

Проект ATRACTIV: возможности снижения кардиоваскулярного риска

ATRACTIV – крупнейший проект, посвященный оценке возможностей снижения сердечно-сосудистого риска с помощью комбинации современных препаратов в условиях обычной амбулаторной практики в Чешской Республике.

В целом в проект ATRACTIV были вовлечены 464 врача общей практики и специалиста, обеспечивающих оказание медицинской помощи в амбулаторных условиях; все они сотрудничали при анализе результатов и консультировании в индивидуальных случаях с 11 центрами программы MedPed, разработанной Чешским обществом атеросклероза. Большим преимуществом этого проекта было вовлечение врачей из всех регионов Богемии и Моравии, поскольку полученные результаты отражают реальные данные из ежедневной клинической практики.

На протяжении 12 мес в ATRACTIV вовлекли в целом 4427 пациентов (с января по декабрь 2007 года), что делает проект одним из крупнейших неинтервенционных клинических исследований, когда-либо проводившихся в Чешской Республике. Из дизайна проекта следует, что в него включали лиц с высоким риском развития сердечно-сосудистого заболевания. Так, средний риск, рассчитанный с помощью диаграмм SCORE, составлял 9,44%, что означает почти 10% вероятность умереть вследствие сердечно-сосудистых причин на протяжении последующих 10 лет. Высокий риск обусловлен сочетанием нескольких факторов риска. Почти 100% вовлеченных пациентов имели дислипидемию и артериальную гипертензию (АГ). Более того, факторы риска у них контролировались неадекватно, средний уровень артериального давления (АД) составлял 152/90 мм рт. ст., а средний уровень общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) – 6,7 и 3,99 ммоль/л соответственно, что существенно повышало общий сердечно-сосудистый риск. Тот факт, что пациенты с сахарным диабетом (СД) составляли почти 50% популяции исследования, а распространенность курения превышала 33%, свидетельствует о необходимости интенсивной модификации факторов риска.

Пациенты вовлекались в проект после исходного обследования, которое включало сбор анамнеза с особым акцентом на сердечно-сосудистых факторах риска и клиническую оценку для получения исходных антропометрических данных (рост, вес и окружность талии), а также измерение АД и ЧСС. В ходе лабораторных исследований определяли липидные параметры (общий холестерин и холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицериды, холестерин ЛПНП; холестеринемия рассчитывали с использованием формулы Фридляльда), уровень гликемии натощак. Помимо этого, у лиц, получавших медикаментозную терапию, определяли активность трансаминаз и креатинкиназы. Эти исследования выполнялись в местных аккредитованных лабораториях с использованием стандартизированных методов. При включении в исследование все пациенты были проинструктированы относительно необходимости изменения образа жизни. При последующих визитах (через каждые 3 мес) проводились исследования, аналогичные таковым при включении в проект.

При исходном обследовании оценивался контроль факторов риска. У большинства пациентов оптимизировали терапию дислипидемии и АГ. Для лечения дислипидемии назначали аторвастатин,

а лечение АГ проводили с помощью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ (Амприла, Пренессы) или при непереносимости этих препаратов – блокатора рецепторов ангиотензина II (Лористы). В случаях неадекватного контроля АД к антигипертензивной терапии добавлялся блокатор кальциевых каналов (Тенокс). Титрование доз, а также назначение дополнительного лечения в соответствии с современными рекомендациями находились в сфере ответственности лечащего врача.

Результаты

На протяжении одного года наблюдения пациентам было выполнено исходное обследование и проведено до 4 визитов в динамике. Сравнение исходных показателей и результатов повторной оценки после изменения образа жизни и оптимизации медикаментозного лечения дислипидемии и АГ в конце проекта свидетельствовало о существенном улучшении всех оцениваемых параметров.

