

Современные стратегии лечения пациентов высокого кардиоваскулярного риска

По итогам III Национального конгресса «Человек и Лекарство – Украина»

24-26 марта в г. Киеве проходил III Национальный конгресс «Человек и Лекарство – Украина», в рамках которого состоялся сателлитный симпозиум «Стратегии ведения пациентов высокого кардиоваскулярного риска». В центре внимания специалистов – роль сартанов и статинов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений.



Руководитель отдела патологии обмена веществ Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины (г. Москва), доктор медицинских наук, профессор Давид Васильевич Небиеридзе акцентировал внимание на основных принципах антигипертензивной терапии у пациентов высокого риска.

— Современная стратегия профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний основывается на данных сердечно-сосудистого континуума, отражающего прогрессирование кардиоваскулярной патологии от факторов риска до субклинических поражений органов-мишеней, а в дальнейшем — до манифестации тяжелых кардиоваскулярных заболеваний (инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности) и смерти. Артериальная гипертензия (АГ) признана одним из наиболее значимых факторов, приводящих к развитию терминальной кардиоваскулярной патологии. При АГ запускается каскад патологических изменений, которые в отсутствие эффективной терапии в конечном итоге могут привести к развитию фатальных осложнений АГ. При этом на ранних этапах патологического процесса эффективная профилактика легко осуществима, в то время как на поздних стадиях можно лишь замедлить его прогрессирование.

Раннее выявление пациентов высокого кардиоваскулярного риска (на этапе наличия факторов риска и субклинического поражения органов-мишеней) и назначение эффективной антигипертензивной терапии, направленной не только на поддержание целевых уровней артериального давления (АД), но и способной вызывать обратное развитие структурных изменений со стороны органов-мишеней, то есть препятствовать прогрессированию патологии, — залог успешного предотвращения терминальных кардиоваскулярных осложнений. Также практическому врачу важно отталкиваться от конкретной клинической ситуации, принимая во внимание самочувствие больного и переносимость терапии, и не забывать о нижней границе безопасного снижения АД, равной 110/75 мм рт. ст.

На сегодняшний день хорошо известно, что различные классы антигипертензивных препаратов по-разному влияют на те или иные факторы, ухудшающие прогноз пациента с АГ. Один из механизмов, который играет ключевую роль в прогрессировании сердечно-сосудистого континуума, — активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при АГ. Ангиотензин II имеет большое значение в повреждении органов-мишеней при АГ, способствуя развитию гипертрофии, фиброза и ремоделирования сосудов и миокарда, атеросклероза, вазоконстрикции, эндотелиальной дисфункции, апоптоза, снижению скорости клубочковой фильтрации, появлению протеинурии, развитию гломерулосклероза и т. д.

Понимание центральной роли РААС в прогрессировании сердечно-сосудистого континуума привело к определенным изменениям в новых рекомендациях по лечению и профилактике АГ. Европейское общество кардиологов и Европейское общество по изучению артериальной гипертензии в совместных рекомендациях 2009 года предлагает начинать терапию больных АГ высокого кардиоваскулярного риска с комбинаций препаратов, одним из которых должен быть блокатор РААС (блокатор рецепторов ангиотензина (БРА) или ингибитор ангиотензинпревращающего фермента — ИАПФ), а вторым — диуретик или антагонист кальция. При недостаточном антигипертензивном эффекте добавляется третий препарат: к комбинации блокатора РААС и диуретика — антагонист кальция, а к комбинации блокатора РААС и антагониста кальция — диуретик. β-Блокаторы назначаются больным АГ при наличии известных специальных показаний, таких как сопутствующая ишемическая болезнь сердца (ИБС), тахикардия.

