

Всестороннее снижение риска на протяжении

По материалам I Европейского симпозиума по управлению кардиоваскулярным риском



В живописном городе Канны (Франция) состоялся первый Европейский симпозиум, организованный компанией Bayer Schering Pharma. В его работе в этом году смогли принять участие более 400 врачей из стран Западной и Восточной Европы, Азии, Казахстана и Украины.

Симпозиум открыл заведующий кардиологическим отделением Клиники Каролинска (г. Стокгольм, Швеция), профессор Ларс Райден. Он отметил, что кардиоваскулярные заболевания (ССЗ) в настоящее время остаются ведущей причиной смерти во всем мире. Распространенность этой патологии продолжает увеличиваться вследствие постарения популяции, а также в результате экономических, социальных и культурных изменений, которые значительно повысили влияние факторов риска. Концепция кардиоваскулярного континуума — непрерывного процесса от наличия факторов риска до терминального поражения органов-мишеней — подразумевает, что эффективное лечение на любой стадии может значительно снизить риск прогрессирования в более тяжелое заболевание.



Вице-президент по глобальному клиническому развитию и руководитель отдела по кардиоваскулярным заболеваниям и нарушениям коагуляции терапевтического направления Bayer Schering Pharma AG (г. Вупперталь, Германия), профессор Франк Миссельвиц рассказал об обязательствах в области кардиологии, которые взяла на себя компания.

— Bayer — одна из десяти крупнейших фармацевтических компаний мира. В 2008 г. общий объем ее продаж превысил 10,7 млрд евро. Наши научные разработки сосредоточены в четырех терапевтических направлениях: «Кардиология», «Онкология», «Женское здоровье» и «Диагностическая визуализация». Кроме того, компания является экспертом в области лечения гемофилии, рассеянного склероза и дерматологических болезней.

Кардиологическое наследие Bayer Schering Pharma начало формироваться более 100 лет назад с открытия Аспирина. Сегодня компания обладает уникальным портфелем препаратов, позволяющих эффективно останавливать течение кардиоваскулярного континуума на любом его этапе:

- Аспирин® Кардио (ацетилсалициловая кислота) — золотой стандарт профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Оптимальные дозы и оригинальная кишечнорастворимая оболочка, защищающая слизистую желудка, разработаны специально для длительного приема.

- Адалат® (нифедипин) — первый в своем классе блокатор кальциевых каналов, предназначенный для лечения артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС).

- Глюкобай® (акарбоза) — первый в своем классе ингибитор α-глюкозидазы, рекомендованный крупнейшими международными организациями для лечения сахарного диабета (СД) 2 типа и единственный препарат, имеющий показание для профилактики СД 2 типа у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе.

- Прайтор® (телмисартан) — единственный блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА), предоставляющий пациентам с высоким риском такой же уровень кардиоваскулярной защиты, как и современный стандарт — ингибитор АПФ рамиприл, но при этом обладающий значительно лучшим соотношением «эффективность/безопасность».

- Вентавис® (илопрост) — первый и единственный одобренный Европейским агентством по лекарственным препаратам (ЕМА) селективный простагландин для лечения легочной АГ.

Кардиологический ряд препаратов нового поколения, разрабатываемых Bayer, является одним из сильнейших в фармацевтической индустрии.

Последние стадии клинических испытаний проходит инновационный пероральный прямой ингибитор Ха фактора ривароксабан (Ксарелто®). В настоящее время он применяется в 96 странах всех регионов мира для профилактики венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у взрослых пациентов после обширных ортопедических операций на нижних конечностях; в ближайшем будущем препарат будет доступен еще в 50 странах. Исследования ривароксабана охватили беспрецедентное количество пациентов — более 65 тыс. В серии исследований RECORD 1-4 препарат значительно снижал частоту симптомного ВТЭ и общую смертность и характеризовался низким риском геморрагических осложнений по сравнению с эноксапаринном. Продолжается изучение ривароксабана и по другим показаниям, в частности для лечения и вторичной профилактики ВТЭ (исследование ENSTEIN), профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий (ROCKET AF), профилактики ВТЭ у тяжелых соматических больных (MAGELLAN), вторичной профилактики острого коронарного синдрома (ATLAS ACS TIMI 51).

