Корнева В. А., Кузнецова Т. Ю., Тихова Г. П.

ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕТЕРОЗИГОТНОЙ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, гиполипидемическая терапия, приверженность к терапии статинами.

Ссылка для цитирования: Корнева В. А., Кузнецова Т. Ю., Тихова Г. П. Гиполипидемическая терапия у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. Кардиология. 2019;59(3):27–35.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Анализ приверженности пациентов с семейной гиперхолестеринемией (СГХС) к терапии статинами и установление факторов, влияющих на нее; оценка степени достижения целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) у пациентов с СГХС на фоне принимаемых дозировок статинов. **Материалы и методы.** В исследование были включены 203 пациента с СГХС старше 18 лет (82 мужчины), средний возраст составлял $50,0 \pm 1,1$ года, определенная СГХС у 96 человек. Для оценки приверженности пациентов к терапии использовали опросник Мориски–Грина. **Результаты.** Привержены к гиполипидемической терапии были 57% пациентов с определенной СГХС, частично привержены – 16%, не привержены – 27%. Достижение целевых уровней ХС ЛНП составило 22,6% для определенной СГХС и 12,5% для возможной СГХС. Курение и пол не проявили себя как факторы, ассоциированные с приверженностью к терапии статинами при СГХС. Факторы, ассоциированные с повышением приверженности: возраст ($p=0,000003$), артериальная гипертензия (отношение шансов – ОШ 1,90 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,02 до 3,55; $p=0,044$), ишемическая болезнь сердца – ИБС (ОШ 2,99 при 95% ДИ от 1,50 до 5,97; $p=0,002$), инфаркт миокарда – ИМ в анамнезе (ОШ 5,26 при 95% ДИ от 2,03 до 13,60; $p=0,0006$), реваскуляризация миокарда в анамнезе (ОШ 20,3 при 95% ДИ от 2,64 до 156,11; $p=0,004$) и достижение пациентом целевых уровней липидов (ОШ 19,93 при 95% ДИ от 7,03 до 56,50; $p<0,0001$). Основной причиной отказа от назначения терапии статинами при СГХС была боязнь побочных эффектов – 87%. Основными причинами прекращения уже начатой терапии были миалгии (12%), повышение уровня трансаминаз (35%), кожные высыпания (12%), высокая стоимость препаратов (6%). Самостоятельное решение завершить терапию приняли 29% пациентов. **Выводы.** Привержены к терапии статинами 57% пациентов с определенной СГХС. Факторы, ассоциированные с повышением приверженности: возраст, АГ, наличие ИБС, ИМ, реваскуляризации миокарда в анамнезе, достижение пациентом целевых уровней показателей липидного состава крови. Достижение целевых уровней ХС ЛНП составило 22,6% при определенной СГХС и 12,5% – при возможной СГХС.

Korneva V. A., Kuznetsova T. Yu., Tihova G. P.

Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

LIPID LOWERING THERAPY WITH STATINS IN PATIENTS WITH HETEROZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

Keywords: familial hypercholesterolemia; hypolipidemic therapy; adherence to statin therapy.

For citation: Korneva V. A., Kuznetsova T. Yu., Tihova G. P. Lipid Lowering Therapy with Statins in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. Kardiologiia. 2019;59(3):27–35.

SUMMARY

Aim: to analyze adherence of FH patients with familial hypercholesterolemia (FH) to the statin therapy and reveal factors, which influence it; to assess the degree of target level of low-density lipoprotein cholesterol (LDLCH) achievement by FH patients on statin therapy. **Materials and methods.** We included in this study 203 FH patients aged >18 years (mean age 50.0 ± 1.1 years, 82 men). Definite FH was diagnosed in 96 persons, in the other patients FH was considered possible. For evaluating the adherence to therapy with statins we used the Morisky-Green questionnaire. **Results.** Among patients with definite FH 57% were adherent to lipid-lowering therapy, 16% were partially adherent, and 27% – not adherent. Target LDLCH levels were achieved in 22.6% and 12.5% of patients with definite and possible FH, respectively. Smoking and gender were not associated with adherence to statin therapy. Factors associated with higher adherence were age ($p=0.000003$), arterial hypertension (odds ratio [OR] 1.90, 95% confidence interval [CI] 1.02 to 3.55, $p=0.044$), ischemic heart disease (IHD) (OR=2.99, 95%CI 1.50 to 5.97, $p=0.002$), history of myocardial infarction (MI) (OR 5.26, 95%CI 2.03 to 13.60, $p=0.0006$), history of myocardial revascularization (OR 20.3, 95%CI 2.64 to 156.11, $p=0.004$) and the fact of achieving target LDLCH level (OR 19.93, 95%CI 7.03 to 56.50, $p<0.0001$). The main reason for the refuse from statin therapy in 87% of patients was fear of side effects. Main reasons for stopping of ongoing therapy were: myalgia, an increase in transaminases, skin rashes, and high cost in 12, 35, 12, and 6% of patients, respectively. The decision to withdraw therapy with statins was made by 29% of patients by themselves. **Conclusion.** In this study 57% of patients with definite FH were adherent to statin therapy. Factors associated with increased adherence were age, hypertension, IHD, history of MI, history of myocardial revascularization, achievement of target LDLCH level. Target LDLCH levels were achieved by 22.6 and 12.5% of patients with definite and possible FH, respectively.

