

Какие причины ограничивают назначение статинов в реальной клинической практике? (по результатам опроса врачей г. Краснодара и Краснодарского края)

В.В. Скибицкий, А.В. Фендрикова, Н. А. Спиропулос¹, Н.И. Олейник, Д.В. Сиротенко

Кубанский государственный медицинский университет, ¹Краснодарская городская клиническая больница скорой медицинской помощи. г. Краснодар, Россия

Barriers for statin prescription in real-world clinical practice (results of a survey among Krasnodar City and Krasnodar Region doctors)

V.V. Skibitsky, A.V. Fendrikova, N.A Spiropulos¹, N.I. Oleynik, D.V. Sirotenko

Kuban State Medical University, ¹Krasnodar City Clinical Hospital of Emergency Care. Krasnodar, Russia

Цель. Определить основные причины ограниченного использования статинов врачами в реальной клинической практике.

Материал и методы. Опрошены 568 врачей г.Краснодара и Краснодарского края с использованием анкеты, содержащей вопросы о возможных причинах редкого назначения статинов.

Результаты. ~ 50 % врачей опасаются применять статины в связи с их возможным гепатотоксическим действием, более трети — из-за возможности развития побочных эффектов. ~ 20 % врачей считают возможным достижение целевых уровней липидов при помощи диеты. Подавляющее большинство опрошенных (80 %) не назначают статины, считая их дорогостоящими препаратами.

Заключение. Необходимо активно проводить образовательные программы по липид-снижающей терапии среди клиницистов. Особое внимание следует обращать на безопасность применения статинов, их липид-снижающие и плеiotропные эффекты, а также достижение целевых уровней липидов в конкретной клинической ситуации.

Ключевые слова: статины, целевые уровни, липид-снижающий эффект, врачи, анкетирование.

Aim. To identify main barriers for statin prescription by doctors in real-world clinical practice.

Material and methods. In total, 568 doctors from Krasnodar City and Krasnodar Region were surveyed on possible reasons for inadequate statin prescription.

Results. About 50 % of the doctors were afraid of possible statin hepatotoxicity, and one third — of potential adverse effects. About 20 % believed that target lipid levels could be achieved by diet only. The vast majority (80 %) did not prescribe statins due to “high cost”.

Conclusion. Clinician-oriented educational programs on lipid-lowering therapy should be continued. The emphasis should be put on statin therapy safety, its lipid-lowering and pleiotropic effects, as well as on the importance of achieving target lipid levels in various clinical situations.

Key words: Statins, target levels, lipid-lowering effect, doctors, questionnaire survey.

Необходимость применения статинов в клинической практике с целью улучшения прогноза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) не вызывает сомнения. Статины хорошо изучены в рандомизированных, клинических исследованиях и широко применяются в клинической практике > 15 лет. Их эффективность доказана при различных клинических проявлениях атеротромбоза, сахарном диабете (СД), в качестве первичной профилактики кардиальных и цереброваскулярных катастроф. Именно это объясняет высокую частоту назначения статинов в европейских странах. В Великобритании 94,7 % пациентов, в Италии — 88,1 %, в Швеции — 86,6 % больных принимают статины [1].

Одновременно существует значительная дистанция между научными исследованиями и реальной практикой. В России из 58 млн. человек, нуждающихся в терапии статинами, лишь 5 % пациентов действительно их принимают [2]. Результаты эпидемиологического блока российского исследования ОСКАР (ЭпидемиОлогия и оСобенности терапии пациентов высокого риска в реАльной клинической пРактике) свидетельствуют, что в категории высокого риска получают статины 5,3 % больных [3]. Согласно недавно завершившемуся Московскому Исследованию по Статинам MSS (Moscow Statin Survey), среди пациентов очень высокого риска только 30,1 % получают статины [4]. Причины сложившейся ситуации многообразны и включают в себя как социальные, так и психологические аспекты. Однако одной из важных и не всегда учитываемых причин является так называемый “врачебный нон-комплаинс” — недостаточно четкое выполнение врачами современных рекомендаций по лечению пациентов с ССЗ, в т.ч., редкое назначение статинов.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось определить основные причины ограниченного использования статинов врачами в реальной клинической практике.

