

Приверженность терапии статинами

Н.Ш. Загидуллин, Ш.З. Загидуллин

Башкирский государственный медицинский университет. Уфа, Россия

Statin therapy compliance

N.Sh. Zagidullin, Sh.Z. Zagidullin

Bashkir State Medical University. Ufa, Russia

В последнее время показана высокая эффективность постоянного приема статинов не только при гиперлипидемиях, но и при различных формах ишемической болезни сердца, а также у лиц с высоким кардиоваскулярным риском. Низкая приверженность лечению значительно ограничивает эффективность данной группы препаратов. Знание факторов, обуславливающих низкую приверженность, позволяет предвидеть степень отношения больных к лечению, планировать тактику мониторингирования терапии и обучения пациентов. Выбор эффективного статина, такого как аторвастатин, способствует более быстрому достижению целевых уровней липидов, обеспечивая хорошую приверженность пациентов.

Ключевые слова: дислипидемия, лечение, приверженность, статины, аторвастатин.

Recently, high effectiveness of long-term statin therapy has been demonstrated not only for hyperlipidemias, but also for various forms of coronary heart disease and high cardiovascular risk. Low therapy compliance restricts statins' effectiveness substantially. Awareness of the factors determining low compliance facilitates prediction of patients' attitude towards treatment, as well as planning of therapy monitoring and patient education. Choosing an effective statin, e.g., atorvastatin, gives an opportunity to achieve target lipid levels faster and provides adequate treatment compliance.

Key words: Dislipidemia, treatment, compliance, atorvastatin.

Несколько крупных, рандомизированных, клинических исследований (РКИ) показали высокую эффективность статинотерапии чуть ли не при всех основных заболеваниях сердечно-сосудистой системы [1–3], включая лиц с высоким сердечно-сосудистым риском [4], наличием фибрилляции предсердий и желудочков [5]. Несмотря на растущее понимание со стороны врачей и части пациентов необходимости приема статинов при многих сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), уровень их назначения остается еще недостаточно высоким. С другой стороны, “правильное” назначение терапии ингибиторами 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) зачастую не дает ожидаемого эффекта в связи с низкой приверженностью лечению (комплаентностью) пациентов. В частности, в различных международных исследованиях высокий уровень комплаентности приему статинов, определенный как прием > 80 % назначенного препарата, при длительном наблюдении колебался от 6 % до 80 %. В исследовании [6] через 4,5 года оказался равным 12,8 %, даже при том, что в половине случаев с течением времени

препараты выписывались регулярно в виде рецептов заново [6].

Известно, что в Российской Федерации (РФ) менталитет населения в отношении дисциплины приема лекарственных препаратов значительно отличается от, например, жителей Европейских стран; это требует учета психосоциальных и экономических особенностей пациентов. Знание таких факторов может позволить прогнозировать комплаентность больных в отношении приема статинов и уделять повышенное внимание именно тем больным, которые отличаются плохой приверженностью лечению, чтобы в дальнейшем планировать разные стратегии лечения и мониторинга исходя из данных факторов.

Факторы, влияющие на комплаентность больных

В настоящее время, по данным нескольких крупных международных РКИ по изучению приверженности статинотерапии, выделяют следующие социально-психологические и гендерные факторы, способствующие и не способствующие приверженности пациентов лечению (таблица 1). По наблюдениям, большая часть данных факторов

Основные факторы, обуславливающие низкую и высокую приверженность лечению

Плохая приверженность	Хорошая приверженность
• женский пол, • возраст < 45 лет, • возраст > 75 лет, • низкий социо-экономический статус, • многократный прием в течение суток, • различные режимы назначения препаратов, • первичная профилактика, асимптоматичность заболевания, ощущение “хорошего” здоровья, • отсутствие знаний о заболевании, потребности в лечении и побочные эффекты, • некоторые сопутствующие заболевания, такие как деменция, депрессия, развитие ИМ после начала приема статинов.	• хороший комплаенс на прием препаратов в прошлом, • ощущение “плохого” здоровья, • хорошие отношения с врачом, понимание потребности в лечении, • определенные сопутствующие заболевания, такие как СД, АГ, острые нарушения мозгового кровообращения, ИБС.