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) сопряжена с очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и необходимостью проведения ранней агрессивной гиполипидемической терапии [1–3]. Статины являются препаратами первой линии для лечения пациентов с СГХС [3–5]. Однако данные исследований позволяют предполагать, что использование статинов в общепринятых дозах является недостаточно эффективным методом фармакологического снижения уровня холестерина (ХС), при этом их начинали применять слишком поздно, уже после развития выраженного атеросклероза [1]. В то же время высокоинтенсивные режимы терапии статинами через 2 года приводят к уменьшению толщины интимы-медии, тогда как низкоинтенсивная терапия статинами к таким результатам не приводит [6]. Риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) у лиц с подтвержденной/вероятной СГХС, не получавших статины, возрастал в 13 раз. Схожие результаты были представлены в когортных исследованиях, проводившихся в популяциях лиц с СГХС [1]. Результаты других исследований также позволяют предполагать крайне неудовлетворительное лечение пациентов с СГХС [7–9]. Отдельной проблемой является низкая приверженность пациентов с СГХС к гиполипидемической терапии [10].

Цель исследования: проанализировать приверженность пациентов с СГХС к терапии статинами и факторы, влияющие на нее; оценить степень достижения целевого уровня ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) у пациентов с СГХС на фоне принимаемых дозировок статинов.

Материалы и методы

В исследование были включены 203 пациента из Карельского регистра СГХС старше 18 лет, средний возраст $50,0 \pm 1,1$ года (82 мужчины), 96 человек с определенной СГХС, 91 с возможной, 16 с вероятной. СГХС диагностировалась на основании Голландских диагностических критериев The Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) [4].

Критерии включения в исследование: информированное согласие на участие в исследовании, проживание на территории Республики Карелия, диагноз СГХС согласно критериям DLCN [4].

Критерии исключения из исследования: уровень триглицеридов (ТГ) >3 ммоль/л, вторичный характер гиперлипидемии (сахарный диабет, гипотиреоз, нефротический синдром), выбывание из исследования в течение периода наблюдения по неконтролируемым причинам.

Продолжительность наблюдения составила $3,7 \pm 0,5$ года.

Проведенная научно-исследовательская работа одобрена на заседании Комитета по медицинской этике МЗ и СР РК и ПетрГУ (14 ноября 2013 г.), протокол № 29.

Генетический анализ на базе ИЭМ Санкт-Петербурга был выполнен 109 пациентам. Частота выявления мутаций рецептора ЛНП у пациентов с определенной СГХС в Карелии составила 42,3%, выявленные мутации характеризовались разнообразием, уникальностью и отсутствием эффекта основателя. Мутация R3500Q гена АРОВ нехарактерна для жителей Карелии, установлена низкая частота мутации FH – North Karelia (1:100). Были выявлены следующие новые мутации в рецепторе ЛНП: c.192del10/ins8 (p.(Ser65Glyfs*64), FsS44: D108X); c.195–196insT (p.(Val66Cysfs*64), FsV45: D108X); p.(Ser206Arg) (p.S185R, p.S206R); p.(Ser447Cys) (p.S426C, p.S447C); c.1686del8/ins (p.(Trp562Cysfs*5); FsW541: L547X; c.1686_1693delinsT); 2191delG (p.(Val731Serfs*6), FsV710: V715X); c.313+2T > G; p.(Cys82Ser) (p.C82S, p.C61S); p.(Trp620Ser), p.W620S, p.W599S).

Используя критерии DLCN, мы устанавливали диагноз «определенная» СГХС, если общее число баллов было более 8; «вероятная» – 6–8 баллов; «возможная» – 3–5 баллов. Диагноз исключали при сумме баллов менее 3. При постановке диагноза учитывали общепринятые критерии: наличие семейного анамнеза, отягощенного по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ): раннее развитие ССЗ у родственников первой степени родства – у мужчин моложе 55 лет, у женщин моложе 60 лет; наличие ИБС или атеросклеротического поражения другого сосудистого бассейна у самого пациента; наличие родственника первой степени родства с гиперхолестеринемией; уровень ХС ЛНП у пациента и наличие характерных стигм СГХС (сухожильные ксантомы, липоидная дуга роговицы у лиц моложе 45 лет). Отклик был получен от 191 (94%) пациента с СГХС. Характеристика пациентов, включенных в исследование, по возрасту и полу приведена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов с СГХС, включенных в исследование (n=203)

Показатель	Вероятная СГХС (n=16)	Возможная СГХС (n=91)	Определенная СГХС (n=96)	P
Возраст, годы	50,2±4,2	48,5±1,7	51,2±1,5	0,51*
Мужчины	6 (37,5)	32 (35,2)	44 (45,4)	0,51**
Женщины	10 (62,5)	59 (64,8)	52 (53,6)	0,51**

Здесь и в табл. 2–7 данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или среднего и стандартной ошибки ($M \pm m$). СГХС – семейная гиперхолестеринемия; * – гипотеза о статистической значимости различия средних значений между группами проверялась методом ANOVA; ** – гипотеза о статистической значимости различия частот между группами проверялась с помощью критерия χ^2 .

Высокими дозами (ВД) статинов считали для аторвастатина 40–80 мг/сут, для розувастатина – 20–40 мг/сут; средними дозами (СД) статинов считали для розувастатина – 10–15 мг/сут для аторвастатина – 20–30 мг/сут, низкими дозами (НД) считали для аторвастатина 10 мг/сут, для розувастатина – 5 мг/сут, для симвастатина – 20–40 мг/сут.

