

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ УСПЕШНУЮ ТРАНСЛЮМИНАЛЬНУЮ КОРОНАРНУЮ АНГИОПЛАСТИКУ И ПОЛУЧАЮЩИХ ФЛУВАСТАТИН ЗАМЕДЛЕННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ КАК ДОБАВЛЕНИЕ К СТАНДАРТНОМУ ЛЕЧЕНИЮ. ПРОТОКОЛ ОТКРЫТОГО НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

А.В. Сусеков¹, В.А. Булатов², А.В. Вигдорчик^{3*}

¹ Российский кардиологический научно-производственный комплекс.
121552 Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

² Новартис Фарма, Швейцария, CHBS-4002, Базель, WSJ-27.4.37

³ Новартис Фарма. 115035, Россия, Москва, Садовническая ул. 82, стр.2

Качество жизни и приверженность проводимой терапии у пациентов, перенесших успешную транслюминальную коронарную ангиопластику и получающих флувастатин замедленного высвобождения как добавление к стандартному лечению. Протокол открытого наблюдательного исследования

А.В. Сусеков¹, В.А. Булатов², А.В. Вигдорчик^{3*}

¹ Российский кардиологический научно-производственный комплекс. 121552 Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

² Новартис Фарма, Швейцария, CHBS-4002, Базель, WSJ-27.4.37

³ Новартис Фарма. 115035, Россия, Москва, Садовническая ул. 82, стр.2

Цель. Изучить качество жизни и приверженность терапии у пациентов, перенесших успешную транслюминальную ангиопластику, которым показано назначение флувастатина замедленного высвобождения в добавление к стандартному лечению.

Материал и методы. Исследование является национальным, многоцентровым. Планируется включить около 60 исследовательских центров (амбулаторные медицинские учреждения). Общее число включенных пациентов должно составить около 600. Это пациенты (мужчины и женщины) с ишемической болезнью сердца, перенесшие успешную чрескожную транслюминальную ангиопластику, которым был назначен флувастатин замедленного высвобождения (Лескол Форте, Новартис) в дозе 80 мг/сут. Предполагается оценить следующие показатели эффективности и переносимости лечения: показатели качества жизни, оцененные по шкале SF-36, до назначения препарата и в процессе лечения; приверженность лечению; нежелательные явления и серьезные нежелательные явления. Продолжительность наблюдения составит ориентировочно 6 мес. За это время ожидается, что пациент придет на визиты к врачу около 4 раз. По решению врача наблюдение может быть продолжено до 12 мес.

Текущий статус исследования. В настоящий момент исследование завершено. Включены 524 пациента, завершивших исследование, в том числе 116 пациентов, которых наблюдали в течение 12 мес. Среди включенных пациентов 414 мужчин (79%) и 110 женщин (21%).

Ключевые слова: чрескожная транслюминальная ангиопластика, флувастатин замедленного высвобождения, качество жизни.

РФК 2010;6(3):345-348

Quality of life and compliance to therapy in patients following successful transluminal coronary angioplasty, who were prescribed fluvastatin extended release added to standard therapy. Protocol of the open-label observational study

A.V. Susekov¹, V.A. Bulatov², A.V. Vigdorichik^{3*}

¹ Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

² Novartis Pharmaceuticals. WSJ-27.4.37, CHBS-4002, Basel, Switzerland

³ Novartis Pharma. Sadovnicheskaya ul. 82, stroen. 2, Moscow, 115035 Russia

Aim. To evaluate quality of life changes and compliance to therapy in patients following successful transluminal angioplasty, who have indications for fluvastatin extended release in addition to standard treatment.

Material and methods. This is a national observational multicenter study. An inclusion of 60 investigator centers is planned (out-patient medical centers), the total number of patients to be included is 600. Patients (men and women) with coronary heart disease following successful transluminal coronary angioplasty, who were prescribed fluvastatin extended release (Lescol Forte, Novartis) 80 mg once daily will be included in the observation. The following efficacy and safety parameters will be evaluated: quality of life assessed with SF-36 scale before and during treatment; compliance to therapy; adverse events and serious adverse events. Observation period is planned for 6 months. During this period patient is expected to make 4 visits to treating physician. According to the physician's decision, observation period can be extended to 12 months.

Present study status. The study is completed. 524 patients completed the observation, including 116 patients who were followed up for 12 months. There are 414 men (79%) and 110 women (21%) among patients enrolled into the study.

