На правах рукописи

Давиташвили Семен Автандилович

Сравнительное изучение титрационной и безтитрационной схем терапии статинами при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в амбулаторной практике

3.1.20. – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в отделе профилактики метаболических нарушений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Небиеридзе Давид Васильевич**

Официальные оппоненты:

Главный научный сотрудник, руководитель лаборатории фенотипов атеросклероза отдела проблем атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И.Чазова» Минздрава России, г. Москва, доктор медицинских наук **Сергиенко Игорь Владимирович**

Профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, доктор медицинских наук, профессор **Евдокимова Анна Григорьевна**

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар.

Защита диссертации состоится «____» _____ 2023г в _____часов на заседании диссертационного совета 21.1.039.01 (Д 208.016.01), созданного на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской федерации по адресу: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д.10, стр. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской федерации (101990, г. Москва, Петроверигский пер., д.10, стр. 3.) и на сайте www.gnicpm.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2022г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук **Бочкарева Елена Викторовна**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	–	артериальное давление
АЛТ	–	аланинаминотрансфераза
АСТ	–	аспартатаминотрансфераза
ДИ	–	доверительный интервал
ИМ	–	инфаркт миокарда
КФК	–	креатинфосфокиназа
МИ	–	мозговой инсульт
ОМС	–	обязательное медицинское страхование
ОХС	–	общий холестерин
ОШ	–	отношение шансов
ССЗ	–	сердечно-сосудистые заболевания
ХС	–	холестерин
ЛВП	–	липопротеины высокой плотности
ЛНП	–	липопротеины низкой плотности
ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава РФ	–	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения РФ
ФР	–	факторы риска
ССР	–	сердечно-сосудистый риск
CER	–	коэффициент стоимость-эффективность
DC	–	прямые затраты
PCSK9	–	пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9
SCORE	–	Systematic Coronary Risk Evaluation
SD	–	стандартное отклонение
SF-36	–	Health status survey–The Short Form-36 (опросник качества жизни)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИРА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования. ССЗ, ассоциированные с атеросклерозом, и их осложнения все еще являются основной причиной преждевременной смерти и ранней инвалидизации в большинстве стран мира. В 2017г от ССЗ во всем мире умерло 17,8 млн человек, что соответствует 330 млн лет потерянной жизни. Около 80% случаев смерти от ССЗ в мире происходит в странах с низким и средним уровнем дохода, где в результате продолжающегося «эпидемиологического перехода» возрастает бремя этой группы заболеваний, поэтому коррекция ФР ССЗ вносит наибольший вклад в снижение показателей смертности.

Одной из целей при ведении пациентов этой группы является коррекция гиперхолестеринемии, как одного из наиболее значимого модифицируемого ФР. 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 [Ершова А.И., 2014; Ахмеджанов Н.М., 2015; Марцевич С.Ю., 2018] даже на фоне регулярного применения статинов, либо у них существенно снижается приверженность к их применению [Шальнова С.А., 2018], а значит, снижается эффективность такого лечения и влияние на ССР – вероятность развития осложнений у пациентов не уменьшается, несмотря на их финансовые и нефинансовые затраты. Основными путями реализации цели гиполипидемической терапии являются достижение рекомендуемых целевых уровней ХС и адекватная приверженность к назначенному лечению статинами.

С течением времени неизбежно происходит переоценка целевых уровней липидов, меняется роль инструментов оценки ССР, однако 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 ССР, используемых для стратификации критериев, выявленных группах риска, целях лечения, параметрах липидного спектра, определяющих риск – указанные рекомендации разнятся и в стратегиях лечения, в частности, предлагаются титрационные и безтитрационные схемы назначения статинов.

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 ССР у пациентов и повышение эффективности их ведения в целом. При этом упрощение терапевтического подхода при безтитрационной схеме не должно сопровождаться снижением его безопасности для пациента.

В настоящий момент широко проводятся исследования комбинированной гиполипидемической терапии с использованием эзетимиба и ингибиторов PCSK9 у пациентов с гиперхолестеринемией с целью первичной и вторичной профилактики ССЗ и их осложнений [Niedzielski M, 2021; Lee S.A., 2021]. Также проводятся исследования экономической эффективности комбинированной гиполипидемической терапии у разных категорий пациентов [Such D.C., 2018; Yang H., 2020]. Однако, исследований, в которых проводилось сравнение двух схем лечения статинами – с титрованием доз для достижения целевых уровней ОХС и ХС ЛНП, и безтитрационной схемы с использованием фиксированных доз статинов в зависимости от вида профилактики (первичная или вторичная) в российской популяции ранее не проводилось. Вышеизложенное определяет актуальность исследования по изучению эффективности терапии статинами по безтитрационной схеме в условиях практического здравоохранения в РФ.

Цель исследования: Изучить возможные преимущества терапии статинами в фиксированных дозировках при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в амбулаторной практике.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительный анализ эффективности (по динамике ОХС и ХС ЛНП) применяемой в настоящее время схемы лечения статинами, предполагающей

титрацию дозы, и предлагаемой схемы с использованием фиксированных доз статинов без титрации в клинической практике.

2. Провести сравнительный анализ безопасности применяемой в настоящее время схемы лечения статинами, предполагающей титрацию дозы и предлагаемой схемы с использованием фиксированных доз статинов без титрации.

3. Провести сравнительную оценку качества жизни в группах пациентов с применением титрационной и безтитрационной схем терапии статинами.

4. Оценить приверженность пациентов к терапии статинами при использовании обеих схем терапии.

5. Сравнить материальные и временные затраты для обеих схем лечения статинами.

Научная новизна. Впервые в России проведено сравнение двух схем лечения статинами – с титрованием доз для достижения целевых уровней ОХС и ХС ЛНП и безтитрационной схемы с использованием фиксированных доз статинов в зависимости от вида профилактики ССЗ (первичная или вторичная).

Установлено, что терапия статинами в фиксированных дозах с целью первичной и вторичной профилактики ССЗ в амбулаторной практике более эффективна по сравнению с режимом титрации доз статинов по влиянию на уровень ОХС и ХС ЛНП и частоту достижения целевых уровней ОХС и ХС ЛНП при сопоставимой безопасности.

Показано, что использование в лечении препаратов из группы статинов в постоянных дозах для первичной и вторичной профилактики ССЗ в амбулаторной практике превосходит вариант терапии с осуществлением титрования дозировки по приверженности пациентов лечению.

