

Всестороннее снижение риска на протяжении

6 марта в г. Канны (Франция) состоялся I Европейский симпозиум по управлению кардиоваскулярным риском, организованный компанией Bayer Schering Pharma. В работе мероприятия приняли участие более 400 врачей из стран Западной и Восточной Европы, в том числе из Украины. Наиболее актуальные вопросы врачи-кардиологи обсуждали в рабочих группах, а по окончании симпозиума была организована пресс-конференция, в ходе которой приглашенные эксперты в области кардиологии рассказали о глобальной проблеме кардиоваскулярных заболеваний и ключевой роли профилактических стратегий в борьбе с патологией.



После небольшого перерыва работа была продолжена в группах. На вопросы врачей из Украины, России, Беларуси, Молдовы и Казахстана, касающиеся применения Аспирина, отвечал профессор Гектор Буэно.

Относительно выбора оптимальной дозы и лекарственной формы Аспирина, он отметил, что дозы в диапазоне 75-150 мг являются эквивалентными по антитромбоцитарному действию, при этом в Европе чаще всего используется доза 100 мг. Так как лечение Аспирином проводится, как правило, пожизненно, предпочтение следует отдавать оригинальному препарату с кишечнорастворимой растворимой оболочкой – Аспирину Кардио, специально предназначенному для длительного приема.

Проблема «аспиринорезистентности», по мнению Г. Буэно, по сути, является проблемой «резистентности» врачей к внедрению современных рекомендаций по широкому использованию Аспирина. Биохимическая резистентность к ацетилсалициловой кислоте является хорошо изученным явлением, однако она не коррелирует с клинической профилактической эффективностью лечения.

Отвечая на вопрос о том, как можно улучшить приверженность пациентов к лечению Аспирином, доктор Буэно подчеркнул, что принципиальное значение имеет сотрудничество врача и больного. У пациента необходимо формировать правильное представление о полезных свойствах препарата, разъяснять ему последствия прекращения лечения и возможные побочные эффекты. Очень важным является повышение осведомленности врачей о международных рекомендациях по использованию низкодозированного Аспирина у соответствующих категорий больных, а также внедрение знаний, полученных на подобных симпозиумах, в повседневную клиническую практику.

Гостей пресс-конференции приветствовал профессор Университета г. Глазго (Великобритания), доктор Питер Мередит. Он отметил, что в настоящее время кардиоваскулярные заболевания (КВЗ), прежде всего инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт, остаются ведущей причиной смерти мужчин и женщин на всех континентах, несмотря на то что являются в высокой степени предотвратимой патологией. Сегодня КВЗ рассматриваются как часть кардиоваскулярного континуума – понятия, характеризующего сердечную недостаточность, ИМ и инсульт как поздние осложнения связанных между собой патологических процессов, вызываемых различными факторами риска. Согласно этой концепции, достижение терминальных жизнеугрожающих конечных точек КВЗ зависит от длительного, часто на протяжении десятилетий,

существования факторов риска, а эффективное терапевтическое вмешательство на любой стадии кардиоваскулярного континуума позволяет значительно снизить риск прогрессирования КВЗ и развития осложнений.

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 о препаратах компании Вауег, позволяющих эффективно снижать кардиоваскулярный риск.

– На протяжении более чем 100 лет Вауег является пионером в создании инновационных кардиологических препаратов. Разрабатываемые и уже выведенные на фармацевтический рынок лекарственные средства, предназначенные для профилактики и лечения острых и хронических заболеваний, позволяют компании удерживать лидирующие позиции в области кардиоваскулярной медицины.

Инновационный ряд препаратов, находящихся на разных стадиях клинических испытаний, является одним из сильнейших в индустрии.

Последние стадии клинических исследований проходит первый в своем классе пероральный прямой ингибитор Ха фактора ривароксабан (Ксарелто®). В настоящее время он применяется в 96 странах мира для профилактики венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у взрослых пациентов после обширных ортопедических операций на нижних конечностях; уже скоро препарат будет доступен еще в 50 странах.

