipidemias diagnosis and correction (issued in 2007) were used for evaluation of the LLT efficiency [7]. In general they corresponded to the European Society of Cardiology (ESC) and European Society of Hypertension Guidelines on management of arterial hypertension (issued in 2003). For evaluation of data obtained in 2012 and 2015 we used the ESC Guidelines on dyslipidemias management (issued in 2011) [8], which corresponded to the RSC Guidelines on diagnosis and correction of dyslipidemias (issued in 2012) along with the RSC Guidelines on cardiovascular risk and chronic kidney disease (issued in 2014).

The consideration of time of LLT beginning was also important in our study. We analyzed LLT before the hospitalization, on the 3rd day of admission and at discharge. Outpatient LLT was initiated in local out-patient clinics and was continued until hospital admission. Hospital therapy was prescribed by physicians in

данные свидетельствуют о необходимости продолжения мониторинга эффективности ГЛТ. Поэтому целью данного исследования была оценка эффективности назначения ГЛТ пациентам высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в условиях стационара (ФГБУ ГНИЦПМ Минздрава России) за период 2011, 2012 и 2015 гг.

Материал и методы

В исследование были включены все лица, госпитализированные в апреле и мае 2011, 2012 и 2015 гг. в ФГБУ ГНИЦПМ МЗ РФ (n=2740). Из них случайным методом было отобрано по 20% человек в каждом периоде, данные из историй болезней которых были внесены в единую электронную базу и проанализированы. Количество включенных в анализ пациентов за 2011 г. составило 140 пациентов, за 2012 г. – 205 пациентов, за 2015 г. – 203 пациента. При анализе учитывались следующие показатели: возраст, общий холестерин (ОХС), ХС ЛПНП, триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), уровень сердечно-сосудистого риска. Изучалось также наличие заболеваний и осложнений: ИБС, инфаркт миокарда, артериальная гипертония, сахарный диабет, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), периферический атеросклероз, гиперлипидемия, хроническая сердечная недостаточность и хроническая болезнь почек (ХБП). Причем ОНМК, периферический атеросклероз и ХБП регистрировались только за 2015 г. Категории риска пациентов, а также целевые уровни ХС ЛПНП определялись согласно актуальным на тот момент клиническим рекомендациям. Указанные рекомендации с учетом проведенных исследований по стандартам доказательной медицины и полученных по ним данным со временем модифицировались и приобретали ряд изменений как в категориях риска и параметров включения пациентов в эти категории, так и в целевых значениях некоторых показателей, а то и вовсе получали новые критерии включения. Для оценки эффективности ГЛТ в 2011 г. были использованы действующие на тот момент Национальные рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза от 2007 г. [7]. В целом они соответствовали Рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Европейского общества по гипертонии по лечению артериальной гипертонии от 2003 г. Для оценки в 2012 и 2015 гг. были использованы Рекомендации ЕОК по лечению дислипидемий от 2011 г. [8], которые соответствовали Национальным рекомендациям ВНОК по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза от 2012 г. и Национальным рекомендациям ВНОК по сердечно-сосудистому риску и хронической болезни почек от 2014 г.

Важной особенностью данного исследования являлся учет динамики момента назначения ГЛТ. Учитывался прием ГЛТ перед госпитализацией, на 3-й день госпитализации и на момент окончания госпитализации. Терапия амбулаторно-

State Research Center for Preventive Medicine. Besides, an International non-proprietary name and dose of the lipid-lowering drugs were recorded. Regarding statin doses comparison we converted them into equivalent doses of atorvastatin [9].

Study data were evaluated by the statistic software Statistica 6.0. Differences were considered statistically significant at $p<0.05$. The distribution was defined as normal while Shapiro-Wilk statistics criteria was >0.05. As most of compared characteristics did not have the normal distribution, they were presented as median (25-75 percentiles), and the differences between the groups were revealed by non-parametric Mann-Whitney test. The statistical significance of difference between qualitative characteristics in the compared groups was evaluated by χ^2 criteria with Yates' correction for continuity in tables 2×2. If the sampling selection was 5 patients or less, we used the two-tailed Fisher's exact test.

Results and discussion

The clinical profile of patients is presented in Table 1. High prevalence of IHD, arterial hypertension and diabetes mellitus type II was observed among hospital patients. Most of the study participants had high or very high cardiovascular risk. It should be marked that such characteristics as acute stroke, atherosclerosis of peripheral arteries and CKD were included into analysis only in 2015 and therefore were not compared with these features in other periods.

