

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с артериальной гипертензией: роль ИАПФ и диуретиков

15 марта в Киевском городском Центре сердца состоялась конференция, посвященная профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В конференции приняли участие ведущие украинские специалисты в области кардиологии, функциональной диагностики, кардиохирургии: директор Центра сердца, член-корреспондент НАМН, доктор медицинских наук, профессор Борис Михайлович Тодуров, доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования (НМАПО) Марина Николаевна Долженко, доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики НМАПО им. П.Л. Шупика Олег Иосифович Жаринов, доцент кафедры госпитальной терапии № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца Евгений Владимирович Андреев.

Обсуждая наиболее эффективные методы предупреждения ССЗ у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), докладчики сделали акцент на важности более широкого использования качественных европейских генерических препаратов с целью повышения доступности украинским пациентам современных стандартов лечения и осуществления кардиоваскулярной профилактики на популяционном уровне.

Мероприятие прошло в режиме интерактивного голосования, в ходе которого практические врачи продемонстрировали высокий уровень знаний в области современных международных рекомендаций по лечению пациентов с АГ, направленному на улучшение прогноза и снижение кардиоваскулярной заболеваемости. Кроме того, участники конференции смогли обсудить актуальные проблемы ведения таких больных с докладчиками и получить исчерпывающие ответы на волнующие вопросы.

Член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Борис Михайлович Тодуров,



открывая конференцию, отметил важное значение сотрудничества кардиологов, семейных врачей, специалистов в области функциональной диагностики и кардиохирургов в проведении успешной кардиоваскулярной профилактики на всех этапах ведения пациентов с кардиологической патологией. Знание и понимание врачами первичного звена здравоохранения важности первичной и вторичной профилактики ССЗ играет большую роль в снижении потребности кардиологических пациентов в кардиохирургических и интервенционных вмешательствах. Кроме того, от этих специалистов часто зависит своевременное направление больных в кардиохирургические центры для обследования и решения вопроса о целесообразности операции, а также в значительной степени - приверженность к медикаментозной терапии прооперированных больных.

Доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика Олег Иосифович Жаринов представил доклад, посвященный роли ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в первичной и вторичной профилактике ССЗ у пациентов с АГ.



— ИАПФ на протяжении последних лет уверенно удерживают лидерство по частоте назначений для лечения АГ в мире и в Украине. Это не случайно, поскольку препараты данной группы имеют наибольшее количество показаний для лечения пациентов с АГ с сопутствующими состояниями.

Кроме того, ИАПФ имеют преимущества в лечении пациентов с гипертрофией левого желудочка сердца, преддиабетом, диабетической нефропатией, фибрилляцией предсердий.

Несмотря на то что важная роль ИАПФ в первичной и вторичной профилактике ССЗ на сегодня неоспорима, необходимо понимать, с какой целью эти препараты назначаются в каждой конкретной ситуации, и при каких условиях эффективно снижение риска развития серьезных СС-событий, которые наблюдались в крупных рандомизированных клинических исследованиях.

Первый вопрос, на который следует ответить:

Зависит ли эффективность профилактики СС-событий от степени снижения АД?

История изучения влияния снижения артериального давления (АД) на СС-риск насчитывает большое количество клинических исследований. Одно из них — исследование HOT, в котором оценивали влияние снижения диастолического АД (ДАД) на риск развития СС-событий у пациентов с АГ, получавших ИАПФ в дополнение к антагонисту кальция. В этом исследовании было показано, что для пациентов без СД оптимальным является уровень ДАД 83 мм рт. ст., и дальнейшее его снижение может обуславливать увеличение риска осложнений у пациентов с сопутствующей ИБС. Вместе с тем у пациентов без СД такая зависимость не наблюдалась, и снижение уровня ДАД прямо коррелировало со снижением риска СС-смерти.

Интересные результаты были получены при проведении ретроспективного анализа данных исследования INVEST, в котором участвовали пациенты с АГ и ИБС, принимавшие в качестве антигипертензивной терапии ИАПФ верапамил и бета-блокатор (ББ) атенолол. Согласно полученным данным уровень смертности от инсульта у этих больных снижался по мере снижения АД, тогда как в отношении риска смерти от ИМ наблюдалась J-образная зависимость, то есть риск снижался до определенного уровня ДАД (71-80 мм рт. ст.) и при дальнейшем снижении этого параметра снова начинал увеличиваться.