В III фазу клинических испытаний вошел риоцигуат — первый в своем классе стимулятор растворимой гуанилатциклазы (рГЦ). Препарат открывает совершенно новый подход к лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) и легочной АГ (ЛАГ) — двух жизнеугрожающих форм легочной гипертензии. Механизм его действия состоит в повышении чувствительности рГЦ к оксиду азота (NO) и прямой стимуляции рГЦ независимо от NO, что в целом обеспечивает вазодилатацию и антипролиферативное действие. В отличие от ингибиторов фосфодиэстеразы-5, таких как силденафил, эффективность риоцигуата не уменьшается при низких уровнях эндогенного NO. В клинических исследованиях у пациентов с ХТЭЛГ и ЛАГ риоцигуат приводил к достоверному увеличению дистанции 6-минутной ходьбы — предиктора выживаемости таких больных — уже после 12 нед лечения. Препарат изучается в таких исследованиях, как CHEST и PATENT и др.

В то время как риоцигуат действует как стимулятор рГЦ, цинацигуат — еще один инновационный препарат Bayer — является активатором этого фермента. При внутривенном введении цинацигуат значительно улучшает сердечно-легочную гемодинамику у пациентов с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью.



Доклад профессора Л. Райдена был посвящен постпрандиальной гликемии как предиктору кардиоваскулярного риска с позиций современных клинических рекомендаций. На сегодня доказано, что глюкоза плазмы является независимым фактором риска смерти от ССЗ даже при более низких уровнях, чем требуется для диагноза СД. В руководстве Европейского общества кардиологов (ESC) указывается, что диагностическая классификация СД и предшествующих ему состояний должна основываться на уровне риска кардиоваскулярных осложнений. При этом уровень постпрандиальной глюкозы позволяет точнее рассчитать риск ССЗ, чем уровень глюкозы натощак, и является предиктором повышенного кардиоваскулярного риска у пациентов с нормальной гликемией натощак. Учитывая очень высокую распространенность

диабета и предиабета у пациентов с ССЗ, в этой популяции больных необходимо проводить скрининг с помощью пероральной нагрузочной пробы с глюкозой, результаты которой могут значительно повлиять на дальнейший план лечения.



О том, как оптимизировать контроль артериального давления (АД) и улучшить кардиоваскулярный прогноз, рассказал президент Европейского общества кардиологов, профессор Джузеппе Мансия (Италия). Он отметил, что у пациентов с АГ антигипертензивная терапия при условии оптимального контроля АД позволяет снизить риск инсульта на

30-40%, ИБС — на 20%, застойной сердечной недостаточности — на 40%, а также замедлить течение хронической болезни почек независимо от расы, пола и возраста. По рекомендациям ESC 2007 г. целевой уровень АД в общей популяции составляет <140/90 мм рт. ст., у пациентов высокого риска (ИБС, инсульт, СД, почечная дисфункция в анамнезе) — <130/80 мм рт. ст. Предпочтение следует отдавать метаболически нейтральным антигипертензивным препаратам, действующим на протяжении 24 ч и оказывающим выраженное протекторное влияние на органы-мишени. Современный БРА телмисартан соответствует всем этим критериям, а по переносимости даже превосходит плацебо, что позволяет значительно улучшить приверженность пациентов к лечению. В большинстве случаев для оптимального контроля АД требуется назначение нескольких антигипертензивных препаратов, и одной из наиболее рациональных комбинаций согласно руководству ESC 2009 года признано сочетание БРА и блокатора кальциевых каналов. В предварительных результатах исследования TALENT была установлена высокая эффективность комбинированной терапии телмисартаном и нифедипином GITS в отношении контроля как офисного, так и 24-часового амбулаторного АД.



Профессор Питер Мередит из Университета г. Глазго (Великобритания) перечислил преимущества, которыми обладает нифедипин в форме оригинальной гастроинтестинальной терапевтической системы GITS (Адалат® СЛ). Эта система позволяет поддерживать постоянную концентрацию действующего вещества в плазме на протяжении 24 ч и таким образом избежать побочных эффектов, характерных для обычных препаратов нифедипина. В недавно завершившихся клинических исследованиях (INSIGHT и ACTION) было показано, что, помимо антигипертензивного эффекта, Адалат® СЛ оказывает мощное вазопрогекторное действие, благодаря которому значительно снижается общий кардиоваскулярный риск. Этого преимущества лишены генерические длительнодействующие препараты нифедипина, так как они обладают иными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами.

