

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

Продолжение. Начало на стр. 25.

гипотензивные, но и плеiotропные 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 (≥ 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 Кадует) 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 ССЗ 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 внутримыocardиального 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 симпатoadреналовой, 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.

Также имеются данные об ускорении развития атеросклеротического поражения сосудов, увеличении количества приступов стенокардии, эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда, расширении зоны инфаркта миокарда у пациентов с гипертензивной ГЛЖ. Увеличение индекса массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) на 50 г/м^2 повышает риск развития ишемической болезни сердца на 50%. Лица с ГЛЖ склонны к развитию аритмий. Экспериментальные исследования показали, что частота развития фибрилляции изолированных желудочков на фоне острой ишемии миокарда увеличивается параллельно росту выраженности их гипертрофии – от 30% при отсутствии ГЛЖ до 67 и 100% при умеренной и значительной гипертрофии соответственно. У крыс с наследственной гипертонией и ГЛЖ частота и продолжительность фибрилляции желудочков на фоне острой ишемии миокарда превышала контрольные значения в 2,5 и 10 раз соответственно. ГЛЖ считается предиктором внезапной смерти и важным фактором риска летальности вообще. По данным Фремингемского исследования, при увеличении ММЛЖ на 100 г относительный риск смерти повышается в 2,1 раза, а при увеличении толщины задней стенки левого желудочка на 0,1 см – в 7 раз. Наличие ГЛЖ увеличивает риск развития нарушений мозгового кровообращения, ее рассматривают как более значимый фактор риска смерти от СС осложнений, чем уровень АД, количество коронарных стенозов и фракция выброса. На рисунке 1 представлены результаты Фремингемского исследования относительно четырехлетнего прогноза у пациентов разного пола в зависимости от наличия ГЛЖ. Следует добавить, что риск развития СС осложнений зависит не только от наличия, но и от выраженности ГЛЖ, увеличиваясь параллельно увеличению степени ГЛЖ. На рисунке 2 представлены данные о частоте развития СС осложнений за 17-летний период в зависимости от исходной степени ГЛЖ. Долгое время исследователи использовали различные значения индекса массы миокарда, указывающие

на наличие ГЛЖ. Причем эти значения существенно различались. В последние годы Европейское общество кардиологов рекомендует использовать в качестве критерия ГЛЖ значения индекса ММЛЖ, равные или превышающие 125 г/м^2 для мужчин и 110 г/м^2 для женщин соответственно. Использование унифицированных критериев обеспечит получение сопоставимых результатов исследований о распространенности ГЛЖ у пациентов с АГ.

На прогноз пациентов влияет также характер ремоделирования левого желудочка. Термин «ремоделирование сердца» был предложен N. Sharp в конце 1970-х годов для обозначения структурных и геометрических изменений сердца, развившихся после острого инфаркта миокарда. Под ремоделированием миокарда понимают структурно-геометрические изменения миокарда – его стенок, камер, конфигурации, в том числе во время сердечного цикла, развивающиеся на фоне патологических изменений со стороны миоцитов и интерстициального матрикса. В норме геометрия левого желудочка во время сердечного цикла изменяется от сферической в период диастолы желудочков до эллипсоидной в период их систолы. Это способствует их лучшему наполнению в период диастолы и более активному опорожнению в период систолы. Увеличение толщины миокарда при АГ приводит к изменению геометрии левого желудочка, которое зависит от соотношения толщины стенок и величины полости желудочка. В начале 1990-х годов A. Ganau и соавт., учитывая неоднородность изменений миокарда и характера гемодинамики у пациентов с повышенным АД, предложили выделять типы ремоделирования левого желудочка при АГ. Так, выделяют четыре типа геометрии левого желудочка – нормальную геометрию, концентрическое ремоделирование, эксцентрическую и концентрическую ГЛЖ. Разделение на типы базируется на определении индекса ММЛЖ и относительной толщины его стенок. На процесс ремоделирования сердца, как и на развитие ГЛЖ, влияют многие факторы – гемодинамические, нейрогуморальные, генетические и другие.