Эти результаты, а также данные других исследований стали основанием для внесения в европейские рекомендации по лечению АГ (2007-2009) указаний на то, что уровень ДАД менее 70 мм рт. ст. у пациентов с АГ является дополнительным фактором СС-риска.

Что касается систолического АД (САД), результаты оценки влияния уровня этого показателя на прогноз пациентов с ИБС позволяют сделать вывод о необходимости стремления к целевым цифрам этого параметра, поскольку успешный контроль САД прямо коррелирует со снижением частоты СС-событий и смерти у таких больных.

В крупном исследовании ALLHAT, которое проводилось с целью определения наиболее оптимального метода СС-профилактики у пациентов с АГ с фармакоэкономической точки зрения, было показано, что, несмотря на некоторые преимущества диуретика хлорталидона перед ИАПФ лизиноприлом в отношении снижения АД, эффективность этих препаратов в снижении частоты смерти от ИБС была сопоставимой. Следует отметить, что одной из причин меньшей антигипертензивной эффективности лизиноприла в исследовании ALLHAT является принадлежность почти трети его участников к негроидной расе, представители которой, как известно, хуже отвечают на терапию ИАПФ, ББ и сартанами.

Таким образом, тщательный анализ результатов исследования ALLHAT позволяет предположить, что ИАПФ могут иметь преимущества перед диуретиками с точки зрения профилактики ИБС у пациентов с АГ.

В крупном клиническом исследовании ASCOT-BPLA ярко выраженные преимущества комбинации ИАПФ периндоприла и АК амлодипина перед комбинацией ББ и тиазидного диуретика в отношении предупреждения СС-осложнений у пациентов с АГ высокого риска стали причиной досрочного прекращения исследования. Данная тактика обеспечила снижение общей смертности (на 11%), частоты нефатального ИМ (только с клиническими проявлениями), уменьшения количества случаев смерти от ИБС (на 13%), СС-смерти (на 24%), частоты инсульта (на 23%). Статистическая значимость разницы в 10% в достижении первичной конечной точки (нефатальные ИМ с клиническими проявлениями и без них и случаи смерти от ИБС) между двумя группами не была достигнута, однако следует принять во внимание, что на этот результат могло повлиять досрочное прекращение исследования.

Таким образом, применение ИАПФ у пациентов с АГ эффективно в первичной профилактике СС-событий, в частности осложнений ИБС. При определении тактики ведения пациентов с ИБС следует помнить о наличии J-образной зависимости снижения ДАД и риска развития ИМ.



Согласно современным европейским рекомендациям по лечению пациентов со стабильной стенокардией ИАПФ входят в перечень препаратов, которые следует включать в схему терапии таких больных. В связи с этим возникают следующие вопросы.

Показаны ли ИАПФ всем пациентам с ИБС, и что обусловило формирование существующей точки зрения?

Эпохальным исследованием, результаты которого способствовали формированию точки зрения на ИАПФ как препараты, оказывающие влияние на риск коронарных событий, стало рандомизированное плацебо-контролируемое исследование HOPE, в котором использовали рамиприл. Целью этого исследования был поиск ответа на вопрос: следует ли назначать ИАПФ пациентам с факторами риска, но без неконтролируемой АГ, сердечной недостаточности, ИМ в анамнезе? В этом исследовании лечение рамиприлом обеспечило снижение частоты СС-смерти на 26%, ИМ — на 20%, инсульта — на 32%, смерти от любых причин — на 16%, потребности в реваскуляризации — на 15%, остановки сердца — на 37%, сердечной недостаточности — на 23% по сравнению с плацебо. Однако по завершении исследования вопрос о целесообразности обязательного применения ИАПФ у всех пациентов со стабильной ИБС, характеризующейся благоприятным течением, оставался открытым. Изучению возможностей улучшения исходов у таких пациентов с помощью присоединения ИАПФ (периндоприла) к стандартной терапии ИБС было посвящено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование EUROPA. Согласно результатам исследования терапия периндоприлом привела к значительному снижению (на 20%) первичной конечной точки (СС-смерть, нефатальный ИМ и остановка сердца с успешной реанимацией). В клинических рекомендациях на основании этих результатов указывается на целесообразность

Продолжение на стр. 32.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с артериальной гипертензией: роль ИАПФ и диуретиков

Продолжение. Начало на стр. 31.

