

Стратегии снижения глобального кардиоваскулярного риска

Лучший способ лечения пациента с высоким риском – не допустить попадания его в группу высокого риска.

Брайан Вильямс,
Великобритания

Под названием данной статьи можно понимать как снижение риска во всем мире, так и снижение суммарного риска у отдельного пациента. Однако ясно одно: в настоящее время существуют определенные трудности с самой концепцией кардиоваскулярного риска. Сложившаяся сегодня ситуация такова, что международными руководствами и практическими врачами владеет идея о снижении ближайшего высокого риска. Частично это связано с тем, что большинство клинических исследований были спланированы для оценки эффективности лекарственных препаратов в отношении ближайшего (максимум 5-10 лет) высокого риска. Настоящий доклад, сделанный профессором Брайаном Вильямсом на специальном симпозиуме Boehringer Ingelheim, прошедшем в октябре 2009 г. в г. Берлине (Германия), посвящен возможностям снижения остаточного риска, в частности у пациентов с артериальной гипертензией, с помощью назначения лечения на самых ранних стадиях развития заболевания.



– Одним из непреодолимых препятствий в снижении риска является время – чем больше мы медлим с назначением лечения, тем меньше возможностей остается для реализации всего его потенциала. Это очевидно, так как чем дольше существует какое-либо повреждение, тем труднее его устранить. Поэтому на протяжении следующих 10-20 лет международные клинические руководства должны сосредоточиться именно на профилактике.

В настоящее время под высоким кардиоваскулярным риском понимаем наличие определенных факторов риска, в частности артериальной гипертензии, повреждения органов-мишеней – гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), альбуминурии, ретинопатии, видимых структурных изменений сосудов и т. д. При этом наиболее очевидными факторами риска являются уже диагностированные кардиоваскулярные заболевания и их осложнения, после чего, как правило, и принимается решение о начале терапии. Однако часто происходит так, что появление первого признака кардиоваскулярного заболевания является фатальным событием. Многие пациенты (по нашим данным, около половины), у которых развивается внебольничный инфаркт миокарда, даже не доезжают до клиники, где у них мог бы появиться шанс на выздоровление. Таким образом, чтобы сделать уверенный шаг вперед в снижении кардиоваскулярного риска, необходимо применять более эффективную профилактику, а также как можно раньше идентифицировать пациентов, которым она будет наиболее полезна.

Часто мне приходится слышать вопрос: можно ли считать возраст фактором риска? Сам по себе возраст не является фактором риска, а представляет собой маркер кумулятивного воздействия факторов риска. Другими словами, чем дольше продолжается воздействие какого-либо фактора, тем выше будет риск. На любом этапе времени исключить влияние всех факторов риска невозможно – воздействовать можно лишь на некоторые из них.

Сегодня при лечении пациентов с артериальной гипертензией стали

больше внимания уделять метаболическим факторам и их коррекции, в частности с помощью статинов. Эти препараты эффективны даже при изначально нормальных, по западным стандартам, уровнях холестерина. Как показывает собственный опыт, сегодня назначение статинов является попыткой устранения остаточного риска у пациентов, которые уже получают лечение блокаторами ренин-ангиотензиновой системы, другими антигипертензивными препаратами, антиагрегантами, чтобы наверстать упущенные ранее возможности профилактики.

Изменение образа жизни и неблагоприятных условий окружающей среды, безусловно, должно рассматриваться в каждом конкретном случае. Однако на практике оказать какое-либо значимое воздействие на эти факторы очень трудно. Ярким примером тому в масштабах целой страны является Великобритания, в которой, вероятно, никогда не проводилась столь доступная и обширная информационная кампания по изменению образа жизни, как сегодня: всевозможные СМИ, работники медицинских и социальных служб постоянно говорят о значении снижения массы тела и увеличения физических нагрузок. Но при этом как в Великобритании, так и во всем мире наблюдается феномен, когда расширение доступа к данной информации сопровождается быстро распространяющейся пандемией ожирения и снижения физической активности. Врач, который надеется изменить профиль риска своего пациента с помощью одной лишь модификации образа жизни, берет за весьма трудновыполнимую задачу.