Безтитрационное лечение статинами для первичной и вторичной профилактики ССЗ в амбулаторной практике не уступает режиму титрации доз статинов по экономической эффективности, особенно при наблюдении в условиях коммерческого здравоохранения.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Основываясь на полученных результатах об эффективности и безопасности безтитрационной схемы лечения с применением фиксированных доз статинов, необходимо дальнейшее проведение крупных рандомизированных исследований для рассмотрения

возможности применения данного режима терапии в клинической практике с целью более быстрого достижения целевых значений ХС ЛНП как в группе первичной, так и во вторичной профилактики ССЗ.

При выборе схемы терапии статинами в работе кардиолога следует учитывать превосходство гиполипидемического эффекта безтитрационной схемы лечения при сравнении с титрационным методом терапии при сопоставимой безопасности обоих режимов лечения.

Полученные данные об экономических преимуществах безтитрационного алгоритма лечения следует рассматривать как дополнительный положительный фактор при рекомендации к применению данной схемы липидснижающей терапии в реальной клинической практике.

Методология и методы исследования. Настоящая работа является открытым проспективным рандомизированныы исследованием с оценкой эффективности, безопасности двух схем медикаментозной коррекции дислипидемии, оценкой приверженности к терапии, качества жизни и экономических преимуществ. Для решения поставленных задач использовался комплекс аналитических, клинико-инструментальных и статистических методов. Основными методами являлись: клиническое обследование, лабораторная диагностика, применение опросника SF-36, оценка регулярности приема препаратов и нежелательных явлений, фармакоэкономический анализ «стоимость-эффективность».

Положения, выносимые на защиту:

1. В амбулаторной практике применение статинов в фиксированных дозировках превосходит режим титрации доз статинов по влиянию на уровень ХС ЛНП и частоту достижения целевых показателей ХС ЛНП.

2. Улучшение приверженности пациентов лечению отмечается на фоне применения постоянных дозировок статинов по сравнению со стратегией титрования доз статинов для первичной и вторичной профилактики ССЗ в амбулаторной практике.

3. Терапия статинами в фиксированных дозах для первичной и вторичной профилактики ССЗ в амбулаторной практике сопоставима с режимом титрации доз статинов по безопасности, влиянию на качество жизни и экономической эффективности.

Апробация диссертационной работы состоялась 16 декабря 2021г на заседании апробационной комиссии ФГБУ "НМИЦ ТПМ» Минздрава России (протокол №45/1). Основные положения диссертации были доложены на Международной научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (Москва, 2020).

Личный вклад автора заключался в отборе пациентов в исследование согласно критериям включения и исключения; организации и участии в проведении физикального осмотра пациентов, проведении лабораторных обследований, заполнении индивидуальных карт пациентов, вводе результатов обследований в электронную базу с последующей обработкой полученных данных и проведением статистического анализа; подготовке публикаций и докладов по теме диссертации.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 3 печатные работы, в том числе 2 статьи в журналах Перечня ВАК, входящих в международную базу цитирования Scopus, и 1 тезисы.

Внедрение. Результаты исследования используются в клинической практике врачей кардиологов и терапевтов консультативно–поликлинического отделения ФГБУ «Клиническая больница №1» Управления делами Президента РФ.

Объем и структура диссертационной работы. Диссертация представлена на 118 страницах компьютерной верстки и состоит из введения, четырёх глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего 19 российских и 119 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 14 таблицами и 14 рисунками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Протокол исследования и образцы первичной медицинской документации одобрены Независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава РФ. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Дизайн исследования. В открытое проспективное рандомизированное исследование в параллельных группах включались пациенты с гиперхолестеринемией, последовательно приходящие на прием в 2017-2019 гг. к терапевтам и кардиологам поликлиники Клинической больницы №1 Управления делами Президента РФ. Включались как пациенты, не получавшие

гиполипидемические препараты, так и пациенты, принимавшие статины, но не достигшие целевых уровней ХС ЛНП. В период отбора в исследование были обследованы 574 пациента с гиперхолестеринемией, из которых в основную фазу исследования включены 300 пациентов, отвечающих критериям включения/невключения. Пациенты были рандомизированы (генератор случайных чисел) в две группы по 150 пациентов.

Группа 1 (назначение статинов по титрационной схеме, применяемой на момент проведения исследования, в соответствии с существующими рекомендациями) включала 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). **Группа 2** (назначение статинов по безтитрационной схеме в фиксированных дозах) включала 50 пациентов, которым были назначены статины с целью первичной профилактики ССЗ (группа 2А) и 100 пациентов, которым статины были назначены с целью вторичной профилактики ССЗ (группа 2Б).

Всем пациентам рекомендовался прием аторвастатина или розувастатина (международное непатентованное наименование), которые они приобретали или получали бесплатно в рамках федеральной льготы по ОМС. **Критерии включения:** возраст 40-75 лет; показания для назначения статинов с целью первичной профилактики ССЗ в соответствии с российскими и европейскими рекомендациями по лечению дислипидемий (риск по шкале SCORE ≥5%); показания к назначению статинов с целью вторичной профилактики (осуществлялось пациентам, с наличием заболеваний, связанных с атеросклерозом); письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании. **Критерии невключения:** противопоказания к приему статинов, хроническая болезнь почек 4-5 стадий, обострение хронических заболеваний, коллагенозы, онкологические заболевания, повышение активности печеночных трансаминаз >2 верхних пределов нормы и/или повышение КФК >3 раз. Не включались пациенты, ранее принимавшие максимальные разрешенные дозы аторвастатина (80 мг/сут) или розувастатина (40 мг/сут).

