

## Критерії ефективності лікування артеріальної гіпертензії та вибір оптимального препарату

Продовження. Початок на стор. 66.

Представники групи АК є препаратами вибору для лікування АГ при різних супутніх станах: при стабільній формі ІХС, хронічному обструктивному захворюванні легень, периферичному атеросклерозі, ізольованій САГ у похилому і старечому віці, фонівій брадикардії. На відміну від деяких інших груп антигіпертензивних препаратів АК ніколи не вибували з переліку препаратів першого вибору для лікування АГ протягом останніх 20 років і продовжують зберігатися в ньому і сьогодні разом з діуретиками, ІАПФ і БРА. АК добре вивчено з позицій доказової медицини, насамперед це стосується дигідропіридинних похідних.

### Прихильність до лікування як критерій ефективності та стимул еволюції антигіпертензивної терапії

Одна з основних мотивацій для створення нових молекул полягає сьогодні в покращенні переносимості антигіпертензивної терапії, зменшенні кількості побічних ефектів і, як наслідок, збільшенні прихильності до лікування. Таким чином, прихильність до терапії – це той критерій ефективності антигіпертензивних засобів, який стимулює еволюцію фармакотерапії. Наприклад, аналізуючи властивості нових АК, які втілювали у клінічну практику в останні десятиріччя, можна говорити про певну еволюцію антигіпертензивної терапії в цій сфері, яка в основному була спрямована на вирішення важливої проблеми – збільшення прихильності пацієнтів до лікування через покращення переносимості препаратів. Зокрема оригінальний лерканідипін (Занідіп) – представник дигідропіридинних АК, який нещодавно з'явився в Україні, – на відміну від інших препаратів цієї групи характеризується високим ступенем вазоселективності, що сприяє зменшенню частоти виникнення можливих побічних ефектів.

Лерканідипіну притаманна мембраноконтрольована кінетика, яка зумовлює досить швидке забезпечення максимальної концентрації препарату у плазмі крові, з одного боку, і зменшення часу напіввиведення – з другого. Це, у свою чергу, сприяє більш швидкому досягненню ефектів лерканідипіну, а також полегшенню контролю цих ефектів і підбору доз препарату.

Лерканідипін випробовували під час багатьох контрольованих досліджень, коли його ефекти вивчали та порівнювали з ефектами інших антигіпертензивних препаратів першої лінії. У ході цих досліджень для лерканідипіну, зокрема, доведено здатність підвищувати кліренс креатиніну в разі поєднаного його використання з блокаторами РАС і забезпечувати зменшення протеїнурії подібно до препаратів із групи ІАПФ (раміприлу). Дуже важливою перевагою лерканідипіну є те, що порівняно з іншими АК, у тому числі амлодипіном, лерканідипін рідше викликає

набряковий синдром за співставної антигіпертензивної ефективності.

Установлено, що застосування лерканідипіну сприяє збереженню більш високої прихильності до лікування (у 59,3% випадків проти 46,6% при використанні інших АК) через тривалий час (2 роки) після того, як пацієнтам було призначено перший антигіпертензивний препарат з метою лікування АГ. Під час порівняння ступеня прихильності до терапії при використанні різних поширених у клінічній практиці АК через 3 міс після призначення першого препарату цей показник був вищим для лерканідипіну порівняно з амлодипіном, фелодипіном і ніфедипіном. Висока прихильність до лікування лерканідипіном, у свою чергу, сприяє забезпеченню антигіпертензивного ефекту не лише в найближчій, а й у тривалій перспективі, адже препарати можуть бути ефективними лише за умови, що пацієнт їх приймає.

Таким чином, поява на українському ринку оригінального лерканідипіну дає змогу забезпечити лікування АК у пацієнтів з АГ, які гірше переносять інші препарати цієї групи, зокрема, через набряковий синдром.

Говорячи про головні цілі лікування АГ, а саме зниження СС-ризиків, не можна упускати з поля зору ще одну групу препаратів – статини, які сьогодні широко використовують у світі та які мають надзвичайно переконливі докази ефективності щодо покращення прогнозу хворих на АГ. Для статинів сьогодні також існують критерії, за якими ми оцінюємо ефективність цих препаратів, зокрема досягнення цільових рівнів ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) крові. У пацієнтів з високим рівнем СС-ризиків за шкалою SCORE критерієм ефективності статинів є рівень ЛПНЩ <2,5 ммоль/л, у пацієнтів з дуже високим СС-ризиком (з наявністю ССЗ, ЦД або помірного/тяжкого захворювання нирок) цільовий рівень ЛПНЩ становить <1,8 ммоль/л.

