

Уроки исследования ОСКАР – «Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике 2005-2006 гг.»

С.А. Шальнова, А.Д. Деев

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава. Москва, Россия

OSCAR Study lessons – «Epidemiology and treatment of high-risk patients in real-world Clinical practice, 2005-2006»

S.A. Shalnova, A.D. Deev

State Research Center for Preventive Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Цель. Представить результаты терапевтической части программы ОСКАР-2006, обсудить вопросы эффективности липид-снижающей терапии в реальной практике.

Материал и методы. Всего в исследование включены 7098 пациентов, из которых более половины имеют документированную (86,8%) ишемическую болезнь сердца (ИБС). Программа носила образовательный характер. Больные получали препараты симvastатин и аторvastатин в течение 8 недель не бесплатно; врачам удалось убедить пациентов последовать рекомендациям и принимать купленные ими самими лекарства.

Результаты. Через 8 недель лечения статинами (аторvastатином) у пациентов удалось на 22,7% снизить уровень общего холестерина (ХС), на 26,7% – уровень ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и на 24,0% – триглицеридов. Эффективность лечения в исследовании (достижение целевых уровней ХС ЛНП < 2,6 ммоль/л) возросла с 4,3% до 17,0%. Снижение уровня липидов и артериального давления уменьшило суммарный риск сердечно-сосудистых осложнений, рассчитанный в 33%. Результаты исследования ОСКАР весьма обнадеживающие с точки зрения безопасности использования статинов. В ходе исследования были зарегистрированы 195 (2,7%) случаев нежелательных явлений.

Заключение. На большом клиническом материале в реальной практике продемонстрированы возможности коррекции уровня факторов риска с использованием препаратов с доказанным положительным влиянием на прогноз жизни.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, статины, ишемическая болезнь сердца, липиды.

Aim. To present the results of OSCAR-2006 therapeutic program; to discuss lipid-lowering therapy effectiveness in real-world clinical practice.

Material and methods. In total, the study included 7098 patients, with more than 50% suffering from verified (86,8%) coronary heart disease (CHD). The program was educational: patients did not receive free simvastatin or atorvastatin for 8 weeks, but were persuaded to take the medications purchased by themselves.

Results. After 8-week statin therapy (atorvastatin), the levels of total cholesterol (TCH) were reduced by 22,7%, low-density CH (LDL-CH) - by 26,7%, and triglycerides – by 24,0%. Treatment effectiveness (achieving target LDL-CH levels <2,6 mmol/l) increased from 4,3% to 17,0%. Lipid and blood pressure reduction resulted in total cardiovascular risk decrease by 33%. OSCAR Study results are also promising in regard to statin safety. During the study, only 195 (2,7%) adverse events were registered.

Conclusion. In a large-scale, real-world clinical practice study, the perspectives of risk factor control by using medications improving life prognosis were demonstrated.

Key words: Cardiovascular risk, statins, coronary heart disease, lipids.

© Коллектив авторов, 2007

Тел.: (495)628-57-52

e-mail: oganov@gnicpm.ru

В настоящее время не вызывает сомнений, что уровни общего холестерина (ОХС) и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) в значительной степени определяют риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), т.е. являются независимыми факторами риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности от них, что показано во множестве эпидемиологических проспективных исследований [1-6]. Атеросклероз лежит в основе большинства ССЗ, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ), мозговой инсульт (МИ), заболевания периферических артерий. Следует отметить, что при сочетании повышенного уровня липидов и ССЗ риск осложнений существенно возрастает [7-9].

Крупные, рандомизированные исследования, завершившиеся в последние годы, продемонстрировали очевидный успех снижения содержания липидов в уменьшении заболеваемости и смертности от ССЗ [10,11]. Показано, что риск ССЗ под влиянием липид-снижающей терапии уменьшается на 20-60% [12].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов к пациентам высокого риска относятся больные с клиническими проявлениями ССЗ, независимо от профиля ФР, и пациенты без симптомов ССЗ, имеющие:

- сочетание ФР, при котором 10-летний риск достигает $\geq 5\%$ в настоящее время или при прогнозе на возраст 60 лет; или
- значительно повышенные уровни отдельных ФР: ХС ≥ 8 ммоль/л (320 мг/дл), или ХС ЛНП ≥ 6 ммоль/л (240 мг/дл), или артериальное давление (АД) $\geq 180/110$ мм рт.ст.; или
- сахарный диабет 2 типа и 1 типа (СД-2 и СД-1) с микроальбуминурией [13].