В то время как риоцигуат действует как стимулятор рГЦ, цинацигуат — еще один инновационный препарат Bayer — является активатором этого фермента. При внутривенном введении цинацигуат значительно улучшает сердечно-легочную гемодинамику у пациентов с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью.



О возможностях низкодозированного Аспирина в первичной и вторичной профилактике кардиоваскулярной патологии рассказал директор по научным исследованиям Центра первичной медицинской помощи г. Барселоны (Испания), доктор Карлос Бротонс.

— В настоящее время получены неопровержимые доказательства эффективности Аспирина во вторичной профилактике ССЗ. В метаанализе 287 рандомизированных исследований, включавших 145 тыс. пациентов высокого риска, установлено, что в этой популяции антитромбоцитарная терапия почти на 25% снижает риск инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и кардиоваскулярной смерти (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002). В большинстве этих исследований в качестве антитромбоцитарного препарата использовался низкодозированный Аспирин. Следует отметить, что чем выше уровень кардиоваскулярного риска, тем более эффективной будет терапия этим препаратом. Например, в исследовании ISIS-2 было продемонстрировано, что при назначении Аспирина пациентам с острым коронарным синдромом достигаемое снижение риска смерти сравнимо с таковым при проведении тромболизиса.

Всего кардиоваскулярного континуума

Bayer Schering Pharma, 6 марта, г. Канны, Франция

Основную доказательную базу эффективности Аспирина в первичной профилактике кардиоваскулярных событий сформировали 6 рандомизированных контролируемых исследований — BDT (1998), PHS (1989), HOT (1998), TPT (1998), PPP (2001) и WHS (2005). По отдельности их результаты не позволяли сделать однозначный вывод, поэтому в 2006 г. Bartolucci и соавт. был проведен метаанализ этих исследований, охвативший около 100 тыс. пациентов с низким риском. Он показал, что по сравнению с плацебо или отсутствием лечения Аспирин в низких дозах позволяет значительно снизить риск развития ИБС, нефатального ИМ и всех кардиоваскулярных событий на 23% ($p < 0,001$) с тенденцией к снижению риска инсульта, кардиоваскулярной и общей смертности.

С другой стороны к метаанализу этих же 6 исследований подошли Berger и соавт. (2006), изучившие эффективность Аспирина в первичной профилактике основных сосудистых событий в зависимости от пола. Оказалось, что у женщин препарат достоверно снижал риск ишемического инсульта на 24%, а у мужчин — риск ИМ на 32%. Как у женщин, так и у мужчин лечение низкими дозами Аспирина сопровождалось повышением риска геморрагических осложнений, однако абсолютный риск был очень низким — $< 1\%$ (1-2 клинически значимых кровотечения на 1000 пролеченных пациентов в год).

В 2009 г. Baigent и соавт. был проведен крупнейший на сегодня метаанализ исследований профилактической эффективности низких доз Аспирина. В него вошли 6 вышеуказанных исследований по первичной профилактике и 16 исследований по вторичной профилактике. В результате был сделан вывод о безусловной эффективности длительного приема низкодозированного Аспирина у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском (вторичная профилактика), в то время как у пациентов с низким риском (первичная профилактика) необходима индивидуальная оценка ожидаемой пользы и потенциального вреда.

В ряде исследований, таких как POPADAD и JAPAD, изучалось использование Аспирина в первичной профилактике кардиоваскулярных событий у пациентов с СД 1 и 2 типа. Их общей чертой была низкая статистическая сила, не позволявшая сделать достоверный вывод об эффективности и безопасности лечения. Еще больше неопределенности относительно роли Аспирина в предотвращении ССЗ при СД добавил метаанализ De Berardis и соавт. (2009), получивший множество критических отзывов. На основании суммарных данных 6 исследований его авторы пришли к заключению, что у пациентов с СД без сопутствующей кардиоваскулярной патологии Аспирин в низких дозах не влияет на риск значимых кардиоваскулярных событий, кардиоваскулярную и общую смертность. Тем не менее авторы не смогли ответить на вопрос, почему они не включили в метаанализ исследование HOT, в котором у пациентов с СД лечение низкодозированной ацетилсалициловой кислотой сопровождалось снижением риска значимых кардиоваскулярных событий на 15% ($p = 0,03$) и ИМ на 36% ($p = 0,002$).

