



ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Гиполипидемическая терапия у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (фармакоэпидемиологическое исследование)

С.Б. Фитилев¹, И.И. Шкробнева¹, А.В. Возжаев¹,
Д.А. Димитрова¹, К.О. Цуканова¹, З.М. Казанская²

¹Кафедра общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН

²Кафедра фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Цель. Оценить частоту врачебных назначений гиполипидемической терапии пациентам, перенесшим инфаркт миокарда (ИМ), в динамике через 5 лет на базе специализированного кардиологического амбулаторного учреждения г. Москвы.

Материал и методы. Проведено ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование. На первом этапе в него были включены 752 пациента с ИМ, посетивших лечебное учреждение в 2006 году, на втором этапе — 825 пациентов с ИМ, посетивших лечебное учреждение в 2011 году.

Результаты. Частота назначения гиполипидемических препаратов пациентам с ИМ за 5 лет увеличилась с 31,7% до 69,5%. Наиболее часто назначаемыми статинами на втором этапе исследования были аторвастатин (45,6%) и симвастатин (43,3%). Выявлен сдвиг в сторону назначения более высоких доз статинов (20 мг и 40 мг).

Заключение. Кардиологи стали назначать статины достоверно чаще и в более высоких дозировках, однако эти препараты по-прежнему получают не все пациенты, которые в них нуждаются.

Ключевые слова. Фармакоэпидемиология, инфаркт миокарда, статины.

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (1), 88-92.

Ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в мире умирают 17 млн человек [1], что определяет актуальность проведения эффективных профилактических мероприятий. В крупных междуна-

родных рандомизированных клинических исследованиях, таких как 4S [2-4], LIPID [5,6], HPS [7,8], CARE [6,9], установлено положительное влияние терапии статинами на частоту возникновения повторных сердечно-сосудистых событий, в частности при регулярном приеме препаратов данной группы в течение 5–6 лет отмечено снижение частоты острого инфаркта миокарда (ИМ), нестабильной стенокардии и смерти на 25–40% [10]. Статины включены во все международные и национальные рекомендации по вторичной профилактике ССЗ. Тем не менее, многочисленные фармакоэпидемиологические исследования продолжают показывать недостаточную частоту назначений и приверженность к терапии статинами среди пациентов, имеющих абсолютные показания к их приему [11]. В исследовании EUROASPIRE III (2006-2007 гг.) [12,13] было выявлено снижение частоты назначений статинов российским пациентам с 63,1 до 56,8% на этапе выписки из стационара и в амбулаторном звене, соответственно, несмотря на общее увеличение показателя в европейских странах. В недавно завершеном исследовании EUROASPIRE IV (2012-2013 гг.) [14] также был установлен недостаточный контроль параметров липидного спектра.

В нашем предыдущем исследовании было показано, что врачи не уделяют должного внимания показателям липидного профиля крови [15]. Например, уровень общего холестерина (ОХС) был указан в амбулаторных картах 46,8% пациентов, триглицеридов (ТГ) — 37,6%, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС

Адрес: 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая д. 8.

ЛНП) – 15,2%, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) – 14,6%. При этом только 31,7% пациентов, нуждавшихся в лечении статинами, получали препараты этой группы [16].

Целью настоящего исследования была оценка частоты врачебных назначений гиполипидемической терапии пациентам, перенесшим ИМ, в динамике через 5 лет на базе специализированного кардиологического амбулаторного учреждения г. Москвы.

Материал и методы

Исследование проводили ретроспективно в два этапа с интервалом в 5 лет (2006 и 2011 гг. соответственно) на базе специализированного кардиологического амбулаторного учреждения г. Москвы. На обоих этапах исследования в случайном порядке отбирали медицинские амбулаторные карты пациентов, посетивших лечебное учреждение: на первом этапе было отобрано 6000 карт, на втором этапе – 3000. Критериями включения в исследование были возраст старше 30 лет, наличие в анамнезе ИМ, первичное посещение лечебного учреждения в анализируемом году. Критериям отбора соответствовали 752 пациента, посетивших медицинское учреждение с 1 января по 31 декабря 2006 года, и 825 пациентов – с 1 января по 31 декабря 2011 года.