В настоящее время необходимость назначения статинов этой группе больных не вызывает сомнений. Статины относятся к классу препаратов, с доказанным положительным влиянием на прогноз. К сожалению, в России частота назначения статинов до сих пор невелика. Как было показано ранее в эпидемиологической части исследования ОСКАР-2006, пациентам высокого риска в общей поликлинической практике статины назначают чуть $> 5\%$, а целевых значений ХС ЛНП достигают только 4,3% больных [14].

Как можно достичь целевых уровней липидов? Это не менее актуальный вопрос, чем по-

вышение приверженности лечению у больных артериальной гипертензией (АГ). Добиться этого даже сложнее, т.к. определение липидного профиля (ЛП) не стало еще столь же рутинным как измерение АД. Более того, повышение АД иногда сопровождается симптомами, тогда как высокий уровень липидов совершенно не сказывается на самочувствии пациентов.

В представленной работе отражены результаты терапевтической части программы ОСКАР-2006, в которой сделана попытка ответить на некоторые вопросы.

Материал и методы

В исследовании ОСКАР-2006 приняли участие 235 врачей из 36 городов Российской Федерации. Каждый врач в течение 5 дней последовательно включал в исследование больных обоюбого пола в возрасте 35-75 лет, имеющих: ИМ, и/или операции реваскуляризации миокарда в анамнезе, и/или стабильную стенокардию, СД-2, заболевания сонных и периферических артерий, высокий риск сердечно-сосудистых событий по шкале SCORE.

Не участвовали в исследовании пациенты, имеющие заболевания печени в активной стадии или повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 2 раза выше верхних границ нормы, заболевания почек (креатинин сыворотки > 300 мкмоль/л), острые состояния (инфекции, обострение хронических заболеваний, травмы, операции), злоупотребление алкоголем, гиперчувствительность к статинам в анамнезе, беременность и лактация, порфирия, одновременное применение фибратов, циклоспоринов, эритромицина, кларитромицина, азитромицина, варфарина, кетокеназола или итрокеназола.

Всем пациентам рекомендовали прием статинов. Большинству больных (86,9%) назначали симvastатин (Вазилип®, КРКА, Словения) в дозе 20 мг/сут., если пациент не получал статины ранее или получал в дозе 5-10 мг/сут. без достижения целевых уровней; остальные пациенты получали аторvastатин (Аторис®, КРКА, Словения) в эквивалентной дозе 10 мг/сут. при тех же условиях. Согласно протоколу у больных собирали анамнез, регистрировали ФР, определяли концентрации ОХС, ХС ЛНП, триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), АЛТ, аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КФК), АД, частоту сердечных сокращений (ЧСС), регистрировали диагноз и сопутствующую терапию. Через 8 недель проводили контроль эффективности и безопасности терапии с повторным определением ЛП и клинической оценкой состояния больного. Особенность исследования состояла в том, что пациенты не получали препарат от лечащего врача, а покупали его сами. Лечение статинами проводилось на фоне базовой терапии. При анализе учитывались наличие или отсутствие ИБС.

При статистической обработке данных использовали систему статистического анализа и извлечения информации – SAS (версия 6.12) [15]. Применяли как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений и стандартных ошибок, квинтилей и ранговых статистик и т.д.), так и известные критерии

Таблица 1

Исходные характеристики и динамика ФР в зависимости от препарата (M±m)

Переменные	Симвастатин 20 мг (n=6168)	Δ исходно – 8 недель	Аторвастатин 10 мг (n=930)	Δ исходно – 8 недель
САД (мм рт.ст.)	145,4±0,3	-13,2	146,2±0,7	-14,3
ДАД (мм рт.ст.)	88,6±0,1	-6,6	88,4±0,1	-6,7
ЧСС (уд/мин)	72,3±0,1	-3,3	72,9±0,3	-3,8
ОХС (ммоль/л)	6,6±0,02	-1,5 (22,7%)	6,6±0,04	-1,5 (22,7%)
ХС ЛНП (ммоль/л)	4,4±0,03	-1,1 (25,0%)	4,5±0,05	-1,2 (26,7%)
ХС ЛВП (ммоль/л)	1,2±0,01	0,1 (8,3%)	1,2±0,01	0,1 (8,3%)
ТГ (ммоль/л)	2,2±0,01	-0,4 (18,2%)	2,5±0,01	-0,6 (24%)*

Примечание: Δ - изменение показателя; * - различия статистически значимы.