При работе с пациентами высокого риска практический врач сталкивается с рядом конкретных клинических ситуаций. Так, когда речь идет об АГ в составе метаболического синдрома (МС), выбираемый антигипертензивный препарат не должен спровоцировать развитие сахарного диабета (СД). Как известно, некоторые антигипертензивные препараты, в частности отдельные представители группы β-блокаторов и тиазидных диуретиков, способны оказывать отрицательное воздействие на липидно-углеводный обмен, не позволяя добиться полноценного снижения кардиоваскулярного риска. Так, в метаанализе 22 исследований, в которых сравнивались разные классы антигипертензивных препаратов, наименьший риск в отношении влияния на развитие СД показан для БРА, ИАПФ и антагонистов кальция, в то время как отдельные представители β-блокаторов и тиазидных диуретиков превосходили placebo в отношении риска развития СД. В этом контексте необходимо отметить, что применение β-блокаторов является

важным компонентом лечения у пациентов с повышенной частотой сердечных сокращений, поэтому нельзя игнорировать их значимость. В европейских рекомендациях в качестве препаратов, которые не оказывают негативного влияния на метаболизм пациента, указаны селективные β-блокаторы и препараты с вазодилатирующим эффектом (небиволол, карведилол). В рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов этот список дополняется такими препаратами, как метопролол и бисопролол, которые являются метаболически нейтральными для пациента.

Остановимся подробнее на выборе антигипертензивного препарата при неосложненной АГ и сопутствующем поражении органов-мишеней. Впечатляющие данные получены в исследовании, проведенном на базе Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины, в котором участвовали пациенты с неосложненной АГ I-II ст. При оценке распространенности факторов риска и поражения органов-мишеней у таких больных гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) выявлялась в 70% случаев. Из полученных данных следует, что:

— любой пациент с АГ при первичном обращении за медицинской помощью должен быть обследован на предмет ГЛЖ;

— при выборе антигипертензивного препарата важно учитывать



его влияние на ГЛЖ, поскольку наличие ГЛЖ повышает риск развития инфаркта миокарда в 4 раза, инсульта в 12 раз, застойной сердечной недостаточности в 14 раз.

Что особенно важно, ГЛЖ может быть доклиническим проявлением поражения сердечно-сосудистой системы, когда пациента еще ничего не беспокоит, и процесс этот можно и нужно остановить. Как известно, утолщенные стенки левого желудочка на 1 мм повышает риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений в 7 раз (P. Verdecchia et al., 2004). В то же время достижение регресса ГЛЖ у таких больных обеспечивает трехкратное снижение риска смерти. Поэтому важно выбирать препарат, одновременно снижающий АД и обладающий кардиопротекторным эффектом.

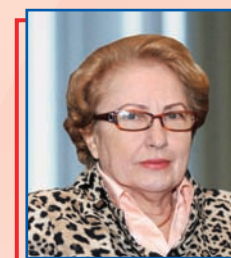
В масштабном исследовании LIFE с участием пациентов с ГЛЖ продемонстрировано значительное преимущество терапии на основе лозартана по сравнению с терапией на основе ателолола в отношении регресса ГЛЖ. Дополнительный субанализ, проведенный внутри группы лозартана, показал, что у пациентов с регрессией ГЛЖ риск развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе смертельных, достоверно снижился. В целом в группе лозартана сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность уменьшились на 13%. Кроме того, была показана способность терапии на основе лозартана предупреждать развитие инсульта и новых случаев СД (на 25% эффективнее терапии на основе ателолола). Также было продемонстрировано профилактическое действие лозартана в плане развития постоянной формы мерцательной аритмии. На основании этих данных можно заключить, что при наличии у больного пароксизмов мерцательной аритмии в анамнезе (что нередко встречается при сопутствующей ГЛЖ) целесообразно назначение БРА, предпочтительно лозартана. Таким образом, в исследовании LIFE убедительно доказано достижение регресса ГЛЖ под влиянием терапии на основе лозартана. С регрессом ГЛЖ ассоциируется снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, мерцательной аритмии, инсульта. Данный препарат также является одним из лучших выборов при МС и СД 2 типа.