Внимание врачей к показателям липидного обмена пациентов определяли по наличию этих данных в медицинской документации пациента. В анализ включали значения показателей липидного спектра за предыдущие 6 мес. Значения уровней липидов переводили в ммоль/л по общеизвестным формулам: ОХС (ммоль/л) = мг/дл × 0,026, ХС ЛНП (ммоль/л) = мг/дл × 0,0259, ХС ЛВП (ммоль/л) = мг/дл × 0,026, ТГ (ммоль/л) = мг/дл × 0,0113.

На обоих этапах исследования целевые значения липидного спектра были приняты идентичными для изучаемой популяции пациентов и составляли: ОХС <4,5 ммоль/л, ХС ЛНП <2,5 ммоль/л, ТГ <1,7 ммоль/л, ХС ЛВП >1,0 ммоль/л у мужчин и >1,2 ммоль/л у женщин. В 2011 году были опубликованы обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов по дислипидемии и Всероссийского научного общества кардиологов по кардио-васкулярной профилактике, однако обновленные целевые значения уровней липидов мы не использовали, так как часть пациентов были включены в исследование до выпуска новых рекомендаций.

Каждому пациенту исследования был присвоен идентификационный номер. Данные, необходимые для дальнейшего анализа, вносили в индивидуальные регистрационные карты, а затем в базу данных. Использование одинаковых

регистрационных форм и базы данных на обоих этапах исследования позволило сравнить результаты между собой. Для анализа проводимой гиполипидемической терапии в индивидуальные карты вносили информацию о назначенных лекарственных препаратах и их дозах. Если врач рекомендовал пациенту определенное торговое наименование лекарственного средства, то его и указывали в карте, чтобы изучить соотношение назначений оригинальных и воспроизведенных статинов.

Статистическая обработка результатов была выполнена с помощью пакета программ STATISTICA 8.0. Для оценки достоверности полученных различий использовали критерий χ^2 Пирсона. Данные считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 1577 пациентов, в том числе на первом этапе исследования – 442 мужчин и 310 женщин, на втором этапе – 559 мужчин и 266 женщин. Средний возраст пациентов в 2006 году составил $64,0 \pm 10,4$ года, в 2011 году – $63,3 \pm 10,1$ года.

Хотя прием статинов был показан всем пациентам, показатели липидного профиля крови в медицинской документации были приведены только в части случаев (рис. 1). На втором этапе исследования врачи достоверно чаще обращали внимание на параметры липидного спектра пациентов, особенно на уровень общего холестерина (68,6%). В то же время уровень ХС ЛНП, отражающий эффективность гиполипидемической терапии, был указан только в 28,8% карт.

На втором этапе исследования были выявлены достоверное увеличение доли пациентов с целевыми значениями ОХС (с 12,8% до 23,5%, $p < 0,05$) и тенденция к увеличению процента пациентов с целевыми значениями ХС ЛНП (с 20,2% до 26,5%) (рис. 2). Тем не менее, в 2011 году целевые уровни ОХС и ХС ЛНП не были достигнуты более чем у половины пациентов с известными значениями этих показателей. Частота достижения целевых уровней ТГ практически не изменилась (около 55-56%).

На первом этапе исследования терапию статинами получали только 31,7% пациентов. На втором этапе доля таких пациентов достоверно увеличилась до 69,5% ($p < 0,05$), но по-прежнему оставалась недостаточной для

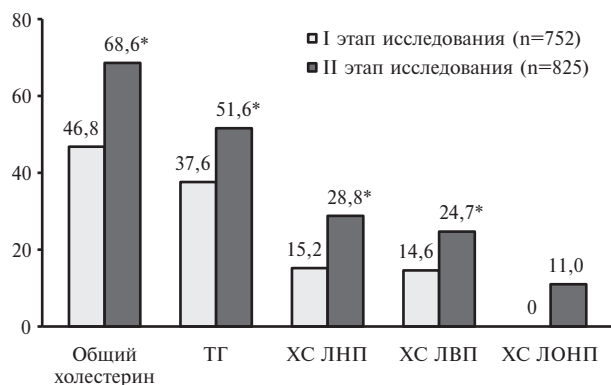


Рис. 1. Частота отражения (%) в медицинской документации показателей липидного профиля крови. * $p < 0,05$