В целях оценки приверженности пациентов к терапии использовали опросник Мориски–Грина [11], опрос проведен у 93 пациентов с гетерозиготной СГХС. Приверженными считали пациентов, ответивших на нижеследующие вопросы «нет» более 3 раз (набравшие более 3 баллов):

1. Забывали ли Вы когда-либо принимать препараты? (нет/да);
 2. Не относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема лекарств? (нет/да);
 3. Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо? (нет/да);
 4. Если Вы чувствуете себя плохо после приема лекарств, не пропускаете ли Вы следующий прием? (нет/да).
- Неприверженными считали пациентов, набравших 1 балл и менее.

Статистический анализ данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 10.0. Проверку статистической значимости различия эмпирического распределения исследуемых показателей с нормальным законом распределения проводили с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для проверки статистической значимости различия средних между группами применяли критерий Стьюдента или однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) в случаях с нормальным распределением показателей. В иных случаях использовали непараметрические методы. Дихотомические показатели исследовали непараметрическими методами, включая таблицы сопряженности, расчет отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала (ДИ), критерий χ^2 . Для построения прогностической формулы приверженности использовали метод логистической регрессии. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ терапии статинами у пациентов с СГХС

Нами была оценена проводимая гипوليлипидемическая терапия у 191 (75 мужчин, 39,3%) пациента с СГХС (табл. 2).

Из пациентов, включенных в анализ, принимали препараты 124 (64,9%). Высокие дозы статинов получал 31 (25%) пациент из общей группы. Следует отметить, что в группе с определенной СГХС 22% пациентов получали ВД статинов, в то время как в группе вероятной и возможной СГХС только 12% пациентов получали ВД статинов.

Обращает внимание, что среди пациентов с СГХС, получавших ВД статинов, число лиц с высшим образованием было в 3 раза больше, чем среди пациентов, при-

мавших НД статинов (32,3 и 11,8% соответственно; см. табл. 2). У пациентов, получавших ВД статинов, достоверно выше была длительность терапии – $5,3 \pm 0,7$ года по сравнению с $2,3 \pm 0,5$ года у пациентов, получающих НД статинов ($p = 0,001$; см. табл. 2). Кроме того, у пациентов, получавших высокодозовую терапию статинами, был достоверно выше исходный уровень ХС, составивший $10,2 \pm 0,3$ ммоль/л, по сравнению с $9,4 \pm 0,2$ ммоль/л пациентами, получавшими НД статинов ($p = 0,006$).

Не было выявлено гендерных различий среди пациентов, получавших различные дозы статинов. Кроме того, достоверно не различалось число курящих пациентов между подгруппами. У пациентов, получавших ВД статинов, было выявлено в 12,9% случаев наличие побочных эффектов, которые предположительно могли быть связаны с приемом статинов (миалгии, подъем активности трансаминаз); у лиц, получавших НД статинов, подобные побочные эффекты были выявлены в 10,3% случаев, однако различия недостоверны. Следует отметить, что у лиц, не получавших статины, подобные эффекты также выявлялись в 1,5% случаев.

Достижение целевого уровня ХС ЛНП

у пациентов с СГХС на фоне терапии статинами

В группе с вероятной СГХС ни один из пациентов не достиг целевого уровня ХС ЛНП. Это было связано с отказом от приема статинов (у пациентов молодого возраста, у женщин с планирующей беременностью) и приемом в данной группе пациентов преимущественно НД статинов. Снизить исходный уровень ХС ЛНП на 50% удалось у 3 (18,8%) пациентов. В группе с возможной СГХС целевой уровень ХС ЛНП был достигнут у 11 (12,1%) пациентов.

В группе с определенной СГХС целевой уровень ХС ЛНП был достигнут у 22 (22,9%) пациентов, еще у 63 (66%) из этой группы удалось снизить уровень ХС ЛНП на 50%. Следует отметить, что именно пациенты с определенной СГХС характеризовались наибольшей приверженностью к терапии и чаще получали ВД статинов. Целевой уровень ХС ЛНП менее 1,5 ммоль/л был достигнут только у 5,7% пациентов с определенной СГХС.

Рис. 1. Приверженность пациентов с определенной СГХС к терапии статинами, %.

Здесь и на рис. 2: СГХС – семейная гиперхолестеринемия.

