Долгосрочное ведение пациентов с высоким кардиоваскулярным риском: основные задачи и перспективы

А.Н. Пархоменко

Пациенты с уже развившимся инфарктом миокарда (ИМ), поступающие в отделение реанимации и интенсивной терапии, априори относятся к больным высокого риска. И все же для ученого и врача с многолетней клинической практикой существуют особые категории пациентов с очень высоким риском, требующие особого внимания и индивидуального, не всегда стандартного подхода к лечению. Как правильно расставить приоритеты в повседневной деятельности при ведении больных высокого риска, как индивидуализировать их лечение, одновременно соблюдая официальные рекомендации, – на эти и другие вопросы отвечает член-корреспондент НАМН Украины, руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич Пархоменко.

? На сегодня определено большое количество факторов сердечно-сосудистого (СС-) риска, но в повседневной практике важно выделить наиболее приоритетные направления профилактики у пациентов. С Вашей точки зрения, на каких факторах врачу следует сосредоточить основное внимание у больных высокого риска?

– Работа в области ведения пациентов с острыми формами ишемической болезни сердца (ИБС) с годами только укрепляет убеждение о том, что лечение – это не только четкое следование общепринятым алгоритмам. Постоянный поиск, часто интуитивный, тех путей, которые позволят реализовать защитные силы организма; попытки понять, какие штрихи необходимо привнести в общую картину ведения конкретного пациента, для того чтобы она стала гармоничной, – все это позволяет говорить об умении лечить как об искусстве. Конечно, каждый пациент нашего отделения имеет высокий СС-риск. Но есть факторы, наличие которых заставляет проявлять гораздо большую настороженность и ожидать более тяжелого течения заболевания, нестандартных реакций организма. К таким факторам относятся прежде всего курение, наличие сахарного диабета (СД) 2 типа и дислипидемии.

К категории наиболее трудных и даже «загадочных» больных относятся пациенты с СД 2 типа, у которых многие заболевания, в том числе кардиоваскулярные, приобретают иные характеристики по сравнению с таковыми у пациентов без СД. Это всегда повод задуматься о том, насколько недостаточны еще наши знания в области патогенеза многих СС-заболеваний и взаимного влияния двух состояний – системного атеросклероза и нарушений углеводного обмена.

? Существует ли на сегодня однозначный ответ на вопрос: какое направление терапии имеет наибольшее значение для улучшения прогноза пациентов с СД 2 типа?

– Однозначного ответа не существует, хотя определена польза комплексного воздействия на все факторы риска, включая нарушения углеводного обмена, липидного спектра, повышение артериального давления и т.д. После того как в исследованиях по изучению эффективности сахароснижающей терапии в улучшении прогноза при СД 2 типа не было достигнуто ожидаемых результатов, пациентов с этой патологией стали активно включать в исследования по первичной и вторичной СС-профилактике у больных высокого риска. Так, были получены результаты, на основании которых разработаны современные стандарты по снижению СС-риска при СД.

В настоящее время не оспаривается мнение о том, что СД 2 типа следует рассматривать как эквивалент ИБС при оценке СС-риска и что такие пациенты имеют крайне высокий сосудистый риск. Это определяет необходимость более активных вмешательств у этих больных, более настойчивого комплексного воздействия на те факторы риска, которые в наибольшей степени влияют на прогноз.

Один из вышеназванных факторов риска – дислипидемия – заслуживает подробного рассмотрения уже потому, что нарушения обмена липидов играют огромную роль в прогрессировании сосудистой патологии, что крайне актуально для пациентов с СД. Кроме того, сегодня обсуждение проблем, связанных с нарушением липидного спектра, не ограничивается только влиянием на основную липидную цель – уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Сегодня понятие «дислипидемия», помимо повышения уровней общего ХС и ХС ЛПНП, включает множество других вариантов нарушений липидного спектра: гипертриглицеридемию, соотношение уровней аполипопротеинов А и В, низкий уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и другие. Данные международной статистики и клинический опыт свидетельствуют о том, что далеко не все факторы риска, о которых мы часто говорим, встречаются у пациентов с ИМ, тогда как те или иные нарушения липидного обмена имеются у всех больных данной категории.

Практический врач должен понимать, что наличие нормального или близкого к нормальному уровней общего ХС или ХС ЛПНП (именно эти показатели чаще всего определяются в повседневной практике) не означает отсутствия дислипидемии. Более того, нормальные уровни ХС ЛПНП характерны для смешанной атерогенной дислипидемии, при которой отмечаются повышение уровня триглицеридов (ТГ) и снижение уровня ХС ЛПВП. Именно смешанная атерогенная дислипидемия часто встречается у пациентов с СД 2 типа.