назначения ИАПФ всем пациентам со стабильной ИБС независимо от возраста, наличия стенокардии и состояния левого желудочка сердца. Однако, на мой взгляд, при решении вопроса о целесообразности применения ИАПФ нужно учитывать клинические особенности пациентов, включенных в исследование EUROPA. В частности, около 64% пациентов ранее перенесли ИМ, более 50% – процедуру реваскуляризации миокарда. Следовательно, указанная категория больных имеет высокую степень СС-риска в связи с наличием установленного ССЗ, и именно данный критерий диктует необходимость применения ИАПФ.

Результаты исследования EUROPA стали еще одним аргументом, свидетельствующим о наличии у ИАПФ антиишемических свойств. Это мнение возникло после проведения исследований CONSENSUS и SOLVD, в которых применение ИАПФ эналаприла у пациентов с сердечной недостаточностью способствовало не только уменьшению выраженности симптоматики заболевания, но и снижению смертности больных.

Антиишемический эффект ИАПФ клинически выражается в уменьшении риска развития повторных коронарных событий у пациентов с дисфункцией левого желудочка, сердечной недостаточностью либо признаками атеросклероза различных отделов сосудистого русла.

Эффективны ли ИАПФ в профилактике инсульта у пациентов с АГ?

В современных американских рекомендациях по лечению АГ ИАПФ признаны одними из препаратов выбора для профилактики инсульта у больных. На сегодня установлено, что выраженность профилактического эффекта ИАПФ в отношении инсультов определяется степенью снижения АД.

Очевидно, снижение риска инсультов на 23% в исследовании ASCOT-BPLA на фоне сочетанной терапии ИАПФ и АК в определенной мере обусловлено более выраженным антигипертензивным эффектом, полученным в группе пациентов, принимавших комбинацию этих препаратов.

В клиническом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании PROGRESS были изучены возможности ИАПФ во вторичной профилактике инсультов. В этом исследовании участвовали пациенты с транзиторной ишемической атакой или нетяжелым инсультом в анамнезе с АГ или без нее. Пациенты с АД больше 180/100 мм рт. ст. не включались в исследование. В ходе лечения периндоприлом с/без назначения диуретика индапамида было достигнуто снижение риска развития инсультов на 28%, при этом основной профилактический эффект наблюдался при применении комбинированной терапии, которая также обеспечила более выраженное снижение АД (12/5 против 5/3 мм рт. ст. на фоне монотерапии периндоприлом). В то же время по данным ретроспективного анализа монотерапия периндоприлом достоверно не повлияла на вероятность повторных инсультов. В целом результаты многих контролируемых исследований свидетельствуют о большей эффективности антагонистов кальция по сравнению с ИАПФ в профилактике инсульта, тогда как в плане эффективности предотвращения ИБС более убедительные доказательства получены для ИАПФ.

При проведении субисследования в рамках HOPE в ходе суточного мониторинга АД (СМАД) было

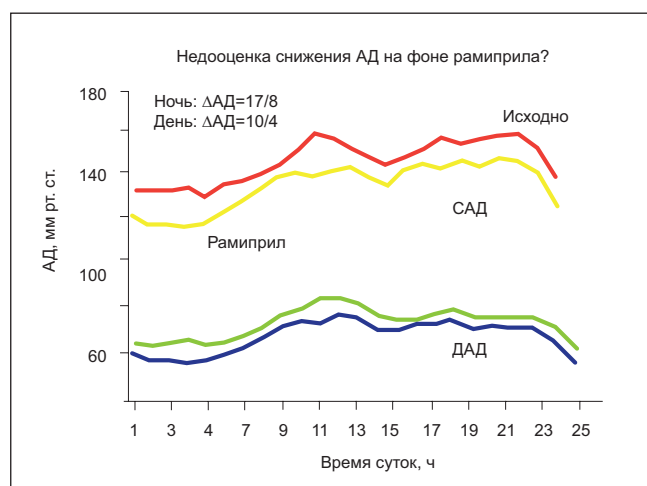


Рис. 1. HOPE: субисследование СМАД (n=20)