Испытания ривароксабана охватили беспрецедентное количество пациентов – более 65 тыс. В серии исследований RECORD 1-4 препарат значительно снижал частоту симптоматических ВТЭ и общую смертность, а также характеризовался более низким риском геморрагических осложнений по сравнению с эноксапарином.

Перспективы применения ривароксабана не ограничиваются первичной профилактикой ВТЭ после ортопедических вмешательств на суставах. Так, эффективность и безопасность препарата изучается в лечении и вторичной профилактике ВТЭ (исследование ENSTEIN), профилактике инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий (ROCKET AF), профилактике ВТЭ у тяжелых соматических больных (MAGELLAN), вторичной профилактике острого коронарного синдрома (ATLAS ACS TIMI 51).

Риоцигуат – первый в своем классе стимулятор растворимой гуанилатциклазы (рГЦ) – находится в III фазе клинических испытаний (исследования CHEST, PATENT и др.). Препарат предназначен для лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) и легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), а также других форм легочной гипертензии (ЛГ), в частности развивающейся вследствие интерстициальной болезни легких. ЛГ – тяжелое заболевание, сопровождающееся значительным ограничением переносимости физических нагрузок, которое может приводить к ИМ и летальному исходу. По данным ВОЗ, во всем мире ЛГ страдает более 2,5 млн человек, и для большинства из них существует лишь ограниченный выбор вариантов лечения.

Риоцигуат обладает двойным механизмом действия: он делает рГЦ более чувствительной к эндогенному оксиду азота (NO), вызывая мощный синергический эффект, а также способен непосредственно стимулировать рГЦ независимо от NO. Непосредственное стимулирование рГЦ позволяет обойти ограничения других препаратов, нацеленных на сигнальный путь NO, таких как ингибиторы ФДЭ-5. В клинических исследованиях у пациентов с ХТЭЛГ и ЛАГ риоцигуат приводил к достоверному увеличению дистанции 6-минутной ходьбы уже после 12 нед лечения.

В то время как риоцигуат стимулирует рГЦ, другой инновационный препарат Вауег цинацигуат является активатором этого фермента. При внутривенном введении цинацигуат значительно улучшает сердечно-легочную гемодинамику у пациентов с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью (ОДСН) – жизнеугрожающим состоянием, возникающим вследствие быстрого и выраженного

ухудшения симптомов хронической сердечной недостаточности. Даже в случае выживания пациенты, перенесшие ОДСН, имеют плохой прогноз. У больных в возрасте старше 65 лет ОДСН является ведущей причиной госпитализации, обуславливая значительную часть общих затрат на здравоохранение. За последние 30 лет не было создано ни одного препарата для лечения ОДСН, поэтому появление цинацигуата может стать настоящим прорывом в этой области.

Разрабатываемые препараты Вауег дополняют уникальный портфель уже выведенных на рынок оригинальных лекарственных средств, призванных эффективно останавливать течение кардиоваскулярного континуума на любом его этапе, таких как Аспирин Кардио® (ацетилсалициловая кислота) – золотой стандарт профилактики и лечения КВЗ; 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 этого заболевания 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 ангиотензинпревращающего фермента 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 ЛАГ.

Доклад профессора кардиологического отделения клиники «Грегорио Мараньон» (г. Мадрид, Испания), доктора Гектора Буэно был посвящен использованию низких доз Аспирина в профилактике кардиоваскулярных событий.

– Аспирин является одним из самых изученных лекарственных средств. Этот препарат проверен не одним поколением пациентов и может гордиться более чем 100-летней историей клинического применения. Аспирин Кардио® – уникальный препарат низкодозированного Аспирина, который признан во всем мире в качестве базисной антитромбоцитарной терапии, направленной на снижение риска кардиоваскулярных событий, включая ИМ и инсульт.