Исходно участникам исследования проводилось клиническое обследование, биохимический анализ крови (липидный профиль, АЛТ, АСТ, КФК), оценка качества жизни (SF-36). В группе 1 пациентам проводилась титрация дозировки статинов

(аторвастатин 20 мг, затем 40 мг, затем 80 мг в день/розувастатин 10 мг, затем 20 мг, затем 40 мг в день). В безтитрационной группе пациентам сразу назначались максимальные дозировки статинов (розувастатин 40мг/аторвастатин 80 мг). На контрольных визитах проводился физикальный осмотр, оценка эффективности, переносимости и безопасности терапии, а также приверженности к приему статинов. Также проводилась оценка экономической эффективности затрат при двух схемах лечения статинами. Пациенты группы 1 имели визиты к врачу через 3, 6, 9 и 12 мес. от начала применения статинов, пациенты группы 2 – через 3 и 12 мес. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

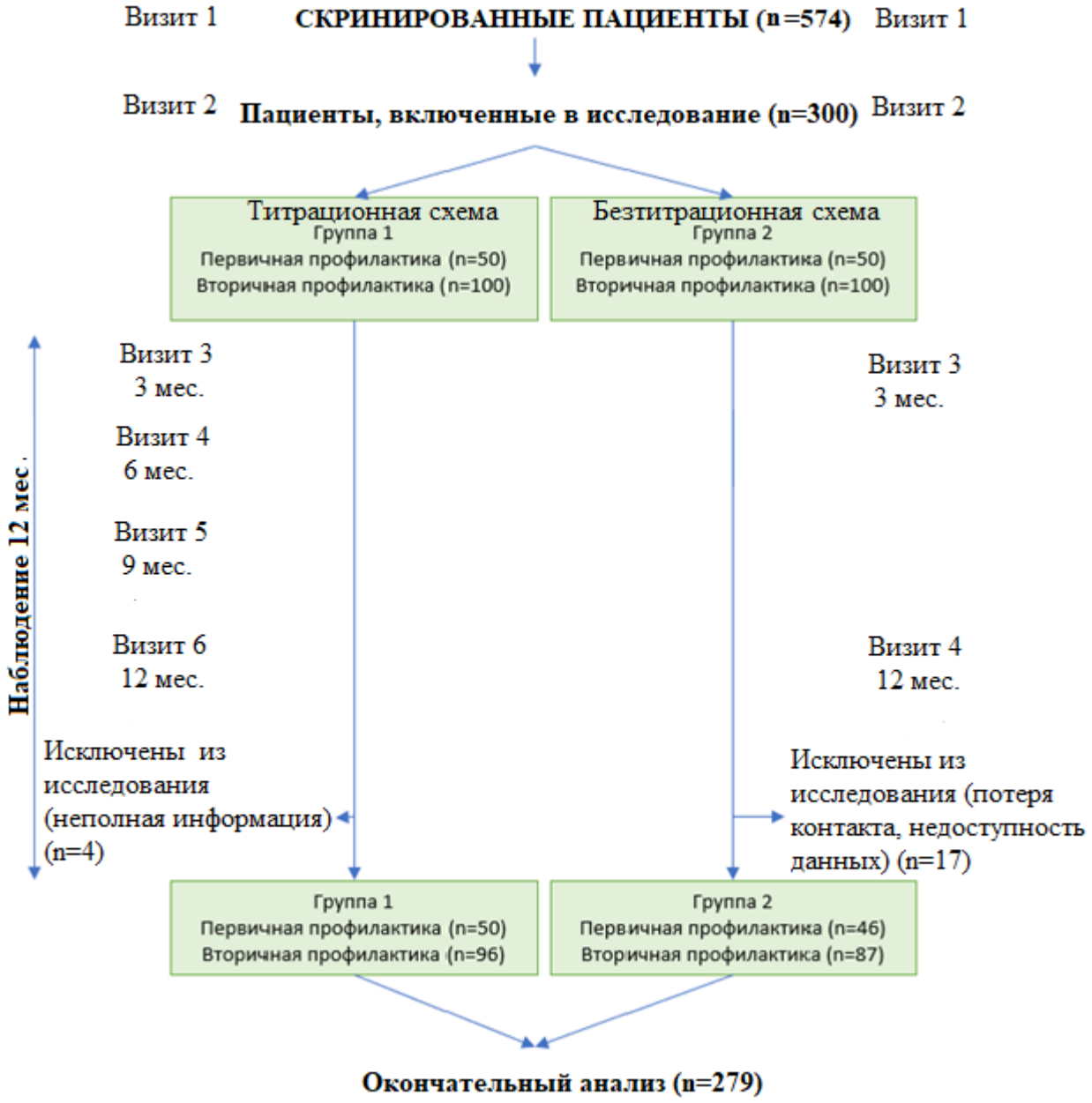


Рис. 1 Дизайн исследования.

Клиническое обследование включало осмотр, сбор анамнеза с учетом ФР, ассоциированных состояний, наследственного анамнеза и предшествующей терапии, измерение АД, подсчет частоты сердечных сокращений, вычисление индекса массы тела. Во время наблюдения проводилась оценка общего состояния пациента, переносимости терапии, регистрация нежелательных явлений**.**

Оценка качества жизни. С целью выделения ведущих тенденций в изменении нарушении качества жизни пациентов использовался опросник SF-36. Критериями КЖ по опроснику SF-36 являются: физическое функционирование (Physical Functiong), ролевое физическое функционирование (Role Physical), показатель боли (Bodily Pain), общее состояние здоровья (General Health), жизнеспособность (Vitality), социальное функционирование (Social Functioning), ролевое эмоциональное функционирование (Role Emotional), психологическое здоровье (Mental Health). Помимо оценок компонетов качества жизни проводился расчет суммарного балла по опроснику SF-36. При полном отсутствии ограничений или нарушений здоровья по каждому показателю максимальное значение составляло 100 баллов.

Лабораторные методы исследования. Количественное определение ОХС, триглицеридов, ХС ЛВП и ХС ЛНП проводили прямым энзиматическим колориметрическим методом на автоматическом анализаторе Cobas Integra 400 plus (Roche Diagnostics, Швейцария). На этом же анализаторе выполнялось определение активности АЛТ, АСТ, КФК при использовании наборов реактивов Roche Diagnostics.

Оценка эффективности и безопасности терапии. Проводился опрос пациентов по поводу приема статинов в обеих группах (регулярность приема, нежелательные явления). Критериями эффективности проводимой гиполипидемической терапии были: частота достижения целевого уровня ХС ЛНП при (<1,5 и <2,5 ммоль/л для очень высокого и высокого риска, соответственно) или его снижения ≥50% от исходного уровня, а также динамика уровня ХС ЛНП. В качестве возможного критерия эффективности отдельно рассмотрено снижение относительного риска развития комбинированной конечной точки (смерть, ИМ, МИ, реваскуляризация). Оценка безопасности проводилась клинически и лабораторными методами (биохимический анализ крови). Регистрировались случаи нежелательных явлений, требующих отмены или коррекции терапии.

Оценка приверженности гиполипидемической терапии. Пациенты вели дневник самонаблюдения, где отмечали случаи пропуска приема статинов. Неприверженными считались пациенты, имевшие ≥2 пропусков приема препарата в неделю.

