

# КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ УСПЕШНУЮ ТРАНСЛЮМИНАЛЬНУЮ КОРОНАРНУЮ АНГИОПЛАСТИКУ И ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕСКОЛ® ФОРТЕ В ДОБАВЛЕНИЕ К СТАНДАРТНОМУ ЛЕЧЕНИЮ

## РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ LESQOL

А.В. Сусеков<sup>1</sup>, В.А. Булатов<sup>2</sup>, А.В. Вигдорчик<sup>3\*</sup> от имени группы исследователей

<sup>1</sup> Российский кардиологический научно-производственный комплекс.

Россия 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

<sup>2</sup> Новartis Фарма. Швейцария, CHBS-4002, Базель, WSJ-27.4.37

<sup>3</sup> Новartis Фарма. Россия 115035, Москва, Садовническая ул., 82, стр.2

**Качество жизни и приверженность проводимой терапии у пациентов, перенесших успешную транслюминальную коронарную ангиопластику и получающих Лескол® Форте в добавление к стандартному лечению. Результаты открытого наблюдательного исследования LESQOL**

А.В. Сусеков<sup>1</sup>, В.А. Булатов<sup>2</sup>, А.В. Вигдорчик<sup>3\*</sup> от имени группы исследователей

<sup>1</sup> Российский кардиологический научно-производственный комплекс. Россия 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

<sup>2</sup> Новartis Фарма. Швейцария, CHBS-4002, Базель, WSJ-27.4.37

<sup>3</sup> Новartis Фарма. Россия 115035, Москва, Садовническая ул., 82, стр.2

**Цель.** Основной целью исследования LESQOL было изучение качества жизни и приверженности проводимой терапии у пациентов, перенесших успешную транслюминальную ангиопластику, которым был назначен флувастатин замедленного высвобождения в добавление к стандартному лечению.

**Материал и методы.** Исследование являлось национальным, проспективным, многоцентровым, наблюдательным. В наблюдение были включены пациенты с ишемической болезнью сердца, перенесшие успешную транслюминальную ангиопластику, которым был назначен флувастатин замедленного высвобождения 80 мг/сут (Лескол Форте, Новartis). В исследовании оценивались следующие показатели эффективности и переносимости лечения: показатели качества жизни, оцененные по шкале SF-36, до назначения препарата и в процессе лечения; гипопидемическая эффективность, приверженность проводимому лечению; нежелательные явления и серьезные нежелательные явления. Продолжительность основного наблюдения составила 6 мес, часть больных наблюдалась в течение 12 мес.

**Результаты.** В исследование включены 524 пациента (79% мужчин и 21% женщин), завершивших наблюдение в течение 6 мес, из которых 116 пациентов наблюдались в течение 12 мес терапии. Было отмечено достоверное улучшение всех показателей качества жизни, физического и психологического компонентов здоровья пациентов в течение как 6, так и 12 мес терапии флувастатином замедленного высвобождения. Снижение общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности составило 30,5% и 54,9%, соответственно,  $p < 0,01$ , в течение 6 мес и 34,2% и 34,3%, соответственно,  $p < 0,01$ , в течение 12 мес. При этом уровень холестерина липопротеинов высокой плотности достоверно повышался на 22,5%,  $p < 0,01$ , в течение 12 мес. В течение исследования было отмечено очень небольшое количество нежелательных явлений и изменений лабораторных показателей.

**Заключение.** Исследование показало достоверное улучшение качества жизни и хорошую гипопидемическую эффективность, а также хорошую переносимость флувастатина замедленного высвобождения у пациентов после ангиопластики коронарных артерий.

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

РФК 2010;6(4):447-454

**Quality of life and compliance to therapy in patients following successful transluminal coronary angioplasty, who were prescribed Lescol XL (fluvastatin) added to standard therapy.**

**Results of the LESQOL open-label observational study**

A.V. Susekov<sup>1</sup>, V.A. Bulatov<sup>2</sup>, A.V. Vigdorich<sup>3\*</sup> on behalf of investigators group

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

<sup>2</sup> Novartis Pharmaceuticals. WSJ-27.4.37, CHBS-4002, Basel, Switzerland

<sup>3</sup> Novartis Pharma. Sadovnicheskaya ul. 82, stroen. 2, Moscow, 115035 Russia

**Aim.** The main aim of the present study was to evaluate quality of life changes and compliance to therapy in patients following successful transluminal angioplasty, who were prescribed fluvastatin extended release in addition to standard treatment.

**Material and methods.** This was a national prospective multicenter observational study. Patients with coronary heart disease following successful transluminal coronary angioplasty, who were prescribed fluvastatin extended release (Lescol Forte, Novartis) 80 mg QD were included in the present observation. The following efficacy and safety parameters were evaluated: quality of life evaluated with SF-36 scale before and during treatment; hypolipidemic efficacy, compliance to therapy; adverse events and serious adverse events. Observation period was 6 months in all patients and 12 months in some patients at the discretion of the investigator.

