Изучение возможности оптимизации алгоритма терапии статинами в амбулаторной практике

Давид Васильевич Небиеридзе¹, Надир Мигдатович Ахмеджанов¹,
Семен Автандилович Давиташвили^{2*}, Алексей Сергеевич Лишута³,
Ануш Сергеевна Сафарян¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский переулок, 10

² Клиническая больница №1, Управление делами Президента Российской Федерации
Россия, 121352, Москва, ул. Староволынская, 10

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

Высокая распространенность нарушений липидного обмена в Российской популяции и их вклад в сердечно-сосудистый риск требуют поиска оптимизации их фармакотерапии в клинической практике.

Цель. Изучение возможных преимуществ терапии статинами в фиксированных дозах для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в амбулаторной практике.

Материал и методы. В нерандомизированное исследование включены 300 амбулаторных пациентов высокого или очень высокого риска с гиперхолестеринемией, имеющие показания для лечения статинами с целью первичной или вторичной профилактики ССЗ. Пациенты разделены на 2 группы: в группе 1 назначение статинов проводилось по титрационной схеме, применяемой в настоящее время в соответствии с существующими рекомендациями (группа 1А [n=50] – первичная профилактика ССЗ; группа 1Б [n=100] – вторичная профилактика ССЗ). Группа 2 получала статины по безтитрационной схеме в фиксированных дозах (группа 2А [n=50] – первичная профилактика ССЗ; группа 2Б [n=100] – вторичная профилактика ССЗ). Пациентам назначались препараты atorvastatina (10-80 мг/сут) или rosuvastatina (10-40 мг/сут). Пациенты группы 1 имели визиты к врачу через 1, 3, 6 и 12 мес от начала применения статинов, пациенты группы 2 – через 3 и 12 мес. Лабораторные исследования включали определение общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). Оценивалась динамика уровней липидов, частота достижения целевых уровней ОХС и ХС ЛПНП.

Результаты. Применение статинов в безтитрационной схеме (группа 2) позволило достичь целевых уровней ОХС и ХС ЛПНП через 12 мес у 73,9% и 56,3% пациентов, соответственно. Значимая динамика была отмечена уже с визита через 3 мес. В группе 1 данные показатели были несколько ниже (56,8% и 53,4%, соответственно), при этом значимая динамика уровня ХС ЛПНП начала отмечаться позже, чем в группе 2. Доля пациентов, принимавших статины с целью вторичной профилактики и достигших целевого уровня ОХС и ХС ЛПНП, была более 50%. При этом при использовании безтитрационной схемы статинотерапии такие результаты фиксировались уже через 3 мес. У пациентов, принимавших статины с целью первичной профилактики, доля лиц с достижением целевого уровня ОХС доходила до 95,7% (в подгруппе 2А). Частота достижения целевого уровня ХС ЛПНП в подгруппах первичной профилактики была несколько ниже.

Заключение. Использование безтитрационной схемы назначения статинов позволило более эффективно по сравнению с традиционной схемой статинотерапии контролировать уровни ОХС и ХС ЛПНП у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, а также добиться более раннего достижения целевых уровней липидов.

Ключевые слова: дислипидемия, сердечно-сосудистый риск, статины, целевой уровень, холестерин.

Для цитирования: Небиеридзе Д.В., Ахмеджанов Н.М., Давиташвили С.А., Лишута А.С., Сафарян А.С. Изучение возможности оптимизации алгоритма терапии статинами в амбулаторной практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(4):528-535. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-04

Studying the Possibility of Optimizing the Statin Therapy Algorithm in Outpatient Practice

David V. Nebieridze¹, Nadir M. Akhmedzhanov¹, Semen A. Davitashvili^{2*}, Alexey S. Lishuta³, Anush S. Safaryan¹

¹ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² Clinical Hospital №1, Administrative Department of the President of the Russian Federation. Starovolynskaya ul. 10, Moscow, 121352 Russia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

The high prevalence of lipid metabolism disorders in the Russian population and their contribution to cardiovascular risk require an optimization of their pharmacotherapy in clinical practice.

Aim. To study the possible benefits of statin therapy in fixed doses for primary and secondary prevention of cardiovascular disease in outpatient practice.