Фармакоэкономическая оценка в работе проводилась путем анализа «стоимость-эффективность», который может широко использоваться как в практике стационаров, так и амбулаторно-поликлинических учреждениях, например, для сравнения эффективности лечения одних и тех же заболеваний разными препаратами. При этом учитывается стоимость приобретения препаратов, их приготовления для введения, стоимость терапии побочных эффектов, стоимость продолжения лечения в случае неэффективности первоначальной терапии, стоимость дополнительных койко-дней. Сравниваемые методы направлены на достижение однородных результатов. Определяется коэффициент «стоимость-эффективность». Анализ «стоимость-эффективность» предполагает сопоставление стоимости того или иного вмешательства в области здравоохранения и получаемой от него пользы, что в конечном итоге позволяет определить оправдано ли такое вмешательство.

В рамках данного исследования проводился расчет прямых затрат на фармакотерапию (с учетом титрования дозы), наблюдение и коррекцию возникающих осложнений в течение 12 мес. Для определения затрат на лекарственные препараты использовались цены на оригинальные препараты, опубликованные на сайте www.aptekamos.ru, по состоянию на сентябрь 2020 года. При расчете затрат на наблюдение пациентов (консультации, анализы крови) использовались данные из Тарифного соглашения на оплату медицинской помощи по г. Москве на 2020 г.

Фармакоэкономический анализ «стоимость-эффективность» проводился в конце 12-месячного периода наблюдения по формуле CER = DC/Ef, где CER (cost-effectiveness ratio) – это соотношение «стоимость/эффективность» (отражает рациональность затрат), DC – прямые затраты, Ef – эффективность применения вмешательства.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных осуществлялась на персональном компьютере с использованием статистического пакета SPSS 19.0 (IBM, США). При несоответствии выборок переменных нормальному распределению для выявления статистических различий в группах применялся непараметрический

критерий Манна-Уитни. При нормальном распределении t-критерий Стьюдента. Количественные параметры представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), а также в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона [Q25; Q75]. Качественные переменные описывались абсолютными (n) и относительными частотами (%). При сравнении данных двух визитов применялся критерий Уилкоксона, а также критерий χ2-квадрат Пирсона с определением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительных интервалов (ДИ). При анализе конечных точек использовался метод Каплана-Мейера. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходно в исследование было включено 300 пациентов (по 150 в каждой группе), соответствующих критериям включения/невключения. В окончательный анализ были включены данные 279 (93%) пациентов, данные 21 (7%) пациентов были исключены. Группы пациентов были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам (таблица 1).

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов изучаемых групп

Параметр	Группа 1 Титрационная схема (n=150)	Группа 2 Безтитрационная схема (n=150)	p
Мужчины, n (%)	96 (64,0)	95 (63,3)	>0,05
Возраст, лет, M±SD	58,5±6,3	59,1±6,0	>0,05
ИМТ, кг/м^2 M±SD	28,4±2,4	28,7±2,3	>0,05
Ишемическая болезнь сердца n (%):	82 (54,7)	85 (56,7)	>0,05
Стенокардия	44 (29,3)	37 (24,7)	>0,05
ИМ в анамнезе	30 (20,0)	31 (20,7)	>0,05
Чрескожное коронарное вмешательство/коронарное шунтирование	35 (23,3)	40 (26,7)	>0,05
Сахарный диабет, n (%)	40 (26,7)	46 (30,7)	>0,05
АГ, n (%)	92 (61,3)	94 (62,7)	>0,05
Хроническая болезнь почек (1-3 стадии), n (%)	5 (3,3)	6 (4,0)	>0,05
Ишемический МИ, n (%)	6 (4,0)	6 (4,0)	>0,05

Динамика липидных показателей

При оценке динамики уровней ОХС и ХС ЛНП (таблица 2) отмечено статистически значимое снижение обоих показателей в группе 2 (безтитрационная схема) уже через 3 мес. В группе 1 (титрационная схема лечения) статистически значимое снижение ХС ЛНП отмечено только через 12 мес. В группе 1 уровень ХС ЛНП через 3 мес. снизился на 25,5% от исходного значения, а через 12 мес. – на 37,2%. В группе 2 снижение уровня ХС ЛНП через 3 и 12 мес. составило соответственно 43,0% и 43,5%, т.е. достигнутое через 3 мес. снижение ХС ЛНП сохранялось на протяжении всего исследования.

Таблица 2

Динамика липидов за время исследования (M±SD)

Параметр	Титрационная схема Группа 1 (n=146)			Безтитрационная схема Группа 2 (n=133)		
	Исходно	3 мес.	12 мес.	Исходно	3 мес.	12 мес.
ОХС, ммоль/л	6,21±0,47	5,06±0,68	4,77±0,76*	6,44±0,88	4,58±0,80*	4,52±0,81*
ХС ЛНП, ммоль/л	4,36±0,90	3,25±0,96	2,74±1,09*	4,37±0,90	2,49±0,93*	2,47±0,92*

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

На рисунке 2 графически представлена динамика частоты достижения целевых уровней ХС ЛНП в изучаемых группах. Через 3 мес. отмечена более высокая частота достижения целевых уровней ХС ЛНП в группе 2 по сравнению с группой 1 - 64,0% и 24,7%, соответственно (p<0,05). Через 12 мес. эти показатели оказались сопоставимыми (p>0,05). Частота достижения целевых уровней ОХС в группе 2 через 3 и 12 мес. составила 67,3% и 72,9%, что оказалось выше аналогичных значений в группе 1 - 30,7% и 56,8%, соответственно (p<0,05 для обоих показателей).

При оценке динамики уровней ХС ЛНП (рисунок 3) в группе 2 уже через 3 мес. отмечено более выраженное по сравнению с группой 1 изменение этих показателей. Сопоставимые изменения в группе 1 отмечены только на визите через 12 мес.

При изучении динамики уровней ОХС и ХС ЛНП, а также частоты достижения целевых значений этих показателей в подгруппах первичной и вторичной профилактики отмечен схожий профиль эффекта (таблица 3).

