

Актуальные вопросы ведения пациентов высокого и очень высокого риска — на что врач должен обратить внимание?

Профессор Д.В. Небиеридзе¹, к.м.н. В.Д. Саргсян¹, профессор А. Мелия^{2,3}

¹ ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России, Москва

² Тбилисская Медицинская Академия им. П. Шотадзе, Тбилиси, Грузия

³ Кардиологическая клиника «Гули», Тбилиси, Грузия

РЕЗЮМЕ

Актуальность своевременного выявления пациентов с артериальной гипертензией (АГ) высокого и очень высокого риска обусловлена тем, что они требуют немедленной антигипертензивной терапии. Однако одной антигипертензивной терапии недостаточно для максимального снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), которое очень важно при лечении данной категории пациентов. В связи с этим в обзоре сделан акцент на липидснижающую терапию для пациентов высокого риска и применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) для пациентов очень высокого риска. При применении иАПФ врач должен понимать, что этот класс препаратов необходимо применять не только с целью снижения АД, но и для улучшения прогноза. Особенно это относится к рамиприлу, имеющему убедительную доказательную базу улучшения прогноза при любых клинических проявлениях атеросклероза. И конечно, обязательным условием максимального снижения риска развития ССО является коррекция сопутствующих факторов риска (отказ от курения, контроль массы тела, правильное питание) у пациентов высокого и очень высокого риска.

Ключевые слова: артериальная гипертония, высокий риск, очень высокий риск, липидснижающая терапия, рамиприл, риск ССО.

Для цитирования: Небиеридзе Д.В., Саргсян В.Д., Мелия А. Актуальные вопросы ведения пациентов высокого и очень высокого риска — на что врач должен обратить внимание? // PMJ. Медицинское обозрение. 2018. № 11. С. 22–25.

ABSTRACT

Topical issues in the patient management with high and very high risk — what should a physician pay attention to?

D.V. Nebieridze¹, V.D. Sargsyan¹, A. Meliya^{2,3}

¹ National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow

² Petre Shotadze Tbilisi Medical Academy, Tbilisi, Georgia

³ Guli Cardiology Clinic, Tbilisi, Georgia

The relevance of timely identification of high- and very high-risk patients with arterial hypertension (AH) is due to the fact that they require undergoing immediate antihypertensive therapy. However, single antihypertensive therapy is not enough to minimize the risk of developing cardiovascular complications (CVC), which is the main goal of treating such patients. In this regard, the review focuses on lipid-lowering therapy for high-risk patients and an application of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors) for very high-risk patients. During the application of the ACE inhibitors, a physician should understand that this class of drugs should be used not only to reduce blood pressure but also to improve the prognosis. This particularly applies to ramipril, which has a convincing evidence base to improve the prognosis in any clinical manifestations of atherosclerosis. And of course, a prerequisite for maximizing the risk of developing CVC is the correction of concomitant risk factors (smoking cessation, body weight control, proper nutrition) in high- and very high-risk patients.

Key words: arterial hypertension, high risk, very high risk, lipid-lowering therapy, ramipril, CVC risk.

For citation: Nebieridze D.V., Sargsyan V.D., Meliya A. Topical issues in the patient management with high and very high risk — what should a physician pay attention to? // RMJ. Medical Review. 2018. № 11. P. 22–25.

Заболеемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — по-прежнему одна из ведущих проблем современного здравоохранения. Среди факторов риска наибольший вклад в смертность от ССЗ вносит артериальная гипертензия (АГ). Распространенность АГ в современном обществе составляет от 30 до 45%. В России повышенные цифры АД отмечаются у 40% мужчин и женщин старше 18 лет [1]. В связи с этим основой эффективного