The LLT was evaluated both on the out-patient stage and during the hospitalization. This is the difference from the earlier studies (Moscow Statin Survey, CEPHEUS and DYSIS), which included outpatients only. The most commonly prescribed group of lipid-lowering drugs were statins while combined treatment and monotherapy with other hypolipidemic agents were used only in rare cases. The number of patients taking statins, including in high doses, was increasing annually. In our study the number of patients under LLT both before hospitalization and during admission increased significantly from 2011 to 2015. The dynamics of statins prescription is presented in Table 2. The data on ambulatory LLT and achievement of target lipid levels depending on risk category is presented in Table 3.

During 2011-2015 years the proportion of patients taking statins before admission increased generally from 20% to 49.8%. In the group of high cardiovascular risk the ratio of patients taking statins increased from 23.1% to 29.6%, and in the group of very high cardiovascular risk from 28% до 68.5%. At the same time a large number of patients still remains under non-optimal treatment. Thus, for example, in 2015

го этапа назначалась врачами поликлиники по месту жительства пациента, и с ней пациент поступал в стационар. Терапия госпитального этапа назначалась врачами стационара ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России.

Также, помимо данных о времени назначения, учитывались международные непатентованные названия и суточная доза назначаемых гиполипидемических препаратов. В случае со статинами мы переводили дозы разных статинов в эквивалентную дозировку аторвастатина [9].

Для обработки полученных результатов использовали статистический пакет Statistica 6.0. Разница считалась статистически значимой при $p<0,05$. За нормальное распределение принимали критерий Шапиро-Уилка >0,05. Так как большинство сравниваемых признаков не имели нормального распределения, данные представлены в виде медианы (25-75 процентили), а различия между группами выявляли с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Статистическую значимость различий качественных признаков в сравниваемых группах оценивали при помощи критерия χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность для таблиц 2×2. Если численность выборки составляла 5 и меньше человек, применяли критерий Фишера (двусторонний тест).

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Можно отметить высокую частоту ИБС, артериальной гипертонии и сахарного диабета 2 типа у пациентов стационара. Большинство пациентов имели высокий или очень высокий сердечно-сосудистый риск. Следует учитывать, что такие показатели, как ОНМК, периферический атеросклероз, ХБП были включены в анализ только в 2015 г., в связи с чем сравнения именно для этих показателей за 2015 г. с другими годами не проводились.

ГЛТ анализировалась как на амбулаторном этапе, так и во время госпитализации в стационар. Это является отличием от ранее проводимых исследований (Moscow Statin Survey, CEPHEUS и DYSIS), в которых анализировали только амбулаторных пациентов. Во всех этих исследованиях показано, что наиболее часто назначаемой группой гиполипидемических препаратов являются статины, комбинированная терапия и монотерапия другими гиполипидемическими препаратами применяется лишь в единичных случаях. Отмечается ежегодный рост количества пациентов, принимающих статины, в том числе в высоких дозах. В нашем исследовании доля пациентов, принимающих ГЛТ статинами как до госпитализации в стационар, так и во время госпитализации значимо увеличилась с 2011 г. по 2015 г. Динамика назначения статинов представлена в табл. 2. В табл. 3 представлены данные о частоте ГЛТ статинами и достижения целевых значений липидов до госпитализации в зависимости от категории риска.

За период с 2011 по 2015 гг. доля пациентов, принимающих статины до поступления в стационар, возросла в

Table 1. Patients' characteristics
Таблица 1. Характеристика пациентов

Characteristic / Параметр	2011 (n=140)	2012 (n=205)	2015 (n=203)
Age, years / Возраст, годы	66 (57-74)	64 (55-73)	63 (54-71)*
IHD / ИБС, n (%)	96 (68.6)	123 (60.0)	98 (48.3)***†
MI / ИМ, n (%)	29 (20.7)	62 (30.2)	58 (28.6)
HT / АГ, n (%)	118 (84.3)	165 (80.5)	160 (78.8)**
Diabetes / СД, n (%)	27 (19.3)	25 (12.2)	38 (18.7)
Acute stroke / ОНМК, n (%)	-	-	34 (16.7)
Atherosclerosis of peripheral arteries / Периферический атеросклероз, n (%)	-	-	43 (21.2)
Hyperlipidaemia / Гиперлипидемия, n (%)	52 (37.1)	84 (41.0)	122 (60.1)***††
Chronic heart failure / ХСН, n (%)	57 (40.7)	60 (29.3)*	58 (28.6)***
Chronic kidney disease / ХБП, n (%)	-	-	13 (6.4)
Total cholesterol, mmol/l / ОХС, ммоль/л	5.05 (4.20-6.25)	5.30 (4.45-6.00)	4.90 (4.20-5.80)†
LDL cholesterol, mmol/l / ХС ЛПНП, ммоль/л	3.22 (2.35-3.96)	3.40 (2.73-4.06)	3.12 (2.39-4.07)
TGs, mmol/l / ТГ, ммоль/л	1.46 (1.15-2.14)	1.43 (1.06-1.95)	1.21 (0.93-1.86)**†
HDL cholesterol, mmol/l / ХС ЛПВП, ммоль/л	1.08 (0.87-1.32)	1.08 (0.90-1.30)	0.92 (0.71-1.09)***†††
Cardiovascular risk categories / Категория сердечно-сосудистого риска			
Low / Низкий, n (%)	6 (4,3)	3 (1,4)	0
Medium / Средний, n (%)	14 (10)	22 (10,7)	4 (1,9)
High / Высокий, n (%)	86 (61,4)	20 (9,8)	27 (13,3)
Very high / Очень высокий, n (%)	25 (17,9)	137 (66,9)	127 (62,5)
Not defined / Не определена	9 (6,4)	23 (11,2)	45 (22,2)