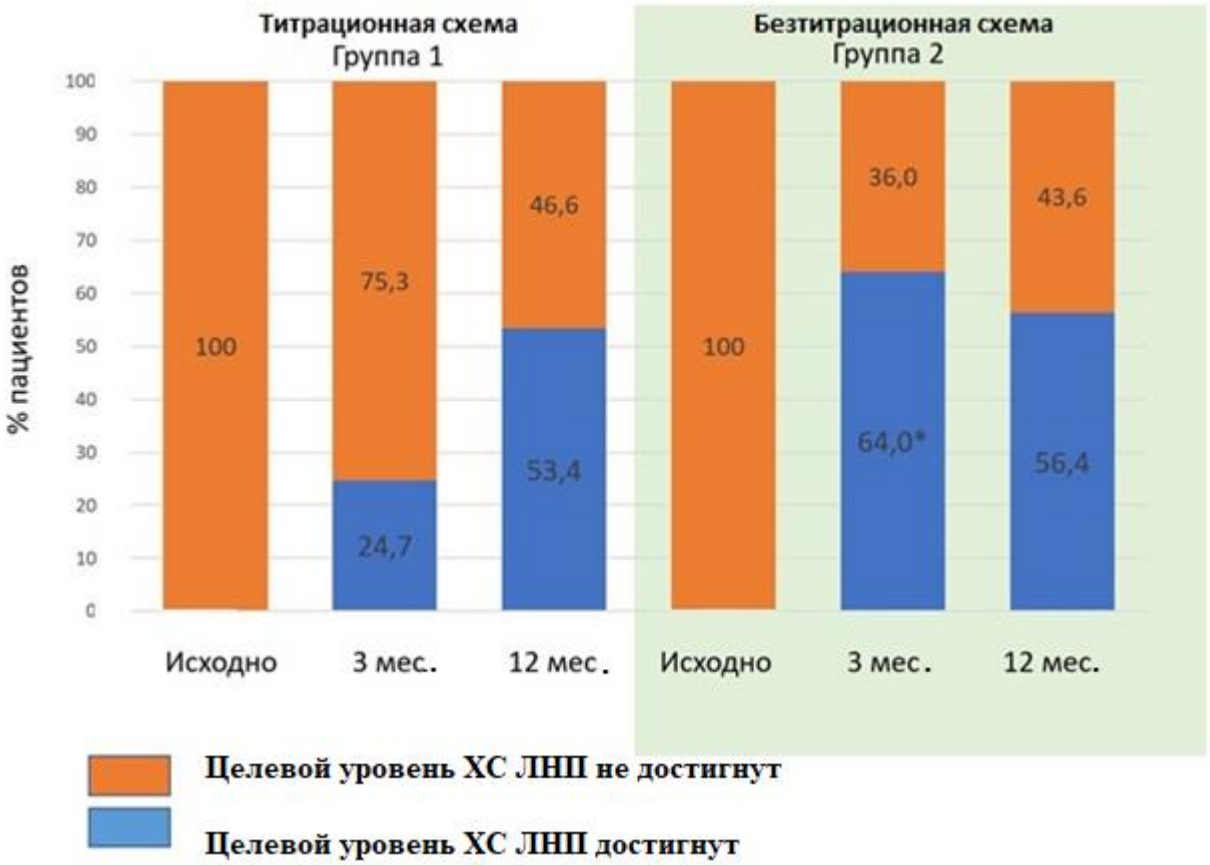
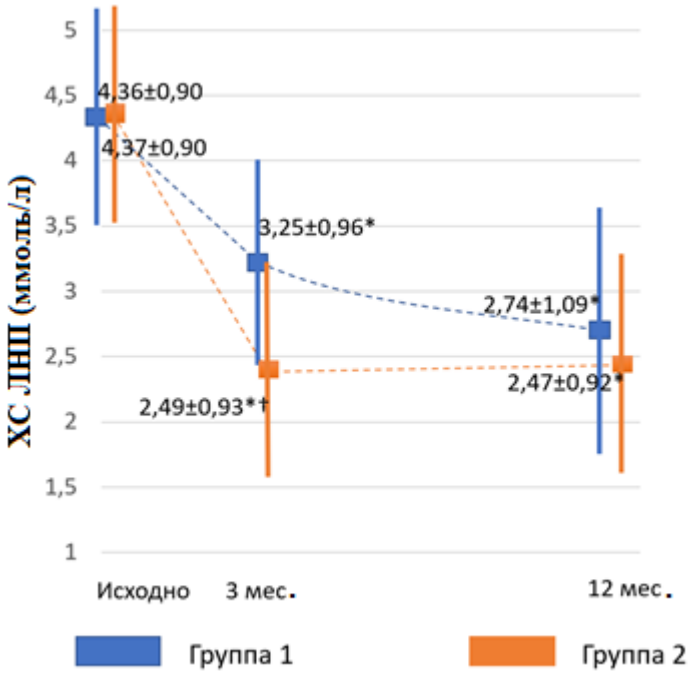


Рис. 2 Достижение целевых уровней ХС ЛНП при титрационной и безтитрационной терапии статинами.

Влияние разных схем терапии статинами на уровень липидов при первичной и вторичной профилактике ССЗ

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

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



* - p<0,05 по сравнению с исходным значением в той же группе, † - p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем в группе 1.

Рис. 3 Динамика уровня ХС ЛНП при титрационной (группа 1) и безтитрационной схеме терапии (группа 2).

Качество жизни при разных схемах терапии статинами. При изучении качества жизни по опроснику SF-36 в обеих исследуемых группах не выявлено статистически значимой динамики качества жизни, как по всем компонентам опросника SF-36 так и по динамике общей оценки по данному опроснику (рисунок 4). Группы больных с титрационной и безтитрационной схемой приема статинов не различались по показателям качества жизни как исходно, так и через 12 мес.

Влияние терапии статинами на конечные точки. В качестве критериев эффективности были рассмотрены различные показатели – как сурроганые критерии (динамика уровня ХС ЛНП, частота достижения целевого уровня ХС ЛНП), так и жесткие конечные точки (комбинация случаев смерти, нефатального ИМ, реваскуляризации).

Таблица 3

Динамика уровней липидов на фоне двух схем терапии статинами при первичной и вторичной профилактике ССЗ

Параметр	Титрационная схема			Безтитрационная схема		
	Группа 1А Первичная профилактика			Группа 2А Первичная профилактика		
	Исходно	3 мес.	12 мес.	Исходно	3 мес.	12 мес.
ОХС, ммоль/л, M±SD	6,32±0,5	5,04±0,6*	4,71±0,32*	6,02±0,6	4,62±0,29*	4,45±0,5*
ХС ЛНП, ммоль/л, M±SD	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 (0)	25 (50)	30 (60)	0 (0)	37 (80,4)†	44 (95,7) †
Достижение целевого ХС ЛНП, n (%)	0 (0)	20 (40)	25 (50)	0 (0)	32 (69,6)†	28 (60,9)†
	Группа 1Б Вторичная профилактика			Группа 2Б Вторичная профилактика		
	Исходно	3 мес.	12 мес.	Исходно	3 мес.	12 мес.
ОХС, ммоль/л, M±SD	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 ЛНП, ммоль/л, M±SD	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 (0)	14 (14,6)	51 (54,8)	0 (0)	53 (59,6)†	53 (59,6)
Достижение целевого ХС ЛНП, n (%)	0 (0)	14 (14,6)	51 (54,8)	0 (0)	53 (59,6)†	48 (54,5)

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

† p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем при другой схеме терапии статинами.