Материал и методы

Среди 568 терапевтов и кардиологов г. Краснодара (216 врачей) и Краснодарского края (352 врача) в течение 2006г проведено анкетирование с использованием разработанного опросника. Анкета предполагала ответ на вопрос: “На Ваш взгляд, что может ограничивать использование статинов в реальной клинической практике?”. Варианты ответов включали 10 возможных причин редкого назначения статинов пациентам, которые можно разделить на 4 блока: (1) причины, связанные с возможностью развития побочных эффектов и тяжелых осложнений; (2) причины, связанные с предположением о возможности достижения липид-снижающего эффекта и улучшения прогноза при использовании диеты и других классов препаратов как альтернативы статинам; (3) причины, связанные с недостаточным знанием врачей позитивных эффектов статинов; (4) финансовые затруднения (таблица 1).

Оценивались знания врачами целевых уровней липидов при использовании статинов в различных клинических ситуациях: при любых проявлениях ишемической болезни сердца (ИБС), при атеросклерозе аорты, периферическом атеросклерозе, в т.ч. мозговых и сонных артерий, при наличии СД 2 типа (СД-2).

Результаты исследования обработаны статистически с использованием пакета программ “Statistica 5.0”. Для оценки значимости частоты наблюдения изучаемого признака в группах применяли непараметрический критерий χ^2 (при $p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Анализ результатов анкетирования показал, что > треть врачей сомневается в безопасности статинов: 224 (39,4 %) опасаются развития побочных эффектов, 195 (34,3 %) не назначают статины из-за боязни развития рабдомиолиза, 260 (45,8 %) считают, что статины могут обладать гепатотоксическим действием и способствовать поражению печени, 60 (10,6 %) при назначении статинов не исключают возможности взаимодействия с другими лекарственными препаратами (рисунок 1).

Безусловно, назначение любого лекарственного препарата требует разумной осторожности и взвешенности. Однако хорошо известно, что статины являются одним из самых безопасных классов лекарственных препаратов, применяемых в кардиологии. Повышение печеночных ферментов аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы (АСТ, АЛТ) наблюдается в 0,5–2 % случаев. После отмены или снижения дозы статинов уровень трансаминаз, как правило, нормализуется. Крайне редко (0,1–0,5 % случаев) возможно развитие миопатии и миалгии, что требует отмены препарата [5]. Одним из наиболее опасных осложнений при использовании статинов является рабдомиолиз, однако частота его развития крайне мала и составляет ~ 0,1 % [6]. За всю историю применения статинов в мире зарегистрировано не более 100 смертельных случаев рабдомиолиза. У больных, принимающих статины, рабдомиолиз встречается крайне редко — 1 случай на 100 тыс. назначений [7]. Вместе с тем следует иметь в виду, что предрасполагающими к развитию рабдомиолиза факторами служат: тяжелая инфекция, выраженные метаболические, эндокринные, электролитные нарушения, тяжелые заболевания печени и почек, алкоголизм, пожилой возраст [8,9]. Развитие осложнений, как правило, ассоциировано с назначением высоких доз статинов.

Многие врачи убеждены в наличии у статинов гепатотоксического действия. Однако в настоящее время убедительные доказательства этому отсутствуют. Статины противопоказаны при активном заболевании печени, сопровождающемся выраженной гиперферментемией. Это противопоказание обоснованно, поскольку данных о безопасности статинов у этой категории больных нет [10].