К сожалению, мы пока далеки от того, чтобы осваивать тактику, приобретающую все более широкое распространение в развитых странах и предполагающую рутинную оценку у больных ИМ не только уровня ХС ЛПНП, но и других показателей липидного спектра, а также построение дальнейшей стратегии лечения с учетом полученных результатов. Но мы должны исходить из того, что гиполипидемическая терапия однозначно показана всем пациентам с ИМ и/или СД 2 типа. Это отражено во всех современных руководствах по ведению таких больных, в которых лечение статинами рассматривается как обязательное направление. Кроме того, определение таких дополнительных показателей, как уровни ТГ и ХС ЛПВП, нам вполне доступно и поможет получить более полное представление о липидном профиле пациента.

? Чем обусловлено повышенное внимание к комплексной оценке липидного спектра у пациентов высокого и очень высокого риска и методам влияния на дополнительные липидные цели?

– Это связано с тем, что даже на фоне терапии статинами нам не удается получить те результаты в снижении СС-риска, к которым мы стремимся. В то же время и врачи, и ученые за период активного применения статинов пришли к выводу, что снизить уровень ХС ЛПНП до целевых цифр или хотя бы на 50%, как это рекомендовано в современных руководствах, в большинстве ситуаций крайне трудно.

Между тем, получены данные, свидетельствующие о том, что дальнейшее снижение уровня ХС ЛПНП (<1,8 ммоль/л) является целесообразным в отношении улучшения прогноза. Это было показано ранее в исследованиях TNT, MIRACL, PROVE-IT и подтверждено в недавно завершившемся исследовании IMPROVE-IT, в котором дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП на фоне комбинированной гиполипидемической терапии приводило к уменьшению частоты СС-осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).

? Какие направления в усовершенствовании гиполипидемической терапии, на Ваш взгляд, наиболее перспективны?

– Поиск путей усиления эффективности гиполипидемической терапии ведется уже на протяжении нескольких лет в разных направлениях. Так, были изучены возможности влияния на уровень ХС ЛПВП, ТГ и других липидных фракций; недавно получены обнадеживающие данные в области применения препаратов, которые блокируют фермент, разрушающий рецепторы к ХС ЛПНП в печени. Если оценить полученные результаты и перспективы широкого применения новых дорогостоящих лекарственных средств, снижающих уровень ХС ЛПНП, то наиболее привлекательными для сегодняшней клинической практики выглядят возможности комбинированной гиполипидемической терапии. Препараты для проведения такой терапии уже есть в нашем распоряжении, и они достаточно хорошо изучены у определенных категорий пациентов. Например, сегодня вновь возник повышенный интерес к фибратам, что связано с получением весомых данных о влиянии повышенного уровня ТГ (даже на фоне достижения целевого уровня ХС ЛПНП) и низкого уровня ХС ЛПВП на СС-риск. Напомню, что именно фенофибрат считается препаратом выбора для коррекции повышенного уровня ТГ, поскольку почти все статины и другие гиполипидемические препараты менее значимо влияют на этот липидный показатель. Именно фибраты ранее широко назначались пациентам с СД 2 типа. Однако неблагоприятный профиль безопасности представителя первого поколения фибратов – гемфиброзила, а также неудачные исследования с применением других препаратов, влияющих на уровень ТГ и частоту СС-осложнений, заставили исследователей переключить внимание на возможности, связанные со статинами, результаты применения которых изменили в начале 90-х годов прошлого столетия парадигму ведения пациентов высокого СС-риска.

? У каких категорий больных высокого риска чаще всего встречается смешанная дислипидемия с повышением уровня ТГ?

– Данные нарушения липидного обмена типичны для пациентов с компонентами метаболического синдрома – ожирением, нарушениями углеводного обмена, артериальной гипертензией, а также с СД 2 типа. Часто гипертриглицеридемия сочетается с низким уровнем ХС ЛПВП.

? Какие данные свидетельствуют о влиянии повышенного уровня ТГ на СС-риск?