Эффективность первичной профилактики Аспирином продолжает изучаться в исследованиях ACCERT-D (Аспирин + симvastатин vs монотерапия симvastатином у пациентов с СД без ССЗ), ASCEND (Аспирин + омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты vs монотерапия Аспирином у пациентов с СД без ССЗ), JPPP (Аспирин vs плацебо у пожилых пациентов с ≥ 1 фактором риска сосудистых событий) и др.

Наиболее ожидаемыми являются результаты исследования ARRIVE (Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events), в которое планируется включить около 12 тыс. пациентов без ССЗ в анамнезе, но с наличием факторов риска, таких как гипер- и дислипидемия, курение, АГ и отягощенный семейный анамнез.

Сегодня целесообразность использования Аспирина для первичной профилактики кардиоваскулярных событий подчеркивается в рекомендациях таких авторитетных организаций, как Американская рабочая группа по профилактике заболеваний (USPSTF), Европейское общество кардиологов (ESC), Национальный центр по борьбе с хроническими заболеваниями Национального института здоровья и клинического совершенства Великобритании (NICE), Американская коллегия торакальных врачей/Американская ассоциация сердца (ACCF/AHA); в 2010 г. к ним присоединилась Американская диабетическая ассоциация (ADA). Кратко эти рекомендации выглядят следующим образом.

• **USPSTF, 2009:** первичная профилактика Аспирином в низких дозах показана мужчинам в возрасте от 45 до 79 лет

и женщинам в возрасте от 55 до 79 лет, если у первых польза от снижения риска ИМ, а у вторых — польза от снижения риска инсульта превосходит риск гастроинтестинальных кровотечений.

• **ESC, 2009:** всем пациентам, у которых АГ сочетается со сниженной функцией почек (креатинин сыворотки $> 1,3$ мг/дл или расчетная скорость клубочковой фильтрации < 45 мл/мин/м²) или высоким кардиоваскулярным риском, следует назначать Аспирин в дозе 75-100 мг/сут.

• **ACCF/AHA, 2009:** Аспирин рекомендуется всем мужчинам в возрасте от 35 до 80 лет и женщинам в возрасте от 45 до 80 лет с высоким риском ИБС (10-летний риск $\geq 20\%$).

• **ADA, 2010:** Аспирин в дозе 75-162 мг/сут рекомендуется всем пациентам с СД 1 или 2 типа с повышенным кардиоваскулярным риском (10-летний риск $\geq 10\%$). Это большинство больных СД (мужчин в возрасте 50 лет и старше и женщин в возрасте 60 лет и старше), имеющих, по крайней мере, один дополнительный фактор риска (семейный анамнез ИБС, АГ, курение, дислипидемию или альбуминурию).

В заключение следует отметить, что решение о назначении Аспирина должно основываться на балансе пользы и риска для каждого конкретного пациента, учитывая его абсолютный риск кардиоваскулярный риск. При отсутствии противопоказаний этот препарат должен назначаться всем пациентам с установленным диагнозом ИБС и/или очень высоким кардиоваскулярным риском. До начала лечения Аспирином следует уточнить риск развития кровотечений из гастроинтестинального тракта, который увеличивается с возрастом и при сопутствующем приеме НПВП. Пока невыясненным остается вопрос о целесообразности первичной профилактики препаратом в отдельных популяциях пациентов (с умеренным риском ИБС, у пожилых больных и т. д.).



Глобальной проблеме субоптимального использования низкодозированного Аспирина был посвящен доклад Гектора Буэно, профессора кардиологического отделения клиники «Грегорио Мараньон» (г. Мадрид, Испания).

— Несмотря на то что низкодозированный Аспирин способен значительно продлить жизнь паци-

ентам с высоким кардиоваскулярным риском, он все еще недостаточно широко используется во всем мире. Этот вывод был сделан на основании данных международных регистров и результатов исследования АСТ, представленных в августе 2009 г. на конгрессе Европейского общества кардиологов.