Key words: percutaneous transluminal coronary angioplasty, fluvastatin extended release, quality of life.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(3):345-348

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): alexey.vigdorichik@novartis.com

Сведения об авторах:

Сусеков Андрей Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний РКНПК

Булатов Владимир Анатольевич, к.м.н., региональный медицинский директор (респираторное направление),
Новартис Фарма, Базель, Швейцария

Вигдорчик Алексей Владимирович, к.м.н., старший медицинский советник по кардиологии, Новартис Фарма, Россия

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему доминируют в структуре заболеваемости и смертности населения развитых стран мира. В России от ССЗ ежегодно умирают более 1 миллиона человек (818,2 смертей на 100 000 населения), из которых около половины случаев приходится на ИБС, при этом в России этот показатель в 2–2,5 раза выше, чем в развитых странах Европы, США и Японии [1–3]. Особенностью России является высокая смертность от ССЗ в молодом трудоспособном возрасте. Помимо этого смертность от ССЗ в России в 4 раза выше среди мужчин [4]. Основной причиной ССЗ является атеросклероз, а наиболее важным фактором риска развития и прогрессирования заболеваний, связанных с атеросклерозом, служат нарушения липидного обмена. По данным исследования INTERHEART, повышение в плазме крови атерогенных липидов (АпоВ/апоА) увеличивает риск первого инфаркта миокарда более чем в 3 раза [5]. Контролируемые исследования со статинами с «твердыми» конечными точками, проведенные за последние 15 лет, показали возможность достоверного снижения общей и сердечно-сосудистой смертности как в первичной, так и во вторичной профилактике [6–14].

В последние годы отмечается рост популярности хирургических методов лечения коронарного атеросклероза. В настоящее время в мире ежегодно выполняют около 2 000 000 чрескожных коронарных вмешательств на коронарных артериях, причем более 90% из них составляют процедуры стентирования коронарных артерий [15]. Инвазивные методы лечения коронарного атеросклероза позволяют восстановить кровоток в пораженных артериях и избавить пациента от симптомов заболевания, т.е. улучшить качество его жизни [16–18]. Тем не менее, у 4–10% пациентов после коронарного вмешательства ежегодно отмечается возврат приступов стенокардии [10–11]. Krumholz Н.М. с соавторами отмечали уменьшение тяжести стенокардии у пациентов через 6 месяцев после вмешательства, однако у 19% опрошенных стенокардия сохранялась с ограничением повседневной активности [19]. Более того, несмотря на вмешательство, остается высоким риск основных сердечно-сосудистых событий (смерть, инфаркт миокарда, потребность в повторной реваскуляризации).

Вместе с тем, по основным результатам исследований AVERT и COURAGE, агрессивная липидснижающая терапия может служить реальной альтернативой хирургическому лечению ИБС и атеросклероза [9, 13–14].

Флувастатин замедленного высвобождения (Лескол® Форте, Новартис) представляет собой синтетический ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. В ряде исследований изучены возможности терапии флувастатином

уменьшать выраженность коронарного атеросклероза и улучшать прогноз пациентов с ССЗ, т.е. влиять на «жесткие конечные точки» [11]. На основании результатов исследования LIPS (Lescol Intervention Prevention Study), флувастатин замедленного высвобождения стал первым и на сегодняшний день единственным статином с зарегистрированным показанием «Вторичная профилактика основных серьезных сердечно-сосудистых событий (смерть, нефатальный инфаркт миокарда и коронарная реваскуляризация) у пациентов с ИБС после проведения чрескожной транслюминальной баллонной ангиопластики (ТЛАП)» [9]. На настоящий момент в отечественной и мировой научной литературе практически отсутствуют данные по влиянию терапии флувастатином на качество жизни пациентов, перенесших ТЛАП.

Цель и задачи исследования

Настоящее исследование является проспективным наблюдательным (non-interventional) неконтролируемым многоцентровым постмаркетинговым исследованием (Post Marketing Surveillance). Оно проводится в соответствии с определением «наблюдательные исследования» («non-interventional trials»), опубликованным в Европейской Директиве по Клиническим исследованиям (Directive 2001/20/EC of the European parliament and of the council of 4 April).

Согласно требованиям, предъявляемым к наблюдательным исследованиям, назначение лекарственной терапии осуществляется строго в соответствии с одобренной инструкцией по медицинскому применению препарата только по зарегистрированным показаниям к применению и в соответствии с принятой клинической практикой. Решение о назначении лекарственной терапии должно основываться только на медицинских показаниях и решении врача, но не должно быть поставлено в зависимость от решения включить пациента в исследование. Наблюдательное исследование не предполагает проведения дополнительных диагностических процедур (помимо используемых в обычной клинической практике). Интервалы визитов пациента к врачу не являются фиксированными, но должны быть выдержаны с учетом принятой клинической практики у данной категории пациентов.