Таблица 2. Характеристика пациентов, получающих различные дозы статинов

Показатель	Всего	Принимали статины			Не принимали статины	
		Всего	ВД	СД	НД	
Всего	191 (100)	124 (64,9)	31 (16,2)	25 (13,1)	68 (35,6)	67 (35,1)
Мужчин	75 (39,3)	44 (35,5)	9 (29)	10 (40)	25 (36,8)	31 (46,3)
Женщин	116 (60,7)	80 (64,5)	22 (71)	15 (60)	43 (63,2)	36 (53,7)
Возраст, годы	50±1,1	54,8±2,0	54,6±2,0	56,7±2,6	54,2±1,8	41,9±1,9
АГ	113 (59,2)	87 (70,2)	23 (74,2)	11 (44)	53 (77,9)	26 (38,8)
Курение	32 (16,8)	16 (12,9)	4 (12,9)	3 (12)	9 (13,2)	16 (23,9)
ИМТ, кг /м²	28,0±0,5	28,4±1,2	27,9±1,2	30,1±1,7	28,2±0,7	26,2±0,8
ИБС	68 (35,6)	57 (46)	18 (58,1)	13 (52)	26 (38,2)	11 (16,4)
ИМ	35 (18,3)	32 (25,8)	12 (38,7)	8 (32)	12 (17,6)	3 (4,5)
Реваскуляризация миокарда	20 (10,5)	20 (16,1)	9 (29)	5 (20)	6 (8,8)	0
Достижение целевых уровней ХС ЛНП	18 (9,4)	18 (14,5)	6 (19,4)	5 (20)	7 (10,3)	0
Пациенты с нестабильным течением ИБС	15 (7,9)	12 (9,7)	0	3 (12)	9 (13,2)	3 (4,5)
Снижение исходного уровня ХС ЛНП на 50%	64 (33,5)	64 (51,6)	20 (64,5)	15 (60)	29 (42,6)	0
Приверженность	86 (45)	86 (69,4)	24 (77,4)	22 (88)	40 (58,8)	0
Длительность терапии, годы	3,7±0,5	3,8±0,8	5,3±0,7***	4,9±1,1**	2,3±0,5**,***	–
Побочные эффекты	15 (7,9)	14 (11,3)	4 (12,9)	3 (12)	7 (10,3)	1 (1,5)
Высшее образование	63 (33)	25 (20,2)	10 (32,3)	7 (28)	8 (11,8)	38 (56,7)
Исходный уровень показателей липидного состава крови						
ОХС, ммоль /л	9,4±0,1	9,7±0,3	10,2±0,3*	9,88±0,4	9,4±0,2*	8,9±0,2
ХС ЛНП, ммоль /л	6,7±0,1	7,0±0,2	7,4±0,3	6,8±0,3	6,8±0,2	6,2±0,2
ТГ, ммоль /л	1,8±0,1	2,0±0,2	1,9±0,1	2,0±0,2	2,1±0,1	1,5±0,1
ХС ЛВП, ммоль /л	1,5± 03	1,5±0,1	1,5±0,1	1,5±0,1	1,5±0,1	1,6±0,1
Показатели липидного состава крови на фоне терапии статинами						
ОХС, ммоль /л	6,2±0,2	5,7±0,2	5,4±0,2	5,8±0,3	6,2±0,2	8,0±0,7
ХС ЛНП, ммоль /л	3,9±0,2	3,5±0,2	3,3±0,3	3,6±0,5	3,8±0,3	6,4±1,1
ТГ, ммоль /л	2,2±0,2	2,1±0,2	1,9±0,3	2,3±0,3	2,1±0,3	2,5±0,5
ХС ЛВП, ммоль /л	1,4±06	1,4±07	1,3±0,1	1,5±0,2	1,4±0,1	1,1

Здесь и в табл. 3–7: ВД – высокие дозы; СД – средние дозы; НД – низкие дозы; АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ХС – холестерин; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ТГ – триглицериды; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; ОХС – общий холестерин. * – $p=0,006$ в указанных группах, ** – достоверность различий между указанными группами $p=0,02$, *** – $p=0,001$ в указанных группах. В остальных группах достоверных различий между показателями не выявлено.

Результаты оценки приверженности пациентов с определенной СГХС к терапии по опроснику Мориски–Грина свидетельствуют, что только 57% пациентов были привержены к терапии (рис. 1). На вопрос, забывали ли когда-нибудь принимать гиполлипидемические препараты, 29 (31,2%) пациентов ответили утвердительно. Относятся невнимательно ко времени приема препаратов 10,2% пациентов. На вопрос, пропускали ли прием статинов, если после него отмечалось улучшение самочувствия, все пациенты ответили отрицательно. Если чувствовали себя плохо после приема препарата, 4 (4,3%) пациента пропускали последующий прием.

Приверженность пациентов с определенной СГХС к гиполлипидемической терапии

Нами была проанализирована клиническая характеристика пациентов с СГХС в зависимости от их приверженности к терапии (табл. 3).

Неприверженные пациенты были на 12 лет моложе приверженных (средний возраст $43,08 \pm 3,29$ года по сравнению с $55,80 \pm 1,71$ года; $p=0,000003$). Приверженные пациенты характеризовались также более высоким средним уровнем ОХС и ХС ЛНП, ТГ. Так, уровень ХС ЛНП в группе приверженных составил $7,75 \pm 0,23$ ммоль/л по сравнению с $7,40 \pm 0,31$ ммоль/л у неприверженных пациентов ($p=0,0007$).

Факторы, определяющие приверженность пациентов с определенной СГХС к гиполлипидемической терапии

Нами было рассчитано ОШ приверженности по сравнению с неприверженностью пациентов с СГХС для основных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений – ССО (пол, возраст, АГ, т. е. артериальное давление $\geq 140/90$ мм рт. ст., без гипотензивной терапии, курение, ожирение, т. е. индекс массы тела

Таблица 3. Клинико-биохимические показатели у пациентов с гетерозиготной СГХС, стратифицированных по уровню приверженности