Уровни общего холестерина и холестерина ЛПНП существенно снизились (с $6,62 \pm 1,14$ до $5,1 \pm 0,9$ ммоль/л у мужчин и с $4,03 \pm 1,07$ до $2,89 \pm 0,81$ ммоль/л у женщин; $p < 0,001$). Аналогичный положительный эффект был выявлен относительно уровней триглицеридов (с $2,46 \pm 1,47$ до $1,88 \pm 0,96$ ммоль/л; $p < 0,001$). Уровни холестерина ЛПВП повысились с $1,38 \pm 0,57$ ммоль/л до $1,43 \pm 0,44$ ммоль/л, что являлось также существенным изменением ($p < 0,001$). После оптимизации терапии средний уровень АД существенно снизился: систолического АД – с $152 \pm 16,1$ до $132 \pm 10,3$ мм рт. ст., диастолического АД – с $90,5 \pm 9,8$ мм рт. ст. до $79,5 \pm 6,3$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Важным маркером успешного интенсивного вмешательства было уменьшение среднего показателя ИМТ с $29,9 \pm 4,8$ до $29,3 \pm 4,6$ кг/м², что ассоциировалось со снижением окружности талии (маркер абдоминального ожирения) с $98,5 \pm 12,8$ до $96 \pm 12,3$ см ($p < 0,001$). Уровень гликемии натощак уменьшился с $6,3 \pm 1,9$ до $5,9 \pm 1,6$ ммоль/л ($p < 0,001$). Если в начале проекта целевые уровни общего холестерина и холестерина ЛПНП в популяции высокого риска (4,5 и 2,5 ммоль/л) были достигнуты соответственно лишь у 2,4 и 2,0% вовлеченных в исследование пациентов, то в конце проекта эти показатели достигли 19,8 и 16,9% ($p < 0,001$). Контроль АГ (снижение АД $< 140/90$ мм рт. ст.) улучшился с 12% в начале исследования до 72% при последнем визите ($p < 0,001$).

Интересными представляются данные об изменении медикаментозной терапии в группах исследования. Общее количество пациентов, получавших Амприл и Пренесса, в отличие от пациентов, принимавших Тенокс и Лориста, на протяжении проекта уменьшилось. Средняя доза увеличилась для всех антигипертензивных препаратов. Количество пациентов, получавших Аторис, не изменилось, однако доза этого препарата существенно увеличилась, так же как и антигипертензивных препаратов. В целом переносимость терапии и ее безопасность были очень хорошими. На протяжении исследования существенное повышение уровня АЛТ и АСТ (> 3 раза от верхней

границы нормы) наблюдалось у 9 и 11 участников соответственно. Средние уровни трансаминаз даже снизились, это же касается и средних уровней креатинкиназы.

Обсуждение

Если принять во внимание продолжительность исследования, размер исследуемой популяции пациентов, а также число вовлеченных врачей, то проект ATRACTIV, спланированный для мониторинга эффекта оптимизации лечения дислипидемии и АГ в комбинации с попытками максимально модифицировать другие факторы риска у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, является одним из крупнейших, когда-либо проводившихся в Чешской Республике. Всесторонний подход к лечению, направленный на улучшение множественных факторов риска, а также отражение возможностей реальной клинической практики обуславливают особую ценность полученной информации. Каковы же результаты исследования ATRACTIV?

Не слишком оптимистичным можно считать то, что контроль факторов риска у пациентов исследуемой возрастной группы является неадекватным. Об аналогичных неудовлетворительных результатах сообщается в подобных обзорах, проводившихся как на международном, так и на региональном уровне. Так, в исследовании Vtpro и соавт. в группе пациентов высокого риска с СД 2 типа адекватный контроль АГ был задокументирован лишь в 4% случаев. Об аналогично низких показателях достижения целевых уровней факторов риска сообщалось в недавнем общенациональном наблюдении с участием больных СД.

