



# Современная стратегия ведения кардиологических пациентов: активная и одномоментная коррекция множественных факторов риска

**Сегодня ведущие специалисты-кардиологи смещают акценты от измерения артериального давления (АД) и уровня холестерина (ХС) в крови на определение общего риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и воздействие на его основные факторы. Современной стратегии в лечении ССЗ, направленной на одномоментную коррекцию множественных факторов риска (ФР), был посвящен сателлитный научный симпозиум, состоявшийся при поддержке фармацевтической компании «Пфайзер» в рамках Национального российского конгресса кардиологов (6-8 октября 2009 г., Москва).**

Проректор по лечебной работе и заведующий кафедрой терапии Московского факультета Российского медицинского государственного университета, доктор медицинских наук, профессор Григорий Павлович Арутюнов акцентировал внимание слушателей на самых распространенных в России и странах бывшего СНГ ФР, которые сегодня играют ведущую роль в повышении уровня сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности населения в этих государствах.

— За последние годы подходы к лечению ССЗ претерпели существенные изменения,

что в значительной степени было обусловлено изменениями взглядов на роль отдельных ФР и стратегии их коррекции. Перечень уже известных ФР (артериальная гипертензия (АГ), ожирение, высокий уровень общего ХС

крови, курение, злоупотребление алкоголем, малоподвижный образ жизни и др.) пополнился другими, представляющими немалый интерес для практической кардиологии. В числе таких ФР — изменение липидного спектра крови; уровень С-реактивного белка (СРБ); несбалансированное питание; низкий индекс массы тела (менее 20), ассоциирующийся с высоким уровнем системного воспаления и многие другие.

На мировоззрение исследователей и клиницистов в большой степени оказали влияние масштабные клинические исследования, результаты которых часто являлись неопровержимыми доказательствами пользы или, напротив, нецелесообразности того или иного направления в лечении ССЗ. Одним из революционных исследований в кардиологии, безусловно, является исследование ASCOT, которое продемонстрировало блестящие результаты новой стратегии предупреждения сердечно-сосудистых катастроф, основанной на одновременном воздействии на несколько ФР с помощью современных лекарственных средств (ЛС). Важность этого исследования заключается в его приближенности к реалиям современной клинической практики, в которой чрезвычайно редко встречаются кардиологические пациенты с одним ФР. Большинство таких больных имеют два и более ФР, взаимное потенцирование которых приводит к увеличению риска сердечно-сосудистой смерти в несколько раз. Наиболее распространенными ФР на сегодня являются АГ и дислипидемии.

В проекте ASCOT изучались возможности снижения риска развития нефатального инфаркта миокарда (ИМ) и смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) (первичная конечная точка исследования) у пациентов с АГ, имеющих по крайней мере три и более дополнительных ФР. Известно, что исследование имело две ветви — антигипертензивную (ASCOT-BPLA) и гиполлипидемическую (ASCOT-LLA).

В ASCOT-BPLA сравнивалась эффективность и безопасность традиционной на момент организации исследования терапии, основанной на применении бета-блокатора атенолола и диуретика бендрофлу-метиазида и терапии более современными препаратами с использованием антагониста

кальция (АК) амлодипина и добавлявшегося при необходимости ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) периндоприла.

В исследовании ASCOT-LLA изучалось влияние на первичную конечную точку аторвастатина в сравнении с плацебо.

Поставленные в исследовании задачи были успешно реализованы, а самые мощные результаты были получены при проведении специального анализа, изучавшего результаты потенциального взаимодействия антигипертензивного и гиполлипидемического режимов терапии, использовавшихся в ASCOT. Согласно данным этого анализа использование аторвастатина на фоне различных режимов антигипертензивной терапии привело к разным результатам. Так, в группе антигипертензивной терапии, основанной на амлодипине, данная стратегия обеспечила снижение первичной конечной точки на 53%. В группе же традиционной антигипертензивной терапии добавление аторвастатина привело к снижению первичной конечной точки только на 16%.