установлено, что рамиприл обеспечивает мощный и длительный антигипертензивный эффект, сохраняющийся на протяжении 24 ч, минимизируя риск подъемов АД в ранние утренние часы, наиболее опасные в плане развития СС-событий (рис. 1). Таким образом, это субисследование показало, насколько важно при оценке антигипертензивного эффекта препарата принимать во внимание не только значения офисного АД, но и результаты домашнего мониторинга или СМАД. Мощный и стабильный антигипертензивный эффект, который наблюдался в исследованиях при использовании рамиприла, должен являться одним из главных критериев выбора препарата для снижения АД у пациентов с высоким риском развития инсульта.

На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы

- ИАПФ – препараты, обладающие выраженным антигипертензивным действием и органопротекторными свойствами, являются эффективными в профилактике СС-событий у пациентов с АГ, в большей степени – в профилактике ИМ.

- При решении вопроса о назначении ИАПФ с целью предупреждения инсультов следует четко разграничивать первичную и вторичную профилактику этих событий и помнить о том, что рассчитывать на выраженный профилактический эффект можно при условии адекватного контроля АД в течение суток.

- При выборе антигипертензивного препарата для СС-профилактики у пациентов с АГ следует учитывать не только известные результаты крупных клинических исследований, но и данные субанализов по отдельным категориям больных, а также особенности дизайна исследований: критерии включения пациентов, фоновое лечение и др.

- Оптимальным критерием профилактической эффективности антигипертензивных препаратов является степень снижения СС-риска.

- ИАПФ рамиприл является хорошо изученным, заслуживающим доверия антигипертензивным препаратом, обеспечившим блестящие результаты при использовании в клинических исследованиях у пациентов с АГ различных категорий и обусловившим расширение показаний к применению ИАПФ (в частности состояния, ассоциирующиеся с высоким СС-риском).

- Возможным подходом, обеспечивающим повышение доступности ИАПФ для большинства больных АГ, является использование генерических препаратов. Так, на украинском рынке сегодня присутствует генерический препарат рамиприла Полаприл («Полфарма»), что позволяет увеличить количество пациентов с АГ, лечение которых можно осуществлять в соответствии с международными стандартами.

Доцент кафедры внутренней медицины № 2 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца Евгений Владимирович Андреев рассказал о роли диуретической терапии в первичной СС-профилактике при лечении АГ.



Сформулируем наиболее важные из этих вопросов, а также ответы на них, которые базируются на анализе данных доказательной медицины.

Являются ли ТД менее эффективными в отношении снижения АД по сравнению с более современными антигипертензивными препаратами?

Как показывают данные клинических исследований и многочисленных метаанализов, антигипертензивные препараты всех классов в целом обеспечивают сопоставимое снижение АД, и неэффективный контроль этого параметра связан в большинстве ситуаций с использованием монотерапии, позволяющей достигать целевых цифр в лучшем случае у 55% пациентов. На сегодня оптимальной тактикой ведения пациентов с АГ, большинство из которых имеет различные

факторы риска, является использование комбинированной антигипертензивной терапии уже на первых этапах лечения. В крупных клинических исследованиях было показано, что именно добавление диуретиков обеспечивало достижение целевых цифр у пациентов, которые ранее не достигали требуемого снижения уровня АД. ТД входят в перечень препаратов первого ряда антигипертензивной терапии, и правильный подбор комбинаций и доз их компонентов позволяет использовать эти препараты у большинства пациентов с АГ.

Являются ли диуретики столь же эффективными в снижении СС-риска, как и другие антигипертензивные препараты?

Эффективность ТД в снижении СС-риска была показана в авторитетных клинических исследованиях. Одним из важных итогов исследования ALLHAT, в котором использовали тиазидоподобный диуретик хлорталидон, стал вывод о том, что ТД должны быть препаратами выбора для первого шага в антигипертензивной терапии, что обусловлено высокой эффективностью этих препаратов в предупреждении СС-осложнений и более низкой стоимостью.

В исследовании PROGRESS снижения риска инсультов у пациентов с АГ удалось добиться только при добавлении к периндоприлу тиазидоподобного диуретика индапамида, что еще раз подчеркнуло значимую роль ТД в снижении риска СС-событий.

