

Дифференцированный подход к первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

Д.А.Напалков

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России

Резюме

В данном обзоре литературы приводится современный анализ к медикаментозным подходам в рамках первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Обсуждается целесообразность применения с этой целью антиагрегантов и статинов, а также новые данные о возможностях профилактики инсульта и инфаркта при включении в схемы антигипертензивной терапии антагониста кальция амлодипина.

Ключевые слова: профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, антиагрегантная терапия, гиполипидемическая терапия, антигипертензивная терапия, амлодипин.

A differentiated approach to the primary prevention of cardiovascular disease

D.A.Napalkov

Summary

The review of literature shows the modern analysis of medical approaches for cardiovascular disease primary prevention. We have been discussing the necessity of antiaggregant and statin therapy in such cases and also studying new results of involving antihypertensive therapy (calcium antagonist – amlodipine) to prevent stroke and heart attack.

Key words: prevention of cardiovascular disease, antiaggregant therapy, cholesterol-lowering treatment, antihypertensive therapy, amlodipine.

Сведения об авторе

Напалков Дмитрий Александрович – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: dminap@mail.ru

По вопросу первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которая в условиях сокращения бюджетного финансирования здравоохранения обретает особую значимость, написано много статей и выпущены разные клинические рекомендации. Ни у кого не вызывает сомнения тот факт, что модификация образа жизни (физическая активность, правильное питание, поддержание нормальной массы тела, ограничение употребления алкоголя, отказ от курения), включенная во все кардиологические рекомендации, является системообразующей основой любой кардиоваскулярной профилактики, поэтому в данной статье мы позволим себе не касаться этой темы. Нашей задачей будет разобраться в возможностях медикаментозной профилактики инфарктов и инсультов у пациентов, пока что лишь имеющих повышенный риск возникновения данных событий. И в этой связи, как нам кажется, будет уместно поговорить о применении антиагрегантов, гиполипидемических и антигипертензивных препаратов (АГП).

Антиагрегантная терапия

В Европейских рекомендациях 2012 г. по профилактике ССЗ в клинической практике (European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice) [1] четко сказано, что ацетилсалициловую кислоту (АСК) и клопидогрел нецелесообразно применять у лиц без верифицированных ССЗ из-за неоднозначной эффективности и риска развития геморрагических осложнений (класс рекомендаций – III, уровень доказательности – В). Эта позиция полностью поддерживается и российскими экспертами, хотя, возможно, именно дифференцированный подход в антиагрегантной терапии является наиболее адекватным с точки зрения снижения сердечно-сосудистых рисков первых событий.

Данной точки зрения придерживаются и авторы крупного метаанализа, в который было включено 9 исследований (PHS, BDT, TPT, HOT, PPP, WHS, POPADAD, JPAD, AAA), проводившихся в период с 1988 по 2010 г. и объединивших в общей сложности более 100 тыс. пациентов [2]. В данные исследования включались пациенты без верифицированных ССЗ, в три последних исследования включались больные с сахарным диабетом (СД).

В общей сложности было зарегистрировано 2029 крупных сердечно-сосудистых событий у 52 145 (3,86%) пациентов, получавших АСК, и 2099 событий у 50 476 (4,16%) пациентов, получавших плацебо либо находившихся в

контрольной группе. Таким образом, число крупных событий в группе АСК было достоверно ниже на 10% ($p < 0,001$). Однако в абсолютных цифрах данные результаты выглядели более скромно: снижение абсолютного риска на 0,39% за 6,9 года приема АСК и число пролеченных АСК больных для предотвращения одного крупного сердечно-сосудистого события составило 253. Фатальные и нефатальные инфаркты миокарда (ИМ) были зарегистрированы у 1,9% пациентов в группе АСК и у 2,13% в группах плацебо или контроля. Таким образом, риск ИМ был ниже в группе терапии АСК на 14%, но не достигал статистической значимости ($p = 0,06$). Инсульты были отмечены у 1,42% пациентов в группе АСК и у 1,48% пациентов в группах плацебо или контроля. Сделан вывод о том, что снижение относительного риска (ОР) инсульта на 6% достоверно ($p = 0,31$). При разделении общего числа инсультов на ишемические и геморрагические оказалось, что в группе АСК отмечено недостоверное снижение на 13% ($p = 0,09$) ОР ишемического инсульта в сочетании с достоверным повышением риска геморрагического инсульта на 35% ($p = 0,04$). АСК также недостоверно снижала показатели общей (на 6%) и сердечно-сосудистой (на 1%) смертности.