рии значимости (χ^2 , t-критерий Стьюдента, F-критерий Фишера). Кроме того, были использованы методы аналитической статистики: дисперсионно-ковариационный анализ в версии процедуры SAS PROC GLM (обобщенный линейный анализ).

Результаты

Всего в исследование включены 7098 пациентов, из которых 3673 (51,8%) – мужчины и 3425 (48,2%) – женщины. Средний возраст составил 56,5±0,2 лет и 60,3±0,2 лет соответственно. Характеристика изучаемых показателей исходно и под влиянием терапии симвастатином и аторвастатином представлена в таблице 1.

Согласно протоколу исследование было открытым и не рандомизированным. Вместе с тем, оказалось, что группы пациентов, получавших различные препараты, были сбалансированы, незначительно отличаясь по ЧСС и уровню ТГ. Динамика показателей после 8 недель лечения статинами демонстрирует несколько большую эффективность аторвастатина по сравнению с симвастатином, однако различия статистически незначимы за исключением ТГ, уровень которых достоверно больше снизился под влиянием аторвастатина ($p < 0,0001$). Полученные данные позволили провести последующий анализ эффективности терапии независимо от препарата.

Учитывая значимость наличия заболеваний, связанных с атеросклерозом, для прогноза, было изучено влияние статинов на основные показатели гемодинамики и липидного обмена в группах больных без ИБС (нетИБС), неосложненной ИБС (ИБС-) и документированной (тяжелой) ИБС (ИБС+), т.е. перенесших ИМ или МИ, либо процедуру реваскуляризации или операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ) (таблица 2).

Оказалось, что лица без ИБС достоверно моложе и имеют более низкий уровень систолического АД (САД) и более высокое содержание ХС ЛВП по сравнению с больными ИБС независимо от степени выраженности последней. В то же время у них выше или аналогичный уровень диастолического АД (ДАД), ЧСС и более высокие значения ОХС, ХС ЛНП и ТГ. Причем различия статистически значимы. Это объясняется тем, что больные ИБС и особенно тяжелой ИБС существенно чаще получали статины до вступления в исследование по сравнению с пациентами без ИБС: 4,6% и 6,9% vs 2,6% соответственно ($p < 0,01$). Обращают на себя внимание относительно не слишком высокие в среднем величины АД и сравнительно высокие показатели ЛП. Через 8 недель лечения отмечается примерно одинаковое снижение САД и ЧСС и несколько меньшая динамика ДАД у больных с

Таблица 2

Исходная характеристика пациентов в зависимости от наличия и выраженности ИБС

Показатель	НетИБС	ИБС-	ИБС+
Возраст	52,6±0,2	58,4±0,2*	59,7±0,2*
САД (мм рт.ст.)	144,5±0,5	147,9±0,5*	145,8±0,3*
ДАД (мм рт.ст.)	89,2±0,3	89,2±0,3	88,4±0,2*
ЧСС (уд/мин)	73,9±0,2	72,5±0,2*	71,9±0,1*
ОХС (ммоль/л)	6,9±0,03	6,7±0,03*	6,5±0,02*
ХС ЛНП (ммоль/л)	4,54±0,06	4,57±0,04	4,35±0,06*
ХС ЛВП (ммоль/л)	1,3±0,01	1,2±0,01*	1,2±0,01*
ТГ (ммоль/л)	2,5±0,03	2,1±0,03*	2,2±0,02*

Примечание: * - различия статистически значимы по сравнению с группой без ИБС.

Таблица 3

Динамика эффективности терапии и снижения основных ФР в зависимости от наличия или отсутствия ИБС

	Δ Динамика эффективности		Δ Динамика основных ФР	
	Достижение целевых уровней АД (%)	Достижение целевых уровней ХС ЛНП (%)	САД (мм рт.ст.)	ХС ЛНП (ммоль/л)
Нет ИБС	29,6	8,6	-13,6	-1,9
ИБС-	28,4	10,5	-14,5	-1,4*
ИБС+	23,5	13,0	-13,2	-1,1*

Примечание: * - различия статистически значимы по сравнению с группой без ИБС.