К перечню прекрасных результатов, достигнутых в ходе проведения исследований ASCOT-BPLA и ASCOT-LLA, следует добавить и существенное снижение вторичных конечных точек (сердечно-сосудистой смерти на 24%, частоты развития фатальных и нефатальных инсультов на 23%, нефатальных ИМ с исключением безболевого форм на 13% и других) при использовании современной антигипертензивной терапии (амлодипин ± периндоприл) в первом исследовании и снижение риска развития первичной конечной точки на 36% при применении аторвастатина — во втором.

Безусловно, многие важные свойства амлодипина, такие как выраженное гипотензивное действие, длительный период полувыведения, позволяющий предотвратить утренний подъем АД, влияние на степень гипертрофии левого желудочка сердца и многие другие, в значительной степени способствовали достижению революционных результатов исследования ASCOT. Однако сегодня не вызывает сомнения, что одним из самых действенных инструментов снижения сердечно-сосудистого риска является влияние на различные параметры, определяющие состояние сосудистой стенки. Накопленные на сегодня данные позволяют рассматривать амлодипин как препарат, активно влияющий на скорость развития атеросклеротического процесса. Способность амлодипина влиять на состояние сосудистой стенки была продемонстрирована в крупном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании PREVENT, где его применение способствовало достоверному замедлению развития атеросклеротического процесса в сонных артериях: прогрессирование увеличения толщины комплекса интима-медиа этих сосудов уменьшилось в группе амлодипина почти в 4 раза по сравнению с группой плацебо.

Именно вазопротективные свойства амлодипина и периндоприла (в случаях его добавления в схему лечения) сыграли немалую роль в получении столь блестящих результатов ASCOT. Оптимизация же липидного профиля пациентов в результате применения аторвастатина в адекватной дозе также способствовала улучшению эндотелиальной функции сосудов и внесла существенный вклад в снижение первичной

конечной точки, наблюдавшееся при проведении специального анализа.

Заведующий поликлиническим отделением НИИ кардиологии им. Л.А. Мясникова ФГУ РКНПК Министерства здравоохранения и социального развития РФ, доктор медицинских наук, профессор Файль Таипович Агеев продолжил тему важности воздействия на сосудистую стенку в докладе «Суммарная оценка кардиориска у пациентов с использованием Фремингемской шкалы и шкалы SCORE. Европейские рекомендации».

— Согласно современным представлениям очень высокому кардиориску подвержены



пациенты, у которых вероятность смертельного исхода от атеросклеротического ССЗ по шкале SCORE в ближайшие 10 лет составляет более 10%. Также в данную категорию входят пациенты с острым коронарным синдромом и ИМ,

а также больные, которым были проведены реконструктивные операции на сердце.

Высокий риск имеют пациенты, у которых вероятность смертельного исхода от атеросклеротического ССЗ в ближайшие 10 лет по шкале SCORE составляет 5-9%. Также эту группу риска составляют пациенты с ИБС, клинически выраженным атеросклерозом сонных артерий и/или периферических артерий, аневризмой брюшного отдела аорты, сахарным диабетом (СД) 2 типа и/или с микроальбуминурией.

Наличие высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска требует немедленной коррекции, включающей как изменение образа жизни, так и постоянную активную медикаментозную терапию.

При этом необходимо помнить о важности одномоментной коррекции множественных ФР: о колоссальном резидуальном (остаточном) риске при проведении только антигипертензивной терапии и игнорировании других ФР свидетельствуют данные многих клинических исследований, посвященных этой проблеме.

Еще одним важным аргументом в пользу необходимости воздействия сразу на несколько ФР являются известные данные, согласно которым одномоментное снижение АД на 10% и снижение общего ХС на 10% приводит к снижению сердечно-сосудистой смертности на 45%.

В качестве одной из причин столь значимого взаимного потенцирования действия препаратов, влияющих на различные ФР, исследователи называют универсальный механизм — способность ЛС разных классов, например иАПФ, АК и статинов, разными путями воздействовать на интегральный показатель — состояние стенки сосудов, выполняющих демпфирующую (аорта и магистральные сосуды) и регулируемую функцию (артерии и артериолы).