Material and methods. Ambulatory patients (n=300) with a high or very high risk with hypercholesterolemia who had indications for statin treatment for primary or secondary prevention of cardiovascular diseases were included into a non-randomized trial. Patients were divided into 2 groups. Group 1 had a titration regimen of statins in accordance with current recommendations (group 1A [n=50] – primary cardiovascular prevention; group 1B [n=100] – secondary cardiovascular prevention). Group 2 received a titration-free statin regimen in fixed doses (group 2A [n=50] – primary cardiovascular prevention; group 2B [n=100] – secondary cardiovascular prevention). Patients were prescribed atorvastatin (10-80 mg/day) or rosuvastatin (10-40 mg/day). Group 1 patients had visits to the doctor after 1, 3, 6 and 12 months from the start of statin use, group 2 patients – after 3 and 12 months. Laboratory studies included determination of total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c). Changes in lipid levels, the frequency of reaching target TC and LDL-c levels were evaluated.

Results. Titration-free statins treatment (Group 2) allowed reaching the target levels of TC and LDL-c after 12 months in 73.9% and 56.3% of patients, respectively. Significant changes were found after 3 months visit. In Group 1, these indicators were slightly lower (56.8% and 53.4%, respectively), while significant changes in the LDL-c level were found later than in Group 2. More than 50% of patients taking statins for secondary prevention, reached the target level of TC and LDL-c. At the same time, when using titration-free statin therapy, such results were recorded after 3 months. Patients taking statins for primary prevention achieved the TC target level in 95.7% of cases (subgroup 2A). The frequency of reaching the LDL-c target level in the subgroups of primary prevention was slightly lower.

Conclusion. The use of a titration-free statin treatment regimen allowed to more effectively control of TC and LDL-c levels in patients with high and very high cardiovascular risk compared to the traditional statin therapy regimen, and to achieve target lipid levels earlier.

Keywords: dyslipidemia, cardiovascular risk, statins, target level, cholesterol.

For citation: Nebieridze D.V., Akhmedzhanov N.M., Davitashvili S.A., Lishuta A.S., Safaryan A.S. Studying the Possibility of Optimizing the Statin Therapy Algorithm in Outpatient Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(4):528-535. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-04

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): simon111@list.ru

Received/Поступила: 22.06.2020

Accepted/Принята в печать: 21.07.2020

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), ассоциированные с атеросклерозом, и их осложнения все еще являются основной причиной преждевременной смерти и ранней инвалидизации в большинстве стран мира [1-4]. В 2017 г. от сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире умерло 17,8 млн человек, что соответствует 330 млн лет потерянной жизни и еще 35,6 млн лет жизни с инвалидностью [1-4]. Около 80% случаев смерти от ССЗ в мире происходит в странах с низким и средним уровнем дохода, где в результате продолжающегося эпидемиологического перехода возрастают бремя этой группы заболеваний и факторов риска [1,2], поэтому коррекция факторов риска ССЗ вносит наибольший вклад в снижение смертности от них [5-7].

Одной из целей в ведении пациентов этой группы является коррекция гиперхолестеринемии как одного из наиболее значимого модифицируемого фактора риска. Казалось бы, несмотря на относительную простоту мероприятий по коррекции гиперхолестеринемии (фармакотерапия, немедикаментозные методы), получить адекватный ответ от них непросто.

Наибольшие практические проблемы возникают не только на пути модификации образа жизни, но и при медикаментозной коррекции гиперхолестеринемии. Зачастую пациенты, получающие гиполипидемическую терапию, не достигают целевых уровней липидов [8-10] даже на фоне регулярного применения статинов, либо у них существенно снижается приверженность к их применению [11], а значит, снижается эффективность такого лечения и влияние на сердечно-сосудистый риск – вероятность развития осложнений у пациентов не уменьшается, несмотря на их материальные и нематериальные затраты. Основными целями гиполипидемической терапии являются достижение рекомендуемых целевых уровней холестерина и адекватная приверженность к назначенному лечению статинами.

С течением времени неизбежно происходит переоценка целевых уровней липидов, меняется роль инструментов оценки сердечно-сосудистого риска, од-

нако достижение целевых уровней липидов всегда остается приоритетной целью.

Сравнение актуальных клинических рекомендаций представляет большой интерес для практического врача. Во всех этих рекомендациях находят отражение результаты последних достижений в области профилактики, диагностики и терапии нарушений липидного обмена.

Помимо различий в методах оценки сердечно-сосудистого риска, используемых для стратификации критериев, выявленных группах риска, целях лечения, параметров липидного спектра, определяющих риск – указанные рекомендации разнятся и в стратегиях лечения.