The data is presented as Median (25-75%), unless otherwise specified
*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 compared to the data in 2011; †p<0.05, ††p<0.01, †††p<0.001 compared to the data in 2012
IHD - ischemic heart disease, MI - myocardial infarction, HT - arterial hypertension, DM - diabetes mellitus, LDL - low density lipoprotein, TGs – triglycerides, HDL - high density lipoprotein

Данные представлены в виде Me (25-75%), если не указано иное
*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с 2011 г.; †p<0,05, ††p<0,01, †††p<0,001 по сравнению с 2012 г.
ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, АГ – артериальная гипертония, СД – сахарный диабет, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов низкой плотности

Table 2. Dynamics of statins prescription
Таблица 2. Динамика момента назначения статинов

Characteristic / Параметр	2011 (n=140)	2012 (n=205)	2015 (n=203)
Taking statins before hospitalization / Прием статинов перед госпитализацией, n (%)	28 (20.0%)	59 (28.8%)	101 (49.8%)***†††
Taking statins on the 3-d day of admission, / Прием статинов на 3-й день госпитализации, n (%)	54 (38.6%)	141 (68.8%)***	145 (71.4%)***
Taking statins on discharge / Прием статинов на момент окончания госпитализации, n (%)	55 (39.3%)	145 (70.7%)***	148 (72.9%)***

***p<0.001 compared to the data in 2011; †††p<0.001 compared to the data in 2012
***p<0,001 по сравнению с 2011 г. †††p<0,001 по сравнению с 2012 г.

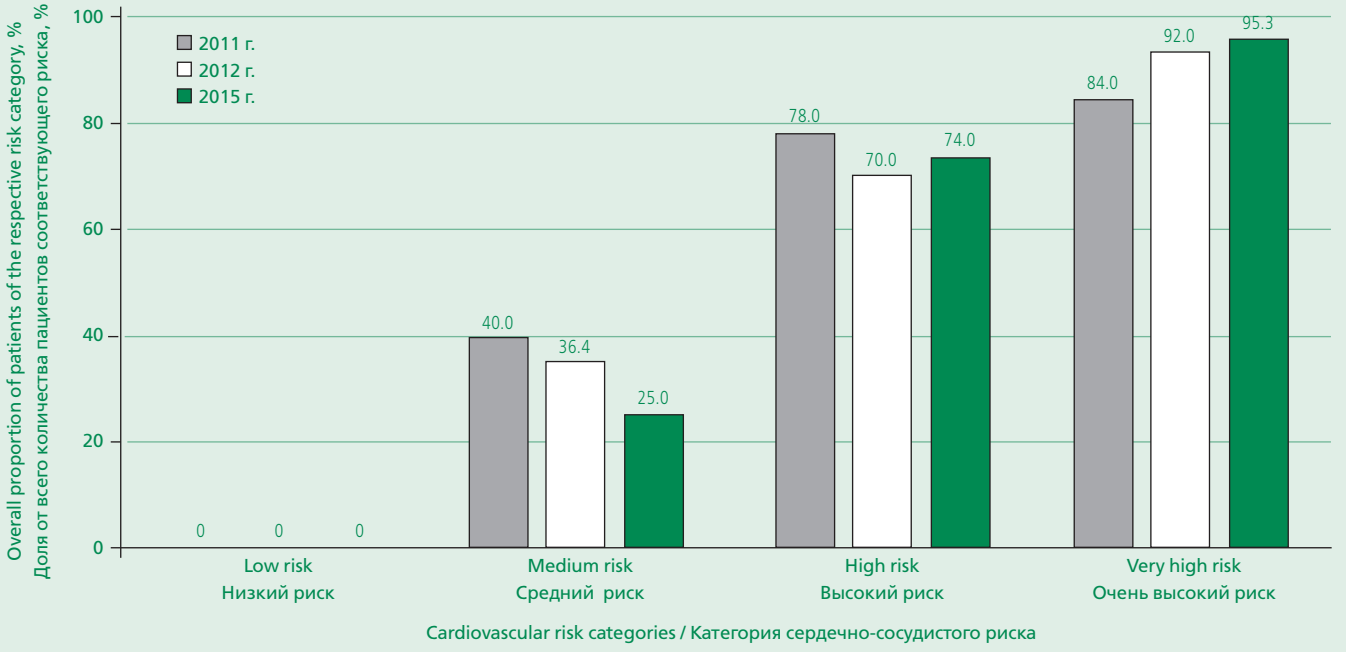
the ratio of hospitalized patients taking statins in general group increased from 49.8% to 72.9% (Table 2), in the group of high cardiovascular risk – from 29.6% to 74%, and in the group of very high cardiovascular risk – from 68.5% to 95.3%. This may reflect the incomplete coverage of patients with LLT in ambulatory stage (Table 3; Fig. 1).