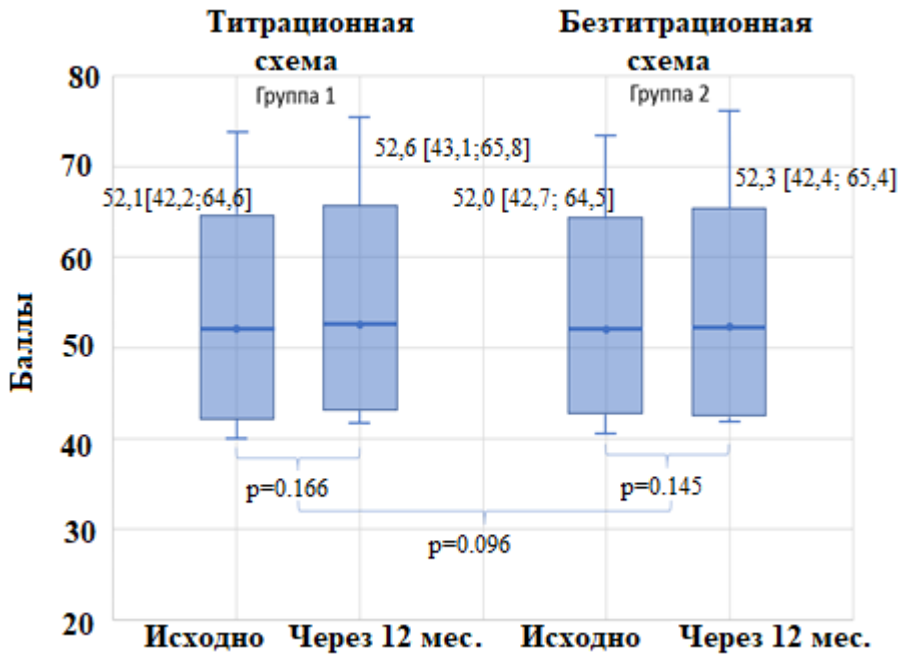


Рис. 4 Качество жизни при двух схемах терапии статинами (SF-36; общий балл).

В таблице 4 представлены данные по критериям эффективности и зарегистрированным конечным точкам в изучаемых группах.

При расчете отношения рисков для развития конечных точек в исследуемых группах (рисунок 5) вероятность возникновения изучаемых событий (достижение целевого уровня ХС ЛНП, смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный мозговой инсульт, реваскуляризация, конбинированная конечная точка) оказалась выше в группе со стандартным режимом терапии статинами – ОШ превышало 1. Однако при оценке ДИ видно, что статистически значимым это преимущество было только для комбинированной конечной точки (ОШ 2,53; 95% ДИ 1,02-6,27; p=0,044). Этот факт также находит подтверждение и на кривой выживаемости без событий (комбинированная конечная точка) в изучаемых группах (рисунок 6). В группе 2 отмечено статистически значимое (p<0,05) снижение частоты комбинированной конечной точки за время исследования.

Изучение приверженности и безопасности терапии

При изучении приверженности выяснилось, что 27 (18,8%) пациентов группы 1 (титрационная схема) имели периодические пропуски приемов препаратов (преимущественно за счет подгруппы первичной профилактики – 19 человек).

Таблица 4

Критерии эффективности и конечные точки при двух схемах терапии статинами через 12 мес. наблюдения

Параметр	Титрационная схема (Группа1,n=146)	Безтитрационнаяя схема (Группа 2, n=133)
ΔХС ЛНП [a], ммоль/л	1,61±0,47	1,84±0,44*
ΔХС ЛНП [a], %	37,1±7,2	42,7±5,3*
Достижение целевого уровня ХС ЛНП, n (%)	76(53,4)	76(56,4)
Смерть, n (%)	3(2,1)	1(0,8)
Нефатальный ИМ, n (%)	3(2,1)	1(0,8)
Нефатальный МИ, n (%)	1(0,7)	0(0)
Реваскуляризация, n (%)	11(7,5)	5(3,8)
Комбинированная конечная точка [b], n (%)	18(12,3)	7(5,3)*
Частота комбинированной конечной точки, n/1 пациент/год	0,12	0,05*

[a]относительно исходного значения;

[b]комбинация случаев смерти, нефатального ИМ, нефатального МИ, реваскуляризации.