Существуют два основных принципа коррекции гиперхолестеринемии – подбор дозы статина в зависимости от целевого уровня холестерина (Европейские рекомендации ESC/EAS, 2016 г. [5], Российские рекомендации, 2017 г. [6]) и использование фиксированных доз статинов в зависимости от характеристик пациента, первичной или вторичной терапии (Американские рекомендации ACC/АНА [2018 г.] [7]). Последний подход упрощает схему лечения, экономит временные затраты со стороны пациента и врача, и, как следствие, позволяет повысить приверженность к терапии и сократить материальные затраты. Данный подход к лечению статинами до настоящего времени в России не применялся.

В рекомендациях ESC/EAS предлагается рассматривать медикаментозное снижение холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) с целью первичной профилактики при высоком или очень высоком общем сердечно-сосудистом риске, а также у пациентов с умеренным риском, если уровень ХС ЛПНП $\geq 2,5$ ммоль/л, несмотря на изменение образа жизни [5]. В рекомендациях ESC/EAS тактика профилактического воздействия зависит от величины общего сердечно-сосудистого риска и уровня ХС ЛПНП [5].

Рекомендации ESC/EAS ориентированы не столько на использование конкретных доз статинов, сколько на исходный уровень холестерина, от которого и за-

висит доза статина, а также на целевой уровень ХС ЛПНП, которого необходимо достичь в зависимости и от риска у данного пациента [5]. Основной целью гиполипидемической терапии выступает достижение целевого уровня ХС ЛПНП при очень высоком и высоком риске $< 1,8$ и $< 2,6$ ммоль/л, соответственно, и (или) снижение более 50% от исходного уровня при среднем и низком рисках $< 3,0$ ммоль/л, соответственно [5].

В рекомендациях АСС/АНА выделены четыре группы пациентов, которым требуется статинотерапия [7]. Четкое разделение пациентов на 4 группы для лечения статинами является преимуществом рекомендаций АСС/АНА. Первую группу составляют пациенты с клинически выраженным атеросклерозом, т.е. фактически люди, включаемые в рандомизированные клинические исследования статинов. Вторую группу составляют пациенты с наследственной гиперхолестеринемией, имеющие очень высокие уровни холестерина. В третью группу входят пациенты с сахарным диабетом с достаточно широким диапазоном уровня ХС ЛПНП. И, наконец, четвертая группа – группа первичной профилактики с широким диапазоном уровня ХС ЛПНП и 10-летним сердечно-сосудистым риском $> 7,5\%$ [7].

В рекомендациях АСС/АНА для первичной профилактики ССЗ применение статинов рекомендуется у пациентов с сердечно-сосудистым риском $> 7,5\%$ (ASCVD Risk Estimator; риск примерно 2,5% по SCORE) независимо от уровня ХС ЛПНП [7].

Интенсивность статинотерапии нарушений липидного обмена подразделяется на низко-, умеренно и высокоинтенсивную. В рекомендациях АСС/АНА предлагается два варианта лечения в разных группах риска (высокая или умеренная интенсивность статинотерапии) [7].

Вторичная профилактика в рекомендациях АСС/АНА проводится взрослым старше 21 года, являющимся кандидатами на терапию статинами, у которых выявлены клинические признаки атеросклероза сонных, коронарных, периферических артерий. Пациентам моложе 75 лет рекомендованы высокие дозы статинов, а при наличии противопоказаний для этого – умеренные дозы. Пожилым пациентам старше 75 лет обычно назначают умеренные дозы при наличии противопоказаний к назначению высоких доз [7].

Контроль эффективности (уровень липидов) и безопасности лечения (активность трансаминаз и креатинфосфокиназы) при лечении статинами обычно проводится исходно и через 3 и 13 мес после начала терапии (или ее смены), и однократно в год при достижении целевого уровня ХС ЛПНП [7].

Упрощение подхода к статинотерапии должно приводить к экономии материальных и временных затрат

(для пациента и здравоохранения), а также к повышению приверженности лечению со стороны пациента. Результатом такого подхода должно стать снижение сердечно-сосудистого риска у пациентов и повышение эффективности их ведения в целом. При этом упрощение терапевтического подхода не должно сопровождаться снижением его безопасности для пациента.

Вышеизложенное определяет актуальность исследования по изучению эффективности терапии статинами по безтитрационной схеме в условиях практического здравоохранения в Российской Федерации.

Целью исследования было изучение возможных преимуществ терапии статинами в фиксированных дозах для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в амбулаторной практике.