**Results.** 524 patients (79% men and 21% women) completed the 6 months observation period and 116 patients were followed up for 12 months. Significant increase of all measures of SF-36 scales, physical and mental health was observed in 6 and 12 months of fluvastatin extended release treatment. Total and low density lipoprotein cholesterol reduction was 30.5% and 54.9% respectively,  $p < 0.01$ , in 6 months and 34.2% and 34.3% respectively in 12 months of treatment,  $p < 0.01$ . High density lipoprotein cholesterol was significantly increased by 22.5% in 12 months of treatment,  $p < 0.01$ . There were very few adverse events and laboratory changes during the course of treatment.

**Conclusion.** LESQOL study showed significant increase in quality of life and good hypolipidemic efficacy as well as good tolerability of fluvastatin extended release in patients after coronary angioplasty.

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

**Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):447-454**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): alexey.vigdorich@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), Новartis Фарма, Базель, Швейцария

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

## Введение

В последние годы отмечается неуклонный рост популярности хирургических методов лечения коронарного атеросклероза. В настоящее время в мире ежегодно выполняют более 6 500 000 диагностических и лечебных рентгеноэндоваскулярных процедур у пациентов с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Из них около 2 000 000 составляют чрескожные

эндоваскулярные вмешательства на коронарных артериях, причем более 90% из них составляют процедуры стентирования коронарных артерий [1]. По данным НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, в России ежегодно выполняются более 30 тысяч процедур транскатетеральной ангиопластики и более 15 тысяч операций аортокоронарного шунтирования. В частности, в 2009 году только в Центральном Федеральном Округе в 51 клиническом центре было выполнено 14 145 процедур коронарной ангиопластики, или 34% от общего числа выполненных вмешательств (Л.А. Бокерия, Б.Г. Алекян; 2009). Инвазивные методы лечения коронарного атеросклероза позволяют восстановить кровоток в пораженных артериях и избавить пациента от симптомов заболевания. Однако риск основных сердечно-сосудистых событий после этих вмешательств остается высоким. До 43% летальных исходов, инфарктов миокарда (ИМ), аортокоронарного шунтирования (АКШ) или повторной ангиопластики возникают в течение последующих 5 лет и 64% — в течение 10 лет [2]. С учетом вышесказанного крайне актуальной проблемой является вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов после транскатетеральной ангиопластики (ТЛАП). В основе эффективной вторичной профилактики у больных после ТЛАП — контроль всех факторов риска ИБС, особенно липидов [3]. Одним из наиболее важных путей решения этой задачи является применение статинов в качестве вторичной профилактики СС осложнений.

В целом ряде исследований изучены возможности терапии флувастатином уменьшать выраженность коронарного атеросклероза и улучшать прогноз пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Так, в исследовании LCAS в группе флувастатина почти в 2 раза чаще отмечалась регрессия коронарного атеросклероза. Общее число пациентов, нуждающихся в операциях реваскуляризации, в группе флувастатина в этом исследовании снизилось на 35,8% [4]. В исследовании FLARE применение флувастатина у пациентов, перенесших успешную операцию ТЛАП коронарных артерий, позволило на 65% снизить количество случаев смерти и инфаркта миокарда по сравнению с плацебо. [5]. Исследование LIPS, проведенное в течение 4 лет у 1 677 пациентов после успешной проведенной ангиопластики, также показало достоверное снижение риска основных кардиальных событий (смерть, нефатальный инфаркт миокарда, повторное инвазивное вмешательство) на 22% в группе флувастатина 80 мг/сут по сравнению с плацебо. [6]. Проведенный мета-анализ 4 исследований флувастатина (n=3525) показал, что терапия флувастатином уменьшает риск любого кардиального события на 15%, сердечно-сосудистую смертность — на 47%, смерть по любой причине — на 35% [7]. Таким образом, флувастатин обладает убе-

дительной доказательной базой по снижению риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с коронарным атеросклерозом, в том числе у пациентов, перенесших ангиопластику.

Изучение качества жизни пациентов с различными заболеваниями занимает в современной медицине одну из важных областей научных исследований последних лет. Предложено множество методик определения качества жизни, наиболее изученной и часто используемой из которых в кардиологии является методика SF-36 Health Status Survey [8-10]. SF-36 относится к неспецифическим опросникам для оценки качества жизни (КЖ), он широко распространен в США и странах Европы при проведении исследований качества жизни [8]. Перевод на русский язык и апробация методики были проведены «Институтом клинико-фармакологических исследований» (Санкт-Петербург). Опросник SF-36 был нормирован для общей популяции США и репрезентативных выборок в Австралии, Франции, Италии. В США и странах Европы были проведены исследования отдельных популяций и получены результаты по нормам для здорового населения и для групп больных с различными хроническими заболеваниями (с выделением групп по полу и возрасту) [9, 10].