ТД доказали способность снижать не только остроту СС-осложнений, но и общую смертность. Именно с этой точки зрения следует рассматривать следующий вопрос:

Опасно ли повышение уровня глюкозы крови, которое наблюдается при лечении ТД, и насколько актуальна проблема увеличения риска развития СД 2 типа?

В этом аспекте следует в первую очередь обратиться к результатам экспериментальных исследований, которые свидетельствуют о том, что повышение уровня глюкозы натощак на фоне применения индапамида не приводит к увеличению инсулинорезистентности. Кроме того, установлено, что при отмене ТД уровень гликемии нормализуется, чего не должно было бы наблюдаться при развитии настоящего СД 2 типа (Diabetes Research and Clinical Practice, 2004). В связи с этим сегодня под сомнением правомочность постановки вопроса об увеличении частоты развития новых случаев СД 2 типа при использовании ТД.

Что касается результатов клинических исследований, согласно которым применение ТД ассоциируется с большим риском развития СД 2 типа по сравнению с ИАПФ и БРА, то следует помнить, что препараты этих групп обладают способностью снижать количество новых случаев СД благодаря наличию у них определенных свойств. В то же время результаты наблюдения за большой популяцией лиц с АГ (The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study) показали, что пациенты, которые не получали никаких антигипертензивных препаратов, имели такой же риск развития СД 2 типа, как и больные, принимавшие ТД. В ходе факторного анализа результатов исследования ALLHAT был сделан вывод, что на риск развития СД в значительной степени влияют повышенный индекс массы тела и малоподвижный образ жизни – эти факторы риска сегодня характерны для большого количества пациентов с АГ, что также следует учитывать при интерпретации данных об ассоциации приема ТД и возникновения новых случаев СД.

Необходимо также помнить о том, что на уровень смертности больных СД 2 типа большое влияние

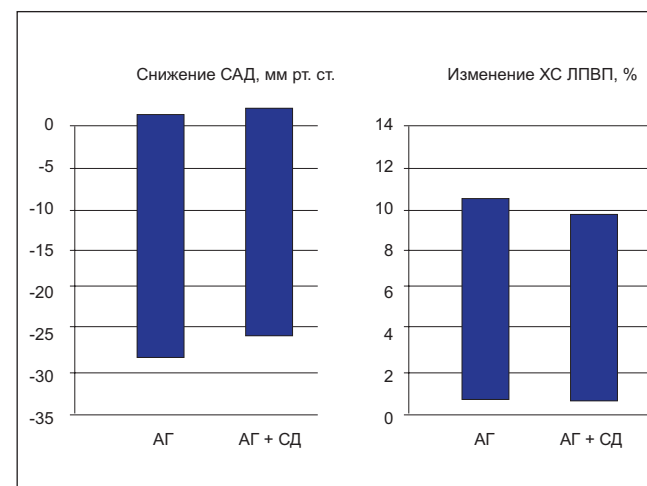


Рис. 2. Индапамид и липиды

оказывает уровень АД, тогда как уровни глюкозы и гликозилированного гемоглобина влияют на частоту развития макро- и микроангиопатий, ретинопатий, диабетической стопы и других осложнений, и не оказывают влияния на общую продолжительность жизни. Отмечу, что индапамид эффективно снижает уровень АД как у пациентов без СД 2 типа, так и при наличии этого заболевания (рис. 2).

Кроме АД, еще одним показателем, который коррелирует с риском смерти, является уровень холестерина (ХС) крови, в связи с чем возникает вопрос:

Опасно ли повышение уровня общего ХС, наблюдающееся на фоне применения диуретиков?

В клинических исследованиях не отмечалось увеличения уровня смертности на фоне использования ТД, несмотря на их способность увеличивать уровень ХС. Большой интерес в этом аспекте представляют данные, полученные для индапамида и свидетельствующие о том, что прием этого препарата приводит к повышению уровня ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) (рис. 2) – фракции, обладающей антиатерогенным эффектом. Показатель уровня ЛПВП используется сегодня как один из критериев для определения степени СС-риска у пациентов с дислипидемиями, поэтому данные о способности индапамида положительно влиять или, как минимум, не ухудшать липидный спектр являются крайне важными и свидетельствуют о том, что этот препарат отличается от других представителей группы ТД.