Moreover, in 2015 only 14.8% of patients with high cardiovascular risk and 7.1% of those with very high risk treated with statins in outpatient clinics reached the target LDL cholesterol levels (Table 3).

целом с 20% до 49,8%. При этом в группе пациентов высокого сердечно-сосудистого риска доля лиц, принимающих статины, увеличилась с 23,1% до 29,6%, а в группе пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска – с 28% до 68,5%. В тоже время большое число пациентов продолжает лечиться неоптимально. Так, например, в 2015 г. во время госпитализации в стационар доля лиц, получающих статины, увеличилась с 49,8% до 72,9% в общей группе (табл. 2), с 29,6% до 74% в группе пациентов высокого сердечно-сосудистого риска и с 68,5% до 95,3% в группе очень высокого сердечно-сосудистого риска. Это сви-

Table 3. Number of patients in different risk categories taking statins and reached the target level before admission
Таблица 3. Доля пациентов в каждой категории риска, принимающих статины и достигших целевые значения до госпитализации

Cardiovascular risk / Сердечно-сосудистый риск	2011 г			2012 г			2015 г		
	Number of patients / Всего пациентов (n)	Statins intake / Прием статинов n (%)	Lipid target level / Целевой уровень липидов n (%)	Number of patients / Всего пациентов (n)	Statins intake / Прием статинов n (%)	Lipid target level / Целевой уровень липидов n (%)	Number of patients / Всего пациентов (n)	Statins intake / Прием статинов n (%)	Lipid target level / Целевой уровень липидов n (%)
Moderate / Средний	14	0	6 (4,3)	22	2 (9,1)	6 (27,3)	4	0	0
High / Высокий	86	21 (23,1)	20 (22)	20	4 (20,0)	5 (25)	27	8 (29,6)	4 (14,8)
Very high / Очень высокий	25	7 (28,0)	6 (24)	137	46 (33,6)	8 (5,8)	127	87 (68,5)	9 (7,1)



In 2011 the risk was evaluated according to the current clinical guidelines of Russian Society of Cardiology (2007)
В 2011 г. риск оценивался согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (2007)

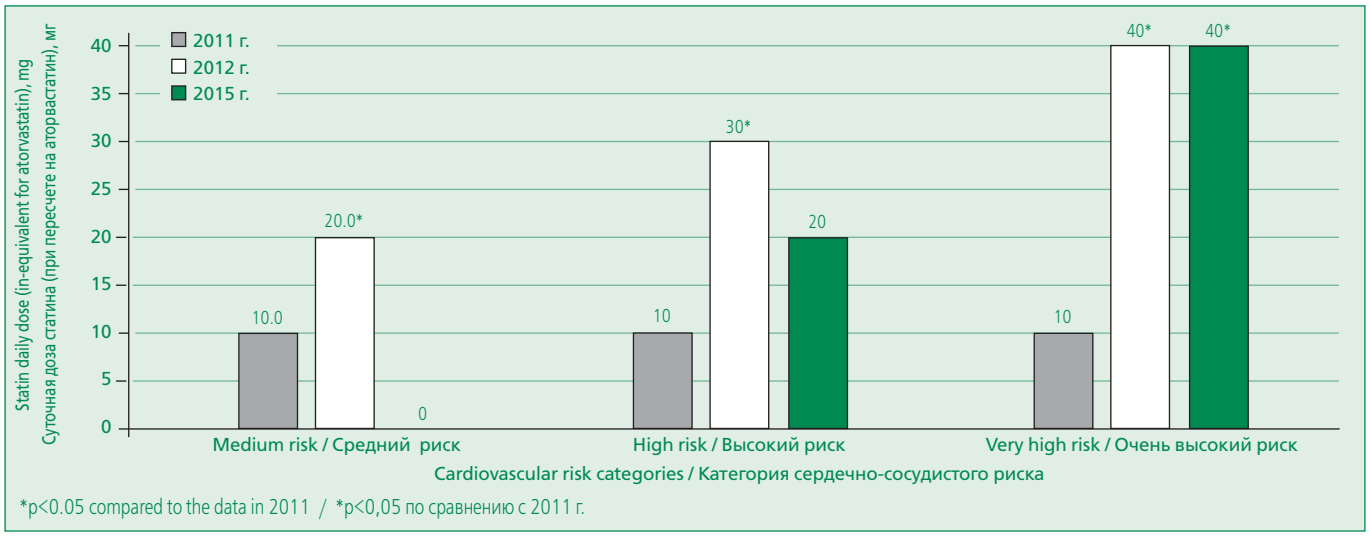
Figure 1. A number of patients in different risk categories taking statins during hospitalization
Рисунок 1. Доля пациентов, получающих статины во время госпитализации в различных категориях риска