На настоящий момент в отечественной и мировой научной литературе практически отсутствуют данные по влиянию терапии как флувастатином, так и другими статинами на качество жизни пациентов, перенесших ТЛАП. При этом вопрос качества жизни пациентов, перенесших оперативное вмешательство, является крайне актуальным и требует изучения. В связи с этим проведение данного наблюдательного исследования представляется научно обоснованным и имеет большое практическое значение, в первую очередь для улучшения приверженности терапии статинами у этой тяжелой категории больных.

Основной целью исследования LESQOL было изучение качества жизни и приверженности проводимой терапии у пациентов, перенесших успешную транскатетеральную ангиопластику, которым был назначен флувастатин замедленного высвобождения в добавление к стандартному лечению.

## Материал и методы

Подробное описание протокола исследования было опубликовано в 3 номере настоящего журнала [11]. В данной публикации мы приводим краткое описание протокола исследования. Основной целью настоящего наблюдательного многоцентрового неинтервенционного исследования являлось изучение качества жизни и приверженности проводимой терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших успешную транскатетеральную ангиопластику и получавших флувастатин замедленного вы-

свобождения 80 мг 1 раз в сутки в добавление к стандартному лечению. В исследовании оценивались следующие показатели эффективности и переносимости лечения: показатели качества жизни, оцененные по шкале SF-36, до назначения препарата и в процессе лечения; приверженность проводимому лечению; регистрировались нежелательные явления и серьезные нежелательные явления. Назначение лекарственной терапии должно было быть основано исключительно на медицинских показаниях в соответствии с инструкцией по применению препарата Лескол Форте 80 мг (флувастатин замедленного высвобождения) и не должно было преследовать цель включения пациента в исследование. Решение о включении пациента в исследование принималось уже после того, как препарат был назначен пациенту в связи с клинической необходимостью (наличием показаний и отсутствием противопоказаний к назначению), и было получено согласие пациента анонимно передать данные своей истории болезни компании — спонсору исследования. Компания Новартис не предоставляла препарат для проведения исследования, так как исследование являлось наблюдательным и проводилось в условиях реальной клинической практики. Пациенты, включенные в наблюдение, приобретали препарат в коммерческих упаковках. Продолжительность наблюдения за пациентами составила для всех пациентов 6 месяцев и по решению врача оно могло быть продолжено до 12 месяцев. По завершению периода наблюдения пациенты продолжали получать назначенное лечащим врачом лечение в соответствии с клинической необходимостью и общепринятыми рекомендациями.

Исходно (на первом визите) была получена демографическая информация по пациентам, данные анамнеза и статуса, выполненного вмешательства на коронарных артериях. Опросник качества жизни SF-36 заполнялся пациентами на первом визите, через 3, 6 и 12 месяцев наблюдения. Также на этих этапах регистрировались результаты биохимического анализа крови, включая данные липидного профиля, АСТ/АЛТ и КФК.

В наблюдении за пациентами приняли участие 87 врачей из 53 учреждений здравоохранения в России (поликлиники и специализированные кардиологические центры). В исследование были включены 524 пациента, завершивших участие в исследовании, из которых 116 пациентов по решению лечащего врача наблюдались в течение 12 месяцев терапии флувастатином замедленного высвобождения. В исследовании приняли участие 414 мужчин (79%) и 110 женщин (21%). Средний возраст пациентов составил 56,8 лет, средний рост — 172,4 см, средняя масса тела — 83,3 кг. Диагноз «ишемическая болезнь сердца» был отмечен у 98 % пациентов, включенных в исследование, сте-

нокардия напряжения — у 92 % (из них 1 функциональный класс — у 11,5 %, 2 — у 50,7 %, 3 — у 32,5 %, 4 — у 5,3 %) участников исследования. Факторы риска и сопутствующие заболевания включенных пациентов перечислены в таблице 1. Обращает на себя внимание наличие семейного анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний у 70,8% пациентов (сердечно-сосудистое заболевание у родственника-мужчины в возрасте до 55 лет и родственника-женщины — до 65 лет), артериальной гипертонии и гипертрофии левого желудочка у 88,4% и 76,7% пациентов, соответственно.

**Таблица 1. Исходная характеристика включенных в исследование пациентов**

<b>Факторы риска и сопутствующие заболевания</b>	<b>Частота n (%)</b>
Дислипидемия	484 (92,4%)
Артериальная гипертония	463 (88,4%)
Гипертрофия Левого Желудочка	402 (76,7%)
Семейный анамнез ССЗ	371 (70,8%)
Хроническая Сердечная Недостаточность (I-IV ФК)	352 (67,2%)
Инфаркт миокарда / Острый Коронарный Синдром в анамнезе	325 (62%)
Курение	216 (41,2%)
Изменения в сонных артериях	173 (33%)
Нарушения сердечного ритма	171 (32,6%)
Сахарный диабет 2-го типа	72 (13,7%)
Поражение периферических артерий	68 (13%)
Микроальбуминурия	53 (10,1%)
Инсульт / Транзиторная Ишемическая Атака в анамнезе	18 (3,4%)

В таблице 2 представлена характеристика выявленных поражений коронарных артерий и выполненной ТЛАП со стентированием у пациентов, включенных в исследование. Из таблицы видно, что преобладало поражение ветвей левой коронарной артерии (преимущественно ПМЖВ — 312 (60,9%) пациентов) и большинство вмешательств по установке стента было выполнено именно в сосудистом бассейне левой коронарной артерии.