В настоящее время оценка кардиоваскулярного риска основана на прогнозировании краткосрочного риска, что, очевидно, способствует тому, что лечение получают в основном пожилые больные, за годы своей жизни «накопившие» высокий риск ближайших сосудистых событий. Такой подход лишает эффективной терапии более молодых пациентов, у которых краткосрочный риск является низким, но одновременно присутствует значительно более высокий потенциал для профилактики заболеваний и снижения отдаленного риска. Например, на прием обращается пациент в возрасте 20 лет, который выкуривает по 20 сигарет в день. Маловероятно, что рак легких у него возникнет в течение следующих

10 лет. Тем не менее мы, конечно же, убеждаем его бросить курить, так как это значительно повлияет на долгосрочный риск. Так почему же в случае кардиоваскулярных заболеваний мы ждем до тех пор, пока у пациента уже не появятся клинические признаки этой патологии?

С этой точки зрения очень интересной является концепция, разграничивающая профилактику заболевания и профилактику событий. Недопущение развития кардиоваскулярного заболевания, несомненно, является значительно эффективнее, чем предотвращение событий. Убедительные аргументы в поддержку данной концепции приводят американские исследователи Васан (Vasan) и Каннел (Kannel) в своей статье, опубликованной в одном из последних номеров журнала Circulation. Главным выводом работы является необходимость смещения внимания с оценки ближайшего риска на прогнозирование риска на протяжении всей последующей жизни; это очень важно, так как позволит склонить чашу весов в сторону более ранней профилактики, а также более эффективного скрининга и лечения молодых пациентов, у которых можно достичь максимального экономического эффекта. В качестве иллюстрации авторы приводят следующий клинический пример.

Мужчина 50 лет с уровнем общего холестерина 240 мг/дл, холестерина ЛПВП 58 мг/дл, без сахарного диабета, с систолическим артериальным давлением 160 мм рт. ст., антигипертензивной терапии не получает, не курит; по Фрамингемской шкале 10-летний риск развития кардиоваскулярного заболевания составляет у него 15,6% (рис. 1). Если сказать такому пациенту, что на протяжении следующих 10 лет риск летального исхода или развития кардиоваскулярного события составит у него примерно 1/6, скорее всего, он посчитает нецелесообразным в течение 10 лет ежедневно принимать 3-4 препарата. Однако можно рассчитать прогноз 30-летнего риска и сообщить больному, что в действительности риск смерти или развития инфаркта миокарда у него составляет около 1/2 – эта информация лучше закрепится в сознании пациента, а польза от лечения будет намного большей. Если приведенные факторы риска применить к человеку в возрасте 40 лет, показатель 30-летнего риска составит 60%, к пациенту в возрасте 30 лет – уже целых 85%! То есть

кардиоваскулярные события у таких больных в отсутствие адекватного лечения являются практически неизбежными.

Следует помнить о том, что люди не рождаются с резистентной гипертензией – об этом состоянии начинает идти речь, когда пациенту требуется 3-4 препарата для контроля артериального давления. Это происходит вследствие недостаточности раннего назначения терапии, и в конечном итоге приходится иметь дело уже с поражением органов-мишеней. Подобным образом, люди не рождаются с альбуминурией и ГЛЖ; эти маркеры повреждения появляются на поздних этапах патологического процесса (как правило, в среднем и пожилом возрасте), побуждая, наконец, к началу терапии. Возникает закономерный вопрос: неужели нельзя избежать этого пагубного для пациента промедления?

Существует точка зрения, что пациенты не хотят начинать получать лечение слишком рано в своей жизни. Однако сегодня в нашем распоряжении имеются современные препараты с доказанной эффективностью и безопасностью и, что самое главное, частотой побочных эффектов, сравнимой с плацебо, значительно расширяющие возможности терапевтического вмешательства.