Проект ATRACTIV определенным образом был инициирован клиническим исследованием ASCOT. Сравнение исходных характеристик участников обоих исследований не продемонстрировало существенных отличий в частоте выявления основных факторов риска. Можно сделать вывод, что недостаточно эффективные вмешательства являются проблемой не только в Чешской Республике. Однако это не единственная причина неадекватного контроля факторов риска, – не меньшую роль играют низкий комплаенс пациентов и их нежелание изменять образ жизни. С другой стороны, результаты проекта ATRACTIV свидетельствуют о возможности достичь улучшения. Выявленное улучшение профиля сердечно-сосудистого риска частично можно объяснить более интенсивным наблюдением за пациентами с повторными образовательными сессиями и мотивированием к сотрудничеству. Другой причиной является использование потенциала современной медикаментозной терапии, которая назначалась с учетом результатов недавних клинических исследований.

Внедрение результатов последних в ежедневную практическую деятельность может представлять довольно сложную задачу, однако это возможно, о чем свидетельствуют результаты проекта ATRACTIV. В частности, у участников этого исследования, составлявших популяцию высокого кардиоваскулярного риска, было показано снижение всех основных факторов риска развития сердечно-сосудистого заболевания.

Чрезвычайно важное значение имел контроль дислипидемии и АГ. Был выявлен общий благоприятный эффект на весь спектр липидов плазмы, при этом все

изменения были статистически значимыми. Интересно отметить, что большинство пациентов уже получали статинотерапию на момент включения в проект, и основной причиной выявленных положительных изменений было существенное увеличение средней дозы аторвастатина. Данные, полученные в клинических исследованиях, в которых сравнивалась менее агрессивная терапия дислипидемии (использование низких доз статинов) с терапией высокими дозами статинов, подтверждают правомерность такого подхода. Во всех исследованиях, в которых применялся такой дизайн, снижение сердечно-сосудистого риска было более выраженным у участников, получавших более агрессивное лечение. С другой стороны, средняя доза аторвастатина на момент завершения проекта все-таки оставалась довольно низкой, что может обуславливать невозможность достижения целевых уровней холестерина ЛПНП более чем у 50% вовлеченных в проект пациентов.

Изменение уровней АГ, наблюдавшееся в проекте ATRACTIV, было сравнимым с результатами исследования ASCOT, в котором сообщалось о среднем снижении АД приблизительно на 26/15 мм рт. ст. Однако даже намного меньшее снижение АД оказывает благоприятный эффект на частоту развития сердечно-сосудистых событий. В более раннем исследовании ALLHAT, в котором сравнивалась антигипертензивная терапия с использованием тиазидного диуретика, блокатора кальциевых каналов и ИАПФ, сообщалось о среднем снижении АД на 12/10 мм рт. ст. Результаты недавно опубликованного исследования ADVANCE, в котором изучалось лечение АГ у больных СД, продемонстрировали, что даже довольно незначительные изменения уровня АД (в среднем на 5,6/2,2 мм рт. ст.) ассоциируются со значительным снижением частоты сердечно-сосудистых событий.

В вышеперечисленных и других недавних клинических исследованиях (в частности, ACCOMPLISH) показано, что большую роль, помимо собственно снижения АД, играет выбор схемы антигипертензивной терапии. Сегодня известно, что комбинированное антигипертензивное лечение, базирующееся на применении ИАПФ и блокаторов кальциевых каналов, является более эффективным по сравнению с назначением β -блокаторов и тиазидных диуретиков.

В группе пациентов, включенных в проект ATRACTIV, была выявлена высокая частота наличия компонентов метаболического синдрома, и почти половина пациентов имела СД 2 типа. Именно поэтому метаболическая нейтральность, задокументированное защитное действие на сосуды и непосредственное противоопишеческое действие индивидуальных компонентов применяемой схемы антигипертензивной терапии могут иметь преимущество. Улучшенный контроль АГ был достигнут посредством увеличения доз всех исследуемых антигипертензивных препаратов. Именно у пациентов высокого риска, таких как участники проекта ATRACTIV, особенно у больных СД, был доказан положительный эффект увеличения дозы антигипертензивных препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему.