В исследовании была применена описательная статистика для описания характеристик выборки пациентов на исходном и последующих визитах. Данные представлены в виде процентного распределения признака (пол, факторы риска и т.д.), средних значений и стандартной ошибки (показатели качества жизни, содержание липидов и т.д.). Для сравнения результатов до начала исследования и после лечения использован t-тест для зависимых выборок, а также применены параметрические и непараметрические тесты. Различия считались статистически достоверными при уровне  $p < 0,05$ .

Таблица 2. Характеристика поражения коронарных артерий у пациентов, включенных в исследование, и выполненное эндоваскулярное вмешательство

Локализация	Частота стеноза n (%)	Среднее значение степени стеноза (%)	Стент установлен n (%)
Ствол левой коронарной артерии	88 (16,8%)	61,0	48 (54,5%)
Передняя нисходящая артерия (ПМЖВ)	319 (60,9%)	75,5	254 (79,6%)
Огибающая ветвь	135 (25,8%)	69,1	85 (63,0%)
Артерия тупого края	46 (8,8%)	58,8	19 (41,3%)
Диагональная ветвь	60 (11,5%)	65,1	28 (46,7%)
Правая коронарная артерия	234 (44,7%)	69,7	164 (70,1%)

Таблица 3. Показатели качества жизни (баллы) у пациентов (опросник SF-36), получавших флувастатин замедленного высвобождения 80 мг/сут в течение 6 месяцев наблюдения (n=524)

Показатель КЖ	Исходно	3 месяца	6 месяцев
PF (физическое функционирование)	40,88±1,64	50,42±3,24	52,43±2,25*
RP (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием)	19,83±2,24	29,93±3,45	39,82±4,48*
BP (интенсивность боли)	50,78±2,7	57,26±1,9	62,56±3,9*
GH (общее состояние здоровья)	31,55±1,14	39,37±1,21	43,47±1,11*
VT (жизненная активность)	38,17±1,43	48,12±1,56	53,22±1,87*
SF (социальное функционирование)	47,66±2,47	53,90±1,91	58,96±1,54*
RE (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием)	27,14±3,77	37,68±4,4	43,88±5,34*
MN (психическое здоровье)	41,34±1,23	46,85±1,65	49,95±1,45**

\* p<0,01; \*\* p<0,05 6 мес терапии флувастатином vs исходный уровень

## Результаты

### Влияние терапии флувастатином на качество жизни у пациентов после ангиопластики

В течение исследования было отмечено достоверное улучшение всех показателей качества жизни пациентов, включенных в настоящее наблюдение. Результаты 6-месячного наблюдения по каждому из компонентов опросника SF-36 представлены в таблице 3. Было достигнуто достоверное улучшение как физического, так и психологического компонентов здоровья пациентов по завершению 6 месяцев наблюдения (рисунок 1). При анализе результатов опросника качества жизни пациентов, наблюдавшихся врачами в течение 12 месяцев терапии флувастатином, также было отмечено достоверное улучшение всех показателей качества жизни (таблица 4) и суммарного физического и психологического компонентов здоровья (рисунок 2).

### Гиполипидемический эффект и переносимость терапии флувастатином замедленного высвобождения у пациентов после ангиопластики

В течение 6 месяцев наблюдения было отмечено достоверное снижение общего холестерина (ХС) и хо-

лестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) на 30,5% и 54,9%, соответственно, p<0,01 (Таблица 5). При этом выявленное снижение уровня холе-

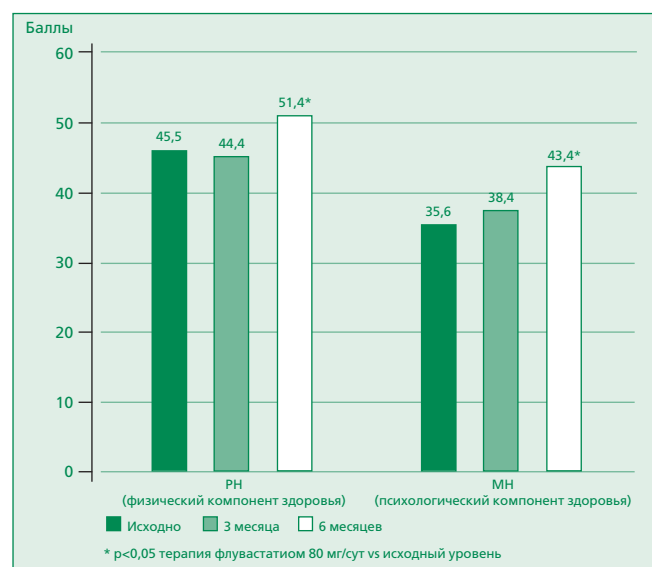


Рисунок 1. Физический и психологический компоненты здоровья пациентов (опросник SF-36), получавших флувастатин замедленного высвобождения 80 мг/сут в течение 6 месяцев наблюдения (n=524)