*p<0,05 по сравнению с группой 1

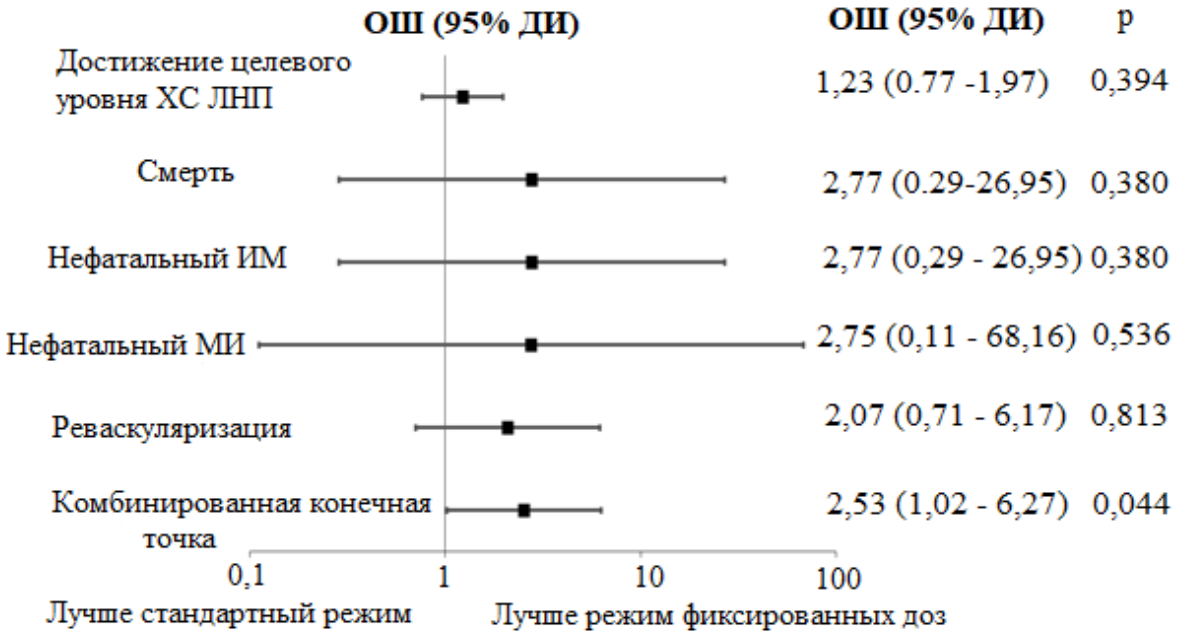


Рис. 5 Вероятность развития конечных точек при титрационной и безтитрационной схеме терапии статинами.

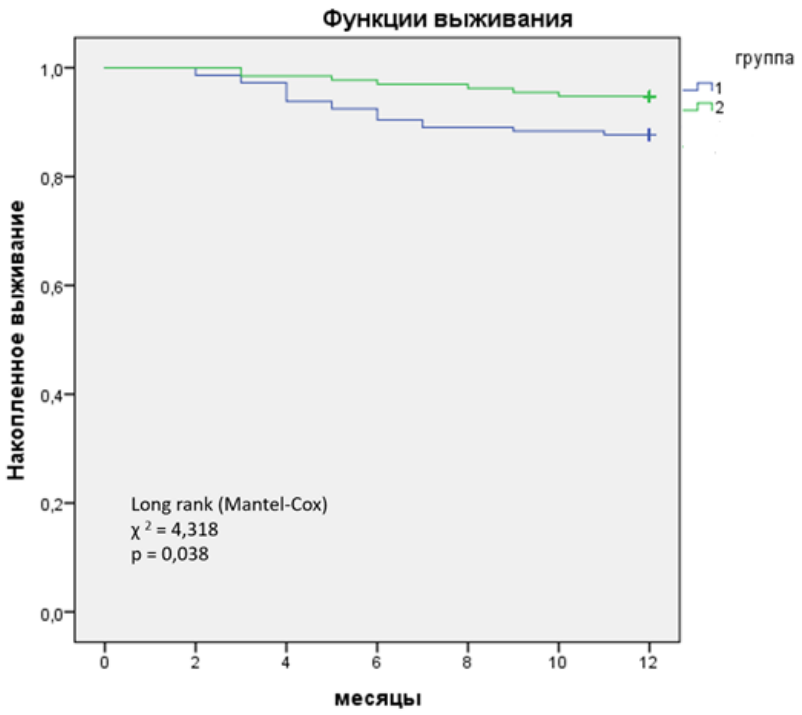


Рис 6. Кривые выживаемости Каплана-Мейера при титрационной (группа 1) и безтитрационной (группа 2) схемах терапии.

Во 2 группе (безтитрационная терапия) недостаточная приверженность лечению отмечена у 12 (9,0%) пациентов, 10 из которых были в подгруппе первичной профилактики. Приверженность лечению пациентов группы 2 была статистически значимо выше по сравнению с группой 1 – 91,0% и 81,2% соответственно (p=0,035).

Следует отметить достаточно низкую частоту потребности в дополнительных визитах и контроле анализов крови у пациентов обеих групп 2 (1,4%) случая в группе 1 и 1 (0,8%) в группе 2 (p=0,617). Дополнительный контроль был обусловлен появлением у пациентов непостоянных ощущений миалгии низкой интенсивности (по 1 случаю в группах 1 и 2) или легкой слабости в мышцах рук (1 случай в группе 1). Все указанные проявления оказались не стойкими (прошли в течение 2 нед.) не сопровождались изменением активности АСТ и АЛТ (не превышавших 2-3 норм) и КФК, поэтому отмены лечения не потребовалось.

Изучение фармакоэкономической эффективности двух режимов терапии статинами

Результаты расчета эффективности затрат при использовании суррогатных конечных точек (частота достижения целевого уровня ХС ЛНП и динамика уровня

ХС ЛНП) при наблюдении согласно тарифам ОМС по г. Москве представлены в таблице 5.

Таблица 5

Расчет эффективности затрат в изучаемых группах при использовании суррогатных конечных точек (тарифы ОМС по г. Москве)

Параметр	Титрационная схема (Группа 1)	Безтитрационная схема (Группа 2)
Затраты на фармакотерапию, руб./год*	1667393 (n=146)	2201607 (n=133)
Затраты на наблюдение, руб./год	293415 (n=146)	162074,9 (n=133)
Средние затраты на 1 пациента в год, руб.	13430,19	17772,04
CER1, руб./Δ1 ммоль/л ХС ЛНП	8341,73	9658,72
CER2, руб./Δ%	36719,25	41909,25

* - с учетом затрат на оригинальные препараты

Средние прямые затраты на терапию статинами и амбулаторное наблюдение на 1 пациента в год составили 13430,19 руб. в Группе 1 и 17772,04 руб. в Группе 2. Т.е., казалось бы, данный вид анализа свидетельствует о рациональности использования традиционной (титрационной) схемы назначения статинов. Однако такая зависимость наблюдалась только при наблюдении в рамках тарифной сетки ОМС (по г. Москве). При наблюдении пациента в условиях коммерческого учреждения (платные консультации и обследования), соотношение затрат на фармакотерапию и наблюдение меняется в сторону увеличения последних на 84,6% в группе 1 и на 84,8% в группе 2 (рисунок 7). Это меняет и экономическую эффективность проводимого лечения (таблица 6), т.е. более рентабельным становится применение режима фиксированных доз.