Если коснуться первичной цели проекта ATRACTIV, важное значение имеют также другие положительные эффекты

Продолжение на стр. 4.

Проект ATRACTIV: возможности снижения кардиоваскулярного риска

Продолжение. Начало на стр. 3.

модификации факторов риска, наблюдаемые на протяжении исследования. Выраженный эффект на прогноз популяции исследования оказывает существенное снижение массы тела, ассоциирующееся с изменением распределения жировой массы (уменьшением окружности талии). Однако тут снова нужно упомянуть о широкой распространенности компонентов метаболического синдрома и большом числе пациентов с СД 2 типа в популяции исследования. Как мы знаем, модификация аккумуляции абдоминального жира играет ключевую роль в снижении риска развития сосудистых событий и вероятности того, что у пациентов с метаболическим синдромом возникнет СД; это также неперемное условие для успешного вмешательства. Наиболее вероятной причиной снижения массы тела в проекте ATRACTIV являются более эффективные и агрессивные усилия в плане образования пациентов и повторные усилия, нацеленные на мотивирование пациентов придерживаться измененного стиля жизни. Снижение среднего уровня гликемии натощак также можно объяснить снижением веса

и ассоциированными изменениями диеты и уровня физических нагрузок в дополнение к хорошо охарактеризованному антидиабетическому эффекту антигипертензивных препаратов, снижающих активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, являвшихся практически регулярным компонентом вмешательства у пациентов в проекте ATRACTIV.

Результаты проекта ATRACTIV также нужно рассматривать в контексте предусмотренных дизайном ограничений. Интерпретируя результаты, нужно осознавать, что проект был открытым исследованием в условиях рутинной клинической практики, в котором применялись современные рекомендации. Не было заранее определенного протокола изменения медикаментозной терапии; врачей, принимавших участие в проекте, инструктировали прилагать все усилия для модификации у пациентов сердечно-сосудистого риска, применяя рутинные процедуры, описанные в рекомендациях. Ограничения касаются также оценки побочных эффектов терапии, которые возникали редко (это подтверждается количеством пациентов, завершивших проект без отмены

назначенного лечения). В то же время детальный анализ побочных эффектов не выполнялся, поэтому оценка некоторых выявленных изменений (например, уменьшения количества пациентов, получивших лечение ИАПФ, в пользу тех, кто принимал амлодипин и лосартан) сопряжена с определенными сложностями. Эти ограничения необходимо учитывать, формулируя выводы проекта ATRACTIV, который, без сомнения, предоставил ценные данные, хотя и отличался от рандомизированного слепого плацебо контролируемого клинического исследования.

Выводы

Проект ATRACTIV, спланированный для оценки потенциала в плане снижения сердечно-сосудистого риска в условиях рутинной амбулаторной практики в Чешской Республике и в котором применялись данные, полученные в недавних клинических исследованиях, достиг своей основной цели. Полученные результаты свидетельствуют о недостаточном контроле факторов риска у пациентов с высоким общим кардиоваскулярным риском, однако его можно существенно улучшить. Использование

нефармакологических подходов (программы образования пациентов и их мотивирования) наряду с современными фармакологическими методами способствовало модификации всех факторов риска. Оптимизированное лечение дислипидемии и АГ с помощью аторвастатина и комбинации антигипертензивных средств, ингибирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, с блокатором кальциевых каналов обеспечивает основу для снижения высокого риска сердечно-сосудистых осложнений в популяции исследования. Важное значение имеет тот факт, что проект ATRACTIV проводился в условиях рутинной амбулаторной практики, и его результаты могут быть применены (учитывая рассмотренные выше ограничения) в ежедневной клинической практике. Кроме этого, проводится предусмотренный в рамках проекта дополнительный анализ результатов исследования, целью которого является идентификация пациентов с тяжелыми генетически опосредованными типами дислипидемий.