Таблица 4. Показатели качества жизни (баллы) у пациентов (опросник SF-36), получавших флувастатин замедленного высвобождения 80 мг/сут в течение 12 месяцев наблюдения (n=116)

Показатель КЖ	Исходно	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
PF (физическое функционирование)	41,25±2,64	48,74±2,34	58,47±1,73	63,21±2,12*
RP (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием)	20,48±3,74	28,91±3,26	37,09±2,34	38,87±3,78*
BP (интенсивность боли)	51,78±2,17	56,21±1,89	57,17±1,46	57,21±1,33**
GH (общее состояние здоровья)	32,54±1,84	38,73±1,61	43,88±1,49	44,78±1,34*
VT (жизненная активность)	39,14±1,83	44,32±1,59	46,68±1,24	49,98±1,11*
SF (социальное функционирование)	48,69±2,23	54,90±1,97	59,83±1,48	59,92±1,98*
RE (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием)	28,14±3,87	37,61±3,34	48,32±2,57	52,47±2,89*
MN (психическое здоровье)	42,14±1,87	47,75±1,65	53,55±1,24	55,65±1,14*

\* p&lt;0,01; \*\* p&lt;0,05 12 мес терапии флувастатином vs исходный уровень

Таблица 5. Динамика показателей липидного профиля пациентов, получавших флувастатин замедленного высвобождения 80 мг/сут в течение 6 месяцев наблюдения (n=524)

Показатель	Исходный уровень	3 месяца	6 месяцев	Изменение за 6 мес (Δ%)
Об Х, ммоль/л	6,3±0,06	4,35±0,10	4,38±0,06	-30,5%*
ЛПНП, ммоль/л	4,95±0,8	1,99±0,08	2,23±0,06	-54,9%*
ЛПВП, ммоль/л	1,36±0,17	0,87±0,06	1,12±0,04	-17,6%
Триглицериды, ммоль/л	2,19±0,6	2,27±0,51	1,67±0,04	-23,8%

\* p&lt;0,01 6 мес терапии флувастатином vs исходный уровень

стерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) было недостоверным. При анализе результатов липидного профиля пациентов, на-

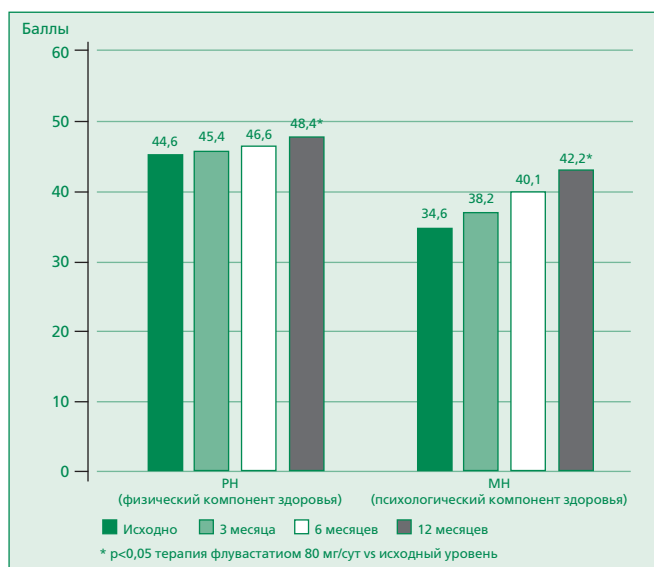


Рисунок 2. Физический и психологический компоненты здоровья пациентов (опросник SF-36), получавших флувастатин замедленного высвобождения 80 мг/сут в течение 12 месяцев наблюдения (n=116)

блюдение за которыми длилось 12 месяцев, было отмечено достоверное снижение как общего холестерина (на 34,2%) и холестерина липопротеинов низкой плотности (на 34,3%), так и триглицеридов (на 29,2%). При этом уровень холестерина липопротеинов высокой плотности достоверно повышался на 22,5% (Таблица 6). Данные результаты свидетельствуют о длительном сохранении гипوليлипидемического эффекта флувастатина, а также о том, что в течение 12 месяцев лечения достигается стабилизация его эффекта по всем параметрам липидного профиля. Таким образом, терапия флувастатином замедленного высвобождения в течение 12 месяцев после ТЛАП позволяет добиться оптимального влияния на триаду липидных параметров и уровень триглицеридов со значимым снижением атерогенных общего холестерина, ХС ЛПНП и ТГ, а также повышение уровня антиатерогенного ХС ЛПВП.