Материал и методы

Исследование проводилось в одном амбулаторном учреждении г. Москвы. В исследование включались пациенты с гиперхолестеринемией, последовательно приходящие на прием в 2017-2019 гг. Включались как пациенты, не получавшие гиполипидемические препараты, так и пациенты, принимавшие статины, но не достигшие целевых уровней ХС ЛПНП.

Критерии включения:

- Пациенты в возрасте 40-75 лет, обратившиеся к участковым терапевтам или кардиологам поликлиники;
- Наличие показаний для назначения статинов с целью первичной или вторичной профилактики ССЗ в соответствии с российскими и европейскими рекомендациями по лечению дислипидемий (риск SCORE $\geq 5\%$);
- Отсутствие противопоказаний для приема статинов;
- Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения: хроническая болезнь почек 4-5 стадий; обострение хронических заболеваний; коллагенозы; онкологические заболевания; повышение активности печеночных трансаминаз > 2 верхних границ нормы.

Критерии исключения: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании, потеря контакта с пациентом или невозможность получения данных об изучаемых показателях от пациента.

В исследование исходно были включены 300 пациентов:

- 1 группа (назначение статинов по титрационной схеме, применяемой в настоящее время, в соответствии с существующими рекомендациями): 50 пациентов, которым были назначены статины с целью первичной профилактики ССЗ (группа 1А) и 100 пациентов, которым статины назначались с целью вторичной профилактики ССЗ (группа 1Б). Данные этих

пациентов были взяты из медицинской документации за период 2016-2019 гг. Недостающие данные по пациентам этой группы уточнялись в ходе телефонного контакта с ними.

- 2 группа (назначение статинов по безтитрационной схеме в фиксированных дозах): 50 пациентов, которым будут назначены статины с целью первичной профилактики ССЗ (группа 2А) и 100 пациентов, которым статины будут назначены с целью вторичной профилактики ССЗ (группа 2Б).

Отбор пациентов с целью первичной профилактики производился с помощью шкалы SCORE (риск $\geq 5\%$). Для вторичной профилактики отбирались пациенты со следующими диагнозами: ишемическая болезнь сердца (ИБС), любой вид реваскуляризации в анамнезе, ишемический инсульт в анамнезе, гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение периферических сосудов (сонные, бедренные артерии, аневризма аорты).

Пациентам всех групп назначались препараты аторвастатина (10-80 мг/сут) или розувастатина (10-40 мг/сут). Для пациентов группы 1 терапия начиналась с назначения умеренно интенсивной статинотерапии (аторвастатин 10-20 мг/сут или розувастатин 5-10 мг/сут), а при недостижении целевых уровней липидов переходили на высокоинтенсивную терапию (аторвастатин 40-80 мг/сут или розувастатин 20-40 мг/сут). Для пациентов группы 2 исходно назначалась высокоинтенсивная терапия статинами.

Пациенты группы 1 имели визиты к врачу через 1, 3, 6 и 12 мес от начала применения статинов, пациенты группы 2 – через 3 и 12 мес.

Все пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию сопутствующих ССЗ, в т.ч. и основного заболевания, которая напрямую не влияла на уровень липидного профиля и оставалась без изменений на протяжении всего периода наблюдения.

Всем пациентам проводился опрос для выявления факторов риска (курение, возраст), анамнеза ССЗ и ассоциированных клинических состояний, физикальное обследование, измерение АД, ЧСС, оценка риска по шкале SCORE для пациентов без клинических проявлений атеросклероза.

Лабораторные исследования включали определение в венозной крови общего холестерина (ОХС), ХС ЛПНП, печеночных трансаминаз (АСТ, АЛТ), креатинкиназы (КФК) исходно и через 1, 3, 6, 12 мес в группе 1, а также исходно и через 3 и 12 мес в группе 2. Проводился опрос пациентов по поводу приема статинов в обеих группах (регулярность приема, нежелательные явления).