Последний метаанализ АТТС (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2009) подтвердил эффективность низкодозированного Аспирина в профилактике повторных кардиоваскулярных событий. В него было включено 16 исследований по вторичной профилактике с участием примерно 17 тыс. больных с ИМ, инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе. Лечение Аспирином ассоциировалось со статистически значимыми преимуществами, в том числе снижением риска крупных коронарных событий (ИМ, внезапной коронарной смерти) на 20%, нефатального ИМ – на 31%, смерти, связанной с коронарной патологией, – на 13%, ишемического инсульта – на 22%, сосудистой смерти – на 9% и тяжелых сосудистых событий – на 19%.

У широкого спектра пациентов Аспирин эффективен и в первичной профилактике кардиоваскулярных событий, что было показано в 6 крупных исследованиях с участием более 95 тыс. человек. Анализ АТТС (2009), включивший эти исследования, подтвердил пользу от лечения Аспирином у пациентов без КВЗ в анамнезе, которая выражалась в снижении риска тяжелых сосудистых событий на 12%, крупных коронарных событий – на 18%, нефатального ИМ – на 23% и ишемического инсульта – на 14%.

Лечение Аспирином сопровождается благоприятными эффектами, не связанными с антиагрегантным действием, в частности непосредственным антигипертензивным эффектом вследствие улучшения функции эндотелия сосудов. Кроме того, длительный прием низких доз Аспирина может снижать риск развития некоторых злокачественных новообразований.

В настоящее время Аспирин занимает ключевые позиции во всех международных рекомендациях по профилактике и лечению КВЗ.

Всего кардиоваскулярного континуума

- **ВОЗ, 2007:** Аспирин в низких дозах показан всем пациентам с кардиоваскулярным риском $\geq 30\%$.
- **ESO, 2008:** пациенты, перенесшие инсульт и не нуждающиеся в антикоагуляции, в качестве вторичной профилактики должны получать антитромбоцитарную терапию (рекомендуется монотерапия Аспирином).
- **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

Во всем мире контроль АГ остается субоптимальным с существенными различиями по регионам. Например, АД $<140/90$ мм рт. ст. на фоне антигипертензивной терапии имеют 29% пациентов с АГ в США по сравнению с 17% в Канаде и $<10\%$ в Европе. В исследовании Whelton и соавт. (2002) было показано, что даже небольшое снижение АД может оказать значительное влияние на здоровье пациентов с АГ. Так, снижение ДАД всего на 2 мм рт. ст. в общей популяции приведет к уменьшению распространенности АГ на 17%, снижению риска инсульта на 14% и риска ИБС – на 6%.

На протяжении многих лет в клинической практике успешно применяется нифедипин (Адалат®) – дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов, обладающий выраженными антигипертензивными и антиангинальными эффектами. С целью улучшения фармакокинетических и фармакологических свойств нифедипина специалистами Bayer была создана уникальная лекарственная форма GITS (гастроинтестинальная транспортная система). Адалат GITS обеспечивает стабильную концентрацию нифедипина в плазме на протяжении 24 ч, что исключает побочные эффекты, характерные для короткодействующих нифедипинов, а также позволяет принимать препарат 1 раз в день, что значительно улучшает приверженность пациентов к лечению.

В настоящее время Адалат GITS имеет наибольшую доказательную базу в классе блокаторов кальциевых каналов.

В многочисленных крупных исследованиях, включая исследование MATH, EXACT и STONE, Адалат GITS обеспечивал значительное снижение САД и ДАД с достижением целевых показателей у большинства пациентов независимо от расы, возраста и предшествующей антигипертензивной терапии.

В исследовании INSIGHT Адалат GITS снижал АД в среднем на 35/17 мм рт. ст. после 48 мес лечения. Контроль АД у пациентов, получавших монотерапию Адалатом GITS, был таким же, как

и у больных, которым была назначена комбинированная терапия с включением диуретика.

В исследовании ACTION Адалат GITS обеспечил дополнительное снижение АД и кардиоваскулярного риска у больных стабильной ИБС, уже получавших наилучшее стандартное лечение.