Показатель	1-я группа, приверженные (n=53)		2-я группа, частично приверженные (n=15)		3-я группа, неприверженные (n=25)	
	M±m	p ₁₋₂	M±m	p ₂₋₃	M±m	p ₁₋₃
Возраст, годы	55,80±1,71	0,0104	48,07±3,29	0,307	43,08±3,29	0,000003
ИМТ, кг/м ²	28,32±0,78	0,330	30,23±0,91	0,025	27,00±0,91	0,046
Исходные уровни						
ОХС, ммоль/л	10,37±0,23	0,315	9,86±0,40	0,179	10,10±0,40	0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	7,75±0,23	0,475	7,27±0,31	0,067	7,40±0,31	0,0007
ТГ, ммоль/л	1,68±0,10	0,0358	2,05±0,12	0,002	1,55±0,12	0,105
ХС ЛВП, ммоль/л	1,47±0,06	0,796	1,50±0,09	0,494	1,56±0,09	0,514
Билирубин, мкмоль/л	20,54±1,48	0,809	19,84±1,06	0,307	17,72±1,06	0,248
АсАТ, МЕ/л	27,43±1,49	0,0036	41,13±3,19	0,097	29,65±3,19	0,472
АлАТ, МЕ/л	26,50±1,55	0,0497	43,73±2,49	0,263	29,26±2,49	0,336
Глюкоза, ммоль/л	5,35±0,45	0,736	5,08±0,81	0,179	5,70±0,81	0,682
Длительность терапии, годы	6,27±0,66	0,155	2,00±0,3	0,452	5,00±0,4	0,164

Здесь и в табл. 7: АлАТ – аланинаминотрансфераза; АсАТ – аспартатаминотрансфераза.

Таблица 4. Ассоциация между приверженностью пациентов с СГХС к гиполипидемической терапии и наличием ССЗ и факторов риска развития ССО в анамнезе

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Мужской пол	0,85	От 0,46 до 1,580	0,62
Возраст ≥40 лет	2,62	От 1,35 до 5,07	0,004
Возраст ≥50 лет	2,81	От 1,49 до 5,31	0,0014
Наличие АГ	1,90	От 1,02 до 3,55	0,044
Курение	0,44	От 0,18 до 1,09	0,077
Ожирение (ИМТ >29 кг/м ²)	1,81	От 0,57 до 5,78	0,315
ХС ЛНП ≥6 ммоль/л	2,15	От 1,14 до 4,07	0,018
ХС ЛНП ≥8 ммоль/л	3,00	От 1,25 до 7,18	0,014
Наличие ИБС	2,99	От 1,50 до 5,97	0,002
Наличие ОИМ в анамнезе	5,26	От 2,03 до 13,60	0,0006
Реваскуляризация в анамнезе	20,3	От 2,64 до 156,11	0,004
Достижение целевых уровней липидов в крови	19,93	От 7,03 до 56,50	<0,0001

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ССО – сердечно-сосудистые осложнения; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал. Здесь и в табл. 5: ОИМ – острый инфаркт миокарда.

более 29 кг/м², а также наличия в анамнезе коронарного осложнения, реваскуляризации миокарда и достижения целевых уровней липидов крови (табл. 4).

Курение и пол не проявили себя как факторы, ассоциирующиеся с приверженностью у пациентов с СГХС (см. табл. 4). ИБС в анамнезе проявила себя как фактор, ассоциирующийся с повышением приверженности к терапии статинами, у пациентов с СГХС (ОШ 2,99 при 95% ДИ от 1,50 до 5,97; p=0,002). Наличие инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе еще более повышало приверженность пациентов с СГХС к терапии (ОШ 5,26 при 95% ДИ от 2,03 до 13,60; p=0,0006). Наличие АГ также достоверно влияло на повышение приверженности пациентов к терапии статинами (ОШ 1,90 при 95% ДИ от 1,02 до 3,55; p=0,044). Наиболее статистически значимо повышали приверженность к терапии наличие реваскуляризации миокарда в анамнезе (ОШ 20,3 при 95%

ДИ от 2,64 до 156,11; p=0,004) и достижение пациентом целевых уровней липидов в крови (ОШ 19,93 при 95% ДИ от 7,03 до 56,50; p<0,0001).

Несмотря на то что почти все исследованные переменные дали статистически значимые эффекты относительно приверженности/неприверженности пациентов, выбор прогностически значимых переменных был ограничен, так как почти все они имеют сильные ассоциации друг с другом как попарно, так и в комплексе. Мы остановились на 3, наиболее достоверно продемонстрировавших эффект приверженности/неприверженности и наименее сильно связанных друг с другом. Для прогностической модели оценки приверженности пациентов с СГХС к терапии статинами были выбраны 2 показателя с наибольшим уровнем статистической значимости различий средних между группой приверженных и неприверженных: возраст (p=0,000003); исходный уровень ХС ЛНП

Таблица 5. Результаты анализа приверженности пациентов с СГХС с помощью метода логистической регрессии

Показатель	Коэффициент	Ошибка коэффициента	p
Возраст	0,05	0,015	0,001
ХС ЛНП	0,29	0,15	0,540
ОИМ в анамнезе	0,78	0,30	0,010
Смещение	-3,90	1,30	0,003

($p=0,0007$); также 1 дихотомический показатель с наибольшей вероятностью значимого эффекта: ИМ (да/нет) ($p=0,0006$).

Результаты анализа приверженности пациентов с СГХС с помощью метода логистической регрессии представлены в табл. 5.