С 2007 г. БРА являются одним из наиболее часто назначаемых классов лекарственных средств в мире. С целью уменьшения затрат и повышения приверженности больных к лечению необходимо использовать генерические препараты с подтвержденной эффективностью и биоэквивалентностью, которые применяются в большинстве европейских стран. К таким препаратам относится Лозап (Zentiva, Чехия) — генерический препарат лозартана, обладающий отличной доказательной базой. В многоцентровом исследовании L-CARD, инициированном обществом терапевтов Чехии, с участием более 36 тыс. пациентов терапия препаратом Лозап и комбинированным препаратом Лозап плюс (лозартан 50 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг) приводила к достижению целевых значений АД у 48 и 92% больных соответственно. Следует

отметить, что пациенты высокого риска изначально нуждаются в назначении комбинированной антигипертензивной терапии с использованием препаратов с разным механизмом действия, что отражено в современных рекомендациях. При этом предпочтительно назначение фиксированных комбинаций антигипертензивных средств, которые обладают явными преимуществами в отношении формирования приверженности к лечению.

Высокая безопасность препарата Лозап доказана в рандомизированном исследовании CORD (сравнение эффективности и переносимости рамиприла и лозартана) с участием 11 тыс. пациентов. В этом исследовании препарат Лозап при сопоставимой гипотензивной эффективности с рамиприлом и одинаково эффективным предупреждением сердечно-сосудистых осложнений (смерти, инсульта, инфаркта, СД) продемонстрировал в 8 раз меньшую частоту развития побочных эффектов. При этом наиболее интересные данные были получены в одной из ветвей исследования, где перевод пациентов, длительно принимающих ИАПФ, на Лозап обеспечил дополнительное снижение АД до целевых уровней.

Российский опыт применения препарата Лозап подтвердил достоверное уменьшение числа лиц с ГЛЖ, а также больных с признаками нарушения диастолической функции левого желудочка на фоне лечения. В настоящее время БРА признаны достойной альтернативой ИАПФ при лечении сердечной недостаточности. Назначение данных препаратов показано при ГЛЖ, мерцательной аритмии, хронической сердечной недостаточности, МС, СД 2 типа. Однако есть все основания предполагать, что эта группа лекарственных средств скрывает еще много возможностей.



Собственные данные применения препарата Лозап у пациентов с АГ и сопутствующей патологией почек представила научный руководитель отдела гипертонической болезни Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Евгения Петровна Свищенко.

— БРА являются препаратами выбора при очень многих патологиях. Появление в Украине генерического препарата Лозап, обладающего хорошей переносимостью, удобным режимом дозирования и доступной для пациентов стоимостью терапии, значительно расширило возможности украинских врачей в формировании приверженности к лечению больных АГ и в обеспечении надежного контроля АД.

В 2007 г. нами инициировано исследование препарата Лозап у лиц, ранее получавших терапию оригинальным препаратом лозартана. В данное исследование были включены 47 пациентов высокого риска с АГ и нарушением функции почек, которые ранее (в 2003–2004 гг.) проходили лечение в нашем центре (больные получали тогда оригинальный лозартан 100 мг/сут + фуросемид 20 мг в течение года). За это время были достигнуты целевые значения АД, снизились темпы прогрессирования нефропатии. По окончании исследования пациенты наблюдались по месту жительства, большинство из них поменяли терапию.

В 2007 г. они были приглашены для повторного обследования, целью которого было установить, как отражается на функциональном состоянии почек переход на менее жесткий режим лечения, не включающий лозартан или другие БРА II. Обследование пациентов показало, что за 4-летний период произвольной терапии в данной группе больных произошло выраженное снижение скорости клубочковой фильтрации, отмечено увеличение уровня креатинина. В результате у 6% пациентов отмечено тяжелое, а у остальных — умеренное поражение почек. Уровень АД также не соответствовал целевым значениям (средний уровень АД составил 159/93 мм рт. ст.).