Целесообразно ли применение ТД у пациентов пожилого возраста?

Эффективность и безопасность индапамида у пациентов пожилого и старческого возраста была продемонстрирована в известном исследовании HUVET, в котором наблюдалось выраженное снижение риска не только СС-событий, но и общей смертности на 21%. Несмотря на это индапамид является современным ТД, он хорошо изучен в крупных исследованиях с участием больных разных категорий и обладает не только эффективностью в отношении снижения АД, но и высокой безопасностью, что позволяет применять его у пожилых пациентов.

Таким образом, главной стратегией ведения пациентов с АГ различных категорий является эффективный контроль АД, который у большинства больных достигается путем использования комбинированной антигипертензивной терапии. Диуретики являются базовыми препаратами лечения АГ и важным компонентом такой терапии, что отражено в современных международных рекомендациях. ТД при использовании в оптимальных комбинациях и дозировках не только повышают эффективность антигипертензивного лечения в отношении контроля АД и улучшения прогноза пациентов, но и удобны в применении (однократный прием в течение суток), а также экономически доступны. Индапамид – современный тиазидоподобный диуретик с практически нейтральным метаболическим профилем, обеспечивающий высокую безопасность антигипертензивного лечения у пациентов с АГ, в том числе – с СД 2 типа. Наличие на украинском рынке генериков индапамида (Индапен, «Полфарма») – дополнительная возможность увеличения доступности лечения для украинских пациентов с АГ.

И.о. заведующей кафедры кардиологии и функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Марина Николаевна Долженко в ходе выступления сделала акцент на важной роли ацетилсалициловой кислоты (АСК) в первичной и вторичной профилактике ССЗ у пациентов с АГ:

– Эффективность АСК в первичной профилактике СС-событий у пациентов высокого риска была показана в большом количестве клинических исследований и метаанализах, подтвердивших, что регулярный прием невысоких доз АСК способствует значимому снижению риска развития ИМ, инсультов, кардиальной и общей смерти у таких больных.

В исследовании HOT впервые были продемонстрированы преимущества применения малых доз АСК (75 мг/сут) при АГ при условии хорошо подобранной антигипертензивной терапии, что выразилось в снижении риска развития ИМ без повышения риска геморрагического инсульта. В этом исследовании прием АСК на протяжении 3,8 года способствовал уменьшению риска развития ИМ на 36%, а общего числа СС-осложнений (ИМ, инсульт, СС-смерть) –



на 15%. При этом степень снижения риска коррелировала со степенью снижения АД.

В клиническом аспекте это означает необходимость длительного приема малых доз АСК на фоне адекватной антигипертензивной терапии у пациентов с АГ, имеющих дополнительные факторы СС-риска. Рассмотрим схему диагностики и терапии такого больного, лечение которого осуществлялось в условиях реальной клинической практики.

Больной А., 56 лет, индекс массы тела – 28,1 кг/м², объем талии – 89 см. Предъявляет жалобы на стенокардические боли за грудиной при эмоциональной и физической нагрузке (при ходьбе до 500 м). Отмечает частые головные боли в затылочной части головы с головокружениями в вечернее время, одышку при физической нагрузке. Несмотря на значительное повышение уровня АД на протяжении последних 5 лет (минимальные цифры – 160/100 мм рт. ст.; максимальные – 220/110 мм рт. ст.), систематического лечения не получал. В анамнезе – перенесенный острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, стентирование правой и левой коронарных артерий (соответственно 2 и 1 сиролимус-стенты). Выкуривает по 20 сигарет в сутки, работа сопряжена с частыми стрессовыми состояниями. Имеет отягощенный наследственный анамнез: отец трижды перенес инсульт, у матери – АГ в анамнезе, у сестры – транзиторная ишемическая атака. Объективное обследование с использованием инструментальных методов диагностики позволило выявить выраженную концентрическую ГЛЖ сердца, индекс массы миокарда левого желудочка составил 208 г/м². Нагрузочная проба оказалась неинформативной в связи с прекращением исследования из-за боли в ногах, толерантность к нагрузке в норме, реакция АД гипертоническая. На основании данных анамнеза, инструментального и лабораторного обследования был поставлен диагноз: ИБС, стенокардия напряжения II функционального класса (ФК), постинфарктный кардиосклероз. Гипертоническая болезнь II степени, III стадии, очень высокого СС-риска. ГЛЖ. Сердечная недостаточность I стадии, II ФК по NYHA, с сохраненной систолической функцией. СД 2 типа, легкая форма, стадия компенсации. Хроническая болезнь почек (ХБП), II стадия, аномалия развития почек, хроническая почечная недостаточность I стадии.