интуитивно адекватно оцениваются врачами, которые соответственно корректируют тактику отношений с такими пациентами.

По данным других источников, неженатый статус, чувство депрессии или тоски, отсутствие страховки и небелый цвет кожи (США), фактор курения также сопутствуют плохой приверженности [7]. С другой стороны, на хорошую приверженность статинам в отдельных исследованиях указывали возраст > 65 лет, белый цвет кожи, семейный статус, ожирение, недавнее назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и др. [8]. Было также показано, что достаточная информация при первичном назначении статина, начало приема в стационаре, регулировка дозировок во время мониторинга и минимальное количество назначенных препаратов увеличивают комплаентность пациентов [9].

Для населения РФ, безусловно, одним из самых важных факторов комплаентности является цена препарата, негативность которого, зачастую, переоценивается врачами.

У пациентов, впервые начинающих лечение, приверженность всегда хуже, чем у тех, кто его уже продолжает. Смена ингибитора ГМГ-КоА-редукта-

зы в процессе лечения также негативно сказывается на комплаентности. Например, в одном из РКИ с участием 38866 больных, пациенты, которым меняли статины в процессе лечения, оказались менее приверженными на 18,9 %, чем при лечении постоянным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы [10].

Снижение комплаентности статинотерапии ведет к увеличению сердечно-сосудистых событий

В нескольких РКИ показано, что снижение приверженности лечению ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы достоверно ухудшает показатели смертности, частоты распространения конечных точек, вплоть до уровня плацебо. В частности, в исследование [11,12] был включен 1221 пациент в возрасте 30–70 лет, начавшие лечение статинами в течение 1 года после кардиоваскулярных событий: ИМ, нестабильная стенокардия (НС), инсульт (МИ), чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА), аортокоронарное шунтирование (АКШ). При этом пациенты, принимающие > 80 % назначенных таблеток ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, рассматривались как обладающие высокой приверженностью лечению, < 60 % — низкой, а в диапазоне 60–80 % — вообще не учитывались при статистической обработке. Первичная конечная точка включала в себя ИМ, НС, ЧТКА, АКШ и смертельные исходы. Несмотря на то, что первичная конечная точка в группах через 5 лет достоверно не различалась, у пациентов в группе с высокой приверженностью лечению риск развития ИМ оказался почти наполовину меньше, чем в другой группе (отношение рисков 0,45; $p < 0,047$). У пациентов в возрасте < 65 лет данное соотношение оказалось еще более значимым (отношение рисков 0,14; $p < 0,06$), и в такой популяции уже не только число ИМ, но и количество приступов НС также достигло достоверной разницы (отношение рисков 0,37; $p < 0,06$). Исследование также показало, что число пациентов, приверженных лечению, через 1 год снизилось на 60,3 % и через 5 лет на 48,8 %, причем основное падение комплаентности пришлось на период первых двух лет с 100 % до 53,7 % (рисунок 1).

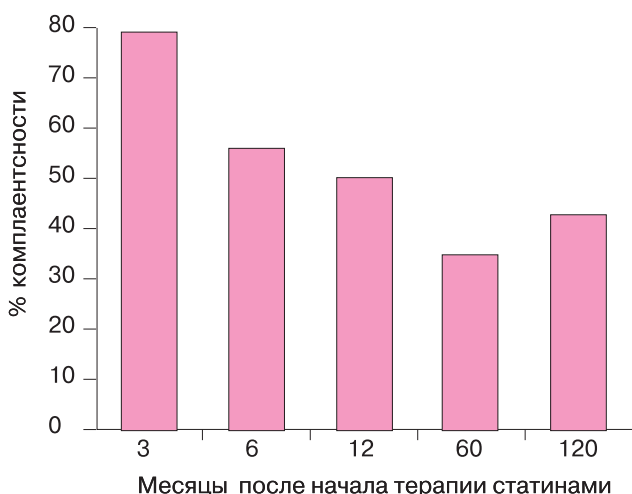


Рис. 1 Приверженность лечению с течением времени; модиф. [13].