Проведенный анализ субъективной оценки эффективности терапии флувастатином замедленного высвобождения по окончании исследования показал, что 89,5% врачей и 91,6% пациентов отметили высокую и очень высокую эффективность препарата.



Таблица 6. Динамика показателей липидного профиля пациентов, получавших флувастатин замедленного высвобождения 80 мг/сут в течение 12 месяцев наблюдения (n=116)

Показатель	Исходный уровень	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев	Изменение за 12 мес (%)
Об Х, ммоль/л	6,73±1,11	4,74±2,03	4,81±0,87	4,43±0,9	-34,2%*
ЛПНП, ммоль/л	3,29±1,75	2,13±1,54	2,29±1,19	2,16±1,15	-34,3%*
ЛПВП, ммоль/л	1,11±0,65	1,09±0,75	1,37±0,69	1,36±0,60	22,5%*
Триглицериды, ммоль/л	2,36±1,11	3,77±17,49	1,85±0,79	1,67±0,36	-29,2%*

\* p&lt;0,01 12 месяцев терапии флувастатином vs исходный уровень

## Безопасность терапии

В течение настоящего исследования было отмечено несколько нежелательных явлений, а также значимых отклонений биохимических показателей от нормы. Так, было выявлено два случая сухого кашля, один случай острого бронхита и одна смерть в результате инфаркта миокарда. Все указанные нежелательные явления, по мнению врачей — участников исследования, не были связаны с приемом препарата. У двух пациентов было выявлено повышение уровня АЛТ и у двух — повышение уровня АСТ выше 3 верхних границ нормы. У одного пациента было отмечено повышение КФК выше 5 верхних границ нормы. Данные изменения лабораторных показателей были выявлены однократно и не потребовали отмены препарата ни у одного пациента. Субъективная оценка переносимости изученной терапии в нашем исследовании показала, что врачи и пациенты оценили ее практически одинаково: среди врачей — 94,4%, а среди пациентов — 91,2% отметили очень хорошую и хорошую переносимость лечения. Данные результаты позволяют сделать вывод о хорошей переносимости флувастатина замедленного высвобождения у пациентов, перенесших ангиопластику коронарных артерий. Как очень хорошая и хорошая приверженность терапии флувастатином была отмечена 86,3 % врачей и 87,4 % пациентов. Таким образом, применение изученной схемы лечения позволяет говорить о возможности сохранения длительной приверженности назначенной терапии, что особенно необходимо пациентам после оперативных вмешательств на сосудах сердца.

## Обсуждение результатов исследования LESQOL

Результаты, полученные в нашем исследовании, подтверждают доказанную ранее в многочисленных исследованиях значительную гипополипидемическую эффективность флувастатина замедленного высвобождения в дозе 80 мг. Так, по данным объединенного анализа исследований, назначение флувастатина в дозе 80 мг/сут ведет к снижению общего ХС на 25%, ХС ЛПНП — на 38%, а у пациентов со смешанной гиперлипидемией и уровнем триглицеридов  $\geq 300$  мг/дл — к снижению уровня триглицеридов на 31%, а также

к повышению ХС ЛПВП на 21% [12]. Эффективность флувастатина была изучена и в условиях реальной клинической практики в России. В наблюдательной программе, выполненной в Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины (ГНИЦ ПМ), показано, что лечение флувастатином в течение 24 недель приводило к снижению ХС ЛПНП на 44% и 46% у мужчин и женщин, соответственно, и повышению уровня ХС ЛПВП в среднем на 25% [13]. По данным завершенных клинических исследований с обычной формой флувастатина 80 мг/сут, средний процент снижения уровня ХС ЛПНП составляет около 36%, формы замедленного освобождения — около 38% от исходных значений [Physicians Desk Reference (2001), 11].

Поскольку специальных исследований влияния терапии статинами на качество жизни пациентов, перенесших ангиопластику, по данным зарубежной и отечественной литературы не проводилось, очень сложно сопоставить полученные нами результаты с результатами других исследований. Вместе с тем, изучению качества жизни у пациентов после ангиопластики посвящена работа Мацкеплишвили С.Т. и соавт. (2009) [14]. В этой работе было показано, что после проведения операции стентирования коронарных артерий происходит достоверное улучшение качества жизни пациентов. При этом в данной работе было показано, что у пациентов, у которых после стентирования, как правило, не возникает рецидивов стенокардии, улучшение качества жизни сохраняется как в ранние, так и в отдаленные сроки (до 5 лет наблюдения) после вмешательства. А у пациентов с возвратом стенокардии при улучшении качества жизни сразу после ангиопластики в отдаленном периоде происходит снижение качества жизни (как физического, так и психологического компонентов). При этом было выявлено, что основными факторами, предрасполагающими к рецидивам стенокардии в отдаленные сроки после стентирования у данных больных являются возраст, курение и некорригуемая дислипидемия. Таким образом, коррекция нарушений липидного обмена обязательно необходима пациентам, перенесшим эндоваскулярное вмешательство на сосудах сердца. Эти положения отражены во многих международных рекомендациях, в частно-

сти в рекомендациях Американской Коллегии кардиологов (ACC) [3].