Современные данные свидетельствуют, что оба параметра имеют множество корреляций, связанных с сердечно-сосудистым риском и прогнозом. Большое внимание сегодня уделяется прогностическим возможностям, связанным с измерением скорости пульсовой волны (СПВ) — показателем, непосредственно связанным со степенью жесткости артерий. В настоящее время не вызывает никаких сомнений, что СПВ

является важным прогностическим фактором у пациентов с почечной недостаточностью, АГ, СД, метаболическим синдромом, а также у пожилых пациентов. Международные эксперты, в частности эксперты сообщества по изучению артерий, сделали вывод о том, что данный параметр следует рассматривать как промежуточную конечную точку и в этом качестве использовать его в повседневной клинической практике для оценки сердечно-сосудистого риска (Luc M. Van Bortel, J. Hypertension, 2006).

Специалисты нашего отделения выполнили ряд научно-исследовательских работ, посвященных проблеме изучения возможностей использования СПВ как прогностического фактора у пациентов с ИБС. В одной из недавних работ, где на протяжении 5 лет прослеживались исходы ИБС у 200 мужчин с этим заболеванием, наблюдался ряд интересных закономерностей. Так, у пациентов с СКВ ≤8 м/с, вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений составила менее 5%; у пациентов с СПВ до 14,3 м/с — менее 20%, а в группе пациентов с СПВ >14,3 м/с риск смерти возрос в 5,3 раза (Я.А. Орлова, 2009). Результаты этого исследования позволяют сделать вывод о том, что значение СПВ менее 14,3 м/с у пациентов с ИБС является более благоприятным прогностическим фактором по сравнению с более высокими значениями этого параметра.

Исходя из способности АК и статинов воздействовать на состояние сосудистой стенки совершенно логичным представляется предположение о том, что сочетанное применение представителей этих классов препаратов и объединение их эффектов будет способствовать гораздо более выраженному влиянию на данный параметр.

Прекрасную возможность одномоментного и эффективного воздействия на самые важные и распространенные ФР — АГ и дислипидемии, а также возможность потенцированного воздействия на функцию эндотелия сосудов предоставляет сегодня использование фиксированной комбинации амлодипина и аторвастатина. Такая фиксированная комбинация — препарат Кадует («Пфайзер», США) — присутствует сегодня на фармацевтическом рынке, что позволяет практически врачам воплощать в реальной клинической практике нестандартный подход к лечению пациентов высокого риска.

«Комбинация ценою в жизнь» — так назывался доклад заведующего кафедрой кардиологии ФУВ Волгоградской медицинской академии, доктора медицинских наук, профессора Юрия Михайловича Лопатина, посвященный доказательной базе и преимуществам препарата Кадует в лечении пациентов высокого риска, которые, к сожалению, на сегодня являются наиболее частыми больными в повседневной практике кардиолога.



— Потенциальное преимущество раннего сочетанного применения амлодипина и аторвастатина у пациентов высокого риска заключается не только во взаимодействии существующих ФР, но и в наличии у обоих препаратов дополнительных свойств. Уже упоминалось, что для антиангинального и антиишемического ЛС амлодипина являются доказанными не только выраженные

Продолжение на стр. 26.

## Современная стратегия ведения кардиологических пациентов: активная и одномоментная коррекция множественных факторов риска

Продолжение. Начало на стр. 25.

гипотензивные, но и плейотропные свойства. Взаимосвязь снижения АД и регресса атеросклеротической бляшки в коронарных сосудах при применении амлодипина была показана в субисследовании NORMALISE, проводившемся в рамках исследования CAMELOT.

Существуют также данные, свидетельствующие о том, что гиполипидемическая терапия может способствовать снижению АД. Так, в небольшом клиническом исследовании монотерапии аторвастатином в дозе 10 мг/сут на протяжении 3 месяцев у пациентов с АГ и повышенным уровнем общего ХС привела к достоверному и значимому снижению АД (С. Calvo et al., 2003).

Амлодипин и аторвастатин четко доказали свою эффективность, а также наличие весьма полезных дополнительных свойств в клинических исследованиях, и очень важно, что фармакокинетические свойства препаратов позволили безопасно сочетать их в одной фиксированной комбинации. Так, оба препарата имеют длительный период полувыведения (36 ч — амлодипин и 24 ч — аторвастатин), назначаются один раз в сутки и могут применяться в любое время дня.