В результате анализа были получены следующие формулы:

Для прогноза ОШ приверженности/неприверженности ОШ (привер./непривер.) при известных значениях возраста, ЛНП и ОИМ в анамнезе:

$$\text{ОШ (привер./непривер.)} = \exp(-3,90 + 0,05 \times \text{Возраст} + 0,29 \times \text{ЛНП} + 0,78 \times \text{ОИМ})$$

Вероятность приверженности ($P_{\text{приверженности}}$) для данного пациента с известными значениями указанных 3 прогностических переменных рассчитывается по следующей формуле:

$$P_{\text{приверженности}} = 1 / (1 + 1 / \text{ОШ}) = 1 / (1 + 1 / \exp(-3,90 + 0,05 \times \text{Возраст} + 0,29 \times \text{ЛНП} + 0,78 \times \text{ОИМ}))$$

При этом AUROC=0,8048±0,0333.

Для порога классификации, равного 0,5, чувствительность (Se) и специфичность (Sp) модели равны и составляют 0,75.

Нами также была проанализирована приверженность пациентов с СГХС к терапии в зависимости от дозы статинов (табл. 6). Были объединены в связи со схожими тенденциями для увеличения объема выборки пациенты, получающие СД и ВД; мы объединили также неприверженных и частично приверженных пациентов. ОШ

Таблица 6. Приверженность пациентов с определенной СГХС к терапии в зависимости от дозы статинов

Доза статинов	Приверженные	Неприверженные + частично приверженные	Всего
СД + ВД	46	9	55
НД	40	25	65
Всего	86	14	120

Данные представлены в виде абсолютных частот.

НД – низкие дозы; СД – средние дозы; ВД – высокие дозы.

при данной стратификации больных составляет 3,19 (при 95% ДИ от 1,34 до 7,64; $p=0,009$) и является статистически значимым. Полученное ОШ указывает на то, что пациенты, принимающие СД и ВД статинов, имеют в 3 раза больше шансов на приверженность, чем пациенты, принимающие НД.

Наиболее «предпочтительными» в отношении приверженности являлись СД статинов, так как они дают наименьший процент (среди НД, СД и ВД) неприверженных пациентов, полное отсутствие частично приверженных и, соответственно, наибольший процент приверженных пациентов. В объединенной группе пациентов, принимающих СД и ВД, шансы приверженности более чем в 3 раза выше, чем в группе, принимающей НД. Все эффекты статистически значимы на заданном уровне 0,01.

Следует отметить, что из не достигших целевых уровней ХС ЛНП только 23% пациентов принимали ВД статинов.

Причины отказа от терапии статинами

В 87% случаев боязнь пациентов развития побочных эффектов препаратов. Были также проанализированы основные причины прекращения начатой терапии статинами пациентов с СГХС (рис. 2).

Миалгии как причина отказа от терапии статинами были выявлены у 12% пациентов, повышение трансаминаз – у 35%, у 12% – появление кожных высыпаний, в 6% случаев причиной служила высокая стоимость лекарств. В 29% случаев пациенты приняли самостоятельное решение «о достаточном объеме выполненной терапии» и прекратили прием препаратов самостоятельно без указания на развитие побочных эффектов. У 1 пациентки выявлена миопатия вследствие приема статинов.

Нами был проведен анализ основных биохимических параметров у пациентов с СГХС на фоне терапии статинами (табл. 7). Как видно из представленных данных, уровень аланинаминотрансферазы (АлАТ) у пациентов, получавших ВД статинов, был даже ниже (в среднем $23,2 \pm 1,5$ МЕ/л), чем у лиц, получавших

Рис. 2. Основные причины отказа от приема статинов у пациентов с СГХС.

Таблица 7. Основные биохимические параметры у пациентов с СГХС на фоне терапии статинами

Показатель	Всего	Принимали				Не принимали
		всего	ВД	СД	НД	
АлАТ >35 МЕ/л	28 (15,1)*	14 (11,3)	0	5 (20)	3 (4,4)	4 (6)
АлАТ >70 МЕ/л	3 (1,6)*	3 (2,4)	0	1 (4)	0	0
АсАТ >31 МЕ/л	31 (16,2)*	27 (21,8)	6 (24)	6 (24)	8 (11,8)	4 (6)
АсАТ >70 МЕ/л	2 (1)*	2 (1,6)	0	0	0	0
Билирубин, мкмоль/л	19,7±0,9	20,2±2,5	22,2±1,6	24,5±5,3	17,8±1,0	17,85±1,2
Глюкоза, ммоль/л	5,4±0,3	5,3±0,6	5,9±1,1	4,9±0,34	5,0±0,1	4,8±0,2
АлАТ, МЕ/л	29,9±2,7	26,2±2,5	23,2±1,5	35,8±5,1	24,7±1,1	29,4±2,8
АсАТ, МЕ/л	30,2±1,6	29,0±2,6	27,8±2,6	33,0±3,6	28,4±2,1	29,0±2,6

* – указано число пациентов, соответствующих данным критериям.

СД (35,8±5,1 МЕ/л) и НД статинов (24,7±1,1 МЕ/л). Аналогичная тенденция прослеживалась с уровнем аспаратаминотрансферазы (АсАТ).

Достоверные различия по уровню билирубина были выявлены только между подгруппами, получавшими ВД и НД ($p=0,02$), достоверных различий между получавшими другие дозы статинов, а также в целом между группой получавших и не получавших статины, не выявлено ($p=0,232$).