Эти научные положения поддерживаются практическими результатами нашего исследования, в котором было отмечено достоверное улучшение практически всех показателей качества жизни у пациентов, которые получали флувастатин замедленного высвобождения после перенесенной ангиопластики со стентированием коронарных артерий. Кроме того, недавно появились доказательства положительного эффекта флувастатина по способности его уменьшать ишемию миокарда и приводить к профилактике сердечно-сосудистых осложнений в сердечно-сосудистой хирургии. Так, в 2009 г. были опубликованы результаты исследования DECREASE III [15, 16]. Это исследование показало, что флувастатин замедленного высвобождения достоверно уменьшает ишемию миокарда и риск комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть и инфаркт миокарда) у пациентов высокого риска, которым выполнялось оперативное вмешательство на магистральных сосудах. В исследование DECREASE III были включены 500 пациентов, ранее не получавших статины, которые были рандомизированы в группы плацебо ( $n=247$ ) или флувастатина замедленного высвобождения в дозе 80 мг один раз в сутки ( $n=253$ ) в дополнение к бета-блокаторам (73% пациентов получали бисопролол). Первичной конечной точкой исследования явилось проявление ишемии миокарда, оцениваемое по комбинации ЭКГ-мониторирования в первые 72 часа и измерения тропонина-T до конца периода наблюдения, который составил 30 дней. Было выявлено достоверное уменьшение риска первичной конечной точки в группе лечения флувастатином. Через месяц после операции у 27 пациентов в группе флувастатина (10,9%) была выявлена ишемия миокарда по сравнению с 47 (18,9%) пациентами в группе плацебо (ОР 0,55; 95% ДИ 0,34–0,88;  $P=0,013$ ). Количество пациентов, которых требуется пролечить, чтобы предотвратить ишемию миокарда у одного пациента, составило 12,5. Также комбинированная конечная точка, состоящая из сердечно-сосудистой смерти или нефатального инфаркта миокарда, была достигнута у 12 (4,8%) пациентов, получавших флувастатин, по сравнению с 25 (10,0%) пациентами в группе плацебо (ОР 0,47; ДИ 0,24–0,94).

Исследование DECREASE III продемонстрировало, что у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска (к которым можно отнести и пациентов, подвергшихся ангиопластике), флувастатин замедленного высвобождения в течение 1 месяца после выполненной сосудистой операции уменьшал риск развития ишемии миокарда на 45%, риск сердечно-сосудистой смерти и инфаркта миокарда — на 53%. Результаты данного исследования иллюстрируют так называемые «плейо-

тропные эффекты» препарата, проявляющиеся гораздо раньше, чем эффекты, связанные с гиполипидемическим действием статинов.

В свете проведенного нами исследования важна способность флувастатина снижать именно риск ишемии миокарда и, вероятно, приводить к снижению риска возникновения стенокардии. Применение препарата из группы статинов может обеспечить пациентам, подвергшимся хирургическому вмешательству на сердце и сосудах, дополнительные преимущества не только по улучшению долгосрочного прогноза, но и по улучшению качества жизни, напрямую зависящего от клинических проявлений течения основного заболевания — ишемической болезни сердца. Это предположение достоверно подтверждено улучшением как физического, так и психологического компонентов оценки качества жизни, полученным в настоящем исследовании LESQOL.

Признанием важности применения статинов в целом и флувастатина в частности у больных после вмешательств на сосудах сердца явилось внесение в «Рекомендации по оценке сердечно-сосудистого риска перед операциями и тактике ведения пациентов при некардиальных операциях», вышедших в 2009 г.

Эти Рекомендации были подготовлены Рабочей группой Европейского общества кардиологов (ESC) при поддержке Европейского общества анестезиологов (ESA) [17]. В них регламентировано применение статинов у любого больного высокого и очень высокого кардиального риска в качестве обязательной периперационной защиты. Данные рекомендации опубликованы на русском языке в предыдущем [18] и настоящем номерах данного журнала. В этих рекомендациях отмечено, что применение статинов с длительным периодом полувыведения из плазмы крови или замедленным высвобождением, таких как, например, флувастатин, является рекомендованным с целью активной вторичной профилактики. Это связано с необходимостью свести к минимуму отсутствие приема препарата между периодом до операции и первой возможностью возобновить пероральный прием лекарственных средств.