В рамках данной работы главной целью был учет частоты достижения целевого уровня ХС ЛПНП при ($< 1,5$ и $< 2,5$ ммоль/л для очень высокого и высокого

риска, соответственно) или его снижение более 50% от исходного уровня. Также учитывалась приверженность терапии статинами (неприверженными считались пациенты, имевшие 2 и более пропуска приема статина в неделю), частота нежелательных явлений, требующих отмены или коррекции терапии.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи статистического пакета SPSS 19.0 (IBM, США) с применением параметрических и непараметрических методов вариационной статистики, учитывающих шкалы измерений каждого показателя. Планируется проведение анализа полученных результатов с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики: для количественных показателей будут определены среднее значение, стандартная ошибка, стандартное отклонение. Для качественных показателей будет определена частота выявления показателя (%). Различия между изучаемыми группами будут оценены с помощью t-теста при нормальном распределении или с помощью U-критерия Манна-Уитни при распределении, отличном от нормального. Различия групп по качественным показателям будут оценены с помощью точного теста Фишера и критерия хи-квадрат

Результаты

Исходно в исследование было включено 300 пациентов (по 150 в каждой группе). В окончательный анализ были включены данные 279 (93%) пациента. Данные 21 (7%) пациентов были исключены из окончательного анализа. В группе 1 у 4 пациентов в медицинской документации содержалась неполная информация; в группе 2 после заключительного визита (12 мес) были исключены данные 17 пациентов (потеря контакта, недоступность данных). Кроме того, в группе 1 зафиксированы 3 летальных исхода, а в группе 2 за время наблюдения – 1 случай (данные этих пациентов не вошли в анализ результатов заключительного визита).

Клинико-демографическая характеристика пациентов изучаемых групп представлена в табл. 1. Группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам.

При оценке динамики уровней ОХС и ХС ЛПНП (табл. 2) отмечено статистически значимое снижение обоих показателей в группе 2 уже через 3 мес. В группе 1 статистически значимое снижение ХС ЛПНП отмечено только на визите через 12 мес.

На рис. 1 графически представлена динамика частоты достижения целевых уровней ЛПНП в изучаемых группах. На визите через 3 мес отмечено статистически значимое преобладание частоты достижения целевых уровней ХС ЛПНП в группе 2 по сравнению с группой 1. На визите через 12 мес эти показатели оказались со-

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients in the studied groups

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов изучаемых групп

Параметр	Группа 1 (n=146)	Группа 2 (n=133)	p
Мужчины, n (%)	92 (63,0)	80 (60,1)	>0,05
Возраст, лет	58,8±6,2	59,8±5,8	>0,05
ИМТ, кг/м ²	28,5±2,32	29,2±5,8	>0,05
Высокий ССР, n (%)	38 (26)	30 (22,6)	>0,05
Очень высокий ССР, n (%)	108 (74)	103 (77,4)	>0,05
ИБС, в т.ч.:	78 (53,4)	75 (54,4)	>0,05
Стенокардия	39 (26,7)	27 (20,3)	>0,05
ИМ в анамнезе	29 (19,9)	27 (20,3)	>0,05
ЧКВ/КШ	34 (23,3)	36 (27,1)	>0,05
СД, n (%)	39 (26,7)	44 (33,1)	>0,05
АГ, n (%)	88 (60,3)	84 (63,2)	>0,05
ХБП (1-3 стадии), n (%)	5 (3,4)	4 (3,0)	>0,05
Ишемический МИ, n (%)	6 (4,1)	6 (4,5)	>0,05
АППС, n (%)	10 (6,9)	4 (3,0)	>0,05
ОХС, n (%)	6,20±0,46	6,37±0,62	>0,05
ХС ЛПНП, n (%)	4,35±0,9	4,31±0,81	>0,05

Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное

ИМТ – индекс массы тела, ССР – сердечно-сосудистый риск, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, КШ – коронарное шунтирование, СД – сахарный диабет, АГ – артериальная гипертония, ХБП – хроническая болезнь почек, МИ – мозговой инсульт, АППС – атеросклеротическое поражение периферических сосудов, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

поставимыми ($p > 0,05$). Частота достижения целевых уровни ОХС в группе 2 оказалась на визитах через 3 и 12 мес составила 66,9% ($n=89$) и 72,9% ($n=97$), что оказалось выше аналогичных значение в группе 1 (30,1% и 56,8%, соответственно; $p < 0,05$ для обоих).

При изучении динамики уровней ОХС и ХС ЛПНП, а также частоты достижения целевых уровней этих показателей в подгруппах первичной и вторичной профилактики отмечен схожий профиль. В группе 2 статистически значимое снижение обоих показателей (ОХС, ХС ЛПНП) по сравнению с исходным уровнем выявлено уже через 3 мес и сохранялось таковым до 12 мес (как для подгрупп 2А и 2Б). В подгруппах 1А и

1Б данная динамика прослеживалась только для ОХС, а статистически значимое снижение ХС ЛПНП регистрировалось только на визите через 12 мес. При этом, если частота достижения целевых уровней ОХС и ХС ЛПНП в подгруппе 2Б (вторичная профилактика) была статистически значимо выше таковой в подгруппе 1Б только на визите через 3 мес, то для подгрупп 1Б и 1А (первичная профилактика) такое различие регистрировалось на визитах как через 3 так и через 12 мес (табл. 3).