Таблица 1

Основные причины ограниченного использования статинов в клинической практике (ответы врачей)

№ блока	Вопрос: “На Ваш взгляд, что может ограничивать использование статинов в реальной клинической практике?”	№	Варианты ответов	Количество ответивших врачей
1.	Причины, связанные с возможностью развития побочных эффектов и тяжелых осложнений при использовании статинов	1.	Опасность развития побочных эффектов	39,4 %
		2.	Опасность тяжелых осложнений (рабдомиолиз)	34,3 %
		3.	Опасность развития или прогрессирования заболеваний печени	45,8 %
		4.	Опасность неблагоприятных лекарственных взаимодействий	10,6 %
2.	Причины, связанные с предположением о возможности достижения липид-снижающего эффекта и улучшения прогноза при использовании диеты и других классов препаратов как альтернативы статинам	5.	Возможность добиться липид-снижающего эффекта с помощью диеты без использования статинов	19,4 %
		6.	Возможность добиться липид-снижающего эффекта при использовании антиоксидантов как альтернативы статинам	5,6 %
		7.	Возможность добиться хороших результатов при использовании β-АБ, ИАПФ, антиагрегантов без статинов	7 %
3.	Причины, связанные с недостаточным знанием врачей позитивных эффектов статинов	8.	Отсутствие убедительных доказательств эффективности статинов в улучшении прогноза	8 %
		9.	Недостаточно хорошее знание врачами положительных эффектов статинов	38 %
4.	Финансовые причины	10.	Высокая стоимость статинов	80 %

Нельзя не учитывать и тот факт, что статины могут взаимодействовать с другими лекарственными препаратами, в частности антибактериальными (макролидами), варфарином, нестероидными противовоспалительными средствами. В данной ситуации следует четко сознавать вероятность развития нежелательных явлений и необходимость тщательного контроля клинического состояния пациента, его лабораторных показателей.

Следовательно, тревога врачей в отношении безопасности статинов преувеличена и может быть объяснена недостаточной информированностью. В то же время знание возможных нежелательных явлений, развивающихся при назначении статинов, а также противопоказаний к их применению — залог безопасности лечения пациентов.

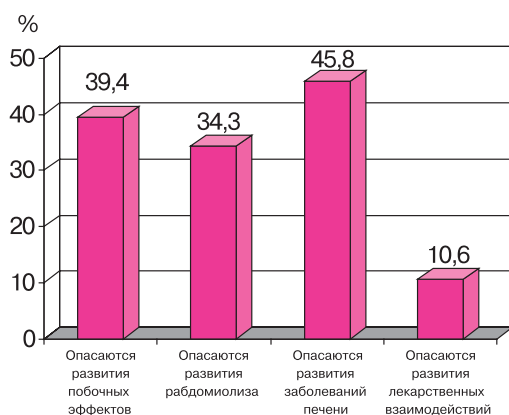


Рис. 1 Причины ограниченного назначения статинов, связанные с возможностью развития нежелательных явлений (мнение врачей).

При анализе блока ответов “Причины, связанные с предположением о возможности достижения липид-снижающего эффекта и улучшения прогноза с помощью диеты и других классов препаратов как альтернативы статинам” обращает на себя внимание хорошая осведомленность врачей о недостаточной эффективности диеты в качестве самостоятельной меры в отношении улучшения липидного профиля (ЛП), а также о неэффективности антиоксидантов для снижения содержания атерогенных липидов (рисунок 2). Надежду на достижение целевых уровней липидов при помощи диеты высказали 110 человек (19,4 %), считают возможным применение антиоксидантов лишь 32 (5,6 %) врача, 40 (7 %) опрошенных предполагают, что для улучшения прогноза у пациентов с ССЗ вполне доста-

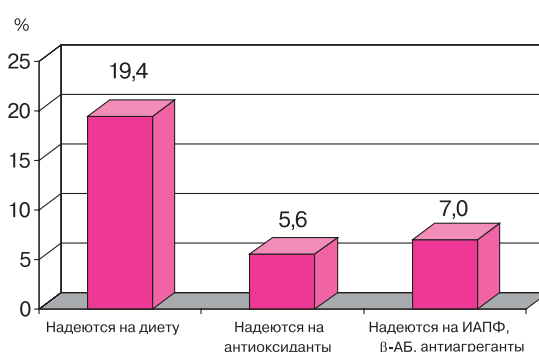


Рис. 2 Причины ограниченного назначения статинов, связанные с предположением о возможности достижения липид-снижающего эффекта и улучшения прогноза при использовании диеты и других классов препаратов как альтернативы статинам (мнение врачей).