По данным европейского регистра Cardiomonitor, в разных странах Европейского Союза показатель охвата лечением низкодозированным Аспирином пациентов с соответствующими показателями варьирует от 62% (Италия) до 80% (Испания). Еще более неблагоприятная ситуация сложилась в США. Так, по данным исследования Women's Health Study, только 46% женщин с установленным диагнозом ИБС получают этот препарат. Американские исследователи также подсчитали, что если Аспирин будут принимать 90% мужчин в возрасте 40 лет и старше и 90% женщин в возрасте 50 лет и старше, в масштабах страны это позволит ежегодно сохранить 45 тыс. жизней. Простая рекомендация принимать Аспирин в низкой дозе, данная взрослому пациенту с повышенным риском кардиоваскулярных событий, даже при условии 50% комплаенса позволит сэкономить 70 долларов на человека в год. Таким образом, в настоящее время чрезвычайно актуальным является повышение приверженности к лечению Аспирином в низких дозах как можно большего числа пациентов с кардиоваскулярной патологией, которым такое лечение показано.

К основным причинам недостаточного применения Аспирина относятся низкий уровень знаний (врача, пациента, органов здравоохранения); переоценка потенциального риска и побочных эффектов; не налаженный контакт между врачом и пациентом; акцент врача и пациента на ближайших проблемах, а не на отдаленном прогнозе; отсутствие мотивации и/или ответственности в отношении следования принципам доказательной медицины; предположение, что новые и более дорогие препараты должны быть лучше; вопросы стоимости лечения.

Американские эксперты разработали практические рекомендации, направленные на улучшение приверженности к антитромбоцитарной терапии.



• Необходимо повторно разъяснять пациенту важность приверженности к лечению, последствия его прекращения и возможные побочные эффекты.

• Следует активно вовлекать пациента и членов его семьи в лечение путем обучения, участия в группах поддержки и индивидуальных он-лайн консультаций.

• В особом внимании нуждаются пациенты, которые с высокой вероятностью могут прекратить лечение (мужчины; одинокие люди; пациенты с депрессией и/или посттравматическим стрессовым расстройством; пациенты с низким уровнем образования; получающие лечение несколькими лекарственными препаратами).

• Необходимо регулярно интересоваться, не страдает ли пациент от кровотечений и других побочных эффектов (например, головной боли), и поощрять его продолжать терапию.

• В случае подозреваемого отсутствия комплаенса следует провести исследование тромбоцитарной функции.

• Следует рекомендовать пациенту продолжать принимать антитромбоцитарную терапию в дни проведения стоматологических манипуляций и других малоинвазивных хирургических процедур.

• У пациентов с кровотечениями на фоне двойной антитромбоцитарной терапии (Аспирин + клопидогрель) снижение дозы Аспирина более предпочтительно, чем отмена одного из препаратов.



• В лечение пациентов следует вовлекать других работников здравоохранения, в частности медицинских сестер и фармацевтов.

Таким образом, несмотря на высокую эффективность Аспирина в профилактике ССЗ и очень выгодный показатель «стоимость/эффективность», препарат все еще недостаточно используется во всех странах мира. Установление доверительных отношений между врачом и пациентом наравне с тщательной оценкой ожидаемой пользы и потенциального риска являются ключом для преодоления барьеров в комплаенсе и принятия оптимального решения.

* * *

Подводя итоги симпозиума, профессор Дж. Мансия выразил уверенность, что строгое следование международным рекомендациям и использование современных препаратов с доказанной эффективностью позволит существенно снизить социально-экономические потери, связанные с кардиоваскулярными заболеваниями. Этому также будут способствовать инновационные препараты, разрабатываемые Bayer Schering Pharma AG, которые уже сегодня открывают новую эру в кардиологии.

Каждое из выступлений докладчиков имело живой отклик среди участников симпозиума. Врачи активно задавали вопросы, участвовали в дискуссии и делились практическим опытом. Организаторы позаботились и о том, чтобы наиболее актуальные темы участники симпозиума обсудили в группах. О том, какие вопросы оказались актуальными для украинских врачей, мы расскажем более подробно в следующих выпусках газеты.

Подготовил **Алексей Терещенко**

3