Обсуждение

Высокая распространенность нарушений липидного обмена в Российской популяции продемонстрирована в ряде исследований [6,8-10]. Так, в исследовании ЭССЕ-РФ ($n=21167$) показана высокая распространенность выраженных нарушений липидного обмена (ОХС $> 6,2$ ммоль/л имели 23% лиц, ХС ЛПНП $> 4,2$ ммоль/л – 20,6%) [12].

В исследовании АРГО ($n=18273$) при изучении уровня ОХС у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в реальной клинической практике гиперхолестеринемия выявлена у 81,3% женщин и у 78,9% мужчин (уровень ОХС колебался от 5,82 до 6,10 ммоль/л) [9].

В рамках регистра РЕКВАЗА при оценке качества диагностики и лечения пациентов с выраженной гиперхолестеринемией на амбулаторно-поликлиническом уровне ($n=1642$) ОХС $> 6,2$ ммоль/л был выявлен в 44% случаев, при этом 83,7% больных были отнесены к высокому и очень высокому сердечно-сосудистому риску. Статины были рекомендованы только в 17,8% случаях (высокоинтенсивная статинотерапия проводилась только у одного пациента) [8].

С учетом высокой распространенности и весомого вклада гиперхолестеринемии в повышение сердечно-сосудистого риска [13] ее коррекция становится одной из приоритетных задач. Отсутствие гиполипидемической терапии у лиц с гиперхолестеринемией не только существенно повышает риск смертности от ССЗ, но и ассоциируется с экономическим ущербом не только для пациента, но и для системы здравоохранения в целом.

Table 2. Changes in the levels of the studied lipids during the study

Таблица 2. Динамика уровня изучаемых липидов за время исследования

Параметр	Группа 1			Группа 2		
	Исходно (n=146)	3 мес (n=146)	12 мес (n=143)	Исходно (n=133)	3 мес (n=133)	12 мес (n=132)
ОХС, ммоль/л	6,20±0,46	5,03±0,67*	4,77±0,76*	6,43±0,67	4,60±0,71*	4,52±0,81*
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,35±0,9	3,25±0,87	2,74±1,09*	4,31±0,81	2,5±0,89*	2,47±0,92*

Данные представлены в виде M±SD

* $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением в той же группе

ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

Figure 1. Achievement of target levels of low-density cholesterol in groups

Рисунок 1. Достижение целевых уровней ХС ЛПНП в группах

В указанном выше исследовании АРГО статины не были назначены почти половине пациентов. Среди лиц, принимавших статины, ОХС > 5 ммоль/л был выявлен у существенной доли пациентов (симвастатин – у 84,7% случаев, аторвастатин – у 75,2%, розувастатин – у 59%). Пациенты очень высокого сердечно-сосудистого риска достигали целевого уровня ОХС (< 4 ммоль/л) только в 2,04-7,38% случаев [9].

По данным нашей работы применение статинов в безтитрационной схеме позволило достичь целевых уровней ОХС и ХС ЛПНП через 12 мес у 73,9% и 56,3% пациентов, соответственно (рис. 1). Значимая динамика была отмечена уже с визита через 3 мес. В группе титрационной статинотерапии данные показатели были несколько ниже (56,8% и 53,4%, соответственно), при этом значимая динамика уровня ХС ЛПНП начала отмечаться позже, чем в группе 2.

Доля пациентов, принимавших статины с целью вторичной профилактики и достигших целевого уровня ОХС и ХС ЛПНП, была более 50%. При этом при использовании безтитрационной схемы статинотерапии такие результаты фиксировались уже через 3 мес. У пациентов, принимавших статины с целью первичной профилактики, доля лиц с достижением целевого уровня ОХС доходила почти до 100% (в подгруппе безтитрационной статинотерапии). Частота до-

стижения целевого уровня ХС ЛПНП в подгруппах первичной профилактики была несколько ниже.

В рамках исследования АРГО-2 назначение розувастатина (n=10547) в течение месяца привело к снижению уровня ОХС на 22% (с 6,37 до 4,89 ммоль/л). Однако исходно высокоинтенсивная терапия статином была назначена только 27,8% пациентов [14].