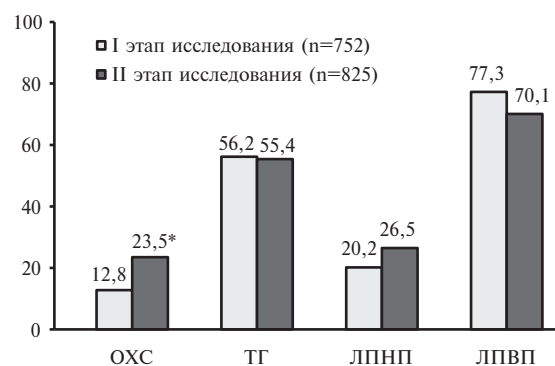


Рис. 2. Частота достижения (%) целевых уровней показателей липидного обмена. * $p < 0,05$

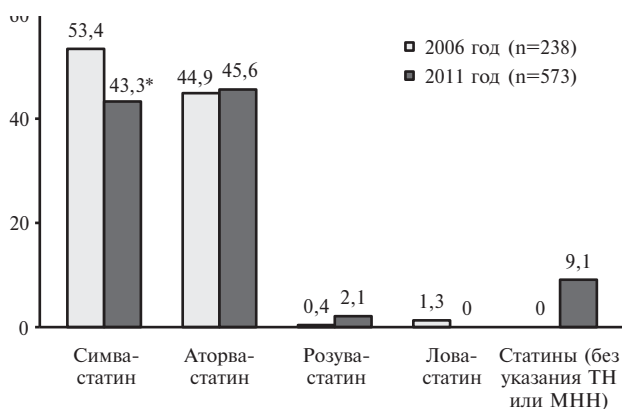


Рис. 4. Структура (%) назначений статинов на двух этапах исследования (%). ТН – торговое название, МНН – международное непатентованное название. * $p < 0,05$

проведения эффективной вторичной профилактики у пациентов, перенесших ИМ. На втором этапе исследования в медицинской документации пациентов была обнаружена информация о непереносимости статинов у 3 (0,4%) пациентов.

При сравнении результатов первого и второго этапов исследования отмечены изменения в структуре назначений статинов (рис. 3). На первом этапе врачи амбулаторного звена чаще всего рекомендовали симвастатин (53,4%) и аторвастатин (44,9%) и крайне редко назначали ловастатин (1,3%) и розувастатин (0,4%). В 2011 году симвастатин и аторвастатин оставались основными статинами, которые врачи назначали после ИМ, хотя частота назначения первого достоверно снизилась (43,3%, $p < 0,05$). Применение ловастатина было полностью прекращено, а доля пациентов, получавших розувастатин несколько увеличилась (2,1%). При этом у 9,1% случаев конкретный препарат указан не был.

Были изучены также дозы симвастатина и аторвастатина на двух этапах исследования (рис. 4). На втором этапе выявлено использование более высоких доз обоих статинов: врачи достоверно чаще выписывали симвастатин и аторвастатин в дозе 20 мг ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание факт отсутствия назначений мини-

мальных дозировок препаратов (5 мг) на втором этапе исследования, а также появление случаев назначения аторвастатина в дозе 40 мг (4,2%), не использовавшейся ранее. Таким образом, врачи рекомендовали более активную терапию, направленную на снижение уровня ХС ЛНП в крови.

На втором этапе исследования из препаратов симвастатина врачи чаще всего назначали Симгал, а из препаратов аторвастатина – Торвакард (рис. 6). В то же время при назначении розувастатина врачи в большинстве случаев (66,7%) выбирали оригинальный препарат Крестор.

Обсуждение

Настоящее исследование, проводившееся на базе специализированного кардиологического амбулаторного учреждения г. Москвы, позволило оценить соответствие врачебных назначений клиническим рекомендациям, действующим на момент каждого фармакоэпидемиологического “среза”. За 5 лет (с 2006 по 2011 год) частота назначения статинов после ИМ достоверно увеличилась с 31,7% до 69,5% ($p < 0,05$). Показательно, что в 2001 году в исследовании VALIANT [16], в котором участвовали и российские исследователи, лишь 0,6% пациентов, перенесших ИМ, получали статины.