Таблица 2

Количество врачей, знающих целевые значения липидов в различных клинических ситуациях

Заболевания	ОХС < 4,5 ммоль/л		ХС ЛНП < 2,5 ммоль/л		ХС ЛВП > 1 ммоль/л (у мужчин) – > 1,2 ммоль/л (у женщин)		ТГ ≤ 1,7 ммоль/л	
	Город	Край	Город	Край	Город	Край	Город	Край
Любые клинические проявления ИБС	60,2 % (n = 130)	36 %* (n = 127)	67,1 % (n = 145)	33 %* (n = 116)	22,2 % (n = 48)	21 % (n = 74)	42 % (n = 91)	31,3 % (n = 110)
Атеросклероз аорты/ Периферический атеросклероз	65,3 % (n = 141)	34 %* (n = 120)	67,6 % (n = 146)	27 %* (n = 95)	16,7 % (n = 36)	12 % (n = 42)	58,8 % (n = 127)	22 %* (n = 77)
СД-2	79,2 % (n = 171)	41 %* (n = 144)	76 % (n = 164)	28 %* (n = 99)	13,9 % (n = 30)	17 % (n = 60)	67,6 % (n = 146)	26 %* (n = 92)

Примечание: * - $p < 0,0001$ (достоверность различий между показателями города и края).

точно назначить β -адреноблокаторы (β -АБ), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антиагреганты.

Безусловно, соблюдение гиполипидемической диеты является одним из важных компонентов лечения пациентов, в т.ч. высокого риска. Однако сама по себе диета способствует снижению уровня общего холестерина (ОХС) лишь на 7 %-10 %-15 %, что, безусловно, недостаточно для достижения целевых уровней ЛП у подавляющего большинства больных. Применение антиоксидантов с целью предотвращения развития и прогрессирования атеросклероза и улучшения прогноза неэффективно, что подтверждается результатами крупных, рандомизированных исследований. В исследовании HPS (Heart Protective Statin) было доказано отсутствие позитивного влияния антиокислительных витаминов на прогноз у больных с ИБС или высоким риском ее развития [11]. Результаты исследования HATS (HDL-Atherosclerosis Treatment Study) показали неэффективность антиоксидантов у больных ИБС. Комбинация статина, ниацина и антиокислительных витаминов не только не оказывала благоприятного влияния на процесс стенозирования коронарных артерий, но и нивелировала позитивное действие статина и никотиновой кислоты на атеросклеротическую бляшку. Прогноз в группе пациентов, получавших симвастатин, ниацин и антиоксиданты был хуже, чем среди больных, принимавших статин и ниацин: частота возникновения смерти, инфаркта миокарда (ИМ), инсульта (МИ) или реваскуляризации миокарда составляла 14,3 % и 3,6 % соответственно [12].

Известно, что применение таких лекарственных средств, как ИАПФ, антиагреганты, β -АБ сопровождается снижением сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ИБС. Однако результаты ряда исследований показывают, что монотерапия ИАПФ или β -АБ позволяет уменьшить смертность при ИБС лишь на 20-25 %, добавление статина к ИАПФ способствует снижению смертности уже на 31 %. И только при использовании комбинации,

включающей статин, аспирин и β -АБ, смертность уменьшается на 83 %, что свидетельствует о существенном вкладе статинов в улучшение прогноза при ИБС [13].