В наблюдательной программе ПРИОРИТЕТ оценивали возможность достижения целевого уровня показателей липидного профиля при лечении доступными воспроизведенными препаратами статинов пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в условиях реальной клинической практики [10]. Достичь целевого уровня ХС ЛПНП удалось у 41% пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском. Различия в частоте достижения целевого уровня ХС ЛПНП между пациентами, принимавшими аторвастатин или розувастатин, отсутствовали. Однако при лечении розувастатином пациенты высокого сердечно-сосудистого риска значимо чаще, чем при очень высоком риске достигали целевого уровня ХС ЛПНП (p=0,003). В ходе программы при приеме статинов было зарегистрировано 3 несерьезных нежелательных явления. Авторы заключают, что основными проблемами терапии статинами в условиях реальной клинической практики являются ошибочная трактовка до-

Table 3. Changes in lipid levels in the studied subgroups

Таблица 3. Динамика уровней липидов в изучаемых подгруппах

Параметр	Группа 1А (n=50)			Группа 2А (n=46)		
	Исходно	3 мес	12 мес	Исходно	3 мес	12 мес
ОХС, ммоль/л	6,32±0,5	5,04±0,6*	4,71±0,32*	6,02±0,6	4,62±0,29*	4,45±0,05*
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,7±0,8	3,44±0,95	2,97±0,74*	4,34±1,04	2,64±0,54*	2,68±0,5*
Достижение целевого ОХС, n (%)	0	25 (50)	30 (60)	0	37 (80,4) [†]	44 (95,7) [†]
Достижение целевого ХС ЛПНП, n (%)	0	20 (40)	25 (50)	0	32 (69,6) [†]	28 (60,9) [†]
	Группа 1Б			Группа 2Б		
	Исходно (n=96)	3 мес (n=96)	12 мес (n=93)	Исходно (n=89)	3 мес (n=89)	12 мес (n=88)
ОХС, ммоль/л	6,15±0,45	5,03±0,7*	4,8±0,97*	6,55±0,61	4,6±0,91*	4,56±0,78*
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,17±0,89	3,12±0,82	2,31±1,15*	4,29±0,7	2,33±1,15*	2,21±0,98*
Достижение целевого ОХС, n (%)	0	14 (14,6)	51 (54,8)	0	53 (59,6) [†]	53 (59,6)
Достижение целевого ХС ЛПНП, n (%)	0	14 (14,6)	51 (54,8)	0	53 (59,6) [†]	48 (54,5)

Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное

*p<0,05 по сравнению с исходным значением в той же группе

[†]по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе

ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

стижения целевого уровня ХС ЛПНП, инертность врачей в титрации доз статинов и достижении целевого уровня показателей липидного спектра. Эти факторы могут быть причиной снижения эффективности и ухудшения результатов статинотерапии у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска [10].

Отмена целевых уровней ХС ЛПНП в рекомендациях АСС/АНА, обоснованная данными рандомизированных клинических исследований, позволила несколько упростить применение статинов в клинической практике, сосредоточив внимание пациента и врача на факте именно приема препаратов, а не на достижении целевых уровней липидов. Высокоинтенсивная статинотерапия получила наиболее высокий уровень доказательности IA (как и для назначения умеренных доз пациентам с признаками атеросклерозом и противопоказаниями к применению высоких доз). Назначение статинов по принципу «назначил, и забыл» является отличительной чертой рекомендаций АСС/АНА, при этом в последних активно рекомендовано применение высоких доз статинов.

В рекомендациях ESC/EAS выделены категории сердечно-сосудистого риска и соответствующие им целевые уровни ХС ЛПНП, а мониторинг эффективности и приверженности к лечению проводится на основе целевых уровней ХС ЛПНП и других показателей липидного обмена. Последние позволяют врачу судить о том, насколько далеко находится пациент от цели гиполипидемической терапии.

Одной из проблем современной статинотерапии является повышение приверженности пациентов назначенному лечению [11]. Оценка приверженности рекомендованному лечению, а также дополнительных

клинических и экономических преимуществ безтитрационной схемы применения статинов будет предметом изучения в следующей статье.

Ограничения исследования: при интерпретации результатов работы следует учитывать используемые в ней целевые уровни липидов (с учетом сроков проведения исследования), которые отличаются от таковых в рекомендациях ESC/EAS (2019) [15] и отечественных рекомендациях (2020 г.).