ИБС+ по сравнению с пациентами без ИБС ($p < 0,005$) (рисунок 1). Одновременно регистрировали достоверно меньшее изменение показателей ЛП крови у лиц с ИБС+ по сравнению с пациентами без таковой (рисунок 2).

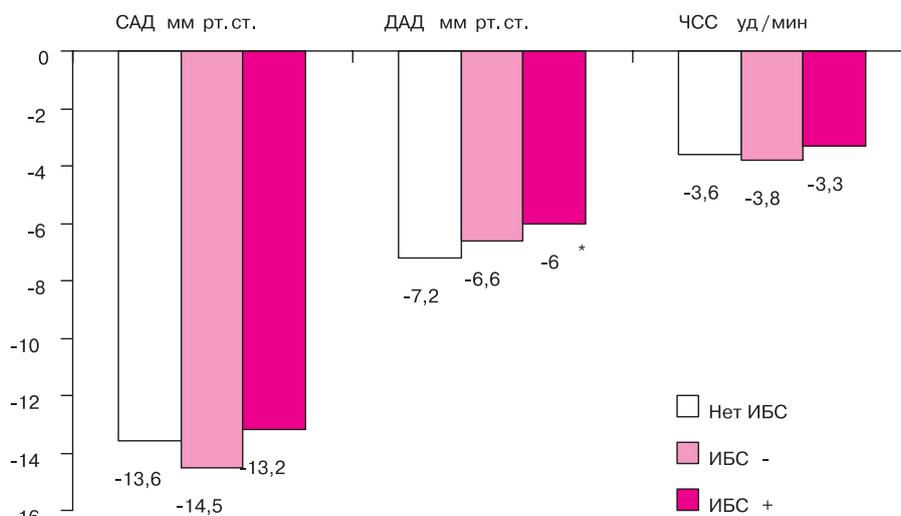
В таблице 3 представлены результаты эффективности терапии статинами у лиц с ИБС и без таковой.

Данные таблицы свидетельствуют о неоднозначности полученных результатов. Снижение средних характеристик САД было практически одинаково во всех группах (различия статистически незначимы). Достоверно меньшая антигипертензивная эффективность у больных ИБС вполне объяснима: во-первых, больные ИБС труднее поддаются антигипертензивному лечению, во-вторых, влияние на АД – не основной эффект статинов. Что же касается уровня ХС ЛНП, то снижение этого показателя у больных ИБС достоверно меньше, чем в группе у лиц без ИБС, особенно с ИБС+ ($p < 0,01$), тогда как эффективность лечения (% достижения целевых значений) существенно выше ($p < 0,001$). Более детальный анализ помог объяснить это кажущееся про-

тиворечие. Оказалось, большинство больных ИБС+ сразу получали более высокие дозы аторвастатина (60,1%) и симвастатина (67,6%), что, если учитывать более низкий исходный уровень ХС ЛНП, привело к увеличению процента достижения целевых значений. Одновременно менее выраженная динамика средних уровней ХС ЛНП у пациентов с ИБС свидетельствует о необходимости назначения более агрессивной терапии данному контингенту больных. Вместе с тем, даже те дозы, что использовались врачами в исследовании, были недостаточны.

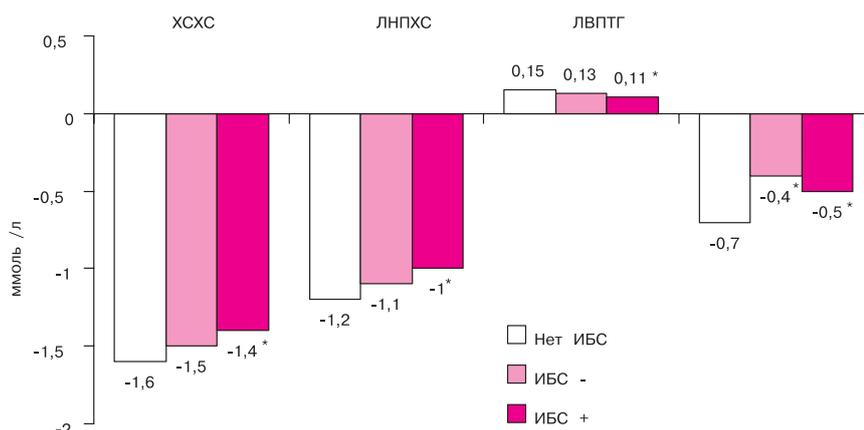
В результате лечения расчетный суммарный риск ССО снизился у пациентов на 33% независимо от пола и назначенного препарата. В группе больных ИБС, включая все случаи, этот показатель составил 34% ($p = 0,05$).