– Результаты post-hoc-анализа исследования PROVE-IT TIMI 22 в подгруппе пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛПНП (<1,8 ммоль/л) на фоне лечения аторвастатином, но имевших повышенный уровень ТГ, показали, что у этих больных

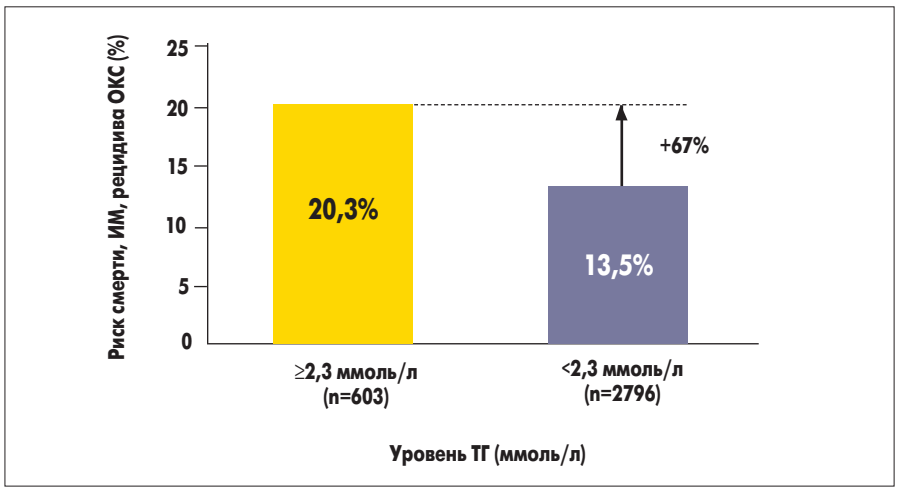

Рис. 1. Исследование PROVE IT-TIMI 22: высокие уровни ТГ и риск СС-осложнений

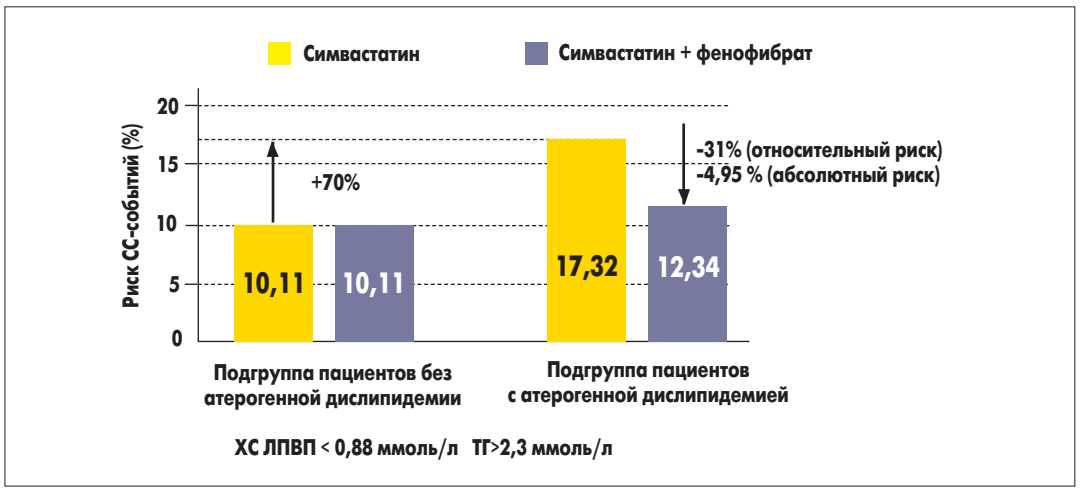

Рис. 2. Исследование ACCORD lipid: атерогенная дислипидемия и риск больших СС-событий. Снижение относительного риска СС-событий на 31 % на фоне комбинированной терапии статин + фенофибрат

СС-риск на 27% выше по сравнению с таковым у лиц без гипертриглицеридемии (рис. 1). В крупном исследовании в области диабетологии ACCORD Lipid было показано, что у пациентов с СД 2 типа, достигших целевых уровней ХС ЛПНП на фоне статинотерапии, но имеющих гипертриглицеридемию (ТГ≥2,3 ммоль/л) и низкий уровень ХС ЛПВП, риск развития значимых СС-событий на 70% выше по сравнению с таковым у пациентов с нормальными значениями ХС ЛПВП и ТГ (рис. 2). Эти данные свидетельствуют о наличии прямой ассоциации между уровнем ТГ и риском неблагоприятных исходов, что позволяет рассматривать уровень ТГ≥2,3 ммоль/л как важный фактор СС-риска и полноценную терапевтическую мишень.

ТГ участвуют в атерогенезе в составе липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и промежуточной плотности (ЛППП), наиболее атерогенных мелких плотных частиц ХС ЛПНП и, кроме того, влияют на синтез провоспалительных цитокинов, факторов свертывания и процесс фибринолиза. В этой связи для меня, как кардиолога, большой интерес представляют возможности применения фенофибрата, связанные как с его липидмодифицирующими, так и нелипидными эффектами.

? Какие данные лежат в основе доказательной базы фенофибрата?