В целом у 20% пациентов, получавших СД статинов, отмечалось повышение АлАТ более 35 МЕ/л и у 4% – более 70 МЕ/л. Возможно, именно это явилось ограничивающим фактором в выборе дозы препаратов у пациентов данной подгруппы. Статистически значимых различий по активности печеночных трансаминаз среди принимавших и не принимавших статины выявлено не было. Следует отметить, что уровень глюкозы у пациентов, получавших ВД, был выше (5,9±1,1 ммоль/л), чем у лиц, получавших СД (4,9±0,34 ммоль/л) и НД (5,0±0,1 ммоль/л). Кроме того, выявлены различия по уровню глюкозы среди принимавших (5,3±0,6 ммоль/л) и не принимавших (4,8±0,2 ммоль/л) статины. Однако ни в одной из подгрупп достоверных различий по уровню глюкозы выявлено не было.

Обсуждение

Достижение целевых уровней ХС ЛНП у пациентов с СГХС остается крайне неудовлетворительным. По данным А. Н. Rijlman и соавт., только у 21% пациентов с гетерозиготной СГХС удалось снизить уровень ХС ЛНП менее 2,5 ммоль/л [10]. Только у 22% пациентов с СГХС был достигнут уровень ХС ЛНП менее 2,5 ммоль/л и в другом исследовании [7]. Сходные результаты получили J.M. Galema-Boers и соавт., только у 19% были достигнуты целевые уровни ХС ЛНП [12]. Безусловно, некоторые различия в данных исследованиях могут быть обусловлены тем, что целевые уровни для пациентов из группы высокого и очень высокого риска пересматривались. По нашим данным, достижение целевых уровней ХС ЛНП составило 22,6% для пациентов с определен-

ной СГХС и 12,5% для пациентов с возможной СГХС. Уровень ХС ЛНП менее 1,5 ммоль/л был достигнут только у 5,7% пациентов с определенной СГХС.

Следует отметить, что каскадный скрининг с помощью генетического анализа не только приводит к выявлению СГХС, но также способствует принятию решения о необходимости лечения. Так, после проведения генетического анализа число пациентов, получающих гиполлипидемическую терапию, увеличилось с 51 до 81% [7], что может подтверждать полученные нами результаты.

Причинами недостижения целевых уровней ХС ЛНП наряду с изначально высоким уровнем ХС ЛНП являются применение недостаточных доз статинов и то, что врачи воздерживаются от подбора дозы, несмотря на субоптимальность проводимой терапии [13]. Возможно, имеет смысл назначать пациенту с СГХС высокодозовую терапию статинами с первого приема. Так, было показано, что снижение уровня ХС ЛНП у пациентов с СГХС на 44–49% приводило риск развития ССО к уровню такового у 55-летних пациентов без СГХС [9]. Было показано, что пациенты моложе 36 лет были в 10 раз менее привержены к терапии, чем лица старше 51 года. Пациенты с исходным уровнем ОХС менее 8 ммоль/л были в 4 раза менее привержены к терапии, чем те, у кого уровень ОХС был более 10 ммоль/л [12]. На принятие решения о необходимости терапии влияют возраст, уровень ХС ЛНП и ХС липопротеинов высокой плотности [7]. Однако некоторые авторы не выявили значительной разницы между знанием о заболевании СГХС и приемом препарата [14]. Повышали приверженность к терапии длительность предшествующей терапии, наличие ИБС в анамнезе [12]. По нашим данным, возраст статистически значимо повышал приверженность к терапии ($p=0,000003$). Кроме того, на приверженность пациентов с СГХС к терапии, по нашим данным, влияли ИБС в анамнезе (ОШ 2,99 при 95% ДИ от 1,50 до 5,97; $p=0,002$), наличие ИМ в анамнезе (ОШ 5,26 при 95% ДИ от 2,03 до 13,60; $p=0,0006$), артериальная гипертензия (ОШ 1,90 при 95% ДИ от 1,02 до 3,55; $p=0,044$),

наличие реваскуляризации миокарда в анамнезе (ОШ 20,3 при 95% ДИ от 2,64 до 156,11; $p=0,004$) и достижение пациентом целевых уровней липидов (ОШ 19,93 при 95% ДИ от 7,03 до 56,50; $p<0,0001$). Исходный уровень ЛНП выше 6 ммоль/л повышает приверженность пациентов к терапии в 2 раза (ОШ 2,15 при 95% ДИ от 1,14 до 4,07; $p=0,018$), а уровень ≥ 8 ммоль/л – в 3 раза (ОШ 3,00 при 95% ДИ от 1,25 до 7,18; $p=0,018$).

Среди тех, кто не достиг целевых уровней, 27% получали комбинированную терапию – статин в максимальной дозе и эзетимиб [10, 15]. В целом же у 71% пациентов, получавших гиполипидемическую терапию, удалось снизить уровень ХС ЛНП как минимум на 50%. Максимальные дозы статинов применялись у 34% пациентов, использующих статины. По данным литературы, максимальные дозы статинов в комбинации с эзетимибом были использованы у 25% пациентов. Выявлены следующие причины неиспользования максимальных доз липидснижающей терапии: побочные эффекты (14%), период подбора дозы (30%), нежелание пациентов (8%), удовлетворенность врачей достигнутым уровнем ХС ЛНП (32%), неизвестные (16%); 73% пациентов, не достигшие целевого уровня ХС ЛНП, не использовали максимальных доз статинов. По нашим данным, только 23% пациентов, не достигших целевых уровней ХС ЛНП, получали ВД статинов.