В ходе исследования были зарегистрированы 195 (2,7%) случаев нежелательных явлений, из которых большая часть приходится на нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (1,8%), изменения ферментов печени (0,4%); мышечная слабость отмечена у 0,2% пациентов (рисунок 3).



Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с группой без ИБС.

Рис. 1 Динамика показателей гемодинамики под влиянием терапии статинами в зависимости от наличия или отсутствия ИБС.



Примечание: * –различия статистически значимы по сравнению с группой без ИБС.

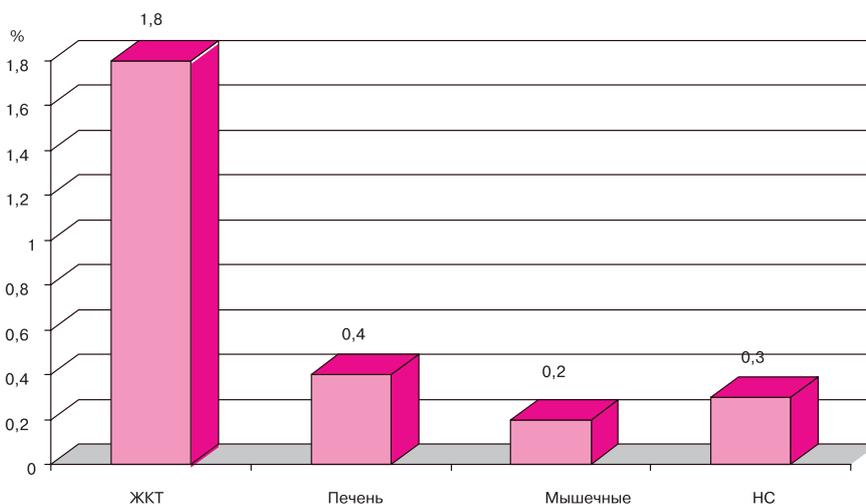
Рис. 2 Динамика показателей липидного обмена под влиянием терапии статинами в зависимости от наличия или отсутствия ИБС.

Обсуждение

Атеросклероз – прогрессирующее заболевание с участием множественных патофизиологических механизмов, поэтому предупреждение его возникновения и повторных случаев ССО у пациентов высокого риска является основной целью первичной и вторичной профилактики.

Сравнение эффективности терапии различными препаратами статинов не являлось непосредственной целью программы ОСКАР 2006. Важно было на большом клиническом материале в реальной практике продемонстрировать возможности коррекции уровня ФР, используя препараты с доказанным положительным эффектом на прогноз жизни. Не следует забывать, что речь идет о пациентах высокого риска, половина из которых (3765 человек) имели документированную коронарную болезнь и которым прямо показана терапия ста-

тинами, что подчеркивается в многочисленных публикациях и рекомендациях, включая Российские рекомендации ВНОК по коррекции нарушений липидного обмена [13,16,17]. В систематическом обзоре 23 проспективных исследований, завершенных до 1980г, представлены данные о 14211 выживших после острого ИМ. Результаты показали, что в среднем, при отсутствии превентивного лечения, пациент, который «выздоровел» после ИМ, имеет показатель смертности 10% в первый год после выписки из госпиталя и ~ 5% в каждый последующий год в течение, по крайней мере, 15 лет и вероятно до конца жизни [18]. При отсутствии современной терапии примерно 1/3 пациентов, перенесших первый ИМ и 1/2 с повторным ИМ, погибают на догоспитальном этапе или при поступлении в стационар. Эта статистика действительно впечатляет, поэтому было сделано справедливое заключение, что существ-



Примечание: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; НС – нервная система.

Рис. 3 Нежелательные события, зарегистрированные в ходе исследования.