Возможности сочетанного применения амлодипина и аторвастатина были тщательно изучены в ряде клинических исследований.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании AVALON сравнивали эффективность и безопасность применения комбинации амлодипина (5 мг) и аторвастатина (10 мг) по сравнению с применением каждого из этих препаратов в отдельности у пациентов с АГ и дислипидемией. Согласно результатам исследования комбинированная терапия обеспечила наиболее высокий процент (45,5%) достижения целевых значений как АД, так и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Очень важно, что такое же количество пациентов достигало целевых значений АД и ХС ЛПНП и через 28 недель терапии.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании RESPOND, в котором оценивали эффективность и безопасность одновременного применения различных дозировок амлодипина и аторвастатина у пациентов с АГ и дислипидемией и наличием дополнительных ФР ( $\geq 1$ ), наблюдалось выраженное дозозависимое снижение уровней АД и ХС ЛПНП. При этом по всем конечным точкам исследования и при любой степени риска отмечалось превосходство комбинированного применения препаратов перед монотерапией каждым из них.

В многоцентровом открытом несравнительном исследовании GEMINI оценивали эффективность и безопасность комбинированной терапии амлодипин + аторвастатин у пациентов с АГ и дислипидемией, рандомизированных на три группы в зависимости от количества и тяжести ФР. Согласно результатам исследования даже в группе наиболее тяжелых пациентов, у которых помимо АГ и дислипидемии отмечалась ИБС или ее эквивалент (I группа риска), достигнуть целевых уровней АД и ХС ЛПНП удалось в 37% случаев. В группах пациентов II и III группы риска целевые уровни этих показателей были достигнуты в 77 и 76% случаев соответственно.

Эффективное снижение уровней АД и ХС ЛПНП при применении восьми комбинаций различных дозировок амлодипина

и аторвастатина отмечено и в многоцентровых открытых несравнительных исследованиях JEWEL I и JEWEL II у пациентов с АГ и дислипидемией (треть из которых имели СД, а 47% — метаболический синдром). При этом в исследовании GEMINI II у пациентов с высоким риском фатальных случаев ССЗ, определяемым по системе SCORE, показатель снижения варьировал: в диапазоне от 29 до 52% (полный диапазон дозы) и от 26 до 53% при дозах 5/10 мг и 10/10 мг соответственно.

Во всех исследованиях частота и выраженность побочных эффектов комбинированной терапии были сопоставимы с таковыми, наблюдающимися при отдельном применении амлодипина и аторвастатина. Кроме того, терапия фиксированной комбинацией амлодипина и аторвастатина существенно повышает приверженность пациентов к лечению. Это было доказано в исследовании, в котором сравнивали приверженность к лечению при использовании фиксированной и свободной комбинации этих препаратов. Еще одним весомым аргументом в пользу назначения фиксированной комбинации оказалась более низкая стоимость такого вида лечения.

Таким образом, рациональность сочетания амлодипина и аторвастатина в фиксированной комбинации (препарат Кадуэт) обоснована следующими аргументами:

- у больных АГ в реальной клинической практике часто встречаются другие ФР (в том числе и дислипидемия), приводящие к резкому возрастанию риска развития ССЗ;

- современные взгляды на профилактику ССЗ подразумевают контроль общего риска развития ССЗ, а значит использование многофакторного подхода (необходимость назначения разных классов препаратов);

- многочисленные клинические и эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что одновременное снижение АД и уровня ХС ЛПНП обеспечивает многократное снижение риска развития СС событий у кардиологических пациентов;

- фармакокинетические свойства амлодипина и аторвастатина позволяют успешно сочетать эти препараты в одной таблетке;
- сочетание амлодипина и аторвастатина в фиксированной комбинации способствует повышению приверженности пациентов высокого риска к лечению, а также снижению стоимости терапии.

Особое внимание следует обратить на недопустимость интерпретирования результатов упоминавшихся исследований, в частности исследования ASCOT, полученных при применении амлодипина и аторвастатина в определенных дозировках по отношению к другим представителям этих классов препаратов. Несмотря на наличие «классовых эффектов» у АК и статинов, их свойства и степень выраженности имеют определенные отличия. Поэтому при ведении пациентов высокого риска и реализации задач, поставленных в исследовании ASCOT, следует четко следовать тем принципам терапии, которые были использованы в этом исследовании.