снижения сердечно-сосудистых рисков (ССР) и предупреждения сердечно-сосудистых осложнений (ССО) являются своевременное выявление лиц с АГ и адекватное их лечение. Особенно большое значение имеет выявление пациентов высокого и очень высокого риска, которые требуют немедленной медикаментозной терапии. Согласно современным рекомендациям по диагностике и лечению АГ, к пациентам высокого риска относятся лица, не имеющие ассоцииро-

ванных ССЗ, но имеющие субклинические поражения органов-мишеней, такие как гипертрофия левого желудочка, нарушение функции почек и др. К пациентам очень высокого риска относятся лица, имеющие ассоциированные ССЗ [2, 3]. Чтобы объективно подойти к определению пациентов высокого и очень высокого риска, необходимо вспомнить известные положения концепции факторов риска. Существуют три стратегии профилактики ССЗ, которые дополняют друг друга и направлены на максимальное снижение риска осложнений: популяционная стратегия, стратегия ведения пациентов высокого риска и вторичная профилактика.

Популяционная стратегия направлена на изменение факторов образа жизни и окружающей среды, которые увеличивают риск развития ССЗ среди всего населения. Стратегия ведения пациентов высокого риска имеет непосредственное отношение к пациентам группы высокого риска, ключевым признаком которых является отсутствие у них клинических проявлений атеросклероза. Она предполагает выявление лиц с высоким риском развития ССЗ среди пациентов *без клинических проявлений атеросклероза* и осуществление многофакторной профилактики. По своей сущности стратегия ведения пациентов высокого риска — это то же самое, что и первичная профилактика. Пациенты с клиническими проявлениями атеросклероза (коронарными, мозговыми, периферическими) являются объектом вторичной профилактики, которая направлена на предупреждение прогрессирования ССЗ [4]. Если говорить о стратегии ведения пациентов высокого риска, то за последние годы произошли серьезные изменения и возросло значение медикаментозной составляющей ведения таких больных.

Антигипертензивная терапия

Согласно новым Европейским рекомендациям по диагностике и лечению АГ, в настоящее время для терапии АГ рекомендованы 5 классов антигипертензивных препаратов: диуретики, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов к ангиотензину II. Пациентам с АГ высокого риска требуется незамедлительное назначение комбинированной антигипертензивной терапии. Независимо от выбора препарата необходимо добиться основной задачи антигипертензивной терапии — достижения целевого уровня АД, за который принимают АД <140/90 мм рт. ст. у всех больных АГ. При хорошей переносимости назначенной терапии полезно снижение АД и до более низких значений (<130/80 мм рт. ст.) [5]. Достижение целевого АД является основой обеспечения стратегической цели лечения АГ — максимально возможного снижения риска ССО.

Липидснижающая терапия

Исследования последних лет существенно расширили нишу применения липидснижающей терапии. В настоящее время липидснижающая терапия показана не только пациентам с ССЗ, но и рекомендована как средство первичной профилактики. Убедительным свидетельством этого является досрочно завершенное крупное рандомизированное исследование ASCOT-LL [6]. В это исследование по изучению эффективности *аторвастатина* для первичной профилактики ИБС включали 10 305 пациентов 40–79 лет с умеренной АГ, отсутствием ИБС в анамнезе, но как минимум с 3 факторами риска ее развития. Результаты исследо-

вания показали, что прием аторвастатина в течение 3,5 года убедительно снизил комбинированный риск нефатального инфаркта и смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) (-36%), суммарный риск ССО и потребность в реваскуляризации (-21%), риск коронарных осложнений (-29%), инсультов (-27%) и возникновения стабильной ИБС (-41%). По итогам исследования ASCOT-LL очевидна необходимость профилактического назначения статинов пациентам с АГ и дополнительными факторами ССР — даже при нормальных или слегка повышенных уровнях атерогенных фракций липидного спектра плазмы. Целесообразность назначения статинов при первичной профилактике была подтверждена метаанализом (свыше 70 тыс. человек), результаты которого были опубликованы в 2009 г. Действие статинов сравнивали с плацебо, другой активной терапией или стандартным лечением у лиц без ССЗ, но с факторами риска их развития [7]. Липидснижающая терапия достоверно снижала общую смертность на 12%, риск основных коронарных осложнений — на 30%, основных цереброваскулярных осложнений — на 19%. При этом снижение риска развития конечных точек не зависело от возраста (моложе 65 и старше 65 лет), пола, наличия СД. Данный метаанализ продемонстрировал эффективность статинов для первичной профилактики ССЗ, сравнимую с пользой статинов при вторичной профилактике в отношении снижения факторов риска (ФР) смерти от всех причин, основных коронарных и цереброваскулярных осложнений.