Таблица 2

Меры по улучшению приверженности статинотерапии

Ориентированные в отношении пациента	Простые режимы назначения препаратов Обучение основам заболевания, необходимости постоянного приема препаратов Поддержка семьи, друзей
Ориентированные в отношении врача	Хорошая коммуникация и постоянный контакт Напоминания Поддержка комплаентности
Системные	Специально обученный младший медицинский персонал Липидные школы

В другом исследовании на 5990 пациентах, перенесших ИМ, только 7,1 % пациентов принимали статины в течение 5 лет. При этом больные, регулярно принимающие статины (прием не менее 80 % таблеток), показали меньший риск развития ИМ в сравнении с низкокомплаентными пациентами ($p < 0,05$). Более того, у лиц с невысокой приверженностью не удалось достичь значительного снижения первичной конечной точки — смертности от ИМ [14].

Хорошим предиктором приверженности лечению является баланс между заботой о своем здоровье и опасениями побочных эффектов препарата. Это ощущение относительной пользы и рисков лечения объясняет, почему комплаентность долгосрочной терапии при бессимптомных заболеваниях и состояниях, таких как дислипидемия (ДЛП), может быть низкой. При отсутствии клинических признаков ДЛП пациенты могут не ощущать эффективность терапии, проявляя при этом и меньшую приверженность лечению. С другой стороны, пациенты с симптомами ишемической болезни сердца (ИБС), например, после недавнего острого коронарного синдрома (ОКС) имеют большую приверженность лечению статинами, чем пациенты при первичной профилактике, возможно, из-за больших опасений за свое здоровье, испытывая готовность к терапии. Больные с дополнительными факторами риска ИБС и высоким кардиоваскулярным риском, например, вследствие наличия сахарного диабета (СД) или артериальной гипертензии (АГ), демонстрируют более высокие уровни комплаентности в отношении липидоснижающей терапии, возможно, из-за того, что они больше опасаются увеличения риска осложнений ИБС. При достижении целевого уровня липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и общего холестерина (ОХС) недостаточно информированные пациенты могут решить, что они уже “вылечились”, и прекратить лечение. В таких случаях, на решение больного продолжать прием статинов, помимо агитации врачей, будут, безусловно, влиять такие факторы, как мнение родственников и знакомых, пропаганда здорового образа жизни или, наоборот, прекращение приема — описание “вреда” лекарственной терапии средствами масс-медиа (интернет, телевидение, радио).

Как улучшить комплаентность

Как показывают различные РКИ, в достижении высоких уровней комплаентности, по крайней мере, в Западной Европе и США, нет ничего невозможного. В частности, в исследовании Heart Protection Study 82 % пациентов, принимающих симвастатин в дозе 40 мг/сут., были привержены лечению через 5 лет (до 80 %). В исследованиях WOSCOPS (West Of Scotland Coronary Prevention Study) [15] и 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) [1] комплаентность больных приемом ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы была 93 % и 99 % соот-

ветственно. Данные из Восточной Европы, как и ожидалось, оказались менее оптимистичными. Например, в небольшом украинском исследовании после ОКС приверженность больных липидоснижающей терапией при выписке из стационара составила 72,5 %, а уже через 6 месяцев снизилась до 42,5 % [16].

В настоящее время существует достаточное количество способов повышения комплаентности препаратом, такие как липидные школы, которые успешно существуют во многих городах РФ. В целом, все меры можно представить в таблице 2 и на рисунке 2.