Материал предоставлен компанией KRKA

3v

Комментарии к результатам исследования ATRACTIV



Руководитель отдела гипертонической болезни НИЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Евгения Петровна Свищенко

— В течение последних 15 лет в Чехии в сфере профилактики сердечно-сосудистых заболеваний достигнут большой успех. Заболеваемость инсультом за это время в уменьшилась 2 раза, средние уровни АД и холестерина значительно снизились, сократилось количество курящих.

Проект ATRACTIV является еще одним шагом на этом пути. Его целью была оценка возможностей дальнейшего улучшения профиля риска сердечно-сосудистых заболеваний в чешской популяции. Более 400 врачей из разных регионов Чехии приняли участие в программе лечения пациентов высокого сердечно-сосудистого риска (почти все они имели артериальную гипертензию и дислипидемию, 50% — сахарный диабет). Программа была направлена на коррекцию этих факторов риска, в первую очередь АГ и дислипидемии.

Результаты показали, что практический врач, действующий целенаправленно и использующий современные методы лечения, основанные на доказательной медицине, может добиться очень хороших результатов. Достигнутое снижение АД (в среднем 20/15 мм рт. ст.) превзошло антигипертензивный эффект, наблюдавшийся во многих других исследованиях, специально спланированных для лечения АГ, а уменьшение уровня холестерина соответствовало результатам исследований со статинами.

Это успех обеспечили, на мой взгляд, два основных фактора: настойчивая работа по разъяснению больным преимуществ лечения, что значительно улучшило их приверженность к терапии, и, соответственно, использование препаратов, продемонстрировавших наибольшую кардио- и церебропротекторную эффективность. Для лечения АГ использовали комбинацию ИАПФ (периндоприла — Пренессы, нового препарата компании KRKA, или рамиприла) и амлодипина, для коррекции дислипидемии — аторвастатин. Эффективность такой терапии была доказана в исследовании ASCOT, в котором применение амлодипина в комбинации с периндоприлом позволило достичь достоверного снижения общей и сердечно-сосудистой смертности (на 11 и 23% соответственно), а добавление аторвастатина обеспечило дополнительные кардио- и церебропротекторный эффекты.

Известно, что знания, накопленные в области профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, во многом превосходят клинический опыт; их недостаточное внедрение является причиной отсутствия на популяционном уровне тех результатов, которые достигнуты в клинических исследованиях. Проект ATRACTIV показал, что внедрение современных знаний в повседневную практику не только возможно, но и очень эффективно с точки зрения коррекции факторов риска ИБС и инсульта.



Руководитель отдела атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Михаил Илларионович Лутай

— Проект ATRACTIV основан на последних достижениях доказательной медицины в рамках первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов высокого риска (больные с множественными факторами риска атеросклероза). Исследование является попыткой имплементации современных

европейских рекомендаций по ведению таких больных, исходя из научных данных, полученных в исследовании ASCOT, показавшем преимущество комбинированной терапии ИАПФ и антагонистами кальция у больных АГ, а также аторвастатином при наличии сопутствующей дислипидемии. Именно во внедрении современных методов лечения пациентов высокого риска в условиях амбулаторной практики Чехии и состоит главная цель данного проекта.

Грамотным следует признать подбор лекарственных средств, применяемых в исследовании, — из всех ИАПФ выбраны рамиприл и периндоприл, доказавшие, помимо антигипертензивного, также ангиопротекторное действие (исследования HOPE, EUROPA).

Следует отметить, что в данном проекте использован новый препарат компании KRKA Пренесса (периндоприл).

При плохой переносимости этих препаратов неслучайно рекомендовано назначение БРА лосартана, доказавшего положительное влияние на сердечно-сосудистые осложнения у больных АГ, превышающее эффект, связанный только со снижением АД (исследование LIFE). Оправданным является и выбор аторвастатина (в данном исследовании использовался препарат Аторис) — гиполипидемического препарата, имеющего оптимальное отношение эффективности/стоимость, что важно для практического здравоохранения.