Говоря о широком использовании антиагрегантов, следует отметить, что помимо эффективности существует также и проблема безопасности. В группе АСК число крупных кровотечений было достоверно выше, чем в группах плацебо и контроля, на 62% (!), при этом число желудочно-кишечных кровотечений также было достоверно выше на 29% ($p < 0,001$).

Несмотря на то, что в исследованиях, включенных в данный метаанализ, использовались разные схемы назначения АСК (от 100 мг через день до 500 мг ежедневно), не было выявлено взаимосвязей между дозой АСК, числом кровотечений и числом сердечно-сосудистых событий.

Таким образом, рутинное применение АСК у лиц без клинически манифестировавших ССЗ приводит к недостоверному снижению риска ишемических событий, но достоверному возрастанию риска геморрагических событий.

Ограничением данного метаанализа является общий подход к оценке слишком «разношерстной» популяции пациентов. В связи с этим, на наш взгляд, с уважением и вниманием мы должны быть ознакомлены и с альтернативной точкой зрения: АСК не нужна всем подряд для первичной профилактики, но может использоваться в особых группах риска. Именно такой позиции придержи-

Таблица 1. Эффективность статинов в первичной профилактике сердечно-сосудистых событий, по данным метаанализов

Автор, год	Крупные коронарные события (включая инфаркты и сердечно-сосудистую смерть)			Инсульты (фатальные и нефатальные)		
	Число исследований	Снижение ОР, %	95% ДИ	Число исследований	Снижение ОР, %	95% ДИ
E. Mills и соавт., 2008	17	-15	0,77–0,95	18	-12	0,78–1,00
J. Brugts и соавт., 2009	8	-27	0,63–0,85	9	-19	0,71–0,93
F. Taylor и соавт., 2011	10	-28	0,65–0,79	7	-22	0,65–0,94

Таблица 2. Характеристика исследований с амлодипином, включенных в метаанализ J. Wang и соавт. [14]

Исследование	Пациенты, n	Основные критерии			Первичная конечная точка	Антигипертензивная терапия
		Возраст, лет	САД/ДАД, мм рт. ст.	Заболевания или ФР		
ALLHAT, двойное слепое	33 357	55 и старше	140–180/90–110 или ≤160/100 на фоне лечения	1 ФР	Коронарная смерть + ИМ	Амлодипин (2,5–10 мг), лизиноприл (10–40 мг) или хлорталидон (12,5–25 мг)
ASCOT, открытое	19 257	40–79	≥160/100 или ≥140/90 на фоне лечения	3 ФР	Коронарная смерть + ИМ	Амлодипин (5–10 мг) или ателолол (50–100 мг)
CAMELOT, двойное слепое	1991	30–70	Нелеченая АГ или ≤100 на фоне лечения	ИБС (стеноз >20%)	Сердечно-сосудистая смерть + ИМ + внезапная остановка сердца + стенокардия + коронарная реваскуляризация + сердечная недостаточность + инсульт + заболевание периферических сосудов	Амлодипин (5–10 мг), эналаприл (10–20 мг) или плацебо
PREVENT, двойное слепое	825	30–80	Нелеченая АГ или <95 на фоне лечения	ИБС (стеноз ≥30%)	Выраженность коронарного атеросклероза	Амлодипин (5–10 мг) или плацебо
IDNT, двойное слепое	1715	30–70	≥135/85 мм рт. ст. или леченая АГ	СД типа 2 + нефропатия	Смерть по любой причине + терминальная почечная недостаточность + удвоение уровня креатинина плазмы	Амлодипин (2,5–10 мг), ирбесартан (75–300 мг) или плацебо
VALUE, двойное слепое	15 245	50 и старше	160–210/≥115 или ≤210/115 на фоне лечения	ССЗ или ФР	ИМ + сердечная недостаточность	Амлодипин (5–10 мг) или валсартан (80–160 мг)
CASE-J, открытое	4703	20–85	Моложе 70 лет – ≥140/90 или 70 лет и старше – ≥160/90	1 заболевание или ФР	Сердечно-сосудистая смерть + ИМ + стенокардия + коронарная реваскуляризация + сердечная недостаточность + инсульт/ТИА*	Амлодипин (2,5–10 мг) или кандесартан (4–12 мг)