Большим назначили повторную терапию лозартаном (препаратом Лозап) в дозе 100 мг/сут + фуросемид 20 мг в течение года. Средний уровень АД по истечении года терапии препаратом Лозап составил 133/81 мм рт. ст., при этом снизилась скорость прогрессирования нефропатии, в том числе у пациентов с тяжелым поражением почек. Кроме того, у значительной части больных нормализовался суточный ритм АД, что является дополнительным фактором снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Лабораторные исследования показали достоверное снижение уровня С-реактивного белка на фоне терапии препаратом Лозап (согласно современным данным, содержание этого белка коррелирует с выраженностью АГ). Применение препарата Лозап также сопровождалось снижением содержания мочевой кислоты в крови.

Полученные нами результаты соответствуют данным исследований RENAAL и LIFE, в которых использовался оригинальный лозартан. Так, в исследовании RENAAL применение этого препарата способствовало снижению протеинурии на 35% по сравнению с плацебо, а в исследовании LIFE была продемонстрирована его способность существенно уменьшать риск инсульта, выраженность ГЛЖ и достоверно снижать содержание мочевой кислоты в крови.

Следует отметить, что лозартан – единственный антигипертензивный препарат, оказывающий урикозурический эффект. Это свойство имеет особое клиническое значение, поскольку мочевая кислота является не только маркером риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, но и вероятным патогенетическим фактором повышения АД.

Таким образом, применение Лозапа приводит к целому ряду эффектов:

- нормализует АД и его суточный ритм;
- замедляет прогрессирование гипертензивной нефропатии даже при тяжелом поражении почек;
- уменьшает содержание С-реактивного белка и мочевой кислоты в крови;
- вызывает регресс ГЛЖ и достоверное уменьшение объема левого предсердия, что способствует профилактике фибрилляции предсердий.

Все перечисленные эффекты позволяют рекомендовать лозартан, в частности генерический препарат Лозап, в качестве средства выбора при лечении АГ у пациентов высокого риска с сопутствующим поражением почек.

В целом при АГ у этой категории больных необходимо применять антигипертензивные препараты, оказывающие воздействие на субклинические поражения органов-мишеней, в том числе обладающие кардио- и нефропротекторным действием. Кроме того, всем пациентам данной группы необходимо назначать гиполипидемические препараты.



О роли гиполипидемической терапии в лечении больных высокого сердечно-сосудистого риска рассказал **руководитель лаборатории предупреждения сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины (г. Москва), кандидат медицинских наук Надир Мигдатович Ахмеджанов.**

– Атеросклероз – одна из важнейших проблем современной медицины, и его проявления играют значимую роль в возникновении и последующем течении ишемической болезни сердца (ИБС), которая, в свою очередь, занимает первое место в общей структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы. В патогенезе атеросклероза важную роль отводят нарушениям обмена холестерина. При изучении факторов, внесших основной вклад в снижение смертности от сердечно-сосудистой патологии в США и ряде стран Европы, установлено, что снижение уровня липидов крови оказывается даже более значимым фактором, чем антигипертензивная терапия. Несмотря на успехи интервенционных технологий, продолжительность жизни большинства пациентов во многом зависит от адекватной гиполипидемической и антигипертензивной терапии.

Консультируя пациента в отношении модификации питания, следует учитывать данные последних исследований. Так, в 2009 г. с целью обнаружения взаимосвязи пищевых привычек с развитием ИБС проведен масштабный метаанализ, показавший высокую атерогенность трансжиров, которые в больших концентрациях содержатся в маргарине, продуктах быстрого приготовления и переработанной пище; не подтверждено влияние холестерина яичного желтка на развитие атеросклероза. Кроме того, подтверждено негативное влияние высокой гликемической нагрузки на состояние сердечно-сосудистой системы и наибольший антиатерогенный эффект так называемой средиземноморской диеты.