Таким чином, різні антигіпертензивні засоби характеризуються подібним ефектом щодо зниження АТ, але відрізняються за характером і різницею впливу на фактори ризику і проміжні критерії ефективності лікування АГ. Звичайно, лікар має приймати рішення щодо вибору антигіпертензивного препарату з урахуванням даних доказової медицини. Водночас потрібно зважати на те, що вплив лікування на прогноз пацієнтів у клінічних дослідженнях суттєво залежить від критеріїв відбору хворих, і в реальній клінічній практиці індивідуалізований вибір антигіпертензивного лікування необхідно здійснювати за допомогою багатьох клініко-функціональних критеріїв. При цьому лише забезпечення прихильності пацієнтів до виконання призначень лікаря може дати реальний результат.

Підготувала **Наталія Очеретяна**



## Влияние статинов от всех причин: новые

А.Е. Березин, д.м.н., профессор.

**Стратегии лечения, направленные на предотвращение преждевременной смерти в популяции, имеют высокую социальную значимость. Поскольку кардиоваскулярные заболевания остаются среди наиболее частых причин смертельного исхода и инвалидизации, проблема повышения эффективности первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий рассматривается как приоритетное направление большинством медицинских ассоциаций, часто имеет поддержку на государственном уровне и реализуется в виде национальных программ.**

Традиционно улучшение результативности национальных программ связывают с широким внедрением достигшей доказательной медицины, которая, как предполагается, должна помогать в аккумуляции далеко не безграничных ресурсов системы здравоохранения. Как известно, наибольшей результативности при любом вмешательстве можно достичь в случае его проведения либо у пациентов с наиболее тяжелой стадией / степенью заболевания, либо в случае охвата большого контингента больных, что негативно сказывается на экономической составляющей проекта и требует рационального подхода к использованию инфраструктуры.

В контексте профилактики возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них гипохолестеринемическая стратегия с применением статинов пользуется заслуженным уважением как доказавшая свою эффективность с помощью различных систем оценок, включая жесткие клинические и суррогатные конечные точки, такие как смертность, выживаемость, частота госпитализаций и новых кардиоваскулярных событий, качество жизни, а также с использованием критериев экономической целесообразности.

В то же время, если для программ вторичной профилактики кардиоваскулярных событий – как фатальных, так и не фатальных – применение статинов рассматривается как необходимое, в случае первичного профилактического вмешательства конкретные подходы не выделены. Основная проблема, являющаяся предметом научной дискуссии, формулируется как неуточненное влияние статинов на уровень общей смертности. Не секрет, что именно возможность его снижения в программах вторичной профилактики, впервые доказанная в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) 4S, явилась одним из определяющих оснований для появления первых в своем роде клинических рекомендаций о широком применении статинов в целях улучшения выживаемости. К сожалению, для программ первичной профилактики кардиоваскулярных событий нет четких рекомендаций относительно статинов.

К настоящему времени существует достаточно большое количество завершенных РКИ, посвященных перспективе применения статинов в целях первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Чаще всего внимание привлекают исследования, которые отличаются приемлемым дизайном, четко сформулированными целями, высокой статистической мощностью и достаточной однородностью полученных данных, а именно: AFCAPS/TexCAPS, ALLHAT, ASCOT, ASPEN, CARDS, HYRIM, JUPITER, MEGA, PREVEND IT, PROSPER, WOSCOPS. Результаты этих исследований опубликованы и доступны для анализа и обсуждения.