## Заключение

Таким образом, наше исследование показало достоверное улучшение качества жизни и хорошую гиполипидемическую эффективность флувастатина замедленного высвобождения у пациентов после ангиопластики коронарных артерий. Применение статинов сразу после вмешательства на сосудах сердца следует рекомендовать как можно раньше, если гиполипидемическая терапия не была назначена ранее. Постоянный пожизненный прием статинов требует высокой приверженности терапии, что подразумевает хорошую

переносимость и безопасность такого лечения. Также важно учитывать применение рекомендованных международных и Российскими рекомендациями дозировок лекарственных средств (преимущественно высоких), доказавших свою эффективность в контролируемых клинических исследованиях. Результаты исследования LESQOL позволяют более широко применять флувастатин замедленного высвобождения у больных, перенесших успешную ангиопластику коронарных артерий, что позволит снизить высокую смертность от ИБС в нашей стране.

## Ограничение результатов исследования

Наше исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, наблюдательный характер исследования и отсутствие рандомизации и группы контроля снижают ценность полученных результатов. Во-вторых, для оценки приверженности и эффективности терапии были использованы субъективные методы оценки врачами и пациентами. Вместе с тем, наши данные получены впервые и могут быть использованы при планировании больших контролируемых рандомизированных исследований по изучению влияния терапии статинов на качество жизни у разных популяций пациентов.

## Литература

- Алекян Б.Г. Эндоваскулярная хирургия заболеваний сердца и сосудов: современное состояние и перспективы развития. Российские медицинские вести 2004; 4: 65-68.
- Ruygrok P.N., de Jaegere P.T., van Domburg R.T. et al. Clinical outcome 10 years after attempted percutaneous transluminal coronary angioplasty in 856 patients. J Am Coll Cardiol 1996; 27(7): 1669-77.
- Smith S.C. Jr., Blair S.N., Bonow R.O. et al. AHA/ACC Scientific Statement: AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. Circulation 2001; 104(13): 1577-9.
- Herd J.A., Ballantyne C.M., Farmer J.A. et al. Effects of fluvastatin on coronary atherosclerosis in patients with mild to moderate cholesterol elevations (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study [LCAS]). Am J Cardiol 1997; 80(3): 278-286.
- Serruys P.W., Foley D.P., Jackson G. et al. A randomized placebo-controlled trial of fluvastatin for prevention of restenosis after successful coronary balloon angioplasty: final results of the fluvastatin angiographic restenosis (FLARE) trial. Eur Heart J 1999; 20(1): 58-69.
- 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.
- Ballantyne C.M., Riegger G., Moore N. et al. Fluvastatin reduces cardiac mortality in patients with coronary heart disease. Cardiovasc Drugs Ther 2004; 18(1): 67-75.
- Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. Boston, MA: New England Medical Center, The Health Institute; 1993.
- Ware J.E., Kosinski M., Keller S.D. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual. Boston, MA: The Health Institute; 1994.
- Инструкция по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36. Компания Эвиденс — Клинико-фармакологические исследования. Доступна на <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/sf36.pdf>.
- Сусков А.В., Булатов В.А., Вигдорчик А.В. 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. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2010; 6(3): 347-350.
- Ballantyne C.M., Pazzucconi F., Pinto X. et al. Efficacy and tolerability of fluvastatin extended-release delivery system: a pooled analysis. Clin Ther 2001; 23(2): 177-192.
- Перова Н.В. Исследование нормализующей атерогенные дислипотеидами активности и безопасности препарата флувастатина медленного высвобождения (Лескола ЭЛ) в условиях практического здравоохранения России. Атмосфера. Кардиология 2005; 3: 26-30.
- Мацкеплишвили С.Т., Чахая Г.О., Арипов М.А. с соавт. Качество жизни в отдаленные сроки после стентирования коронарных артерий у больных острым коронарным синдромом. Бюлл НЦССХ им А.Н.Бакулева РАМН (приложение) 2009;10(1):253-258.
- Poldermans D., Schouten O., Bax J. et al. Reducing cardiac risk in non-cardiac surgery: evidence from the DECREASE studies. European Heart Journal Supplements 2009; 11 (Supplement A): A9-A14.
- Schouten O., Boersma E., Hoeks S.E. et al. Fluvastatin and Perioperative Events in Patients Undergoing Vascular Surgery. N Engl J Med 2009; 361(10): 980-9.
- Poldermans D., Bax J.J., Boersma E. et al. The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. Eur Heart J 2009; 30(22): 2769-812.
- Poldermans D., Bax J.J., Boersma E. с соавт. Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ESC) при поддержке Европейского общества анестезиологов (ESA). Рекомендации по оценке сердечно-сосудистого риска перед операциями и тактике ведения пациентов при некардиальных операциях. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2010; 6(3): 391-412.

Поступила 06.07.2010

Принята в печать 22.07.2010