Обучение пациентов

В связи с тем, что ощущение достижения целевого уровня липидов и рисков приема препаратов может изменить “баланс” приверженности лечению, то постоянное обучение и поддержка специалистов необходимы. Несмотря на наличие популярной информации о лечении ССЗ, намного более эффективным является образование, проводимое профессиональными медицинскими работниками (врачами и средним медицинским персоналом). Обсуждение вопросов о последствиях ДЛП, причинах развития атеросклероза и необходимости контроля липидов крови улучшают понимание потреб-

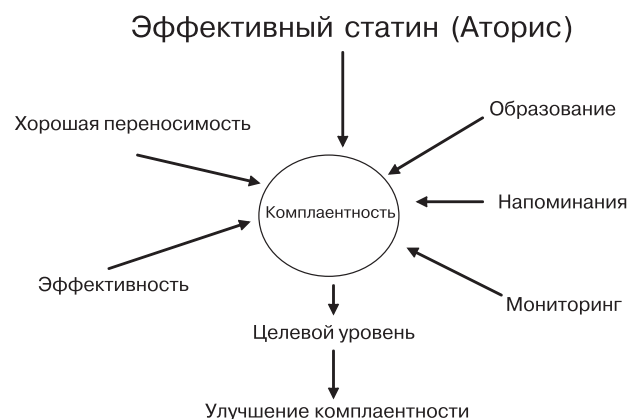


Рис. 2 Многофакторный подход к улучшению комплаентности у больных, принимающих статины для достижения целевых уровней; модиф. [17].

ности в лечении и приверженности ему. Например, в одном из исследований, медицинские кураторы, осуществляющие контроль эффективности лечения по почте, смогли повысить комплаентность приему статинов с 61,8 % до 81,1 % [18]. В обучении необходимо использовать как можно меньше медицинских или технических терминов, особое внимание следует обратить на необходимость длительного приема препаратов, даже, несмотря на то, что целевой уровень липидов крови будет достигнут. Так как пациенты почти сразу забывают половину рекомендаций специалиста, то необходимо поддерживать информационную нагрузку письменными инструкциями. Материалы в виде видеофильмов или буклетов также способны обеспечить необходимый уровень отношения больного к приему назначенных препаратов.

Мониторинг и контроль лечения

В клинической практике сложно оценить отсутствие приверженности пациентов и поэтому необходим регулярный мониторинг приема статинов. Созданы даже специальные автоматические дозаторы, которые могут подсчитать комплаентность больных по количеству принимаемых таблеток [19]. Одно только знание больным факта мониторингирования процесса лечения врачом или средним медицинским персоналом уже увеличивает его приверженность лечению. В процессе мониторинга можно использовать как регулярные визиты пациентов, так и телефонные звонки, письменные, электронные напоминания и другие формы. Например, еженедельный телефонный контакт в течение 12 месяцев увеличил приверженность лечению больных на 2 года [20]. Удовлетворенность пациентов взаимоотношениями пациент-врач и консультациями способна также повлиять на комплаентность. В связи с тем, что со временем приверженность лечению снижается, усиление образовательных посылов важно для мотивации пациентов к приему препаратов в процессе терапии.

Выбор корректной терапии

Пациенты, у которых не удастся достичь целевых уровней при проведении липидоснижающей те-

рапии, могут легко разочароваться, а потом и вовсе отказаться от лечения. Сложный режим дозирования также может снизить комплаентность. Поэтому, назначая хорошо переносимый, эффективный препарат, легче достигнуть приверженности лечению. Максимальной комплаентности можно добиться теми лекарственными средствами, которые позиционируют как препараты первой линии в снижении уровня ЛНП. В настоящее время используемые статины значительно различают по своей способности к снижению уровней липидов крови. В прямых, сравнительных исследованиях было отмечено снижение ЛНП на 17–23 % для флувастатина (20–40 мг/сут.); 29–48 % — ловастатина (20–80 мг/сут.); 28–48 % — симвастатина (10–80 мг/сут.); 20–30 % — правастатина (10–40 мг/сут.); 46–55 % для розувастатина (10–40 мг/сут.). Одним из самых эффективных и широко применяемых статинов в настоящее время является аторвастатин (Аторис, КРКА, Словения), который снижает уровень ЛНП на 37–51 % в дозировке 10–80 мг/сут. [21] и является оптимальным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы по соотношению цена/качество.