Почти параллельно с двумя этапами настоящего исследования в России были проведены исследования EUROASPIRE III (2006-2007) [12,13] и EUROASPIRE IV (2012-2013) [14,17], основной целью которых было изучение вторичной профилактики у пациентов, перенесших острый коронарный синдром или инвазивные вмешательства на коронарных артериях (чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику или аортокоронарное шунтирование). Всех пациентов дополнительно опрашивали не менее через 6 мес после включения в исследование. В российской части исследования EUROASPIRE III (n=612) частота применения статинов в амбулаторном звене здравоохранения составила 56,8% [14] и значительно превышала таковую на первом этапе нашего исследования (31,7%). Различие может быть обусловлено тем, что в EUROASPIRE III на частоту приема статинов могло оказать влияние не

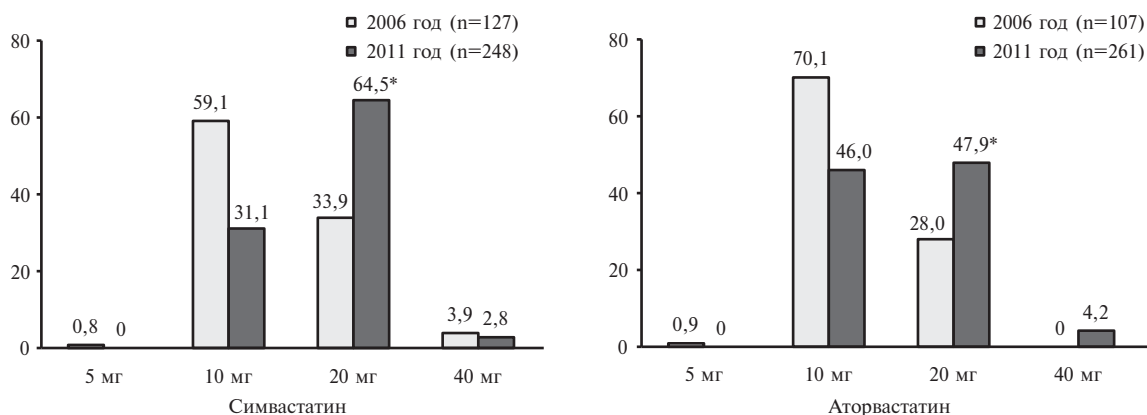


Рис. 5. Частота (%) назначений различных суточных доз симвастатина и аторвастатина. * $p < 0,05$

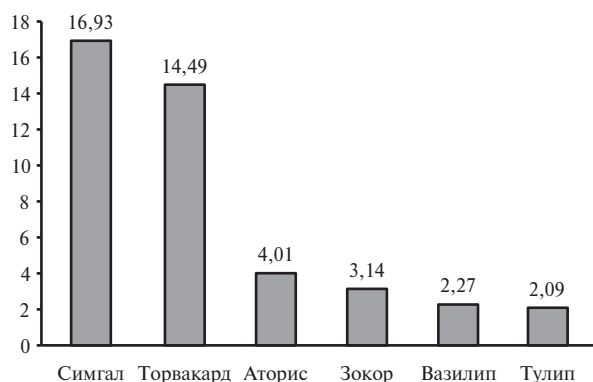


Рис. 6. Структура (%) назначения торговых наименований статинов на втором этапе исследования

только назначение определенного препарата в амбулаторном звене здравоохранения, но и приверженность пациента к лечению, рекомендованному ранее в одном из двух крупных кардиологических учреждений, которые принимали участие в EUROASPIRE III (при выписке статины назначены 63,1% пациентов) [13]. В то же время результаты первого этапа нашего исследования частично согласуются с результатами ряда российских исследований, в том числе MSS (1152 пациента с ИБС) [16,18] и ОСКАР-2006 (7098 пациентов, в том числе с ИМ в анамнезе) [16,19,20], которые показали, что в Москве статины получают в среднем 30% от числа всех пациентов, кому они необходимы согласно клиническим рекомендациям, и лишь 30% достигают целевого уровня ХС ЛНП. По данным исследования EUROASPIRE III в 2007 г. уровни ОХС <4,5 ммоль/л и ХС ЛНП <2,5 ммоль/л были достигнуты у 31% и 26% больных ИБС, соответственно [16]. В нашем случае целевые значения ХС ЛНП были достигнуты только у 20,2% больных, что отражало недостаточно активную предшествующую посещению амбулаторного учреждения терапию и редкость применения адекватных доз статинов. Следует учитывать, что значения ХС ЛНП были указаны лишь в 15,2% амбулаторных карт пациентов.