46 (~ 8 %) врачей считают, что в настоящее время отсутствуют убедительные доказательства эффективности статинов в отношении улучшения прогноза у больных ССЗ. Такой небольшой процент опрошенных вполне объясним. В настоящее время необходимость применения статинов для целей первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО) не вызывает сомнения и подтверждена многочисленными, рандомизированными исследованиями. Длительный прием статинов позволяет уменьшить риск развития ИМ, нестабильной стенокардии (НС) и смертельных исходов ИБС в среднем на 25-40 %, ишемических инсультов (ИИ) – на 25-30 %. Это было продемонстрировано в таких крупных исследованиях, как 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), WOSCOPS (West Of Scotland Coronary Prevention Study), AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study), HPS, CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), CARE (Cholesterol And Recurrent Events), LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease), ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) и др. [14]. Нельзя не отметить и то, что статины – препараты первой линии для улучшения прогноза у пациентов с СД-2. В исследовании CARDS показано достоверное по сравнению с плацебо снижение частоты сердечно-сосудистых событий (смерть от ИБС, ИМ, НС, МИ, потребность в реваскуляризации) на фоне приема аторвастатина у больных СД независимо от исходного уровня липидов [15]. Одно из последних крупных исследований по изучению эффективности статинов – ASCOT-LLA, в котором подтверждена способность аторвастатина улучшать прогноз у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [16]. Доказана способность статинов предотвращать прогрессирование – исследование с аторвастатином REVERSAL (Reversing

Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) и даже вызывать регресс — исследование с розувастатином ASTEROID (A Study To evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-Derived coronary atheroma burden) атеросклеротической бляшки, что, по сути расширяет возможности терапии статинами.

Одновременно обращает на себя внимание, что 216 опрошенных (38 %) критично оценивают свои знания о позитивных эффектах статинов как “недостаточные” и определяют это как одну из причин нечастого назначения данного класса лекарственных препаратов. Вместе с тем, опубликованные “Российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена” 2004, стали важным шагом в информировании врачей о целях и эффективности гиполипидемической терапии. В последние годы большое внимание уделяется как липид-снижающим, так и плеiotропным эффектам статинов. Способность статинов не только снижать уровни атерогенных липидов, но и оказывать плеiotропное действие: противовоспалительное, антитромботическое, нормализующее функцию эндотелия и др., обеспечивает улучшение прогноза среди пациентов как с ИБС, так и с высоким риском ее развития. Требуется дальнейшая просветительская работа среди врачей, которая, несомненно, будет способствовать обеспечению их необходимой и современной информацией об эффективности статинов.

Подавляющее большинство 80 % (n=216) врачей считают, что редкое назначение статинов связано с высокой стоимостью этих препаратов и предполагаемой неспособностью пациента приобретать и применять их в течение длительного времени, по существу пожизненно. Однако результаты проведенного опроса 356 пациентов, находившихся на стационарном лечении в кардиологических отделениях, противоречат представлениям врачей: лишь 34,8 % (!) опрошенных больных считают невозможным для себя приобретать и длительно принимать необходимые препараты, в т.ч. статины, из-за их относительно высокой стоимости, 28 % пациентов готовы приобретать за “любую цену” современные эффективные препараты с доказанной способностью предупреждать и уменьшать риск развития ССО. Вероятно, такое, более чем 2-кратное расхождение между мнением врачей о “платежеспособности” своих пациентов и желанием больных эффективно лечиться служит одним из факторов недостаточно частого назначения статинов больным ССЗ.

Следует отметить, что соотношение вариантов ответов практически не отличалось среди врачей г. Краснодара и районов Краснодарского края.

Следующий этап исследования заключался в оценке знаний врачами целевых значений липидов

у различных категорий пациентов высокого риска. Независимо от клинической нозологии, знания целевых уровней ОХС, липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и триглицеридов (ТГ) значительно различались среди врачей города и края (таблица 2). Клиницисты города несколько лучше ориентированы в отношении целей проведения гиполипидемической терапии. Однако целевые значения липопротеидов высокой плотности (ЛВП) знают ~ 20 % врачей, как в городе, так и в крае. Возможно, недостаточные знания врачами целевых уровней липидов являются одним из факторов, приводящих, во-первых, к недооценке необходимости назначения статинов у пациентов высокого риска, а, во-вторых, к неоправданно длительному периоду применения низких доз статинов без дальнейшего их титрования. Это подтверждается результатами исследования MSS: 91 % больных получали стартовые низкие дозы статинов в течение длительного времени (преимущественно генерики симвастатина в дозе 10 мг/сут.). Этот факт объясняет малый процент достижения целевых уровней ЛНП у пациентов очень высокого риска — 29,8 % [3].