Еще одной проблемой является дискуссия, бесконечно продолжающаяся в FDA, EMEA и других организациях, относительно преимуществ использования суррогатных и жестких конечных точек. Международные руководства вполне справедливо полагаются на доказательство, однако они диктуются регуляторными требованиями, так как лекарственные препараты производятся и исследуются согласно тем же регуляторным требованиям. Последние, в свою очередь, основаны на требованиях, предъявляемых к жестким конечным точкам. Принимая во внимание то, что новый лекарственный препарат имеет патентную защиту на протяжении лишь 10 лет, становится понятным, что никто не будет проводить длительные – в течение 10-15 лет – клинические исследования с целью оценки эффективности раннего назначения препарата в отношении жестких конечных точек.

Можно ли предположить, что регрессия промежуточных конечных точек будет обеспечивать пользу в отдаленной перспективе? В настоящее время появляется все больше доказательств, позволяющих ответить на этот вопрос утвердительно.

Повреждение почек при артериальной гипертензии в хронологически представляет собой появление микроальбуминурии, затем протеинурии и в конечном итоге – снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) и развитие терминальной стадии хронической болезни почек. Не так давно в Великобритании рСКФ стали измерять практически у всех категорий населения, и оказалось, что у значительной части популяции этот показатель составляет <60 мл/мин. В различных исследованиях было установлено, что даже на начальных стадиях хронической болезни почек стойкая повышенная экскреция белка с мочой независимо от наличия сахарного диабета является маркером поражения не только почек, но и сосудов, а также повышенного риска инсульта и инфаркта миокарда. Возникающая со временем задержка жидкости ускоряет развитие сердечной недостаточности со всеми вытекающими негативными

Фактор риска	Значение
Фактический возраст	50 лет
Пол	Мужской
Общий холестерин	240 мг/дл
Холестерин ЛПВП	58 мг/дл
Сахарный диабет	Нет
Систолическое АД	160 мм рт. ст.
Антигипертензивная терапия	Нет
Курение	Нет
10-летний риск КВЗ	15,6%
30-летний риск КВЗ	
Сосудистый возраст	64 года

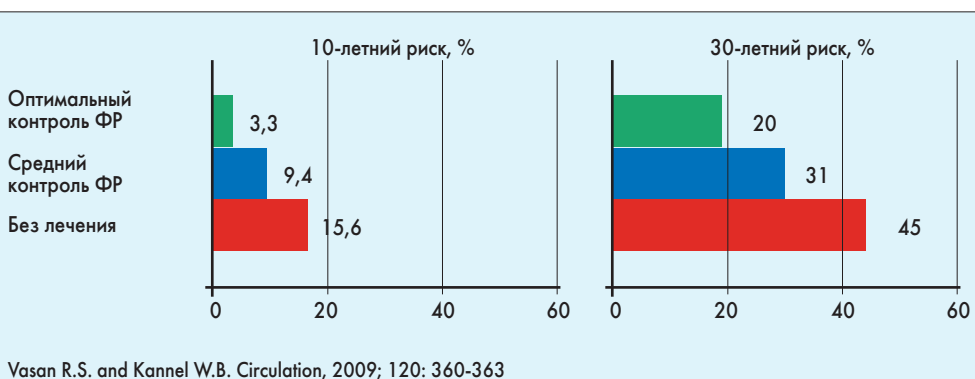


Рис. 1. Прогнозирование риска на протяжении всей жизни

Продолжение на стр. 6.

Стратегії зниження глобального кардіоваскулярного ризику

Продолжение. Начало на стр. 5.