Similar results were obtained in "ARGO" study (2013-2014), which analyzed the prevalence of hypercholesterolaemia on ambulatory stage. The majority of patients included into this study were characterized by a very high cardiovascular risk as well as 81.3% of women and 78.9% of men had severe hypercholesterolaemia, but up to 51% of them did not take statins. The total cholesterol target level (<4 mmol/L) was reached only in 2.04-7.38% of cases depending on the region [10]. The actual clinical practice is even worse: according to Ryazan outpatient registry (2012) only 17.8% of patients with high and very high cardiovascular risk and severe hypercholesterolaemia (total cholesterol >6.2 mmol/L) were treated with statins while the LDL cho-

детельствует о неполном охвате ГЛТ пациентов на амбулаторном этапе (табл. 3; рис 1).

Кроме того, среди лиц, принимающих статины, целевые значения уровня ХС ЛПНП в 2015 г. на амбулаторном этапе были достигнуты всего у 14,8% и 7,1% для категории высокого и очень высокого риска соответственно (табл. 3).

Схожие результаты были получены в 2013 и 2014 гг. в исследовании «АРГО», в котором проводился анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики. Подавляющее большинство пациентов в этом исследовании относилось к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска, но, наряду с наличием выраженной гиперхолестеринемии у 81,3% женщин и 78,9% мужчин, статины не получали до 51% пациентов. Целевой



Picture 2. Statins dose (median) in-equivalent for atorvastatin depending on cardiovascular risk category
Рисунок 2. Доза статинов (медиана) в пересчете на аторвастатин в зависимости от сердечно-сосудистого риска

lesterol target levels were not reached at all [11]. On the contrary in DYSIS study, which was held in Russia in 2011-2012, LDL cholesterol target levels were observed more frequently: in 30.3% of patients with high risk and in 12.2% of patients with very high risk [2]. This can be explained by the fact that this survey was performed in specially selected medical centers, usually affiliated to research institutes and regional hospitals, where the medical service is higher. One of the reasons of failure in reaching the target levels of LDL cholesterol or total cholesterol is prescription of low doses and/or using inefficient statins (lovastatin or simvastatin). Our study revealed that during the period of 2011-2015 the frequency of simvastatin prescription in hospital decreased greatly (from 33.6% to 0.5%) while administration of high-effective statins increased: for atorvastatin from 31.4% to 64.5%, and for rosuvastatin from 3.6% to 9.9% [12]. A rise of the average statins dose (in conversion to atorvastatin) was also observed in high and very high cardiovascular risk patients in 2011-2015: from 10 mg to 20 mg and from 10 mg to 40 mg, respectively (Fig. 2).

However other studies demonstrate substantial rate of simvastatin administration. Thus in CEPHEUS trial simvastatin was prescribed to 41.3% of patients, atorvastatin - to 38.6% and rosuvastatin - to 16.7% [1]. DYSIS study demonstrated that 32.6% of patients took simvastatin, 51.2% - atorvastatin, 15.5% - rosuvastatin [2]. The effectiveness of LLT can be also improved by combined use of statins with ezetemibe, but in real practice it is rarely used: according to our data it was observed in 0.5% of patients (in CEPHEUS – 0.6% of study participants) [1].