Рекомендации врачей специализированного кардиологического учреждения на втором этапе нашего исследования практически соответствовали таковым в российской когорте пациентов исследования EUROASPIRE IV [14]. Частота применения статинов в амбулаторном звене составила 72,3% и незначительно превышала долю пациентов, которым были назначены эти препараты в нашем исследовании. Тем не менее, в исследовании EUROASPIRE IV при выписке из стационара врачи рекомендовали прием статинов в 92,5% случаев, что свидетельствует о более высоком уровне проводимой терапии в стационарном звене [21].

Частота достижения целевых значений ХС ЛНП (<1,8 ммоль/л) в российской когорте EUROASPIRE IV составила 15,9% [22]. По данным регистра ПРОФИЛЬ, в который с 1 мая по 31 декабря 2011 года были

включены 274 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, целевой уровень ХС ЛНП (для пациентов с ИБС принято значение $\leq 2,0$ ммоль/л) был достигнут только у 26,3% больных [23]. На втором этапе нашего исследования целевой уровень ХС ЛНП был зафиксирован у 26,5% пациентов, однако у 71,2% пациентов информация об уровне ХС ЛНП отсутствовала.

Статины отличаются по гиполипидемической активности, что было показано при мета-анализе 164 краткосрочных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований в целом у 24000 пациентов, получавших симвастатин, ловастатин, флувастатин, правастатин, аторвастатин и розувастатин, и 14000 – плацебо. В суточных дозах от 5 до 40 мг статины располагались в следующем порядке по убыванию степени снижения уровня ХС ЛНП: розувастатин, аторвастатин, симвастатин, ловастатин, правастатин, флувастатин [5,24]. В нашем исследовании врачи чаще всего применяли симвастатин и аторвастатин. На втором этапе исследования было отмечено некоторое смещение частоты назначений в пользу аторвастатина (два статина применялись в сопоставимом проценте случаев – 43,3% и 45,6%, соответственно), однако доля пациентов, которым был выписан розувастатин, оставалась очень низкой (2,1%). Интересно, что в российской части крупного эпидемиологического исследования DYSIS, в котором был изучен липидный профиль 1586 пациентов, врачи чаще всего назначали аторвастатин (51,2%), симвастатин (32,6%) и розувастатин (15,5%) [25]. По данным О.Н. Курочкиной и соавт. [26], в 2011-2012 гг. в Республике Коми 71,4% из 68 пациентов, перенесших ИМ, получали аторвастатин. В амбулаторных условиях врачи также назначали симвастатин, в то время как розувастатин в списке назначенных препаратов вообще отсутствовал. Невысокая частота применения розувастатина в нашем исследовании может быть обусловлена отсутствием более доступных копий оригинального препарата на момент второго этапа исследования. К 2011 году на российском рынке был зарегистрирован только Мертенил, два других воспроизведенных препарата (Тевастор, Розулип) появились лишь к концу 2011 года.

Заключение

Результаты исследования показали достоверное увеличение внимания врачей к показателям липидограммы в исследуемой популяции, однако на втором этапе исследования параметры липидного спектра более чем у половины пациентов не соответствовали целевым значениям. За 5 лет (с 2006 по 2011 г.) частота назначения статинов кардиологами г. Москвы пациентам с ИМ увеличилась более чем в 2 раза. При этом врачи стали чаще использовать более высокие дозы гиполипидемических препаратов, что свидетельствует об интенсификации статинотерапии.

1. Khatib R, McKee M, Shannon H, et al. Availability and affordability of cardiovascular disease medicines and their effect on use in high-income, middle-income, and low-income countries: an analysis of the PURE study data. *Lancet* 2016;387:61-9.