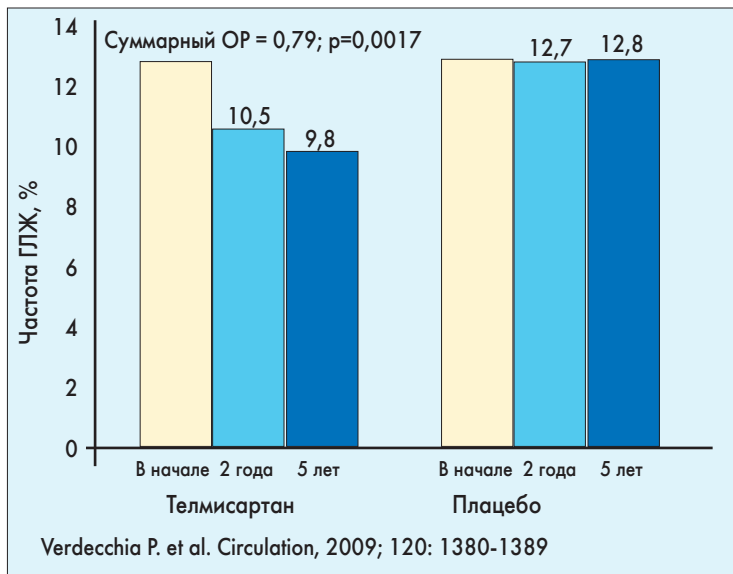


Рис. 2. Распространенность ГЛЖ у участников исследования TRANSCEND

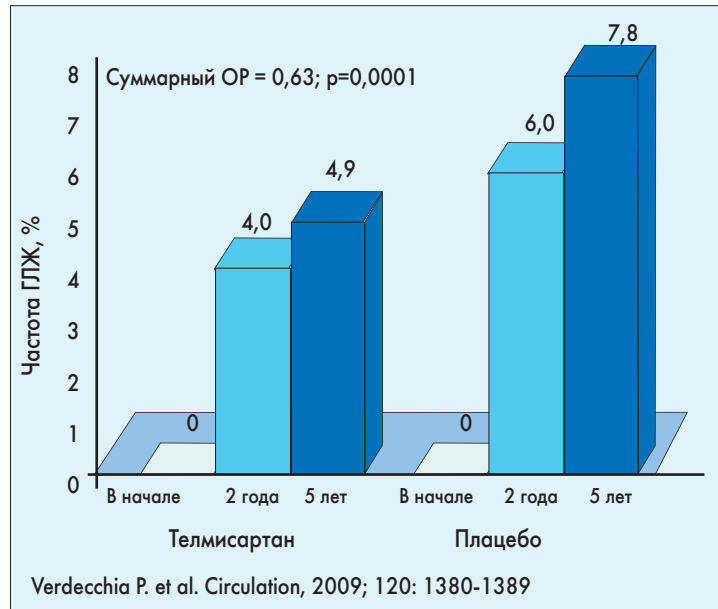


Рис. 3. Новые случаи ГЛЖ у участников исследования TRANSCEND

последствиями. Все вышесказанное является очень логичным аргументом в пользу как можно более раннего назначения лечения, направленного на замедление прогрессирования почечной патологии.

Сегодня в нашем распоряжении имеются данные ряда исследований с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА), согласно которым эти препараты способны снижать альбуминурию и замедлять прогрессирование хронической болезни почек. Наиболее убедительные результаты, на мой взгляд, были получены в исследовании TRANSCEND. В него включали пациентов с непереносимостью ИАПФ, уже получавших наилучшую стандартную антигипертензивную терапию, благодаря чему у них был достаточно низкий исходный уровень артериального давления. При этом назначении БРА телмисартана позволило дополнительно снизить систолическое артериальное давление на 4,1 мм рт. ст., вдвое уменьшить риск прогрессирования микроальбуминурии в протеинурию, а также значительно снизить общий риск сосудистых событий.