В ходе исследования отмечен недостаточно эффективный контроль главных факторов риска (АГ, гиперхолестеринемии), что наблюдалось и в других подобных исследованиях. Очевидно, что в условиях повседневной практики целевые уровни АД и холестерина в плазме крови достигаются значительно реже, чем в специально спланированных контролируемых исследованиях (ASCOT). Важным фактором в недостаточном контроле модифицируемых факторов риска является также низкая приверженность больных к медикаментозной терапии.

Такая ситуация характерна не только для Чехии и других стран ЕС, но и для Украины. Так, в исследовании PULSAR, проведенном в амбулаториях крупных городов Украины, наблюдалась аналогичная ситуация. Особенно это характерно для назначения гиполипидемических препаратов, так как их применение не влияет на симптоматику заболевания и субъективное состояние пациента. В Украине среди наиболее значимых факторов, определяющих недостаточную приверженность больных к лечению, особого внимания заслуживают такие: медицинские (врач назначает препарат, но не объясняет пациенту важность и необходимость его постоянного приема; зачастую отсутствует преемственность лечения, если больная наблюдается в нескольких медицинских учреждениях); экономические (статины — относительно дорогие препараты).

Понятие «пациент высокого риска» не всегда правильно трактуется практикующими врачами. Следует уточнить, что этот термин применяется для характеристики больных с различной кардиоваскулярной патологией при проведении как первичной, так и вторичной профилактики. При отсутствии клинических проявлений коронарного атеросклероза (ИБС) и атеросклероза другой локализации к группе высокого риска следует относить лиц с наличием множественных факторов риска. В таких случаях оценка риска проводится по таблице SCORE. Пациентами высокого риска принято считать лиц с 10% риском фатальных кардиоваскулярных осложнений в течение 10 лет. Такая оценка риска выполняется в рамках первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений, что и было проведено в исследовании ATRACTIV. В этом случае выбор антигипертензивной терапии следует признать оптимальным.

При наличии клинических проявлений ИБС риск развития дальнейших кардиоваскулярных осложнений связан не столько с наличием сопутствующих факторов риска (курения, АГ, гиперхолестеринемии), сколько с другими показателями, прежде всего характеризующими распространенность поражений венечных артерий (данные коронароангиографии) и состояние сократительной функции миокарда (фракция выброса). Именно эти показатели коррелируют с исходами заболевания. Необходимо подчеркнуть, что применение комбинации ИАПФ и блокаторов кальциевых каналов в исследовании ASCOT повышало частоту сердечных сокращений в состоянии покоя. Повышение этого показателя у больных с верифицированной ИБС нежелательно, так как оно является независимым предиктором неблагоприятного прогноза заболевания (исследование BEAUTIFUL). Поэтому, если речь идет о вторичной профилактике кардиоваскулярных осложнений у больных высокого риска с установленной ИБС и сопутствующей АГ, сочетание этих антигипертензивных препаратов (ИАПФ и блокатора кальциевых каналов) не является комбинацией выбора. Таким больным прежде всего необходимо назначить β-адреноблокаторы, которые, помимо антиангинального и антигипертензивного действия, влияют на прогноз. Целесообразным является назначение ИАПФ рамиприла или периндоприла, показавших ангиопротекторное и антиатеросклеротическое действие у больных со стенокардией. При недостаточной антигипертензивной и антиангинальной эффективности уместно дополнительное назначение антагонистов кальция.

Резюмируя результаты проекта ATRACTIV и исследований, проведенных в Украине (ЭСКУЛАП, PULSAR), следует отметить, что контроль основных факторов риска у пациентов с высоким риском кардиоваскулярных осложнений в условиях обычной амбулаторной практики можно и нужно улучшать.