Основной целью настоящего исследования является изучение качества жизни и приверженности проводимой терапии у пациентов, перенесших успешную транслюминальную ангиопластику, которым показано назначение флувастатина замедленного высвобождения 80 мг 1 раз в сутки в добавление к стандартному лечению.

В исследовании предполагается оценить следующие показатели эффективности и переносимости лечения:

- показатели качества жизни, оцененные по шкале

SF-36, до назначения препарата и в процессе лечения;

- приверженность проводимому лечению;
- регистрация и оценка Нежелательных Явлений (НЯ) и Серьезных Нежелательных Явлений (СНЯ).

Материалы и методы исследования

Центры исследования

Исследование является национальным, много-центровым. Планируется включить около 60 исследовательских центров (амбулаторные медицинские учреждения). Предполагается, что каждый центр включит около 10 пациентов; таким образом, общее число пациентов, включенных в исследование, составит около 600.

Критерии включения / исключения

В наблюдение будут включены пациенты (мужчины и женщины) с Ишемической Болезнью Сердца (ИБС), перенесшие успешную чрескожную транслюминальную ангиопластику, которым показано назначение флувастатина замедленного высвобождения 80 мг. В исследование не будут включаться пациенты, не предоставившие согласия на участие в исследовании, а также лица, имеющие противопоказания к назначению флувастатина (повышенная чувствительность к флувастатину или любому неактивному ингредиенту препарата, активное заболевание печени или стойкое повышение концентрации сывороточных трансаминаз неясной этиологии, беременность, период кормления грудью). Показания к назначению, противопоказания и ограничения, а также побочные действия флувастатина замедленного высвобождения представлены в Инструкции по Медицинскому Применению препарата Лескол Форте. Назначение лекарственной терапии должно быть основано исключительно на медицинских показаниях и не должно преследовать цель включения пациента в исследование. Пациенты будут принимать препарат, поставляемый в коммерческих упаковках. Компания Новартис не будет предоставлять препарат для проведения исследования, так как исследование является наблюдательным и проводится в условиях реальной клинической практики.

Период наблюдения. Частота визитов к врачу

Продолжительность наблюдения составит ориентировочно 6 месяцев (Таблица). За это время ожидается, что пациент придет на визиты к врачу около 4 раз. По решению врача наблюдение может быть продолжено до 12 мес. Все случаи преждевременного прекращения приема флувастатина замедленного высвобождения будут документироваться с указанием даты и основной причины.

Таблица. Схема визитов в исследовании

Визит	1	2	3	4	5
Время	Мес. 0	Мес. 1	Мес. 3	Мес. 6	Мес. 12
Критерии включения / исключения	X				
Согласие пациента	X				
Краткое физикальное обследование	X	X	X	X	X
Исходные характеристики	X				
Качество жизни (SF-36)	X		X	X	X
Биохимия крови	X*		X	X	X
Приверженность		X	X	X	X
Нежелательные явления		X	X	X	X

* достаточно анализа липидов крови, выполненного в течение 1 мес. до включения в исследование

Оценка эффективности и переносимости

Поскольку настоящее исследование является наблюдательным, все диагностические процедуры будут проводиться по решению врача в соответствии с медицинскими показаниями в рамках обычной клинической практики.

Оценка эффективности лечения будет проводиться по следующим параметрам:

- динамика от исходного уровня показателей качества жизни через 6 и 12 мес лечения;
- субъективная оценка эффективности терапии исследователем;
- субъективная оценка эффективности терапии пациентом;
- приверженность лечению через 6 и 12 мес лечения.

Оценка переносимости лечения будет проводиться по следующим параметрам:

- регистрация всех нежелательных явлений за время исследования (включая изменения лабораторных показателей) и случаев беременности.

Исходно (на Визите 1) будет получена следующая информация: исходные характеристики пациента (демографические показатели, факторы риска) включая дату рождения, пол, курение и др., диагноз, анамнез, сопутствующие заболевания, вмешательство на коронарных артериях (дата, данные ангиографии, детали выполненного вмешательства), сопутствующую терапию (включая статины), липиды крови (достаточно данных липидограммы, выполненной в течение 1 мес до даты Визита 1), трансаминазы крови, креатинфосфокиназы (достаточно данных биохимического анализа крови, выполненного в течение 1 мес до даты Визита 1). На Визите 2, который будет проводиться ори-

ентировочно через 1 мес после исходного визита, будут проведены краткое физикальное обследование, оценка приверженности лечению и регистрация нежелательных явлений. На 3 и 4 Визитах (3 и 6 мес, соответственно), а также на 5 Визите (в случае, если срок наблюдения за пациентом составит 12 мес) будут проведены краткое физикальное обследование, оценка приверженности лечению, оценка качества жизни, регистрация нежелательных явлений и оценка показателей липидов крови и сывороточных трансаминаз.