Другим интересным аспектом, заслуживающим внимания, является появление и развитие гипертензивного повреждения аорты — «безмолвной жертвы» поражения сосудов. Значение этого фактора сегодня увеличивается в связи с постарением населения. О характерных изменениях артериального давления нам известно еще из университетских учебников, которые на протяжении нескольких десятилетий утверждали, что нормальное систолическое давление рассчитывается по формуле «100 + возраст». Однако в действительности повышение систолического артериального давления с возрастом является заболеванием, отражающим прогрессирующее снижение эластичности и усугубление повреждения аорты. Манифестация этого патологического процесса в виде повышения

пульсового давления (разницы между систолическим и диастолическим артериальным давлением) и увеличения скорости пульсовой волны у мужчин и женщин происходит в возрасте 40-50 лет. К возрасту 80 лет скорость пульсовой волны увеличивается примерно в 2 раза по сравнению с показателем в 20 лет, и аорта представляет собой жесткую, практически несжимаемую трубку.

В недавно опубликованной работе французский исследователь Мишель Сафар (Michael Safar) выявил характерную особенность, которая прослеживается у всех пациентов со сниженной эластичностью аорты: они нуждаются в большем количестве лекарственных препаратов для снижения артериального давления. Так как антигипертензивная терапия в большинстве случаев назначается поздно, а повреждение аорты со временем лишь усугубляется, на лечение больного затрачивается значительно большее средств. Для снижения систолического артериального давления пациенту требуется уже 3 или даже 4 препарата, однако часто назначать такое лечение не представляется возможным по различным причинам. Таким образом, резистентная артериальная гипертензия, за исключением редких случаев вторичной гипертензии, практически всегда является следствием промедления в лечении и повреждения аорты.

Значительный удар повышенного артериального давления принимает на себя сердце — в этом органе возникает целый ряд патологических состояний. ГЛЖ очень часто встречается у пожилых пациентов с гипертензией. Фиброз миокарда рассматривается как характерное проявление длительно существующего напряжения стенок камер сердца. Диастолическая дисфункция является настоящей катастрофой, так как на сегодня не существует эффективной терапии этого состояния — его можно только предотвратить. Появление электрокардиографических признаков ГЛЖ означает и наличие

диастолической дисфункции, при этом чем раньше будет начато лечение, тем более эффективным оно будет. Систолическая дисфункция у пациентов с артериальной гипертензией, не страдающих ишемической болезнью сердца, развивается достаточно поздно. Наконец, одним из наиболее распространенных осложнений гипертензии является фибрилляция предсердий, риск развития которой увеличивается при диастолической дисфункции, дилатации и ремоделировании предсердий. Фибрилляция предсердий вносит значительный вклад в увеличение риска инсульта у гипертензивных больных.

В многочисленных исследованиях была показана тесная прямая связь между степенью ГЛЖ и частотой кардиоваскулярных событий; причем какого-либо пограничного значения, ниже которого масса миокарда левого желудочка перестает быть фактором риска, не существует. В работе итальянского исследователя Вердеккиа (Verdecchia) показано, что чем выше масса левого желудочка, тем больше левое предсердие, а наличие ГЛЖ, по меньшей мере, удваивает риск развития фибрилляции предсердий на протяжении всей жизни. Вот почему мы так часто наблюдаем фибрилляцию предсердий у пациентов с артериальной гипертензией, особенно у пожилых больных.

Какое же значение имеет регрессия ГЛЖ для пациента? К концу 2009 г. опубликовано несколько десятков исследований, в которых для описания изменений, сопутствующих прогрессированию ГЛЖ, использовалась эхокардиография. Очень показательными являются данные, полученные в исследовании LIFE с БРА лосартаном. После 5 лет наблюдения в группе пациентов, у которых удалось достичь регрессии ГЛЖ, общая смертность была на 65% ниже. Аналогичные результаты продемонстрировало и исследование TRANSCEND, в котором лечение телмисартаном на протяжении 5 лет сопровождалось постепенным снижением процента пациентов с ГЛЖ, в то время как в группе плацебо этот показатель оставался неизменным (рис. 2). В обеих группах лечение проводилось на фоне стандартной антигипертензивной терапии, однако даже небольшое дополнительное снижение систолического артериального давления в группе телмисартана обеспечило выраженное воздействие в отношении регрессии ГЛЖ. Анализ данных исследования ONTARGET, недавно опубликованных в журнале Circulation, показал достоверное снижение частоты ГЛЖ уже через 2 года лечения, сохранявшееся и через 5 лет, в группах телмисартана, рамиприла и комбинированной терапии этими препаратами.