Адалат GITS можно успешно комбинировать с БРА, при этом проявляется синергическое действие препаратов и снижение частоты их побочных эффектов. В исследованиях с лосартаном и кандесартаном назначение этих лекарственных средств в комбинации с Адалатом GITS характеризовалось более высокой антигипертензивной эффективностью по сравнению с монотерапией БРА при сопоставимой безопасности лечения. В исследовании ADVANCE-Combi комбинация Адалата с валсартаном обеспечивала лучший контроль АД, чем комбинация этого БРА с амлодипином. Новые данные о сочетанном применении Адалата GITS и БРА будут получены в продолжающихся сегодня исследованиях TALENT с телмисартаном и ADVISE с валсартаном.

Адалат GITS предоставляет пациентам больше, чем эффективную защиту от высокого АД. В исследованиях INSIGHT, ACTION и ENCORE было доказано, что препарат обладает вазопротекторными свойствами, не зависящими от собственного антигипертензивного действия. Адалат GITS улучшает эндотелиальную функцию, замедляет прогрессирование атеросклероза, предотвращает поражение органов-мишеней и снижает суммарный кардиоваскулярный риск, что позволяет рассматривать его как уникальный препарат, эффективный на протяжении всего кардиоваскулярного континуума.

О значении акарбозы в профилактике и лечении СД рассказал доктор Оливер Шнелл (Институт диабетологии, г. Мюнхен, Германия).

– В настоящее время в мире насчитывается около 250 млн пациентов с СД; по прогнозам Международной диабетической федерации (IDF), в 2025 г. эта цифра увеличится до 380 млн. Пациенты с СД имеют повышенный риск развития КВЗ, при этом у более половины из них именно кардиоваскулярные осложнения будут причиной смерти.

У типичного больного СД присутствует «набор» метаболических расстройств, способствующих проявлению КВЗ, таких как гипер- и дислипидемия, высокое АД и ожирение. Недавно было установлено, что риск развития КВЗ увеличивает не только СД, но и предшествующие ему состояния, а именно нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ). Таким образом, постпрандиальная гипергликемия является независимым

фактором риска КВЗ и может представлять собой «недостающее звено» между здоровьем и клиническим СД.

Гипергликемия возникает в случае, если организм не способен продуцировать в достаточном количестве инсулин или не может эффективно его использовать. При длительном персистировании этого состояния развивается предиабет, при котором уровни глюкозы выше нормы, но не достигают критериев СД. Как правило, предиабет сопровождается снижением чувствительности тканей к инсулину и снижением секреции инсулина, и заболевание необратимо прогрессирует в СД. В пределах 10 лет после появления предиабета СД с ассоциированными кардиоваскулярными осложнениями развивается у 40-50% больных.

Главной проблемой предиабета является отсутствие явных симптомов, поэтому он часто остается недиагностированным, а пациент длительное время находится в состоянии повышенного риска осложнений.

Учитывая тесную связь между предиабетом/диабетом и КВЗ, необходимо следовать двум стратегиям, направленным на предотвращение прогрессирования предиабета в СД и КВЗ.

Во-первых, следует рутинно внедрять диагностические мероприятия с целью обнаружения гипергликемии у пациентов с КВЗ или высоким риском их развития, что подчеркивается в новом руководстве Европейской ассоциации по изучению диабета/Европейского общества кардиологов (EASD/ESC) по ведению КВЗ и гипергликемии.

Во-вторых, комплексное лечение пациента с гипергликемией и КВЗ, помимо изменения образа жизни – фундамента кардиометаболической терапии, – должно включать гипогликемические препараты, обладающие дополнительными кардиопротекторными свойствами. Наибольшим потенциалом не только в замедлении или даже остановке прогрессирования предиабета в СД 2 типа, но и в профилактике крупных кардиоваскулярных событий обладают препараты, особенно эффективные в снижении постпрандиальных пиков гликемии. Сегодня мы получаем все больше доказательств того, что таким лекарственным средством является акарбоза (Глюкобай®).