Результаты исследования ASCOT являются одними из самых значимых в современной кардиологии, а понимание причин и путей их достижения предоставляет возможность использования одного из мощнейших инструментов для снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов, имеющих множественные ФР и относящихся к наиболее тяжелой группе кардиологических больных.

Подготовила **Наталья Очеретяная**



Е.Г. Купчинская, д.м.н., ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» АМН Украины, г. Киев

## Поражение сердца при артериальной гипертензии

**Известно, что прогноз пациентов с артериальной гипертензией (АГ) наряду с уровнем артериального давления (АД), характеризующим степень АГ, в значительной мере определяется наличием поражения органов-мишеней. У больных гипертонической болезнью (ГБ) основным проявлением поражения сердца является гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), которая рассматривается как структурная адаптация сердца к изменению гемодинамических параметров, направленная на уменьшение внутримиекардиального напряжения и сохранение насосной функции левого желудочка, работающего в условиях повышенной постнагрузки. Возникновение и прогрессирование ГЛЖ зависит от многих факторов, среди которых уровень АД, нейрогуморальное повышение активности симпатoadренальной, ренин-ангиотензиновой системы (РАС), увеличение содержания в плазме альдостерона, глюкокортикоидов, тиреоидных и паратиреоидных гормонов, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, генетические факторы, а также возраст, пол, раса, избыточное потребление поваренной соли, недостаточное употребление кальция и магния, нарушения метаболизма кальция, изменение структуры артерий, нарушение реологических свойств крови и другие.**

Для АГ характерно повышение постнагрузки на миокард левого желудочка. По мере увеличения степени АГ повышается частота выявления ГЛЖ. Причем положительные корреляционные связи обнаружены между массой миокарда левого желудочка, с одной стороны, и уровнем систолического и диастолического АД, а также пульсового, вариабельностью этого показателя и характером его суточного ритма (недостаточным снижением в период сна и повышением в утренние часы) — с другой. Имеются данные о более существенном влиянии на развитие ГЛЖ значений АД при нагрузочном тестировании и суточном мониторинге этого показателя по сравнению с офисными измерениями.

Многие экспериментальные и эпидемиологические исследования доказали генетическую предрасположенность к развитию АГ. Так, риск развития этого заболевания у ребенка, один из родителей которого болеет ГБ, составляет 27%, а при наличии заболевания у обоих родителей — увеличивается до 50%. При этом у 49-66% больных ГБ признаки ГЛЖ наблюдаются уже в пубертатном возрасте. В значительной степени генетически



Е.Г. Купчинская

детерминирована активность РАС. Одним из генетических факторов, способствующих развитию ГЛЖ, является полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), относящегося к регуляторным генам. Полиморфизм гена АПФ принято обозначать как тип «вставка/выпадение» (Insertion/Deletion — I/D), для него характерен полиморфизм в 16-м интроне хромосомы 17q23. Согласно данным исследования DD-генотип чаще встречается у больных АГ, чем в общей популяции (43 и 28% соответственно), его также считают ассоциированным с ГЛЖ. При этом существует корреляционная связь между массой миокарда левого желудочка и полиморфизмом гена, кодирующего АПФ. Выраженная гипертрофия миокарда при DD-генотипе связана со значительным преобладанием активности местной РАС над системной, высоким удельным весом образования ангиотензина II преимущественно из ангиотензиногена не-АПФ-опосредованным путем. Также имеются данные о более существенном ухудшении функции эндотелия у пациентов с DD-генотипом. Таким образом, патогенез ГЛЖ при АГ достаточно сложен.

Развитие гипертрофии миокарда левого желудочка влечет за собой увеличение потребности сердца в кислороде, ухудшение его доставки вследствие увеличения мышечной массы, снижение биоэлектрической активности миокарда, нарушения клеточного метаболизма, диастолической и систолической функций левого желудочка. Это обуславливает влияние ГЛЖ на развитие сердечно-сосудистых (СС) осложнений и прогноз пациентов.

**!** Многие эпидемиологические исследования доказали, что ГЛЖ является независимым фактором риска развития СС осложнений и преждевременной смерти. У пациентов с одинаковым уровнем АД наличие ГЛЖ увеличивает риск смерти вследствие СС осложнений в четыре раза.