*ТИА – транзиторная ишемическая атака.

живаются Американские рекомендации по применению АСК для первичной профилактики – U.S. Preventive Services Task Force [3].

В соответствии с данными рекомендациями АСК желательно назначать мужчинам в возрасте 45–79 лет для снижения повышенного риска развития ИМ и женщинам в возрасте 55–79 лет для снижения повышенного риска развития инсульта. При этом рекомендуется рассчитывать 10-летний риск ишемической болезни сердца (ИБС) у мужчин (калькулятор онлайн: <http://hp2010.nhlbi.nih.net/atp-ii/calculator.asp>) и 10-летний риск инсульта у женщин (калькулятор онлайн: <http://www.westernstroke.org>). Отдельно следует заметить, что факторами риска (ФР) ИБС для мужчин считаются возраст, наличие СД, уровень общего холестерина, уровень липопротеидов высокой плотности, высокое артериальное давление (АД) и курение. К основным ФР инсульта у женщин относят возраст, наличие фибрилляции предсердий, ИБС, гипертрофию левого желудочка, высокое АД, курение и СД.

В данных рекомендациях сделан особый акцент на нежелательности сопутствующего приема АСК и нестероид-

ных противовоспалительных средств. В этом случае геморрагические риски однозначно превышают пользу от профилактики АСК ишемических событий.

Таким образом, можно констатировать, что в мировом сообществе нет универсального взгляда на целесообразность назначения АСК для первичной профилактики ССЗ. В существующих условиях практикующий врач может строго следовать тексту Национальных (а также Европейских) рекомендаций, т.е. не назначать АСК никогда без наличия верифицированных ССЗ, либо, что маловероятно в рутинной клинической практике, но более логично для стационаров и университетских клиник, индивидуально рассчитывать риски и приходить к персонифицированному решению в каждом конкретном случае.

Гиполипидемическая терапия

В Европейских рекомендациях по первичной профилактике ССЗ четко указывается на роль статинов в коррекции дислипидемии и их влияние на прогноз пациентов. Всеобъемлющий обзор по данной проблематике был опубликован A.Schaink [4]. В нем была предпринята по-

пытка обобщить данные метаанализов, обладающих достаточной репрезентативностью и уровнем доказательности, к которым автору удалось отнести три работы E.Mills и соавт. (20 исследований, 65 261 пациент, у более 50% пациентов – отсутствие ССЗ в анамнезе) [5], J.Brugts и соавт. (10 исследований, 70 388 пациентов, 80% пациентов и более без верифицированных ССЗ) [6] и F.Taylor и соавт. (14 исследований, 34 272 пациента, 10% пациентов и менее с наличием ССЗ в анамнезе) [7].

Во всех трех метаанализах была убедительно показана эффективность статинов в профилактике ИМ и инсультов (табл. 1).

Имеющиеся во всех Национальных рекомендациях таблицы расчета индивидуального сердечно-сосудистого риска (для нашей страны – SCORE) и подходов к принятию решения о начале гиполипидемической терапии позволяют в каждом конкретном случае решить вопрос о необходимости немедленного начала гиполипидемической терапии статинами либо о возможности использования немедикаментозных способов коррекции нарушений липидного обмена.