В таблице представлены сведения о влиянии статинов на показатель общей смертности в различных РКИ. Одним из первых испытаний, посвященных оценке

эффективности статинов в программах первичной профилактики у пациентов пожилого и старческого возраста с наличием кардиоваскулярных факторов риска, явилось исследование PROSPER. На протяжении трех лет наблюдения за пациентами, получавшими правастатин в суточной дозе 40 мг или плацебо, удалось установить, что при достаточно высокой гипохолестеринемической мощности, ассоциированной с редукцией уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) на 34%, триглицеридов (ТГ) – на 13%, риск возникновения смертельного исхода вследствие коронарных причин, частота нефатального инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта снизились на 15%, при этом не определено благоприятное влияние препарата на показатель общей смертности и динамику когнитивной дисфункции. В то же время в некоторых РКИ, таких как WOSCOPS, ALLHAT, CARDS и ASCOT, прием статинов способствовал снижению уровня общей смертности, хотя популяция обследованных лиц включала больных с ранее диагностированной ишемической болезнью сердца (ИБС), в том числе стенокардией напряжения, а также пациентов с цереброваскулярными заболеваниями атеротромботической природы. Интересно, что при проведении исследования MEGA было установлено благоприятное влияние правастатина в отношении показателей общей смертности (ОШ 0,93; 95% ДИ 0,87-0,99). В последующем при анализе результатов многих специально спланированных РКИ исследователи отмечали диссонанс между гипохолестеринемической эффективностью, способностью статинов к снижению кардиоваскулярной смертности и частоты атеротромботических событий при отсутствии их влияния на уменьшение уровня общей смертности. При этом большинство статинов демонстрировали сопоставимую эффективность в различных популяциях пациентов. Исключение из общего правила составил розувастатин, роль которого после завершения испытания JUPITER подвергалась обсуждению.

Именно результаты испытания JUPITER, которые противоречили данным других, ранее завершенных исследований, что требовало дополнительного объяснения, вызвали широкий общественный резонанс. Необходимо отметить, что в данном исследовании приняли участие пациенты среднего возраста обо-его пола с уровнем ХС ЛПНП менее 3,0 ммоль/л и содержанием циркулирующего С-реактивного белка более 2 мг/л. Запланированный период наблюдения за больными составлял 5 лет, однако испытание было остановлено раньше этого срока решением комитета экспертов по этике. Оказалось, что розувастатин в средней дозе 20 мг/сут продемонстрировал значительно больший по выраженности эффект в отношении снижения риска смерти от всех причин, чем тот, которого можно было бы ожидать исходя из его гипохолестеринемического потенциала. Через 1 год терапии начали расходиться кривые выживаемости:



Запорозький державний медичний університет

## На частоту наступлення смертельного исхода ограничения для программы первичной профилактики?

различия в отношении данного показателя в группе розувастатина перед таковой в группе плацебо через 2,2 года наблюдения составили 20%.

Кроме того, в исследовании JUPITER также было установлено благоприятное влияние розувастатина на снижение риска смерти по причине онкологических заболеваний, тогда как в ранее проведенных исследованиях и метаанализах в лучшем случае верифицировался нейтральный эффект статинов. Эти обстоятельства послужили основой для последующих инсинуаций и ряда спекуляций вокруг клинического значения плейотропного эффекта препарата, что, вероятно, обусловлено его противовоспалительной активностью и снижением концентрации циркулирующего С-реактивного белка.

В качестве возможных объяснений этих фактов предлагалось следующее. Во-первых, испытание JUPITER было завершено преждевременно, что обычно способствует переоценке выраженности изучаемого эффекта. Во-вторых, это РКИ отличалось от предшествующих испытаний особой либеральностью в отношении режима назначения статина врачами-исследователями. Особенно это касалось пациентов с исходно невысоким риском возникновения сердечно-сосудистых событий без гиперлипидемии. В-третьих, эксперты предполагают, что при краткосрочном наблюдении за больными, принимавшими статины, ожидаемая частота возникновения клинических конечных точек будет существенно ниже по сравнению с таковой у лиц, принимавших плацебо, уже по причине описанной особенности, а не вследствие использования статина, а также реализации его гиполипидемического и плейотропного эффектов. При этом необходимо учитывать, что результаты ранее проведенных исследований и метаанализов демонстрируют существование отчетливой связи между величиной снижения относительного риска достижения клинических конечных точек и продолжительностью наблюдения.

Таким образом, предполагалось, что результаты испытания JUPITER обусловят изменение роли статинов в программах первичной профилактики у пациентов без умеренной и тяжелой гиперлипидемии и ранее диагностированной ИБС. В этой связи выводы большинства метаанализов принято рассматривать именно с точки зрения включения / невключения результатов этого РКИ в общую базу данных.