2. Wilhelmsen L, Pyörälä K, Wedel H, et al for the 4S Study Group. Risk factors for a major coronary event after myocardial infarction in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Impact of predicted risk on the benefit of cholesterol-lowering treatment. *Europ Heart J* 2001;22(13):1119-27.
3. Pedersen TR, Olsson AG, Færgeman O, et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) *Circulation* 1998;97:1453-60.
4. Miettinen TA, Pyörälä K, Olsson AG, et al for the Scandinavian Simvastatin Study Group. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris. *Circulation* 1997;96:4211-8.
5. Marschner IC, Colquhoun D, Simes RJ, et al. Long-term risk stratification for survivors of acute coronary syndromes. Results from the Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study. LIPID Study Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(1):56-63.
6. Ong HT. The statin studies: from targeting hypercholesterolaemia to targeting the high-risk patient. *QJM* 2005;98(8):599-614.
7. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Med Biol* 2007;19(4):645-54.
8. Bulbulia R, Bowman L, Wallendszus K. Heart Protection Study Collaborative Group. Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20,536 high-risk individuals: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378:2013-20.
9. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
10. Пучиньян Н.Ф., Довгалецкий Я.П., Панина А.В. Современные статины в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2012;8(4):538-43.
11. 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;11(4):70-8.
12. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al; EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16(2):121-37.
13. Погосова Г.В., Оганов Р.Г., Колтунов И.Е. и др. Мониторинг вторичной профилактики ишемической болезни сердца в России и странах Европы: результаты международного многоцентрового исследования EUROASPIRE III. Кардиология 2011;1:34-40.
14. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Новости очередного конгресса Европейского Общества Кардиологов (Лондон, 28 августа – 2 сентября 2015 гг.): старые лекарства могут оказаться лучше новых. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(5):517-21.
15. Возжаев А.В. Вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, перенесших инфаркт миокарда: фармакоэпидемиологическое исследование. Автореферат дис. ... канд. биол. наук, 2009.
16. Толпыгина С.Н., Полянская Ю.Н., Марцевич С.Ю. Гиполипидемическая терапия у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в 2004-2010 гг. по данным регистра "ПРОГНОЗ ИБС". Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(2):153-8.
17. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE Investigators. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Europ J Prev Cardiol* 2016;23(6):636-48.
18. Сусеков А В, Зубарева М.Ю., Деев А.Д. и др. Основные результаты Московского исследования по статинам (Moscow Statin Survey, MSS). Сердце 2006;6:324-8.
19. Шальнова С.А., Деев А.Д. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы ОСКАР–2006. РМЖ 2007;9:757
20. Шальнова С.А., Деев Л.Д. Уроки исследования ОСКАР – эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике 2005-2006г. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6(1):47-53.
21. Reiner Z, Backer GD, Fras Z, Kotseva K. 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.
22. Погосова Г.В., Оганов Р.Г., Бойцов С.А., Аушева А.К. Мониторинг вторичной профилактики ишемической болезни сердца в России и Европе: результаты российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE IV. Кардиология 2015;55(12):99-107.
23. Марцевич С.Ю., Гайсенко О.В., Трипкош С.Г. и др. Реальная практика назначения статинов и ее зависимость от наблюдения в специализированном медицинском центре у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (по данным регистра ПРОФИЛЬ). Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(4):362-7.
24. 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;326:1423-29.
25. 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;4:70-8.
26. Курочкина О.Н., Хохлов А.Л., Боянкова Н.М. Фармакоэпидемиология врачебных назначений постинфарктного кардиосклероза. Фармакоэкономика 2012;5(2):37-9.

Lipid-lowering therapy in patients with myocardial infarction (pharmacoepidemiological study)

S.B. Fitilev, I.I. Shkrebnova, A.V. Vozzhaev, D.A. Dimitrova, K.O. Tsukanova, Z.M. Kazanskaya

Objective. To evaluate the changes in statin utilization over 5 years in patients with a history of myocardial infarction in Moscow.

Material and methods. We conducted a retrospective two-stage pharmacoepidemiology study. Compliance of statin treatment with the current guidelines for the secondary prevention after myocardial infarction was studied in 752 and 825 patients with myocardial infarction, who visited tertiary outpatient clinic in 2006 and 2011, respectively.

Results. Over 5 years, a rate of statin prescriptions in outpatients with myocardial infarction increased significantly from 31,7% to 69,5%. In 2011, atorvastatin and simvastatin remained the most widely prescribed statins (45,6% and 43,3%, respectively). There was also an increase in a percentage of patients who received the higher doses of atorvastatin and simvastatin (20 mg and 40 mg). However, the target levels of LDL cholesterol were not achieved in more than half of patients.

Conclusion. Over 5 years, we have found an increase in the rate of statins prescriptions and the utilization of the higher doses of statins in outpatients with a history of myocardial infarction. However, still not all patients were covered by adequate hypolipidemic treatment.

Key words. *Pharmacoepidemiology, myocardial infarction, statins.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (1), 88-92.