Около 80% пациентов с СГХС, получавших статины, не достигают целевых уровней, указанных в рекомендациях [10], даже при применении максимальных доз. По нашим данным, также пациенты, получающие ВД и СД статинов, только в 20% случаев достигают целевых уровней ХС ЛНП. Конечно, одной из причин может быть отсутствие приверженности пациентов к лечению [10], но у отдельных пациентов возможны резистентность к статинам [16], побочные эффекты [17, 18], индивидуальная вариабельность в снижении ХС ЛНП на фоне терапии статинами [18]. Следует отметить большие перспективы

в лечении пациентов с СГХС в связи с появлением нового класса гиполипидемических препаратов – ингибиторов PSK9 [13, 14], позволяющих как более эффективно достигать целевых уровней ХС ЛНП в случае их недостижения, так и применять их у пациентов с развитием побочных эффектов на прием статинов.

Приверженность к приему статинов уменьшается со временем, однако через год принимали препараты, по крайней мере, 80% пациентов [19]. Была показана высокая неприверженность к терапии пациентов при проведении первичной профилактики. После перенесенного ССО через год принимали препарат, по крайней мере, 90% пациентов [19, 20]. По нашим данным, наличие ИМ в анамнезе в 35,3 раза повышало приверженность к терапии статинами, реваскуляризация миокарда в анамнезе в 20 раз повышала приверженность пациентов к терапии.

Заключение

Проведенный нами анализ показал низкую частоту достижения целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности у пациентов с семейной гиперхолестеринемией (22,6% при определенной семейной гиперхолестеринемии и 12,5% при возможной семейной гиперхолестеринемии), что указывает на необходимость активизации гиполипидемической терапии у пациентов данной группы.

При анализе факторов, влияющих на приверженность пациентов с семейной гиперхолестеринемией к терапии, курение и пол не проявили себя как факторы, ассоциирующиеся с приверженностью к лечению. Возраст, артериальная гипертензия, наличие ишемической болезни в анамнезе (особенно перенесенный инфаркт миокарда, наличие реваскуляризации миокарда в анамнезе) проявляли себя как факторы, ассоциирующиеся с повышением приверженности к терапии статинами при семейной гиперхолестеринемии.

Information about the author:

Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

Victoriya A. Korneva – PhD.

E-mail: vikkorneva@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolemia: implications for clinical management. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register group. *Atherosclerosis* 1999;142:105–112.
2. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E. et al. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34(45):3478–3490a.
3. Sijbrands E.J., Westendorp R.G., Paola Lombard M. et al. Additional risk factors influence excess mortality in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2000;149(2):421–425.
4. Karpov Ju.A., Bojcov S.A., Kuharchuk V.V. Consensus Statement of the Russian National Atherosclerosis Society (RNAS) Familial hypercholesterolemia in Russia: outstanding issues in diagnosis and management. *Atherosclerosis and dyslipidemia* 2015;2:5–16. Russian (Карпов Ю.А., Бойцов С.А., Кухарчук В.В. Заключение совета экспертов национального общества по изучению атеро-

- склероза (НОА). Семейная гиперхолестеринемия в Российской Федерации: нерешенные проблемы диагностики и лечения. Атеросклероз и дислипидемии 2015;2:5–16).
5. Reiner Ž. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia. *Fundam Clin Pharmacol* 2010;24(1):19–28.
 6. Smilde T.J., Wissen S., Wollersheim H. et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001;357(9256):577–581.
 7. Huijgen R., Kindt I., Verhoeven S.B.J. et al. Two Years after Molecular Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia: Majority on Cholesterol-Lowering Treatment but a Minority Reaches Treatment Goal. *PLoS ONE* 2010;5(2):e9220.
 8. Huijgen R., Vissers M.N., Defesche J.C. et al. Familial hypercholesterolemia: current treatment and advances in management. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6(4):567–581.
 9. Versmissen J., Oosterveer D.M., Yazdanpanah M. et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ* 2008;337:a2423.
 10. Pijlman A.H., Huijgen R., Verhagen S.N. et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross — sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis* 2010;209:189–194.
 11. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medical adherence. *Med Care* 1986;24(1):67–73.
 12. Galema-Boers J.M., Lenzen M.J., van Domburg R.T. et al. Predicting non-adherence in patients with familial hypercholesterolemia. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70(4):391–397.
 13. Broekhuizen K., Jelsma J.G., van Poppel M.N. et al. Is the process of delivery of an individually tailored lifestyle intervention associated with improvements in LDL cholesterol and multiple lifestyle behaviours in people with familial hypercholesterolemia? *BMC Public Health* 2012;12:348.
 14. Hollman G., Olsson A.G., Ek A.C. Disease knowledge and adherence to treatment in patients with familial hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Nurs* 2006;21(2):103–108.
 15. Law M.R., Wald N.J., Rudnicka A.R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326(7404):1423.
 16. Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24(10):1057–1066.
 17. Banach M., Rizzo M., Toth P.P. et al. Statin intolerance – an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Archives of Medical Science* 2015;11(1):1–23.
 18. Stroes E.S., Thompson P.D., Corsini A. et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2015;36(17):1012–1022.
 19. Perreault S., Dragomir A., Blais L. et al. Impact of better adherence to statin agents in the primary prevention of coronary artery disease. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65(10):1013–1024.
 20. Rasmussen J.N., Chong A., Alter D.A. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA* 2007;297(2):177–186.

Поступила 19.04.18 (Received 19.04.18)