Согласно европейским рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 2007 года целевые уровни липидов крови у больных высокого сердечно-сосудистого риска (страдающих ИБС, СД) составляют <4-4,5 ммоль/л для общего холестерина и <2-2,5 ммоль/л для холестерина липопротеидов низкой плотности. Для остальных категорий пациентов эти показатели составляют <5 и <3 ммоль/л соответственно.

В арсенале современного специалиста в настоящее время присутствуют такие гиполипидемические препараты: статины, фибраты, никотиновая кислота, блокаторы кишечного всасывания холестерина, секвестранты жирных кислот, а также омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты. Как известно, статины – это не только наиболее изученные гиполипидемические средства; согласно европейским рекомендациям они рассматриваются как препараты, снижающие риск сердечно-сосудистых событий у пациента.

При выборе стратегии терапии важно учитывать данные исследования COURAGE, которое показало, что эффективность комплексного медикаментозного лечения и эффективность инвазивного вмешательства (стентирования) через 5 лет практически не отличаются (при сопоставимом качестве жизни пациента). Таким образом, при достижении адекватного контроля АД и липидов крови (все пациенты в данном исследовании принимали статины, а также дополнительную гиполипидемическую терапию при необходимости) эффективность консервативной терапии не уступает таковой интервенционной вмешательству. Исследование COURAGE подтверждает значимость медикаментозной терапии и свидетельствует о том, что при лечении пациента со стабильной стенокардией можно не спешить с проведением инвазивного вмешательства.

Преимущества терапии статинами доказаны в таких масштабных исследованиях, как PROVE-IT TIMI-22, REVERSAL, TNT. В частности, в исследовании REVERSAL применение аторвастатина в максимальной дозе позволило остановить прогрессирование атеросклеротических изменений коронарной артерии. Также доказано, что назначение адекватных доз статинов с целью вторичной профилактики ИБС у пациентов пожилого возраста приводит к снижению общей смертности на 22% и снижению смертности от ИБС на 30% (J. Atiello et al., 2008). Как известно, высокий риск сердечно-сосудистых осложнений при СД также связан с гиперлипидемией, при этом статины – препараты выбора для таких больных. Кроме того, во многих клинических исследованиях было показано, что применение статинов также сопровождается снижением риска ишемического и тенденцией к снижению риска геморрагического инсульта. Терапия статинами показана при клинически значимом атеросклерозе даже у лиц старше 80 лет, так как приводит к достоверному снижению общей смертности. Таким образом, можно заключить, что все пациенты высокого риска должны получать статины.

Преимущества терапии статинами доказаны в таких масштабных исследованиях, как PROVE-IT TIMI-22, REVERSAL, TNT. В частности, в исследовании REVERSAL применение аторвастатина в максимальной дозе позволило остановить прогрессирование атеросклеротических изменений коронарной артерии. Также доказано, что назначение адекватных доз статинов с целью вторичной профилактики ИБС у пациентов пожилого возраста приводит к снижению общей смертности на 22% и снижению смертности от ИБС на 30% (J. Atiello et al., 2008). Как известно, высокий риск сердечно-сосудистых осложнений при СД также связан с гиперлипидемией, при этом статины – препараты выбора для таких больных. Кроме того, во многих клинических исследованиях было показано, что применение статинов также сопровождается снижением риска ишемического и тенденцией к снижению риска геморрагического инсульта. Терапия статинами показана при клинически значимом атеросклерозе даже у лиц старше 80 лет, так как приводит к достоверному снижению общей смертности. Таким образом, можно заключить, что все пациенты высокого риска должны получать статины.

При выборе конкретного препарата из группы статинов необходимо учитывать существующую доказательную базу и скорость достижения клинического эффекта. В этом отношении преимущество имеет аторвастатин, применение которого обеспечивает быстрое и эффективное снижение риска у кардиологических больных различных групп. Аторвастатин показал высокую эффективность в широком диапазоне дозировок (10-80 мг/сут), что очень важно при назначении интенсивной гиполипидемической терапии. При этом препарат позволяет не только достичь выраженного и стойкого снижения атерогенных фракций липидов и улучшить липидный профиль в целом, но и существенно замедлить и даже остановить прогрессирование атеросклероза, а значит, улучшить прогноз жизни пациента.