The utmost interest is associated with patients of high and very high cardiovascular risk, because they

уровень ОХС (<4 ммоль/л) достигался только в 2,04-7,38% случаев в зависимости от региона [10]. Еще хуже обстоит ситуация в реальной практике: по данным поликлинического регистра г. Рязань за 2012 г. среди лиц высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска и наличием выраженной гиперхолестеринемии (ОХС>6,2 ммоль/л) статины принимали только 17,8% пациентов, а целевые уровни ХС ЛПНП не были достигнуты ни у одного пациента [11]. Напротив, в исследовании DYSIS, проводимом в России в 2011-2012 гг., достижение целевых уровней ХС ЛПНП было в существенно чаще: у 30,3% пациентов высокого риска и у 12,2% пациентов очень высокого риска [2]. Это факт может объясняться тем, что данное исследование проходило в специально отобранных центрах, как правило, размещающихся на базе научно-исследовательских институтов и областных больниц, где выше уровень оказания медицинской помощи.

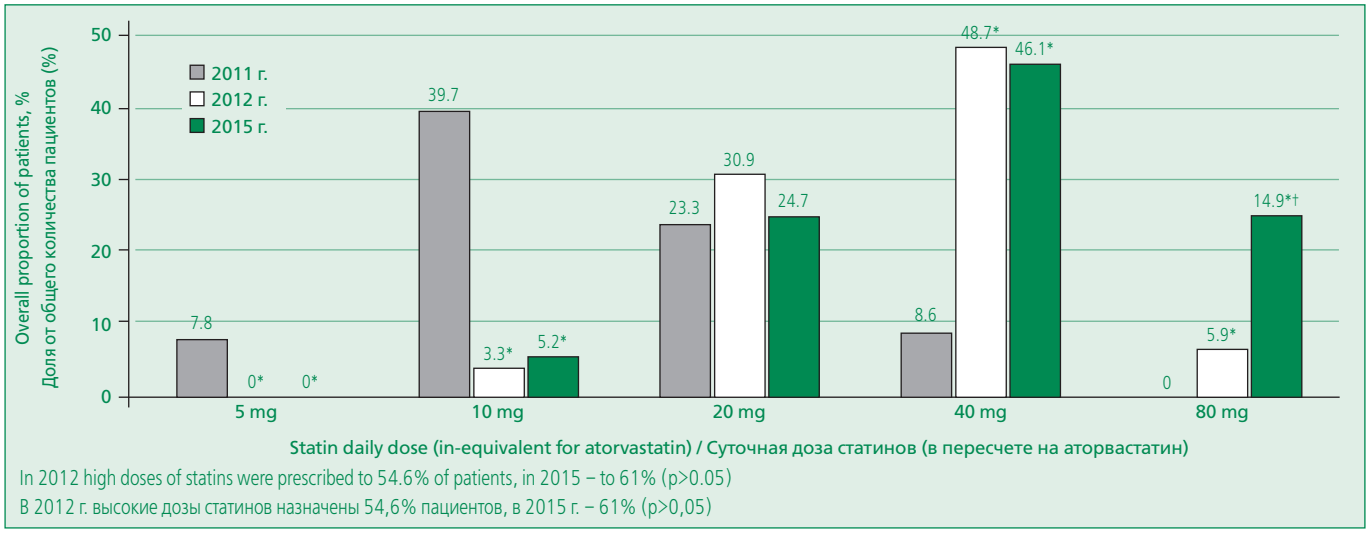
Одной из причин недостижения целевых уровней ХС ЛПНП или ОХС является прием низких доз и/или использование малоэффективных статинов (ловастатин или симвастатин). В нашем исследовании показано, что на госпитальном этапе за период с 2011 по 2015 гг. существенно снизилась доля симвастатина (с 33,6% до 0,5%) и увеличилась доля высокоэффективных статинов [12]: аторвастатина (с 31,4% до 64,5%) и розувастатина (с 3,6% до 9,9%). Также отмечено увеличение средней дозы статинов (в пересчете на аторвастатин) в категории высокого риска с 10 мг в 2011 г. до 20 мг в 2015 г., и в категории очень высокого риска – с 10 мг в 2011 г. до 40 мг в 2015 г. (рис. 2).

Однако в других исследованиях доля симвастатина продолжает оставаться значительной. Так, в исследовании CEPHEUS симвастатин получали 41,3% пациентов, аторвастатин – 38,6% и розувастатин – 16,7% [1]. В исследовании DYSIS 32,6% пациентов получали симвастатин, 51,2% – аторвастатин, 15,5% – розувастатин [2]. Также эффективность ГЛТ можно повысить при использовании комбинации статина с эзетимибом, однако в реальной практике