Одним из наиболее известных ранних метаанализов, продемонстрировавших

позитивное влияние статинов на выживаемость и снижение показателей общей смертности при проведении программ первичной профилактики кардиоваскулярных заболеваний, является СТП-метаанализ. Он объединил данные о 90 056 пациентах, получавших статины на протяжении более 3 лет наблюдения. Анализ полученных результатов позволил установить снижение уровня общей смертности на 12% в группе статинов по отношению к плацебо (ОШ 0,88; 95% ДИ 0,84-0,91). В последующих метаанализах, включавших также результаты завершившегося к тому времени РКИ JUPITER, было подтверждено позитивное влияние статинов на выживаемость. В то же время не все исследования, отобранные для этих метаанализов, содержали сведения о пациентах без предварительно диагностированных ИБС или инсульта, т. е. имели недостатки дизайна. По мнению многих экспертов, игнорирование этого факта могло повлиять на переоценку величины и клинической значимости эффекта статинов при проведении программ первичной профилактики кардиоваскулярных заболеваний. Так, метаанализ, проведенный P. Thavendiranathan и соавт. (2006) еще до публикации результатов JUPITER, продемонстрировал пограничный эффект статинов в отношении снижения уровня общей смертности (ОШ 0,92; 95% ДИ 0,84-1,01). Вместе с тем эти исследователи проанализировали данные таких РКИ, как PROSPER, ALLHAT и HPS, содержащих сведения о больных с ранее верифицированной ИБС, тогда как результаты исследований MEGA и ASPEN, в которых использовались правастатин и аторвастатин соответственно у пациентов высокого кардиоваскулярного риска, не были приняты во внимание. Можно согласиться с тем, что РКИ MEGA, в котором приняли участие больные ИБС и без документированной ИБС, не в полной мере соответствовало критериям отбора исследований в метаанализ P. Thavendiranathan (2006). Однако, несмотря на то что РКИ ASPEN полностью отвечало указанным условиям, исследователи не использовали его результаты при проведении метаанализа.

Попытка преодолеть указанные очевидные трудности была предпринята К.К. Ray и соавт. (2010). Ученые провели еще один метаанализ, учитывая данные 11 РКИ (n=65 229, 244 тыс. человеко-лет с документированными 2793 смертельными исходами), включая результаты РКИ JUPITER. В качестве основной цели была задекларирована оценка надежности представленных доказательств в отношении

терапии статинами для снижения риска общей смертности в популяции пациентов высокого сердечно-сосудистого риска без ранее документированной ИБС.

При анализе полученных данных оказалось, что ожидаемый показатель наступления смертельного исхода составляет 11,4 случая на 1000 человеко-лет при отсутствии лечения статинами и 7 случаев смерти на каждые 10 тыс. человеко-лет при проведении гиполипидемической терапии с применением этого класса лекарственных средств. Однако в целом результаты метаанализа оказались не вполне благоприятными для статинов, поскольку последние не смогли подтвердить свою способность к снижению уровня общей смертности на протяжении в среднем 3,7 года наблюдения. Так, относительный риск наступления смертельного исхода, ассоциированный с применением статинов, в модели «случай-эффект» составил 0,91 (95% ДИ 0,83-1,01), а в модели с фиксированным эффектом – 0,93 (0,86-1,00). Предварительная проверка данных, использованных в этом метаанализе, не держала указаний на высокие значения статистической гетерогенности как в отношении изученной популяции, так и в отношении исходного уровня ХС ЛПНП ( $I^2=23\%$ ; 95% ДИ 0-61%;  $p=0,23$ ).

Исследователи предположили, что наибольшая выраженность эффекта должна достигаться в случае применения вмешательства в когорте лиц с более высоким исходным риском. С учетом этого для последующего анализа были исключены данные двух РКИ, содержащих сведения о пациентах с гиперлипидемией и сахарным диабетом (СД) 2 типа, а именно CARDS и ASPEN. Тем не менее относительный риск наступления смертельного исхода после указанной модификации существенно не изменился и составлял 0,92 (95% ДИ 0,84-1,02) для модели «случай-эффект» и 0,94 (95% ДИ 0,86-1,01) для модели с фиксированным значением эффекта, при этом авторы не обнаружили взаимосвязи между исходным уровнем ХС ЛПНП и величиной снижения уровня общей смертности ( $p=0,97$ ).

Интересно, что обнаруженный авторами пропорциональный риск редукции показателя общей смертности в группе больных СД и без такового при приеме статинов был фактически сопоставим, что не соответствовало полученным ранее данным специально спланированных РКИ и некоторых метаанализов, посвященных этому вопросу.