Заключение

Таким образом, низкая комплаентность значительно снижает эффективность терапии статинами, вплоть до уровня плацебо. Существуют некоторые социально-экономические и гендерные факторы, способствующие (некоторые сопутствующие заболевания, хорошие взаимоотношения с врачом и др.) и не способствующие (женский пол, возраст < 45 и > 75 лет и др.) комплаентности пациентов в отношении статинов. Знание этих предпосылок полезно в плане оказания повышенного внимания “некомплаентным” больным, планирования мер по улучшению приверженности: мониторинг лечения, обучение пациентов, регулярные напоминания. Для получения лучшей приверженности лечению необходимо назначение высокоэффективных статинов, с помощью которых можно легко достичь установленных целей, например, такого как аторвастатин.

Литература

1. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1349–57.
2. The CARE Study Group (1996). The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Eng J Med* 1996; 335: 1001–9.
3. The LIPID Study Group. Long term effectiveness and safety of pravastatin in 9014 patients with coronary heart disease and average cholesterol concentrations: the LIPID trial follow-up. *Lancet* 2002; 359: 1379–87.
4. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615–22.
5. Tamargo J, Caballero R, Gomez R, et al. Lipid-lowering therapy with statins, a new approach to antiarrhythmic therapy. *Pharmacology and Therapeutics* 2007; 114: 107–26.
6. Abraha I, Montedori A, Stracci F, et al. Statin compliance in the Umbrian population. *Eur J Pharmacol* 2003; 59: 659–61.
7. Mann DM, Allegrante JP, Natarajan S, et al. Predictors of Adherence to Statins for Primary Prevention. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21: 311–6.
8. Kaplan RC, Bhalodkar NC, Brown EJ, et al. Race, ethnicity, and sociocultural characteristics predict noncompliance with lipid-lowering medications. *Prev Med* 2004; 39(6): 1249–55.
9. Yilmaz MB, Biyikoglu SF, Guray Y, et al. Level of Awareness of

- on-Treatment Patients About Prescribed Statins. Am J Manag Care 2005; 11: 670–4.
10. Thiebaud P, Patel BV, Pharm D, et al. The effect of Switching on Compliance and Persistence: The Case of of Statin Treatment. Am J Manag Care 2005; 11: 670–4.
 11. Blackburn DF, Pharm D, Dobson R, et al. Cardiovascular Morbidity Associated with Nonadherence to Statin Therapy. Pharmacotherapy 2005; 25(8): 1035–43.
 12. Blackburn DF, Dobson RT, Blackburn JL, et al. Adherence to statins, beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors following a first cardiovascular event: a retrospective cohort study. Can J Cardiol 2005; 21(6): 485–8.
 13. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, et al. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. JAMA 2002; 288: 455–61.
 14. Wei L, Wang J, Thompson P, et al. Adherence to statin treatment and readmission of patients after myocardial infarction: a six year follow up study. Heart 2002; 88: 229–33.
 15. Gotto AM, Grundy SM. Lowering LDL Cholesterol. Circulation 1999; 99: e4.
 16. Водяницкая Н.А., Абдуева Ф.М., Гудилин Т.Е., Дановская Е.В. Полугодовая приверженность к лечению больных, перенесших острый коронарный синдром без элевации сегмента ST. http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/2007/2/vodyanitskaya.htm
 17. Riesen WF, Darioli R, Noll G. Lipid-lowering therapy strategies for improving compliance. Curr Med Res Opin 2004; 20(2): 165–79.
 18. Marquez CE, Martinez C, et al. Therapeutic compliance in dyslipidemias. A trial of the efficacy of health education. Aten Primaria 1998; 22: 79–84.
 19. Schwed A, Fallab CI, Burnier M, et al. Electronic monitoring of compliance to lipidlowering therapy to clinical practice. J Clin Pharmacol 1999; 39: 402–9.
 20. Faulkner MA, Wadibia EC, Lucas BD, Hilleman DE. Impact of pharmacy counseling on compliance and effectiveness of combination lipid-lowering therapy in patients undergoing coronary artery revascularization: a randomized, controlled trial. Pharmacotherapy 2000; 20: 410–6.
 21. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. for STELLAR study Group. Comparison of efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). Am J Cardiol 2003; 92: 152–60.

Поступила 16/01–2008