Антигипертензивная терапия

Всем хорошо известны ключевые классы АГП 1-й линии, представленных в разных Национальных рекомендациях: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), сартаны, антагонисты кальция (АК), диуретики и β -адреноблокаторы – β -АБ (последние – не во всех). Общеизвестно также, что с точки зрения мощности антигипертензивного эффекта все классы препаратов достоверно не отличаются друг от друга. Но в последние годы поднимается серьезный вопрос о дополнительных (по аналогии с классом статинов их можно назвать плеiotропными) эффектах, лежащих за пределами собственно снижения АД.

Относительно недавно был опубликован метаанализ A.Fretheim и соавт., в котором предпринята попытка сравнить разные классы АГП [8]. Анализ 25 исследований показал, что основные АГП не различаются между собой по влиянию на показатель общей смертности, за исключением пары сравнения «атенолол – сартаны», в которой β -АБ оказался достоверно хуже на 14%. ИАПФ уступили АК в сфере профилактики инсультов на 19%, но превзошли их по предотвращению развития сердечной недостаточности на 18%. Диуретики достоверно лучше снижали риск развития ИМ в сравнении с β -АБ – на 18% и риск развития сердечной недостаточности в сравнении с АК и β -АБ – на 27%. В то же время риск развития СД на фоне приема тиазидных диуретиков достоверно увеличивается на 43% в сравнении с ИАПФ и на 27% в сравнении с АК.

Таким образом, в целом различия между группами препаратов минимальны и не позволяют выделить какой-либо класс АГП как наилучший. В то же время в клинической практике каждый день врачам приходится сталкиваться с необходимостью выбора, который отчасти может быть основан на собственном опыте применения тех или иных лекарств, а отчасти, в отсутствие новых исследований по артериальной гипертензии (АГ), – на данных метаанализов и систематических обзоров уже давно опубликованных результатов, переосмысление которых в новом формате позволяет нам прояснить для себя ряд клинических вопросов.

Амлодипин – АК с большой доказательной базой

В качестве антигипертензивной терапии амлодипин успешно используется уже более 20 лет. Наиболее убедительными доказательствами его эффективности в сравнении с другими препаратами стали результаты исследований ALLHAT [9], VALUE [10] и ASCOT [11], в которых применялся оригинальный амлодипин – препарат Норваск компании Pfizer.

В ходе 6-летнего наблюдения за пациентами с АГ в возрасте старше 55 лет в рамках исследования ALLHAT было показано сопоставимое влияние на первичную конечную точку (фатальная ИБС и нефатальный ИМ) на фоне лечения амлодипином, лизиноприлом и доксазолином. В исследовании VALUE (n=15 245) валсартан продемонстрировал аналогичное влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность в сравнении с амлодипином. Тем не менее терапия амлодипином сопровождалась большим снижением риска развития ИМ на 19% ($p=0,02$) и инсульта на 15% ($p=0,08$). В исследовании ASCOT амлодипин в комбинации с периндоприлом «переиграл по всем статьям» (имеются в виду вторичные конечные точки) теперь уже явно устаревшую комбинацию атенолол + тиазидный диуретик: общая смертность – ниже на 11%, сердечно-сосудистая смертность – на 24%, число инсультов – на 23%, число коронарных событий – на 13%. В группе амлодипин + периндоприл был также отмечен более выраженный собственно антигипертензивный эффект.

Амлодипин был одним из немногих АГП, изучавшихся с точки зрения замедления прогрессирования атеросклероза. Сначала было проведено исследование PREVENT, в которое были включены 825 пациентов с подтвержденным атеросклерозом по данным коронароангиографии, получавших лечение амлодипином или плацебо в течение 1,5 года. У пациентов в группе амлодипина по итогам лечения были отмечены более низкие показатели толщины слоя интима-медиа сонных артерий (без значимых различий показателей коронарного атеросклероза), и при этом было отмечено достоверно меньшее число случаев нестабильной стенокардии и коронарной реваскуляризации [12].