Интересное исследование проведено в клинике Мейо (США) в 2008 г. Его целью было определение прогноза пациентов при первичном назначении статинов. Оказалось, что при сравнении в эквивалентных дозах и уравнении факторов риска в обеих группах у пациентов, которые принимали аторвастатин, риск сердечно-сосудистых осложнений снижался на 12% по сравнению с группой симвастатина. Подобный эффект может быть связан с меньшей приверженностью к лечению, поскольку симвастатин принимается в большей дозе и режим приема препарата менее удобен.

Необходимость применения статинов в высоких дозах для достижения целевых уровней липидов и высокая стоимость оригинальных препаратов обуславливают целесообразность широкого использования их генериков в условиях реальной клинической практики.

Назначение высококачественных генериков поощряется и поддерживается ВОЗ, при этом рекомендуется выбирать препараты с доказанной биоэквивалентностью и клинической эффективностью. Этим требованиям отвечает препарат аторвастатина Торвакард, эффективность которого при использовании в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний достаточно хорошо изучена.

В масштабном клиническом исследовании ATLET с участием более 6 тыс. пациентов с ИБС и АГ Торвакард применялся на протяжении года в дозе 20 мг/сут. Целевые уровни холестерина липопротеидов низкой плотности после лечения были достигнуты у 78,6% больных. В нашем исследовании назначение препарата в дозе 20 мг позволило достичь целевого уровня холестерина у 68% пациентов высокого риска.

Говоря о препаратах, предназначенных для продолжительной терапии, важно рассмотреть вопросы безопасности лечения. С высокой степенью убедительности можно утверждать, что незначительное бессимптомное повышение трансаминаз до верхних границ нормы на фоне приема статинов не требует отмены терапии. Утверждение об увеличении частоты печеночной недостаточности при терапии статинами малообоснованно и опирается только на мнения экспертов. Кроме того, по данным швейцарских специалистов, длительная терапия статинами приводит к снижению риска холестиэктомии.

Повышение креатинина сыворотки, не связанное с развитием рабдомиолиза, не требует отмены терапии, но в некоторых случаях рекомендуется коррекция дозы. По данным клинических исследований, мышечные симптомы (миалгия, судороги) у пациентов, получающих терапию статинами, встречаются с такой же частотой, как и в группе плацебо.

Резюмировать вышесказанное можно таким высказыванием: «Безопасность статинов чрезвычайно важна. Наиболее частый побочный эффект – долголетие!».

Таким образом, назначение статинов снижает сердечно-сосудистый риск у всех категорий пациентов высокого сердечно-сосудистого риска (с клиническими проявлениями ИБС, периферического атеросклероза и атеросклероза мозговых артерий, у пациентов с СД и пациентов, имеющих 10-летний риск фатального исхода > 5-10% по шкале SCORE), причем преимущества такой терапии неизмеримо превышают возможные нежелательные эффекты. В заключение необходимо отметить тот факт, что многие больные, которым назначают статины, не осведомлены об их преимуществах, что со временем может послужить причиной отказа от терапии. Поэтому считаю нужным призвать практикующих врачей не просто назначать статины, но и обязательно объяснять пациентам их влияние на снижение сердечно-сосудистого риска и улучшение прогноза жизни пациентов.

Подготовила Катерина Котенко

3

АНТИКРИЗОВИЙ ПОДАРУНОК!

30 ДНІВ ЛІКУВАННЯ БЕЗКОШТОВНО

30 ДНІВ ЛІКУВАННЯ БЕЗКОШТОВНО

ZENTIVA

У складі групи санofi-авентіс

Лозап Плюс №90 р.п. № UA/2012/01/01
Лозап 50 мг №90 р.п. № UA 3906/01/03
Торвакард 20 мг №90 р.п. № UA/3849/01/02
UA.ATO.10.04.02