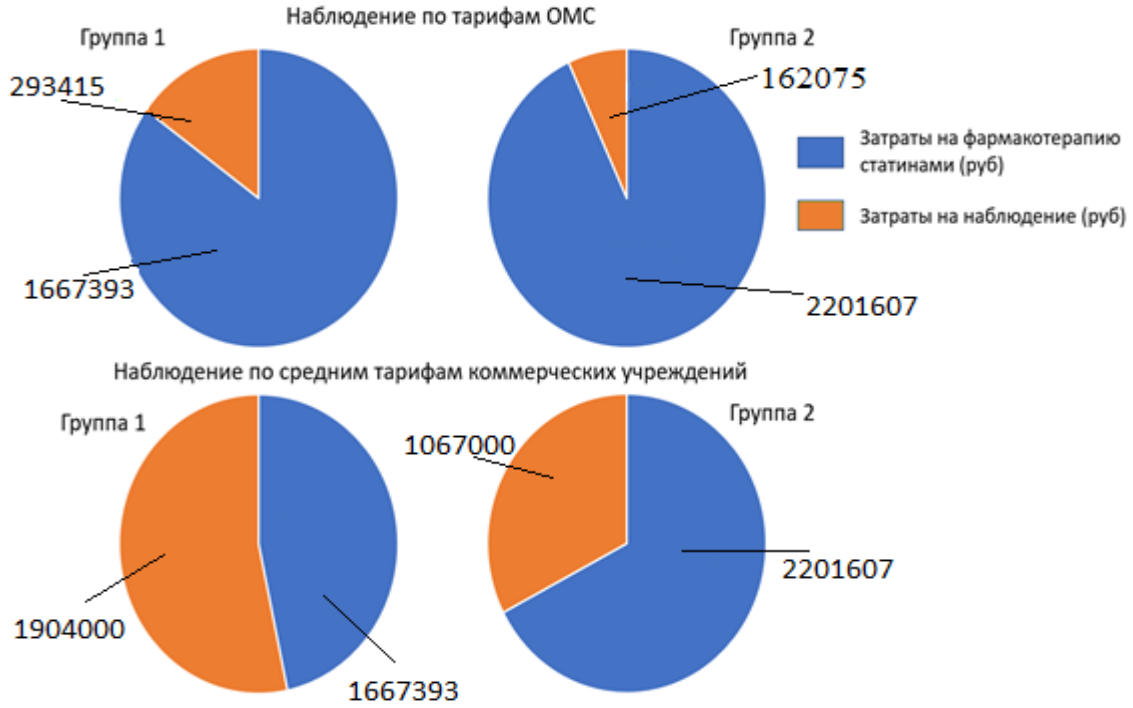


Рис. 7 Соотношение затрат (руб./год) на фармакотерапию и наблюдение за пациентом по тарифам ОМС и тарифам коммерческих лечебных учреждений при титрационной (группа 1) и безтитрационной (группа 2) схемах терапии статинами.

Таблица 6

Расчет эффективности затрат в изучаемых группах при использовании суррогатных конечных точек (тарифы коммерческих лечебных учреждений)

Параметр	Титрационная схема (группа 1)	Безтитрационная схема Группа (2)
Затраты на фармакотерапию, руб./год*	1667393 (n=146)	2201607 (n=133)
Затраты на наблюдение, руб./год	1904000 (n=146)	1067000 (n=133)
Средние затраты на 1 пациента в год, руб.	24461,6	24575,9
CER1, руб./Δ1 ммоль/л ХС ЛНП	15193,54	13356,52
CER2, руб./Δ%	66880,02	57954,02

* - с учетом затрат на оригинальные препараты

Т.о., терапия статинами в фиксированных дозах для первичной и вторичной профилактики ССЗ повышает приверженность пациентов к липидснижающей терапии. Это приводит к более эффективному по сравнению с традиционной схемой статинотерапии контролю уровня ОХС и ХС ЛНП и более раннему достижению целевых уровней липидных показателей. Важно, что выраженная

положительная динамика выявлена в группе первичной профилактики, что позволяет на более ранних этапах развития заболевания снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с нарушением липидного обмена. Частота комбинированой конечной точки достоверно ниже в группе безтитрационной схемы лечения в сравнении с группой титрационной схемы терапии статинами.

ВЫВОДЫ

1. Терапия статинами в фиксированных дозах для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в амбулаторной практике статистически значимо превосходит режим с титрацией доз статинов по влиянию на уровень общего холестерина ($p<0,05$) и холестерина липопротеинов низкой плотности ($p<0,05$), а также по частоте достижения целевых уровней общего холестерина ($p<0,05$) и холестерина липопротеинов низкой плотности ($p<0,05$).

2. Частота развития комбинированной конечной точки (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный мозгового инсульт, реваскуляризация, смерть) ниже на фоне терапии статинами в фиксированных дозах для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в амбулаторной практике по сравнению с режимом титрации доз статинов.

3. Режим липидснижающей терапии статинами в фиксированных дозах для первичной и вторичной профилактики в амбулаторной практике сопоставим со стратегией лечения с титрацией доз статинов по безопасности, при этом частота зарегистрированных нежелательных явлений при обоих режимах терапии статинами является крайне низкой.

4. Стратегия терапии статинами в фиксированных дозах для первичной и вторичной профилактики в амбулаторной практике не уступает режиму с титрацией доз статинов по влиянию на качество жизни.

5. Терапия статинами в фиксированных дозах для первичной и вторичной профилактики приводит к статистически значимому улучшению приверженности пациентов лечению по сравнению со стратегией титрации доз статинов в амбулаторной практике.

6. По экономической эффективности терапия статинами в фиксированных дозах для первичной и вторичной профилактики не уступает режиму титрации доз

статинов в амбулаторной практике, особенно при наблюдении в условиях коммерческого здравоохранения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется проведение крупных рандомизированных исследований с применением фиксированных доз статинов с целью более быстрого достижения целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности как в группе первичной, так и во вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений с учетом полученных данных о достаточной эффективности и безопасности безтитрационной схемы лечения.
2. Полученные результаты об экономических преимуществах безтитрационного алгоритма лечения следует рассматривать как дополнительный положительный фактор при рекомендации к применению изученной схемы липидснижающей терапии в реальной клинической практике.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, входящих в Перечень ВАК и международную базу цитирования Scopus:

1. 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.
2. **Давиташвили С.А.,** Небиеридзе Д.В., Ахмеджанов Н.М., Лишута А.С., Сафарян А.С. Оптимизация алгоритма терапии статинами в амбулаторной практике: приверженность и экономические преимущества. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(1):49-55. doi:10.20996/1819-6446-2020-11-10.

Тезисы:

3. **Давиташвили С.А.,** Лишута А.С., Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В. Изучение возможности оптимизации терапии статинами в амбулаторной практике. Материалы Международной научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России», 16-18 сентября 2020г, г. Москва. Профилактическая медицина. 2020;23(5): выпуск 2. С.42.