венным является использование эффективного профилактического лечения, включая аспирин, статины, β -адреноблокаторы и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента у всех, перенесших ИМ [18].

Следует подчеркнуть образовательную ценность программы. Больные не получали препарат бесплатно, тем не менее врачам удалось убедить пациентов последовать рекомендациям и принимать купленные ими самими лекарства. Уже через 8 недель лечения 10 мг/сут. аторвастатина у пациентов удалось на 22,7% снизить уровень ОХС, на 26,7% – ХС ЛНП и на 24,0% – ТГ.

Сравнимые результаты были показаны в рандомизированном исследовании ФАРВАТЕР (ЭФфективность действия АторВАстатина на сосудистую стенку и СРБ) через 6 недель лечения 10 мг/сут. аторвастатина [19]. Следует отметить, что характеристики пациентов, включенных в исследование ФАРВАТЕР, практически не отличались от таковых в исследовании ОСКАР. Эффективность лечения в исследовании (достижение целевых уровней ХС ЛНП < 2,6 ммоль/л) увеличилась с 4,3% до 17,0%. Снижение уровней липидов и некоторое снижение АД привели к уменьшению суммарного риска ССО, рассчитанного по результатам российских проспективных исследований на 33% [20]. При этом необхо-

Литература

- Low MR, Wald NJ, Thomson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischemic heart disease? *BMJ* 1994; 308: 367-72.
- Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in Multiple risk factor intervention trial research group. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1490-500.
- Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA* 1987; 257: 2176-80.
- Simes RJ, Marschner IC, Hunt D, et al. Relationship between lipid levels and clinical outcomes in the Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Heart disease (LIPID) Trial: to what extent is the reduction in coronary events with pravastatin explain by on-study lipid levels. *Circulation* 2002; 105: 1162-9.
- Psaty BM, Anderson M, Kronmal RA, et al. The association between lipid levels and the risks of incident myocardial infarction, stroke, and total mortality: The Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 1639-47.
- Rosengren A, Hangman M, Wedel H, et al. Serum cholesterol and long-term prognosis in middle-aged men with myocardial infarction and angina pectoris. A 16-year follow-up of the Primary Prevention Study in Goteborg, Sweden. *Eur Heart J* 1997; 381: 754-61.
- Pederson TR, Olsson AG, Feageman O, et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998; 97: 1452-60.
- Abbott RD, Wilson PW, Kannel WB, Castelli WP. High density lipoprotein cholesterol, total cholesterol and myocardial infarction. The Framingham Study. *Atherosclerosis* 1988; 8: 207-11.
- Assman G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998; 19(Suppl A): A2-11.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHR Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
- Baigent C, Keech A, Kearny PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment in prospective meta-analyses of individual data from 90,056 participants in randomized trials. *Lancet* 2005; 366: 1267-78.
- Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, alovastatin,ans fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol* 1998; 81: 582-7.
- European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-10.
- Шальнова СА, Деев АД. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-

- образовательной программы ОСКАР. Кардиоваск тер профил 2006; 5: 58-63.
15. SAS/STAT User's Guide, Version 6.12, Fourth Edition, Vol.1 & 2, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, 1990.
 16. Российские рекомендации по диагностике и лечению нарушений липидного обмена. Москва 2004.
 17. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment Panel III) final report. Circulation 2002; 106: 3143-421.
 18. Low MR, Watt HC, Wald NJ. The underlying risk of death after myocardial infarction in the absence of treatment. Arch Intern med 2002; 25: 162, 2405-10.
 19. Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Трипотень М.И. и др. Рандомизированное исследование ФАРВАТЕР. Аторвастатин в дозе 10 и 20 мг/сут. при лечении больных ишемической болезнью сердца и дислипидемией: влияние на липиды, уровни С-реактивного белка и фибриногена. Кардиоваск тер профил 2006; 6: 37-45.
 20. Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д. Оценка и управление суммарным риском сердечно-сосудистых заболеваний у населения России. Кардиоваск тер профил 2004; 4: 4-11.
 21. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Marz CN, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. JACC 2002; 40: 567-72.

Авторы и исследователи программы ОСКАР выражают благодарность фармацевтической компании КРКА (Словения) за поддержку в осуществлении этого проекта.

Поступила 10/01-2007