– Основными исследованиями по изучению эффектов фенофибрата являются исследования FIELD, в котором этот препарат использовали в монотерапии, и ACCORD Lipid, в котором применяли комбинацию фенофибрата и статина.

В исследовании FIELD максимальная польза от лечения фенофибратом была получена у пациентов с атерогенной дислипидемией (ТГ≥2,3 ммоль/л в сочетании с низким уровнем ХС ЛПВП). У этих больных лечение фибратом привело к уменьшению относительного риска СС-событий на 67% преимущественно за счет снижения риска нефатального ИМ и потребности в реваскуляризации. В рамках исследования ACCORD Lipid оценивали влияние комбинации фенофибрата в дозе 160 мг/сут и статина (симвастатина в дозе 20-49 мг/сут) на СС-исходы у пациентов с СД 2 типа; была подтверждена эффективность фенофибрата в снижении СС-риска в подгруппе больных со смешанной атерогенной дислипидемией (рис. 2).

Данные, полученные в исследованиях FIELD и ACCORD Lipid, подтвердили и результаты крупного метаанализа Jun и соавт., включившего 18 исследований с участием 45 058 пациентов, у которых оценивали влияние фибратов на СС-риск. Авторы метаанализа показали, что применение фибратов обеспечивает 10% снижение относительного риска развития основных СС-событий и 13% уменьшение риска коронарных событий, при этом наибольшая польза от терапии наблюдается в исследованиях с участием пациентов с исходно высоким уровнем ТГ.

Следует отметить, что в исследованиях FIELD и ACCORD Eye получены также результаты, подтверждающие наличие у фенофибрата важных нелипидных эффектов. В исследовании ACCORD Eye наблюдалось снижение риска классического для СД микрососудистого осложнения – диабетической ретинопатии на фоне терапии данным препаратом, причем данный эффект наблюдался независимо от уровня липидов. В исследовании ACCORD Eye применение фенофибрата способствовало снижению риска развития диабетической ретинопатии на 40%. По мнению авторов исследования, предполагаемые механизмы действия фенофибрата, предупреждающие развитие и прогрессирование ретинопатии, включают липидные и нелипидные эффекты, в том числе снижение ретинальной экспрессии VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста) и рецептора VEGF 2 типа, антиоксидантный, противовоспалительный, нейропротекторный эффекты.

Фенофибрат, помимо влияния на липидный спектр и уровень ТГ, снижает уровень фибриногена и выраженность дисфункции эндотелия сосудов, оказывая противовоспалительное действие; улучшает эндотелиальную регуляцию тонуса сосудов. Кроме того, установлено, что препарат обладает уникальной способностью снижать уровень мочевой кислоты при дислипидемии и выраженность постпрандиальной липемии – предиктора симптоматического и бессимптомного атеросклероза.

Еще в 1998 г., назначая микронизированную форму фенофибрата пациентам с ОКС в нашем отделении, мы отметили выраженный противовоспалительный эффект – большее снижение уровня С-реактивного белка на фоне приема этого препарата по сравнению с среднетерапевтическими дозами симвастатина.

? Как развивается сегодня направление комбинированной гиполипидемической терапии – использование статинов и фенофибрата?

– В настоящее время получены данные о возможности и целесообразности сочетанного применения фенофибрата не только с симвастатином, но и с аторвастатином и розувастатином при атерогенной смешанной дислипидемии. Такие комбинации соответствуют современным тенденциям в области гиполипидемической терапии и рекомендациям по ведению пациентов с высоким и очень высоким риском, нуждающихся в назначении более активного лечения.

В последних международных рекомендациях по гиполипидемической терапии появились указания на возможности сочетанного применения статинов и фенофибрата у пациентов без достижения целевых уровней липидов, и здесь следует особо выделить группу пациентов с СД 2 типа, у которых часто имеют место гипертриглицеридемия или атерогенная дислипидемия. Таким образом, на сегодня определены некоторые точки приложения для комбинированной гиполипидемической терапии с включением фенофибрата, и, возможно, в дальнейшем эта концепция будет развиваться, особенно в направлении лечения пациентов с высоким риском в контексте развития персонализированной медицины.

В заключение хотелось бы напомнить врачам, что главными задачами долгосрочного ведения пациентов с высоким кардиоваскулярным риском являются изменение образа жизни и сохранение приверженности пациентов к терапии на таком уровне, при котором бы сохранялись все достигнутые цели. Важнейшим условием этого является мотивация врача, т.е. его уверенность в необходимости и эффективности назначаемого лечения, а также умение убедить пациента в недопустимости прерывания терапии.

Подготовила ***Наталья Очеретяная***