Акарбоза относится к классу ингибиторов α -глюкозидазы. Значение этого перорального сахароснижающего препарата в лечении СД 2 типа было показано в более чем 100 исследованиях. Кроме того, акарбоза обеспечивает дополнительные кардиоваскулярные преимущества, а у пациентов с НТГ позволяет эффективно предотвращать развитие СД.

Акарбоза действует в тонком кишечнике, где обратимо ингибирует ферменты, ответственные за расщепление сложных углеводов на простые (глюкозу). Это сопровождается замедлением переваривания углеводов и удлиняет период, в течение которого глюкоза всасывается в кровоток, что в целом проявляется снижением преимущественно постпрандиальной гипергликемии и, как следствие, гликозилированного гемоглобина. Недавно было установлено, что снижение постпрандиальной глюкозы плазмы с помощью акарбозы также ассоциируется с достоверным снижением экскреции 11-дегидро-тромбоксана (ТВХ2) с мочой – маркера активации тромбоцитов – и 8-изо-простагландина (PGF_{2 α}) – маркера окислительного стресса, что, вероятно, и обеспечивает кардиопротекторные эффекты препарата.

Метаанализ 7 исследований с участием пациентов с СД 2 типа показал, что акарбоза в монотерапии снижает риск всех кардиоваскулярных событий на 35% ($p=0,0061$ по сравнению с плацебо) и риск ИМ на 64% ($p=0,012$). На фоне лечения препаратом улучшался гликемический контроль, снижались уровни триглицеридов и масса тела, нормализовалось АД.

Эффективность акарбозы при предиабете была доказана в исследовании STOP-NIDDM, в котором препарат снижал риск прогрессирования предиабета в СД 2 типа на 36% ($p=0,0003$), при этом у значительно большего количества пациентов, получавших акарбозу, НТГ полностью регрессировала ($p<0,0001$). Кроме того, лечение акарбозой сопровождалось снижением риска всех кардиоваскулярных событий на 49% ($p=0,03$ по сравнению с плацебо); главным образом благодаря снижению риска ИМ на 91%), а также снижением САД ($p<0,001$) и ДАД ($p=0,008$), что привело к уменьшению риска развития АГ на 34% ($p=0,006$).

Благодаря уникальному влиянию на постпрандиальную гипергликемию и благоприятному профилю безопасности акарбоза стала первым пероральным сахароснижающим препаратом, одобренным не только для лечения СД, но и для профилактики его развития у пациентов с НТГ.

Подготовил Алексей Терещенко



Во время работы пресс-конференции



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).

Доклад профессора Питера Мередита был посвящен возможностям контроля АГ и снижения кардиоваскулярного риска с помощью нифедипина GITS.

– АГ является важнейшим фактором кардиоваскулярного риска. Повышенное артериальное давление (АД) может приводить к поражениям органов-мишеней – вначале субклиническим (гипертрофия левого желудочка, микроальбуминурия, когнитивная дисфункция), а затем, при длительно существующей неконтролируемой АГ, – к тяжелым нарушениям, таким как ИМ, инсульт, почечная недостаточность и деменция. У большинства пациентов с АГ присутствуют и другие факторы кардиоваскулярного риска, что увеличивает суммарный риск развития КВЗ и хронической болезни почек (ХБП) и требует более жесткого контроля АД.

Начиная с уровня 115/75 мм рт. ст. с каждым повышением систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления на 20 и 10 мм рт. ст. соответственно риск смерти от инсульта, ИБС и других сосудистых заболеваний удваивается. Кроме того, по сравнению с АД $<120/80$ мм рт. ст. так называемое высокое нормальное АД (130-139/85-89 мм рт. ст.) удваивает риск развития терминальной стадии ХБП, а при АД 160-179/100-109 мм рт. ст. этот риск увеличивается в 6 раз.