Таким образом, к настоящему времени принято считать, что эффективная стратегия гиполипидемической терапии позволяет достигать существенного улучшения выживаемости за счет редукции величин общей и кардиоваскулярной смерти в программах вторичной профилактики. Что касается стратегии первичной профилактики, то доказательств, полученных в ходе специально спланированных РКИ, были представлены только для возможности снижения уровня кардиоваскулярной смертности.

Ранее было отмечено, что между величиной снижения риска кардиоваскулярной смерти и уровня ХС ЛПНП есть линейная взаимосвязь. Аналогичная зависимость была установлена и для показателя общей смертности. Таким образом, предполагалось, что улучшение выживаемости пациентов при назначении статинов является атрибутом их гиполипидемического потенциала. Вместе с тем в метаанализе К.К. Ray и соавт. (2010) не было



А.Е. Березин

обнаружено ассоциации между гиполипидемической эффективностью статинов и изменением показателей смертности от всех причин. В то же время клиническое значение так называемых плейотропных эффектов статинов чаще всего обнаруживалось в селективных популяциях больных, среди которых особое место занимают лица с СД 2 типа.

Традиционно считается, что прием статинов позволяет существенным образом улучшить клинические исходы этого заболевания даже при отсутствии гиперлипидемии. Однако, несмотря на то что СД 2 типа рассматривается как эквивалент ИБС при расчете величины кардиоваскулярного риска, в ряде исследований абсолютный риск возникновения клинически значимых и угрожаемых жизни событий в популяции лиц с ранее установленной ИБС был достоверно выше, чем у пациентов с СД без ИБС, при этом статины, способствуя достоверному уменьшению частоты церебро- и кардиоваскулярных событий (ОР 0,79; 95% ДИ 0,66-0,95;  $p=0,01$ ), не оказывали позитивного влияния в отношении снижения показателя общей смертности у больных с СД 2 типа без ИБС в анамнезе.

В целом можно заключить, что к настоящему времени не существует полной уверенности в том, что гиполипидемическая терапия с использованием статинов, осуществляемая в популяции пациентов без ранее документированной ИБС, обладает несомненной пользой в отношении снижения уровня смерти от всех причин. В то же время потенциальная польза от применения статинов, вероятно, превышает возможные риски.

Таким образом, если исходить из того факта, что большинство метаанализов представляют собой ретроспективные исследования, минимизирующие существующие различия оцениваемых испытаний, а заранее спланированные РКИ имеют недостатки дизайна, включая возможность привлечения пациентов с уже документированными кардиоваскулярными заболеваниями, в частности с ИБС, оценка роли статинов в программах первичной профилактики является до сих пор затруднительной и представляет собой предмет для научной дискуссии. Вероятно, не следует экстраполировать результаты РКИ, полученные в популяции пациентов высокого и очень высокого риска, на лиц, имеющих меньший риск независимо от наличия СД при отсутствии документированной ИБС или цереброваскулярного заболевания.

Существующие в настоящее время данные не позволяют однозначно высказываться в пользу стратегии первичной профилактики, основанной на применении статинов, у пациентов с низким и умеренным кардиоваскулярным риском, в том числе без гиперлипидемии, несмотря на наличие других факторов риска, таких как СД 2 типа.

Список литературы находится в редакции.



РКИ	Препарат	Продолжительность наблюдения, лет	ОР	
			М	95% ДИ
AFCAPS/TexCAPS	ловастатин	5,2	1,04	0,76-1,42
ASCOT	аторвастатин	3,3	0,98	0,79-1,22
ASPEN	аторвастатин	4,3	1,06	0,69-1,62
CARDS	аторвастатин	4,0	0,73	0,52-1,02
JUPITER	розувастатин	2,2	0,80	0,66-0,96
HYRIM	флувастатин	4,0	0,80	0,21-3,01
ALLHAT	правастатин	4,8	1,00	0,88-1,13
MEGA	правастатин	4,6	0,93	0,87-0,99
PREVEND IT	правастатин	3,8	1,08	0,49-2,38
PROSPER	правастатин	3,2	1,08	0,85-1,37
WOSCOPS	правастатин	4,9	0,77	0,58-1,02

Примечание: ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал, М – мода.