Согласно современным международным рекомендациям по ведению пациентов, перенесших перкутанную вмешательство, лечение таких больных должно обязательно включать двойную антиагрегантную терапию АСК и клопидогрелем. АСК используется на протяжении 3 мес после установки сиролимус-стентов в дозе 162–325 мг/сут и затем неопределенно долгое время в дозе 75–162 мг/сут. АСК – обязательный компонент антитромботической терапии у пациентов с ИБС и ХБП, а также у больных СД 2 типа с высоким риском СС-осложнений (ADA, 2003). Эффекты применения АСК в различных дозах изучены у пациентов данной категории в исследованиях HOT, USPHS, ETDRS, в которых была продемонстрирована эффективность такой терапии в снижении риска развития ИМ по сравнению с плацебо. При этом пациенты с СД 2 типа и ХБП не нуждаются в коррекции доз АСК и могут принимать этот препарат в обычном режиме. Польза АСК у пациентов с СД 2 типа обусловлена еще и тем фактом, что инсулинотерапия ассоциируется с возникновением тромботической дисфункции, обеспечивающей определенный вклад в увеличение СС-риска.

Что касается безопасности длительной антиромботической терапии АСК, то в клинических исследованиях доказана безопасность применения низких доз препарата при условии стратификации риска развития кровотечений и правильного подбора пациентов для проведения такого лечения. Главными критериями риска развития больших кровотечений на фоне длительной антиромботической терапии являются: возраст старше 75 лет, наличие анемии, клиренс креатинина менее 60 мл/мин, наличие СД, женский пол.

На украинском рынке сегодня присутствует препарат АСК Полокард («Полфарма»), который выпускается в удобных для применения дозировках (таблетки в кишечнорастворимой оболочке 75 и 150 мг) и является достойной альтернативой более дорогостоящим препаратам и важным компонентом длительного комплексного лечения пациентов высокого риска.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

Новости доказательной медицины

Влияние алагебриума – вещества, разрушающего конечные продукты усиленного гликирования – на толерантность к физической нагрузке и функцию сердца у больных с сердечной недостаточностью

Обоснование

Несмотря на то что клиника СН во многом определяется диастолической дисфункцией ЛЖ, механизмы развития последней изучены далеко не полностью. Возможно, одним из них является действие конечных продуктов усиленного гликирования (AGEs), которые приводят к структурной модификации внеклеточного матрикса. Аккумуляция AGEs происходит на протяжении всей жизни, однако при сахарном диабете, почечной дисфункции и АГ этот процесс протекает с особо высокими темпами. Накапливаясь в сосудах и миокарде, AGEs вызывают их структурные и функциональные изменения, опосредуемые соответствующими рецепторами, а это, в конечном счете, приводит к формированию диастолической дисфункции ЛЖ. Допустимо предположить, что вещества, разрушающие молекулярные связи AGEs, способствуют обратному развитию структурных повреждений миокарда, лежащих в основе диастолической дисфункции ЛЖ. Эффективность данных веществ продемонстрирована в экспериментальных работах и двух небольших открытых неконтролируемых клинических исследованиях. В одном из них участвовали 23 пожилых пациента с диастолической СН, которые дважды в день принимали по 210 мг алагебриума. Спустя 16 нед было зарегистрировано снижение массы ЛЖ и улучшение его диастолической функции. В другом исследовании аналогичный эффект алагебриума, назначаемого в суточной дозе 35–420 мг, констатировали у 20 больных с систолической СН. Учитывая эти результаты, полученные в неконтролируемых исследованиях, было признано целесообразным проведение клинического испытания, отвечающего требованиям доказательной медицины.

Цель исследования

Оценить у больных с СН динамику функции сердца и толерантности к физической нагрузке под действием алагебриума – вещества, разрушающего AGEs.