definitely need in statins treatment to lower elevated levels of total cholesterol and LDL cholesterol. In this regard the patients of high and very high cardiovascular risk were divided into groups according to the prescribed doses of statins in conversion to atorvastatin for harmonization of presented data. It was revealed that in 2011 statins were mostly prescribed in dose of 10 mg/daily (39.7% of patients); the dose of 5 mg/daily was recommended to 7.8% of study participants while the dose of 80 mg/daily was not prescribed to any patient. On the contrary, in 2012, the dose of 5 mg/daily was not recommended at all, and the dose of 80 mg/daily was prescribed to 5.9% of patients. The most frequently prescribed dose of statins unlike 2011 was 40 mg/daily (48.7% of patients). The similar situation was observed in 2015, when 40 mg/daily was most often recommended dose, and statins in dose of 5 mg/daily were not used. Overall rate of statins prescription in 2015 was consistent with this in 2012 while the percent of patients that took statins in dose of 20 and 40 mg/daily was slightly lower: 20 mg – 24.7% vs 30.9% in 2015 and 2012, respectively; 40 mg – 46.1% vs 48.7% in 2015 and 2012, respectively. In comparison with 2011 and 2012, the highest level of statins prescription in dose of 80 mg/daily was registered in 2015 (14.9% of all study participants). The tendency to increase in doses of prescribed statins was registered by 2015. Thus in 2012 high doses of statins were prescribed to 54.6% of patients, while in 2015 – to 61% of all included participants (p>0.05). The distribution of patients with high and very high cardiovascular risk depending on the statins dose in conversion to atorvastatin is shown in Figure 3.

такая комбинация используется редко: в нашем исследовании комбинация статин+эзетемиб встречалась у 0,5% пациентов (в исследовании CEPHEUS – у 0,6%) [1].

Наибольший интерес с точки зрения назначения статинов, безусловно, представляют пациенты из категории высокого и очень высокого риска, так как именно эта категория пациентов нуждается в обязательном назначении статинов для снижения повышенных уровней общего холестерина и ХС ЛПНП. В связи с этим было проведено распределение пациентов с высоким и очень высоким риском в зависимости от дозы назначаемых статинов в перерасчете на аторвастатин для унифицированного представления результатов. В результате было отмечено, что в 2011 г. наиболее часто статины назначали в дозе 10 мг/сут (39,7% пациентов), доза 5 мг была рекомендована 7,8% пациентам, доза 80 мг не была назначена ни одному пациенту. В 2012 г., напротив, доза 5 мг в рекомендациях отсутствовала, а 80 мг было назначено 5,9% пациентов. Наиболее часто назначаемой дозой статинов, в отличие от 2011 г., была доза 40 мг (48,7% пациентов). Схожая картина наблюдалась и в 2015 г., когда также отсутствовали рекомендации приема статинов в дозе 5 мг, а наиболее часто назначаемой дозой статинов, как и в 2012 г., была доза в 40 мг. В целом показатели назначения статинов за 2015 г. схожи с таковыми в 2012 г., но чуть ниже доли пациентов, которым были рекомендованы статины в дозе 20 мг (24,7% против 30,9% в 2015 г. и 2012 г., соответственно) и 40 мг (46,1% против 48,7% в 2015 г. и 2012 г., соответственно). В 2015 г. отмечен самый высокий уровень назначения статинов в дозе 80 мг (14,9% пациентов от всего количества) по сравнению с 2011 и 2012 гг. Зарегистрирована тенденция к увеличению доз назначаемых статинов к 2015 г. Так, в 2012 г. высокие дозы статинов были назначены 54,6% пациентов, в то время как в 2015 г. – 61% от всего количества отобранных пациентов (p>0,05). Распределение пациентов высокого и очень высо-



Picture 3. Distribution of patients with high and very high cardiovascular risk depending on the statin dose (in-equivalent for atorvastatin)

Рисунок 3. Распределение пациентов высокого и очень высокого риска в зависимости от дозы статина (в пересчете на аторвастатин)

Conclusion

Our study demonstrated the positive trend in the treatment of patients of high and very high cardiovascular risk during 2011-2015. The proportion of patients taking statins is growing along with a rise of average dose. Nevertheless, significant number of patients still remains under non-optimal treatment. The target levels of LDL cholesterol in the outpatient clinics are reached only in 7% of patients with high risk and in 14% of patients with very high cardiovascular risk. The strategy of prescription of maximum doses of high-effective statins (atorvastatin and rozuvastatin) and additional ezetemib therapy can be a reserve for reaching the target levels of LDL cholesterol, certainly under close safety monitoring.

Disclosures. All authors declare no potential conflicts of interest requiring disclosure regarding the content of this paper.

кого риска в зависимости от дозы статина в перерасчете на аторвастатин представлено на рис. 3.