Статистическая обработка данных

В исследовании будет применена описательная статистика для предоставления характеристик выборки пациентов на исходном и последующих визитах. Данные будут представлены в виде процентного распределения признака (пол, факторы риска и т.д.), средних значений и стандартного отклонения (показатели качества жизни, содержание липидов и т.д.). Для сравнения результатов до начала исследования и после лечения флувастатином замедленного высвобождения планируются использование t-теста для зависимых выборок, а также применение параметрических и непараметрических тестов. Для сопоставления исследуемых параметров будет производиться тестирование на нормальность распределения. Для нормально распределенных показателей будут применяться параметрические тесты. При характере распределения, от-

личающемся от нормального, будут использованы непараметрические статистические методы (критерий Вилкоксона и др.). Различия будут считаться статистически достоверными при уровне $p < 0,05$.

Оценка переносимости будет выполняться на основании регистрации нежелательных явлений (с учетом тяжести, взаимосвязи с приемом препарата), а также изменений лабораторных показателей (сывороточные трансаминазы, креатинфосфокиназа). Данные по нежелательным явлениям будут представлены в виде абсолютного числа и процентного соотношения пациентов с любыми нежелательными явлениями по системам органов и конкретным нежелательным явлениям. Лабораторные данные будут суммироваться и представляться в виде сводных таблиц с указанием абсолютных значений исходно и на каждом визите, а также динамики (в абсолютных значениях и процентном выражении).

Текущий статус исследования

В настоящий момент исследование завершено. В исследование были включены 524 пациента, завершившие участие в исследовании, из которых 116 пациентов наблюдались в течение 12 мес терапии флувастатином замедленного высвобождения. В исследовании приняли участие 414 мужчин (79%) и 110 женщин (21%). Результаты исследования будут опубликованы в ближайших номерах нашего журнала.

Литература

- Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваск тер и профил 2002; 3: 4-8.
- Hamm C.W., Heeschen C., Falk E., Fox K.A.A. Acute Coronary Syndromes: Pathophysiology, Diagnosis and Risk Stratification. In Camm AJ, Lüscher T, Serruys PW (eds): The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. Oxford: Blackwell Publishing Ltd; 2006. P. 333-365.
- Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения в 1998 г. (статистические материалы). М., 1999.
- Здравоохранение в России. 2005. Статистический сборник. М.: Росстат; 2006.
- Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 364 (9438):937-52.
- Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I. et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med 1995; 333:1301-1307.
- Sacks F.N., Pfeffer M.A., Moye L.A. et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol level. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. N Engl J Med 1996; 335(14):1001-1009.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344(8934):1383-1389.
- Serruys P.W., de Feyter P., Macaya C. et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA 2002; 287(24): 3215-3222.
- Pitt B., Waters D., Brown W.V. et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. N Engl J Med 1999; 341(2): 70-76.
- Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Рожкова Т.А., Кухарчук В.В. Лескол и коронарный атеросклероз: по результатам трех контролируемых исследований (LCAS, FLARE, LIPS). Международный мед журн 2002; 5(3): 225-233.
- Robinson J.G., Smith B., Maheshwari N., Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. J Am Coll Cardiol 2005; 46(10):1855-62.
- Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. et al. The evolving pattern of symptomatic coronary artery disease in the United States and Canada: baseline characteristics of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial. Am J Cardiol 2007; 99(2):208-12.
- Maron D.J., Boden W.E., O'Rourke R.A. et al. Intensive multifactorial intervention for stable coronary artery disease: optimal medical therapy in the COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) trial. J Am Coll Cardiol 2010; 55(13): 1348-58.
- Алекян Б.Г. Эндovasкулярная хирургия заболеваний сердца и сосудов: современное состояние и перспективы развития. Российские медицинские вести 2004; 4: 65-68.
- Gibbons R.J., Chatterjee K., Daley J. et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). J Am Coll Cardiol 1999; 33(7): 2092-2197.
- Spertus J.A., Nerella R., Kettlekamp R. et al. Risk of restenosis and health status outcomes for patients undergoing percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery. Circulation 2005; 111(6): 768-773.
- Spertus J.A., Salisbury A.C., Jones P.G. et al. Predictors of quality-of-life benefit after percutaneous coronary intervention. Circulation 2004; 110(25): 3789-3794.
- Krumholz H.M., McHorney C.A., Clark L. et al. Changes in health after elective percutaneous coronary revascularization. A comparison of generic and specific measures. Med Care 1996; 34(8): 754-759.

Поступила 07.06.2010

Принята в печать 11.06.2010