Характеристика пациентов, методы и организация исследования

Клиническое исследование BENEFICIAL представляло собой проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, включавшее 102 пациента со стабильной СН II–IV ФК и ФВ ЛЖ <45%. Основными критериями исключения были неспособность выполнять тесты на толерантность к физической нагрузке, проведение сердечной ресинхронизирующей терапии, наличие имплантируемого кардиостимулятора, онкологическое заболевание, клинически значимая нефропатия. Больных рандомизировали в группу плацебо (n=52) и группу активной терапии (n=50), которая заключалась в приеме 200 мг алагебриума дважды в сутки на протяжении 36 нед. Исходно и в конце исследования проводили эхокардиографическое обследование и тестирование кардиопульмональной толерантности к аэробной нагрузке. Оценку безопасности терапии осуществляли 1 раз в 12 нед. Дополнительно к этому назначали визиты через 2 нед после рандомизации и спустя 4 нед после окончания исследования. Тестирование кардиопульмональной толерантности к аэробной нагрузке проводили согласно модифицированному протоколу Брюса, позволяющему в отличие от стандартного протокола наращивать нагрузку постепенно. Измеряли пиковое потребление кислорода (VO₂), образование углекислого газа (VCO₂) и минутный объем дыхания. С помощью трансторакальной ЭКГ определяли размеры ЛЖ и левого предсердия, скорость раннего (E) и позднего (A) диастолического наполнения ЛЖ, время изоволюмического расслабления и замедления раннего пика наполнения (DCT) ЛЖ. Используя тканевую доплерографию, измеряли раннюю диастолическую скорость (E'), после чего рассчитывали показатель E'/E'. Тканевую аккумуляцию AGEs оценивали посредством методики кожной аутофлюоресценции. Первичной конечной точкой исследования послужило влияние алагебриума на пиковое VO₂ как показатель, отражающий кардиопульмональную толерантность к аэробной физической нагрузке. В качестве вторичных конечных точек были выбраны диастолическая функция ЛЖ (динамика E' и E'/E'), систолическая функция ЛЖ (динамика ФВ ЛЖ), аккумуляция AGEs (динамика результатов кожной аутофлюоресценции), КЖ (динамика баллов, набранных по вопросу MLwHF), динамика общей самооценки и общей оценки врачом, динамика ФК и плазменной концентрации NT-proBNP. Анализ безопасности осуществляли на популяции всех рандомизированных пациентов. Анализ эффективности (АЭ) проводили на популяции полного АЭ (ПАЭ), состоявшей из рандомизированных пациентов, принимавших исследуемый препарат на протяжении ≥12 нед. Учитывая, что 5 пациентов прекратили принимать препарат до 12 нед, популяцию ПАЭ составили 97 больных. Исходные характеристики анализировали, основываясь на данных пациентов, вошедших в популяцию ПАЭ. Компания-производитель в сборе и анализе данных не участвовала. Данные представляли в виде M±SEM.

Результаты

Возраст больных, входивших в группы плацебо и алагебриума, был равен 59±11 и 64±11 годам соответственно (p=0,03). При этом удельный вес мужчин составил 77 и 80% соответственно. К концу лечения пиковое VO₂ уменьшилось на 0,5±0,7 мл/мин/кг у пациентов группы сравнения и на 2,1±0,5 мл/мин/кг у больных основной группы (p=0,06). Какой-либо динамики вторичных конечных точек ни в одной из групп не наблюдалось, в частности не было изменений диастолической (p=0,32 для DE', p=0,81 для E'/E') и систолической (p=0,43 для ДФВ ЛЖ) функции ЛЖ, тканевой аккумуляции AGEs (p=0,42), NT-proBNP (p=0,20), ФК СН (p=0,73), общей самооценки больным (p=0,32), общей оценки врачом (p=0,76), КЖ (p=0,38). Профиль безопасности алагебриума был признан удовлетворительным.

Выводы

При СН с систолической дисфункцией ЛЖ прием алагебриума на протяжении 36 нед не повышает толерантности к физической нагрузке, не улучшает систолической и диастолической функции ЛЖ, а также не оказывает влияния на тканевую аккумуляцию AGEs и КЖ пациентов.

Hartog J.W., Willemsen S., van Veldhuisen D.J. et al. от имени исследователей клинического испытания BENEFICIAL Eur. J. Heart Fail., 2011, v. 13, p. 899-908