Заключение

В нашем исследовании показана положительная динамика в лечении пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска с 2011 по 2015 гг. Растет доля пациентов, получающих статины, также растет и средняя доза статинов. В то же время большое число пациентов продолжает лечиться неоптимально. Целевых уровней ХС ЛПНП на амбулаторном этапе достигают только 7% пациентов очень высокого риска и 14% пациентов высокого риска. Резервом для достижения целевых значений ХС ЛПНП может быть стратегия назначения максимальных доз высокоэффективных статинов (аторвастатин или розувастатин), безусловно, с тщательным контролем безопасности, а также присоединение к терапии эзетимиба.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

References / Литература

1. Boytsov SA, Khomitskaya YuV. Centralised Survey on the Undertreatment of the Hypercholesterolemia in Russia (CEPHEUS). Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika. 2013;12 (4):67-74 (In Russian) [Бойцов С.А., Хомицкая Ю.В. Централизованное исследование по оценке эффективности лечения гиперхолестеринемии в России (CEPHEUS). Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2013;12 (4):67-74).
2. Oganov RG, Kukharchuk VV, Arutyunov GP, et al. Persistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS Study). J. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika. 2012;12(4):70-8 (In Russian) [Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П. и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в российской федерации (российская часть исследования DYSIS). Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2012;12(4):70-8].
3. Susekov AV, Zubareva MYu, Deev AD, et al. Main results Moscow research on statins (Moscow Statin Survey, MSS). Serdtse. 2006;5,6(30):324-8 (In Russian) [Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Деев А.Д., и др. Основные результаты Московского исследования по статинам (Moscow Statin Survey, MSS). Сердце. 2006;5,6(30):324-8].
4. Chiang CE, Ferrières J, Gotcheva NN, et al. Suboptimal Control of Lipid Levels: Results from 29 Countries Participating in the Centralized Pan-Regional Surveys on the Undertreatment of Hypercholesterolaemia (CEPHEUS). J Atheroscler Thromb. 2015;22:567-87.
5. Goodman SG, Langer A, Bastien NR, et al. Prevalence of dyslipidemia in statin-treated patients in Canada: results of the DYSlipidemia International Study (DYSIS). Can J Cardiol. 2010;26(9):e330-5.
6. Al Sifri SN, Almahmeed W, Azar S, et al. Results of the Dyslipidemia International Study (DYSIS)-Middle East: clinical perspective on the prevalence and characteristics of lipid abnormalities in the setting of chronic statin treatment. PLoS One. 2014;9(1):e 84350.
7. Kukharchuk VV., Aksenov VA, Aronov DM, et al. National guidelines for diagnosis and correction of disorders of lipid metabolism in order to prevent and treat atherosclerosis. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika. 2007;6(6) suppl 3:1-32 (In Russian) [Кухарчук В.В., Аксенов В.А., Аронов Д.М., Национальные рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2007;6(6) Приложение 3:1-32].
8. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). J Atherosclerosis. 2011;217(1):3-46.
9. Ballantyne CM, Blazing MA, King TR, et al. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia. Am J Cardiol. 2004;93:1487-94.
10. Akhmedzhanov NM, Nebieridze DV, Safaryan AS, et al. Analysis of hypercholesterolemia prevalence in the outpatient practice (according to the ARGO study): Part I. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11(3):253-260. (In Russ.) [Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С. и др. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): ЧАСТЬ I. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(3):253-60].
11. 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):612-616. (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].
12. Meshkov AN. Lipid-lowering efficacy of rosuvastatin compared with other statins. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2012;8(5):691-693. (In Russ.) [Мешков А.Н. Гиполипидемическая эффективность розувастатина в сравнении с другими статинами. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2012;8(5):691-3].

About the Authors:
Stepan A. Smetnev *– MD, Fellow, Laboratory of Molecular Genetics, State Research Center for Preventive Medicine*
Alexandra I. Ershova *– MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Genetics, State Research Center for Preventive Medicine*
Radmila S. Bogdanova *– MD, Physician, State Research Center for Preventive Medicine*
Alexey N. Meshkov *– MD, PhD, Head of Laboratory of Molecular Genetics, State Research Center for Preventive Medicine*
Sergey A. Boytsov *– MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of State Research Center for Preventive Medicine*

Сведения об авторах:
Сметнев Степан Александрович *– аспирант лаборатории молекулярной генетики ГНИЦ ПМ*
Ершова Александра Игоревна *– к.м.н., с.н.с. лаборатории молекулярной генетики ГНИЦ ПМ*
Богданова Радмила Сергеевна *– врач ординатор ГНИЦ ПМ*
Мешков Алексей Николаевич *– к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики ГНИЦ ПМ*
Бойцов Сергей Анатольевич *– д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор ГНИЦ ПМ*