Однако в реальной клинической практике ситуация с лечением дислипидемии далека от идеальной. В исследовании АРГО изучали ведение пациентов высокого и очень высокого ССР в реальной клинической практике, его соответствие действующим рекомендациям по лечению дислипидемии Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза (2011), а также Российского кардиологического общества и Национального общества по изучению атеросклероза (2012) [8, 9]. В анализ включали пациентов в возрасте 30 лет и старше, обратившихся к участковым терапевтам или кардиологам поликлиник в период с октября 2013 по июль 2014 г. Каждый пациент заполнял специальную анкету. При этом определение уровня общего холестерина (ОХС) проводили без специальной подготовки пациента при помощи портативного фотометрического анализатора крови, позволяющего в течение 3 мин определить этот показатель. В окончательный анализ вошли данные 18 273 пациентов (58,9% женщин). Гиперхолестеринемия выявлена у 81,3% женщин и 78,9% мужчин. При этом статины не были назначены почти половине пациентов. Даже у пациентов очень высокого ССР целевого уровня ОХС (<4 ммоль/л) достигали лишь в 2,04–7,38% случаев [10].

Антиагрегантная терапия

До недавнего времени аспирин в малых дозах рекомендовали в качестве антиагрегантной терапии не только при вторичной, но и при первичной профилактике [11, 12]. Однако известно, что соотношение эффективности и безопасности применения аспирина при вторичной профилактике превосходит аналогичный показатель при применении данного препарата в качестве средства первичной профилактики. В связи с этим необходимы индивидуальный подход и оценка отношения польза/риск при назначении аспирина для первичной профилактики ССО. В новых Европейских рекомендациях по профилактике ССЗ в кли-

нической практике, а также по диагностике и лечению АГ антиагреганты не рекомендуется применять в качестве средства первичной профилактики. Назначение аспирина оправданно только у пациентов с ССЗ [13, 14].

Актуальность выявления пациентов высокого риска определяется тем, что такие лица в общей массе кардиологических больных составляют подавляющее большинство, поэтому основная доля осложнений приходится именно на эту группу. Своевременное выявление пациентов с высоким риском и правильная стратегия их ведения могут существенно снизить частоту осложнений ССЗ.

Если проанализировать ситуацию с ведением пациентов очень высокого риска на примере больных стабильной стенокардией (рис. 1), можно отметить, что она состоит из двух разделов: применения препаратов для устранения симптомов (нитратов, бета-блокаторов, антикоагулянтов) и назначения средств, улучшающих прогноз (статинов, антиагрегантов, иАПФ и блокаторов РААС). Если значение статинов и антиагрегантов в снижении риска осложнений, как правило, врачам более известно, то роль блокаторов РААС обычно менее понятна.