Рис. 2. Частота осложнений у больных АГ с разными степенями ГЛЖ (за 17-летний период)

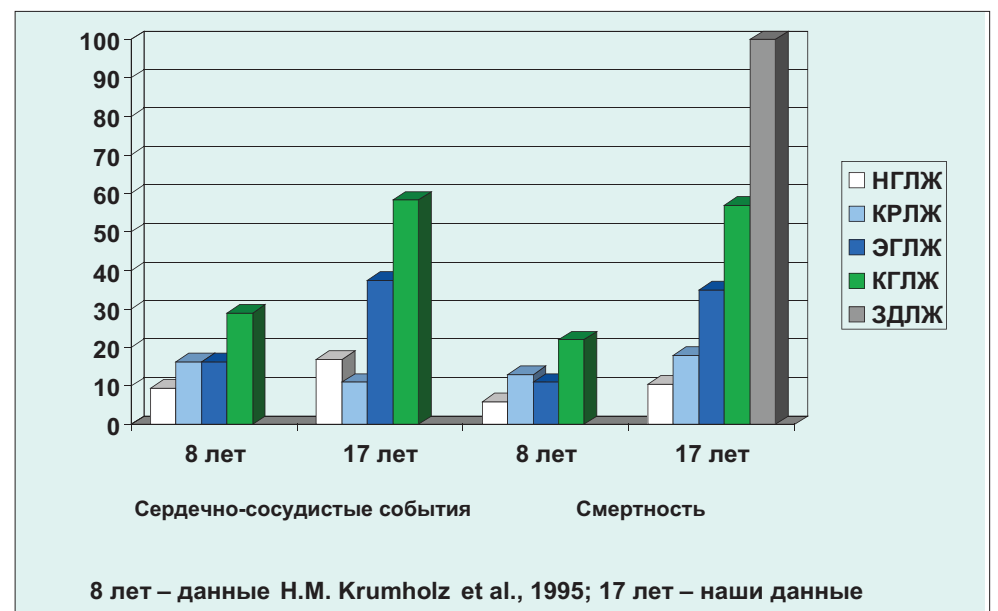


Рис. 3. Частота осложнений у больных с разными типами ремоделирования ЛЖ (за 8- и 17-летний периоды)

НГЛЖ – нормальная геометрия ЛЖ; КРЛЖ – концентрическое ремоделирование ЛЖ; ЭГЛЖ – эксцентрическая ГЛЖ; КГЛЖ – концентрическая ГЛЖ; ЗДЛЖ – значительная дилатация ЛЖ

Прогноз больных АГ в определенной степени связан с типом ремоделирования левого желудочка, при этом сохраняется негативное влияние на прогноз наличия и выраженности ГЛЖ. Наиболее благоприятен прогноз у пациентов с нормальной геометрией левого желудочка. Несколько хуже – у больных с концентрическим ремоделированием левого желудочка, у которых увеличена относительная толщина его стенок при нормальных значениях массы миокарда ЛЖ, и пациентов с эксцентрическим типом ГЛЖ, для которых характерно увеличение массы миокарда при сохранении нормальных значений относительной толщины его стенок.

Наиболее неблагоприятным считается прогноз у пациентов с концентрической ГЛЖ, у которых наблюдается избыточное утолщение стенок желудочка по отношению к величине его полости и форма левого желудочка имеет эллипсоидную форму даже в периоде диастолы, что значительно ухудшает его наполнение – диастолическую функцию.

В то же время необходимо указать на неоднородность группы пациентов с эксцентрической ГЛЖ, обусловленной разной величиной полости левого желудочка. К этой группе относятся больные как без значительной дилатации полости желудочка, так и со значительной

его дилатацией. При значительной дилатации полость левого желудочка не может адекватно изменить свою сферическую форму в период систолы на эллипсоидную, что приводит к уменьшению сердечного выброса. Результаты исследований, проведенных Н.М. Krumholz и соавт. (1995) и сотрудниками отделения гипертонической болезни ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» АМН Украины (Е.Г. Купчинской и Л.И. Зелененькой) относительно частоты развития СС осложнений и смерти у больных АГ за 8- и 17-летний периоды соответственно, показаны на рисунке 3. Эти данные подтверждают негативное влияние на прогноз пациентов наличия ГЛЖ, особенно концентрической и эксцентрической со значительной дилатацией полости левого желудочка. Среди больных с последним типом ремоделирования на протяжении 17 лет смертность достигла 100%.

В то же время доказана возможность регрессии ГЛЖ под влиянием ряда антигипертензивных препаратов и существенного улучшения прогноза у пациентов с уменьшением массы миокарда. Именно поэтому важно не только своевременное выявление признаков ГЛЖ, но и подбор адекватной антигипертензивной терапии, которая наряду с антигипертензивным эффектом обеспечит и регрессию ГЛЖ.



Рис. 1. Четырехлетний прогноз в зависимости от наличия или отсутствия ГЛЖ (по данным Фремингемского исследования)