Закключение

Высокая распространенность нарушений липидного обмена в Российской популяции и их вклад в сердечно-сосудистый риск требуют поиска оптимизации их фармакотерапии в клинической практике. Использование безтитрационной схемы назначения статинов позволило не только более эффективно по сравнению с традиционной схемой статинотерапии контролировать уровни ОХС и ХС ЛПНП у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, но и добиться более раннего достижения целевых уровней липидов. При этом выраженная положительная динамика выявлена в группе первичной профилактики, что позволяет на более ранних этапах положительно повлиять на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с гиперхолестеринемией.

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

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. GBD 2017 Causes of Death Collaborators (2018) Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736-88. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32203-7.
2. GBD 2017 SDG Collaborators (2018) Measuring progress from 1990 to 2017 and projecting attainment to 2030 of the health-related Sustainable Development Goals for 195 countries and territories: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):2091-138. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32281-5.
3. World health statistics 2019: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals [cited by May 04, 2020]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/324835>.
4. The demographic yearbook of Russia 2019. Statistical handbook. Moscow: Rosstat; 2019 (In Russ.) [Демографический ежегодник России (2019). Статистический сборник. М.: Росстат; 2019].
5. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016;253:281-344. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018.
6. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations (VI revision). *Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2017;(3):5-22 (In Russ.) [Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (VI пересмотр). Атеросклероз и Дислипидемии. 2017;(3):5-22].
7. 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.
8. Ershova A.I., Meshkov A.N., Yakushin S.S., 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.
9. Akhmedzhanov N.M., Nebieridze D.V., Safaryan A.S., et al. Analysis of hypercholesterolemia prevalence in the outpatient practice (according to the ARGO study): PART I. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(3):253-60 (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]. DOI:10.20996/1819-6446-2015-11-3-253-260.
10. Martsevich S.Y., Lukina Y.V., Kutishenko N.P., et al. 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). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(6):52-60 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., и др. Особенности и основные проблемы лечения статинами пациентов высокого и очень высокого сердечнососудистого риска в условиях реальной клинической практики (по данным наблюдательного исследования "ПРИОРИТЕТ"). Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2018;17(6):52-60]. DOI:10.15829/1728-8800-2018-6-52-60.
11. Shalnova S.A., Belov V.N., Valiakhmetov M.N., et al. Approaches to statin therapy adherence improvement. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(2):81-7 (In Russ.) [Шальнова С.А., Белов В.Н., Валиахметов М.Н., и др. Пути увеличения приверженности терапии статинами. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2018;17(2):81-7]. DOI:10.15829/1728-8800-2018-2-81-87.
12. Meshkov A.N., Ershova A.I., Deev A.D., et al. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation: results of the ESSE-RF STUDY for the years 2012-2014. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(4):62-7 (In Russ.) [Мешков А.Н., Ершова А.И., Деев А.И., и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ ЗА 2012-2014ГГ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2017;16(4):62-7]. DOI:10.15829/1728-8800-2017-4-62-67.
13. Balanova Y.A., Kontsevaya A.V., Imaeva A.E., et al. Economic losses due to low coverage of lipid-lowering therapy in patients with cardiovascular diseases in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5):716-24 (In Russ.) [Баланова Ю.А., Концевая А.В., Имаева А.Э., Карпов О.И., Худяков М.Б. Экономические потери, обусловленные низким охватом гиполипидемической терапией пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(5):716-24]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-5-716-724.
14. Akhmedzhanov N.M., Nebieridze D.V., Safaryan A.S., et al. Lipid-lowering therapy in outpatient practice (according to the ARGO-2 study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(2):147-153. (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):147-153]. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-2-147-153.
15. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290:140-205. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014.

About the Authors:

David V. Nebieridze – MD, PhD, Professor, Head of Department of Metabolic Disorders Prevention, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Nadir M. Akhmedzhanov – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Metabolic Disorders Prevention, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Alexey S. Lishuta – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy №1, I.M. Sechenov University

Anush S. Safaryan – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Metabolic Disorders Prevention, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Небиеридзе Давид Васильевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактики метаболических нарушений, НМИЦ ТПМ

Ахмеджанов Надир Мигдатович – к.м.н., в.н.с., отдел профилактики метаболических нарушений, НМИЦ ТПМ
Давиташвили Семен Автандилович – врач-кардиолог, Клиническая больница №1, УДП РФ

Лишута Алексей Сергеевич – к.м.н., доцент, кафедра госпитальной терапии №1, Сеченовский Университет

Сафарян Ануш Сергеевна – к.м.н., в.н.с., отдел профилактики метаболических нарушений, НМИЦ ТПМ