Роль ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в лечении заболеваний, связанных с атеросклерозом

Гипотезу о возможности улучшения прогноза у больных очень высокого ССР с использованием иАПФ проверяли в ряде крупных многоцентровых исследований: HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), EUROPEA (EUROPEAN trial ON reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease), PEACE (Prevention of events with Angiotensin-converting Enzyme inhibition). Особо следует выделить исследование HOPE [14], в котором участвовали 9297 пациентов с подтвержденным атеросклерозом различной локализации (коронарной болезнью сердца, поражением периферических артерий, инсультом) или СД и по крайней мере еще одним фактором риска. Больным назначали плацебо или иАПФ рамиприл (с титрованием дозы от 1,25 до 10 мг) и продолжали наблюдение в среднем 5 лет. При этом АГ была только у половины пациентов, включенных в исследование. Таким образом, рамиприл на-

значали не с целью снижения АД, а с целью улучшения прогноза. Терапия рамиприлом привела к снижению частоты инфаркта миокарда (ИМ), мозгового инсульта (МИ). Первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт) была зарегистрирована у 17,8% больных группы плацебо и 14,0% больных группы рамиприла — снижение риска на 22%, $p < 0001$. Кроме того, установлено снижение общей смертности (с 12,2 до 10,4% в течение 5 лет), необходимости реваскуляризации, диабетических осложнений, развития СД, остановки сердца, прогрессирования стенокардии или сердечной недостаточности. Интересен факт, что снижение АД в группе рамиприла было сравнительно небольшим (АД — 3/3 мм рт. ст.), поэтому результаты лечения нельзя объяснить только антигипертензивным действием препарата. Таким образом, в этом исследовании была подтверждена протективная роль рамиприла в плане профилактики развития осложнений у пациентов с очень высоким риском. Дополнительным подтверждением эффективности иАПФ во вторичной профилактике являются результаты исследования EUROPA [15]. В него были включены 13 655 пациентов, страдавших стабильной коронарной болезнью сердца, но без сердечной недостаточности. В течение в среднем 4,2 года им проводили лечение периндоприлом или плацебо. У больных группы периндоприла выявлено снижение частоты сердечно-сосудистых исходов (сердечно-сосудистой смерти, ИМ, внезапной смерти) с 10 до 8%. Результаты исследования HOPE и EUROPA позволяют говорить о новом направлении использования иАПФ — их эффективности в плане замедления прогрессирования заболеваний, связанных с атеросклерозом. Вместе с тем, если опираться строго на принципы доказательной медицины, можно говорить о протективном эффекте периндоприла у пациентов со стабильной ИБС и универсальном протективном эффекте рамиприла у всех пациентов, имеющих клинические проявления атеросклероза (ИБС, инсульты, периферический атеросклероз).

Протективный эффект иАПФ связан с улучшением эндотелиальной функции. Как известно, иАПФ увеличивают уровень тканевого брадикинина [16, 17] — мощного стимулятора высвобождения эндотелийзависимых факторов релаксации: NO, эндотелийзависимого фактора гиперполяризации и простаглицлина (PGI_2). Еще одним механизмом