Несколько позже в исследовании CAMELOT почти 2 тыс. пациентов с документированной по данным коронарографии ИБС были рандомизированы в группы лечения эналаприлом, амлодипином и плацебо [13]. Число фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий в группе амлодипина в сравнении с плацебо оказалось достоверно ниже на 31% при отсутствии достоверных различий частоты достижения первичной конечной точки в ходе сравнения групп эналаприл vs плацебо и амлодипин vs эналаприл. Кроме того, в проведенном субисследовании (n=274) с определением прогрессии коронарного атеросклероза было показано достоверное увеличение объема атеромы в коронарных артериях в группах плацебо (на 3,1%; $p=0,001$) и эналаприла (на 1,9%; $p=0,08$) при отсутствии статистически значимого ухудшения атеросклеротического процесса в группе амлодипина (на 1,3%; $p=0,31$).

Профилактика инфаркта и инсульта: амлодипин в сравнении с блокаторами ренин-ангиотензиновой системы

В 2007 г. J. Wang и соавт. опубликовали интересный метаанализ, в котором постарались сравнить имеющиеся данные по влиянию амлодипина (как наиболее востребованного в ходе клинических исследований препарата из группы АК), ИАПФ и сартанов на риски развития инфарктов и инсультов у пациентов, не имеющих в анамнезе подобных сердечно-сосудистых событий [14].

В данный анализ было включено 7 исследований (n=78 323), подробная характеристика которых представлена в табл. 2.

Результаты метаанализа показали, что амлодипин достоверно лучше защищал пациентов от развития инфаркта и инсульта, чем все остальные классы АГП в целом: для инсульта отношение шансов – 0,81; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,75–0,87; $p<0,0001$; для инфаркта отношение шансов – 0,93; 95% ДИ 0,87–0,99; $p=0,03$. Тем не менее авторы подчеркивают, что способность амлодипина предотвращать развитие инсульта существенно более значима, чем способность пред-

отвращать инфаркт (снижение риска на 19% против 7%). Профилактика первичного инсульта с помощью амлодипина была достоверно более эффективна в сравнении с ИАПФ (на 18%; $p=0,004$) и сартанами (на 16%; $p=0,02$). Профилактика первичного инфаркта с помощью амлодипина была достоверно более эффективна в сравнении с сартанами (на 17%; $p=0,01$), но сопоставима с ИАПФ ($p=0,88$).

Выявленные закономерности позволяют в настоящее время рассматривать амлодипин необходимым компонентом комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с АГ, имеющих высокий риск развития инфарктов и инсультов.

Заключение

Первичная профилактика ССЗ – спектр мероприятий очень эффективных (немедикаментозных и медикаментозных), но не всегда проводящихся в должном объеме. Если однозначного суждения по вопросу о целесообразности назначения антиагрегантов в рутинной клинической практике для первичной профилактики ишемических событий в настоящее время нет, и врач может выбирать разные точки зрения, ссылаясь на различные рекомендации, то применение статинов, особенно у пациентов с умеренным, высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, однозначно защищает пациентов от развития инфарктов и инсультов в будущем. Точно так же, как и включение в комплексную антигипертензивную терапию у данной категории пациентов представителя группы АК амлодипина, особенно с целью профилактики развития первого инсульта.

Литература

1. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2012; 33: 1635–701.
2. Berger JS, Lala A, Krantz MJ et al. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients without clinical cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2011; 162: 115–24 e2.
3. Wolff T, Miller T, Ko S. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; 150: 405–10.
4. Shaink A. The Effectiveness of statins for primary prevention: a rapid review. 2013; p. 1–23.
5. Mills EJ, Rachlis B, Wu P et al. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65 000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (22): 1769–81.
6. Brugs J, Yetgin T, Hoeks S et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339: 36.
7. Taylor F, Ward K, Moore TH et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2011; CD004816.
8. Fretheim A, Odgaard-Jensen J, Brors O et al. Comparative effectiveness of antihypertensive medication for primary prevention of cardiovascular disease: systematic review and multiple treatments meta-analysis. *BMC Medicine* 2012; 10: 33.
9. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
10. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–31.
11. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
12. Pitt B, Byington RP, Furberg CD et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102: 1503–10.
13. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P et al. for the CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217–26.
14. Wang JG, Li Y, Franklin SS, Safar M. Prevention of stroke and myocardial infarction by amlodipine and angiotensin receptor blockers: a quantitative overview. *Hypertension* 2007; 50: 181–8.