В то же время настоятельная необходимость снижения уровней липидов и достижения их целевых значений доказана. Как показали результаты мета-анализа 38 исследований (98 тыс. больных), чем ниже уровни ОХС и ЛНП, тем ниже смертность, как общая, так и от ССЗ [17]. Однако в реальной практике в России достигают целевых уровней липидов лишь 10-20 % больных [18]. В данной ситуации возможными причинами могут быть недостаточное знание или недооценка врачами основных задач липид-снижающей терапии, а также целевых значений липидов.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о необходимости активного продолжения ведущихся в настоящее время образовательных программ по липид-снижающей терапии среди клиницистов. При организации такой работы следует обращать внимание врачей на достаточно высокую безопасность применения статинов, которая убедительно доказана в крупных исследованиях и подтверждена клинической практикой; их липид-снижающие и плеiotропные эффекты, обеспечивающие уменьшение смертности и улучшение прогноза, в т.ч. у пациентов высокого риска. Необходим акцент на значимость достижения соответствующих целевых уровней липидов в зависимости от конкретной клинической ситуации. Важно фокусировать внимание клиницистов на преувеличение ими значимости для пациентов стоимости статинов. Следует отметить, что потребность в таких образовательных программах высока как в городах, так и особенно в районах и небольших территориальных образованиях.

Литература

1. Van Ganse E, Laforest L, Alemao E, et al. Lipid-modifying therapy and attainment of cholesterol goals in Europe: the Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy (REALITY) study. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(9): 1389–99.
2. Сусеков А.В. Розувастатин — новый ингибитор ГМГ-КоА редуктазы. Предварительные данные по эффективности и безопасности. *Сердце* 2004; 3(3): 137–45.
3. Шальнова С.А., Деев А.Д. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы ОСКАР. *Кардиоваск тер профил* 2006; 5(5): 58–63.
4. Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Деев А.Д. и др. Основные результаты Московского Исследования по Статинам (Moscow Statin Survey, MSS). *Сердце* 2006; 5(6): 324–8.
5. Garnett WR. Interaction with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Am J Health Syst Pharm* 1995; 52: 1639–44.
6. Kastrup EK. Drug Facts and Comparisons. St. Louis, Facts and Comparisons 2000, pp 536–42.
7. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004; 292: 2585–90.
8. Pierce RL, Wysowski DK, Gross TP. Myopathy and rhabdomyolysis associated with lovastatin-gemfibrozil combination therapy. *JAMA* 1990; 264: 71–5.
9. Schech S, Graham DJ, Staffa JA, et al. Risk factors for statin-associated rhabdomyolysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16(3): 352–8.
10. The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). NIH Publication 2002; VI-8.
11. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 highrisk patients: a randomized placebocontrolled trial. *Lancet* 2002; 360: 722.
12. Brown BG, Zhao X-Q, Chait A, et al. Simvastatin and Niacin, Antioxidant Vitamins, or the Combination for the Prevention of Coronary Disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1583–92.
13. Hippisley-Cox J, Coupland C. Effect of combinations of drugs on all cause mortality in patients with ischaemic heart disease: nested case-control analysis. *BMJ* 2005; 330: 1059–63.
14. Laupacis A, Mamdani M. Observational studies of treatment effectiveness: some caution. *Ann Intern Med* 2004; 140: 923–4.
15. Colhoun MH, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9435): 685–96.
16. Sever PS, Dahlof B, Pouter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–58.
17. Illingworth DR. Management of hypercholesterolemia. *Med Clin North Am* 2000; 84: 23–42.
18. Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Вторичная профилактика ишемической болезни сердца у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, на примере московской популяции. *Кардиоваск тер профил* 2005; 3(часть 1): 53–60.

Поступила 14/03–2007