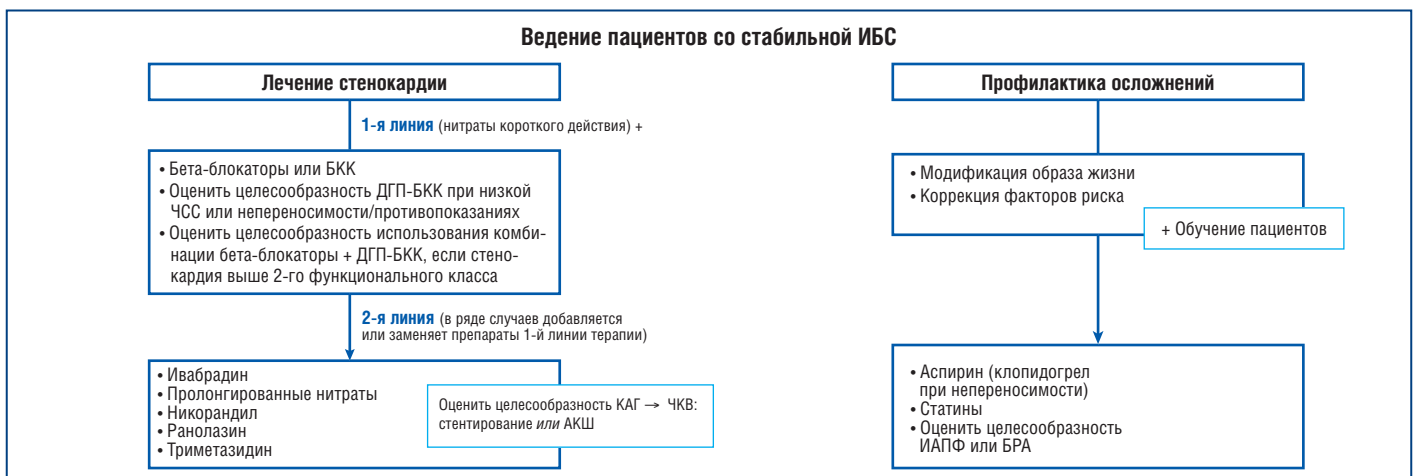


Рис. 1. Схема ведения пациентов со стабильной ИБС (ESC, 2013)

Примечание: БКК — блокаторы кальциевых каналов; ЧСС — частота сердечных сокращений; ДГП-БКК — дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов; КАГ — коронароангиография; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; АКШ — аорто-коронарное шунтирование; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина

действия иАПФ является блокада образования ангиотензина II, индуктора оксидантного стресса, снижающего активность NO. Ингибирование АПФ может восстанавливать баланс между двумя вазоактивными системами [18]. Двойной механизм действия иАПФ — блокирование образования ангиотензина II и предупреждение разрушения брадикинина, который стимулирует синтез эндотелиального NO, обуславливает дополнительный ангиопротективный эффект этого класса препаратов.

Протективный эффект рамиприла и периндоприла не относится ко всему классу иАПФ, поскольку для других представителей отсутствует доказательная база. Так, в плацебо-контролируемом исследовании REASE с участием 8290 пациентов со стабильной стенокардией без признаков сердечной недостаточности добавление 4 мг трандолаприла на фоне основной терапии не привело к дополнительному снижению осложнений [19]. Аналогично в плацебо-контролируемом исследовании CAMELOT (The Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrence of Thrombosis), в котором участвовал 1991 пациент со стабильной ИБС без признаков сердечной недостаточности, добавление 20 мг эналаприла к основной терапии не приводило к более выраженному снижению осложнений по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [20]. В связи с этим в Российских рекомендациях по диагностике и лечению стабильной стенокардии, выпущенных Минздравом в 2016 г., для улучшения прогноза таким больным рекомендуется назначать рамиприл либо периндоприл. Антиатерогенный эффект рамиприла был продемонстрирован в исследовании SECURE (Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamine E), которое проводили в рамках HOPE. В нем изучали влияние рамиприла на состояние сонных артерий, которое оценивали ультразвуковым методом. Было показано, что длительная терапия рамиприлом тормозила прогрессирование каротидного атеросклероза у больных с атеросклерозом или СД, не имевших сердечной недостаточности [21]. Во многом благодаря этому исследованию в Европейских рекомендациях по лечению АГ 2007 г. появилась новая ниша применения иАПФ — сопутствующий атеросклероз сонных артерий [22]. Вазопротекторный эффект рамиприла имеет большое клиническое значение. Практикующим врачам очень важно знать, что на российском фармацевтическом рынке успешно используется дженерик рамиприла — Хартил. Кроме традиционных показаний (АГ, сердечная недостаточность, диабетическая нефропатия) препарат рекомендуют назначать практически при всех клинических проявлениях атеросклероза с целью снижения риска развития ИМ, МИ и сердечно-сосудистой смертности у пациентов. К этой категории пациентов относятся больные с подтвержденной ИБС (с ИМ в анамнезе или без него), пациенты, перенесшие чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику, коронарное шунтирование, с инсультом в анамнезе и пациенты с окклюзионными поражениями периферических артерий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Завершая обзор, мы хотели отметить проблемы по ведению пациентов высокого и очень высокого риска, с которыми сталкивается практикующий врач. Проблема па-