В исследовании TRANSCEND также были получены данные относительно профилактики развития ГЛЖ у пациентов, на момент включения не имевших

этого состояния. Как видно из рисунка 3, ГЛЖ все равно развивалась у части пациентов, так как это были пожилые больные со сниженной эластичностью аорты. Однако в группе телмисартана относительный риск развития ГЛЖ через 5 лет был практически в 2 раза ниже. Это имеет не просто большое, а огромное значение, так как к концу периода наблюдения кумулятивная частота всех неблагоприятных событий у пациентов с развившейся ГЛЖ была на 77% выше! Таким образом, регрессия, а тем более профилактика ГЛЖ у пациентов с артериальной гипертензией является очень важной.

Большинство больных с артериальной гипертензией имеют целый спектр различных метаболических нарушений, наличие которых удваивает риск развития сахарного диабета. Это нарушенная толерантность к глюкозе, повышенные уровни триглицеридов и мелких плотных частиц ЛПНП, сниженные уровни холестерина ЛПВП, гиперурикемия, инсулинорезистентность и висцеральное ожирение. На сегодня доказано существование тесной корреляции между уровнем артериального давления и инсулинорезистентностью. По данным метаанализов нам также известно, что наиболее эффективной стратегией воздействия на метаболические факторы является блокада ренин-ангиотензиновой системы с помощью ИАПФ и БРА, лечение которыми, по крайней мере, не повышает риск развития диабета, а в некоторых случаях даже снижает его. Бета-блокаторы и диуретики, напротив, оказывают негативные метаболические эффекты, в то время как блокаторы кальциевых каналов являются метаболически нейтральными препаратами.

Таким образом, раннее начало лечения с целью профилактики развития заболевания требует отбора пациентов с повышенным риском с помощью промежуточных маркеров и прогнозирования риска на протяжении всей жизни; таких простых маркеров, как микроальбуминурия, ГЛЖ и снижение эластичности аорты, вполне достаточно для идентификации молодых пациентов с высоким кардиоваскулярным риском. Вторым обязательным условием является наличие препаратов, способных предотвращать повреждение кардиоваскулярной системы и при этом не имеющих неблагоприятных метаболических эффектов. Наконец, значительным подспорьем в этой задаче может стать изменение образа жизни. Однако следует принимать во внимание один значимый, а может быть, и самый важный ее аспект — приверженность больных к лечению. Каким бы эффективным ни был препарат, но если пациент перестает его принимать — в большинстве случаев из-за побочных явлений, — эффективность всего лечения стремится к нулю. По данным британского исследования, охватившего около 5,5 млн человек, через год после назначения антигипертензивной терапии максимальная приверженность к лечению наблюдается у тех больных, которым был назначен препарат из группы БРА (рис. 4).

Резюмировать доклад можно следующими выводами.

- Современные руководства основаны на лечении пациентов с ближайшим высоким риском.
- В настоящее время доступны эффективные инструменты для значительно более ранней идентификации больных с высоким риском.
- Сегодня в распоряжении врачей имеются эффективные препараты для лечения этих пациентов с целью профилактики развития кардиоваскулярных заболеваний.
- Современная терапия должна двигаться в направлении более эффективной профилактики, основанной на прогнозировании риска на протяжении всей жизни.

Подготовил Алексей Гладкий



Рис. 4. Приверженность к антигипертензивной терапии через 1 год (n = 5 505 875)