циентов высокого риска состоит в том, что, в отличие от пациентов очень высокого риска, они менее мотивированы на лечение (факторы риска «не болят»). Поэтому и возникает несоответствие между необходимостью интенсивного медикаментозного лечения и слабой мотивацией таких пациентов к лечению. Что касается пациентов очень высокого риска, то они больше мотивированы на лечение, однако проблема заключается в том, что врачи не всегда делают полноценные назначения из-за сложившихся стереотипов. Это касается прежде всего назначения иАПФ при стабильно протекающей ИБС. Согласно сложившимся стереотипам, иАПФ рассматривают прежде всего как антигипертензивные препараты. Однако, как следует из настоящего обзора исследований, необходимо по-новому взглянуть на возможности этой группы лекарственных препаратов. Традиционные ниши применения иАПФ (АГ, сердечная недостаточность) в последние годы расширились благодаря мощному вазопротекторному эффекту иАПФ, что открывает новые клинические возможности их применения в плане замедления прогрессирования заболеваний, связанных с атеросклерозом, и улучшения прогноза. Вместе с тем надо четко понимать, что указанный эффект не является классовым, а характерен только для рамиприла и периндоприла. По крайней мере, опираясь на данные доказательной медицины, можно говорить о протективном эффекте в отношении прогрессирования ССЗ только этих двух препаратов. Таким образом, практикующий врач должен придерживаться золотого правила ведения пациентов на любом этапе сердечно-сосудистого континуума — стремиться к максимальному снижению риска ССО.

Литература

1. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. от имени участников исследования. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией // Кардиология. 2014. № 10. С. 4–12. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2014.10.4> [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Oshchepkova E.V. i dr. ot imeni uchastnikov issledovaniya. Rasprostranennost' faktorov riska serdечно-sosudistykh zabolevanij v rossijskoj populjacii bol'nyh arterial'noj gipertenzij // Kardiologiya. 2014. № 10. S. 4–12 (in Russian)].
2. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // Journal of Hypertension. 2013. Vol. 31(7). P. 1281–1357. DOI:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации, V пересмотр // Кардиологический вестник. 2015. № 1(10). С. 3–30 [Diagnostika i lechenie arterial'noj gipertenzii. Rossijskie rekomendacii, V peresmotr // Kardiologicheskij vestnik. 2015. № 1(10). S. 3–30 (in Russian)].
4. Небиеридзе Д.В., Мелия А. Пациенты высокого риска // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010. № 6. С. 97–101 [Nebieridze D.V., Meliya A. Pacienty vysokogo riska // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2010. № 6. S. 97–101 (in Russian)].
5. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // Eur Heart J. 2018. Vol. 39(33). P. 3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
6. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. The Lancet. 2003. Vol. 361(9364). P. 1149–1158.
7. Brugts J.J., Yetgin T., Hoeks S.E. et al. Benefits of statins without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors meta-analysis of randomized controlled trials // BMJ. 2009. Vol. 338 b2376. DOI: 10.1136/bmj.b2376.
8. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2011. Vol. 32(14). P. 1769–818. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr158. Epub 2011 Jun 28.
9. Российские рекомендации V пересмотра // Российский кардиологический журнал. 2012. № 5(97). С. 1–32 [Rossijskie rekomendacii V peresmotra // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2012. № 5(97). S. 1–32 (in Russian)].
10. Ахмеджанов Н.А., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С. и др. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): часть 1 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015. № 11(3). С. 253–260 [Ahmedzhanov N.A., Nebieridze D.V., Safaryan A.S. i dr. Analiz rasprostranennosti giperholesterinemii v usloviyah ambulatornoj praktiki (po dannym issledovaniya ARGО): chast' 1 // Racional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii. 2015. № 11(3). S. 253–260 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>