

Новые возможности снижения сердечно-сосудистого риска в Российской Федерации

Для цитирования: VIII Евразийский конгресс кардиологов. Обзор симпозиумов. Новые возможности снижения сердечно-сосудистого риска в Российской Федерации. Системные гипертензии. 2020; 17 (2): 91–97. DOI: 10.26442/2075082X.2020.2.200237

New opportunities for reducing cardiovascular risk in the Russian Federation

For citation: VIII Eurasian Congress of Cardiology. Overview of symposiums. New opportunities for reducing cardiovascular risk in the Russian Federation. Systemic Hypertension. 2020; 17 (2): 91–97. DOI: 10.26442/2075082X.2020.2.200237

Антигипертензивная терапия в первичной профилактике инсульта

Профессор кафедры терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, доктор медицинских наук **О.Д. Остроумова** начала свой доклад с освещения факторов риска развития инсульта, связанных с артериальной гипертензией (АГ), которые включают:

- уровень артериального давления – АД (систолическое АД – САД, изолированная систолическая гипертензия – ИСГ, ночное АД);
- высокую активность ренина;
- поражение органов-мишеней;
- высокое АД в утренние часы;
- гипертонические кризы;
- высокую вариабельность АД.

Исходя из важности САД, очевидна необходимость его контроля. Показано, что снижение САД в среднем на 12–13 мм рт. ст. приводит к снижению риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) на 21%, инсульта – на 37%, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – на 25%, общей смертности – на 13% [1, 2]. Более того, снижение САД даже на 2 мм рт. ст. уменьшает риск развития фатального инсульта на 10% [3].

Наиболее опасной в отношении развития инсульта является ИСГ, а препараты терапии первого ряда для ИСГ – диуретики и антагонисты кальция (АК). Прямых сравнений между этими двумя группами не проводилось, однако в исследовании Syst-Eur наилучшие результаты в снижении риска инсультов показал дигидропиридиновый АК [3]. В исследовании TOMHS лидер класса амлодипин демонстрировал выраженный церебропротективный эффект за счет отличного и, главное, стойкого антигипертензивного эффекта: снижение диастолического АД (ДАД) на 12,2 мм рт. ст. от исходных показателей ($p < 0,01$ vs плацебо). Через 4 года наблюдения наибольшая доля больных, сохранявших целевые показатели АД и не требовавших смены схемы терапии, была в группе, получавшей монотерапию амлодипином в сравнении с другими препаратами (эналаприл, хлорталидон, доксазалин и ацебутолол) [4].

В 2018 г. приняты новые европейские [5], а в 2019 г. российские [6] рекомендации по лечению АГ, в которых постулируется стратегия одной таблетки, т.е. назначение фиксированной комбинации уже со старта антигипертензивной терапии у подавляющего числа пациентов с АГ. Во многом такой под-

ход обусловлен тем, что назначение терапии фиксированной комбинацией увеличивает приверженность лечению. Так показано, что при лечении фиксированной комбинацией амлодипин + рамирил число пациентов, не пропускающих прием препарата, увеличилось в 2 раза в сравнении с группой, принимавшей свободную комбинацию: 80,4% vs 45,5% соответственно [7]. Преимущества фиксированной комбинации амлодипин + рамирил (Эгипрес®) заключаются в том, что она позволяет уменьшить кратность приема, количество таблеток и частоту побочных эффектов.

Сегодня на фармацевтическом рынке присутствует достаточно большое количество фиксированных комбинаций для антигипертензивной терапии. Какой препарат лучше? После опубликования результатов исследования ASCOT в 2005 г. большой интерес вызывает комбинация дигидропиридиновый АК + ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [8]. В данном исследовании комбинация амлодипин + ИАПФ продемонстрировала достоверно более выраженное снижение САД и ДАД: среднее различие 2,7 и 1,9 мм рт. ст. соответственно в сравнении с комбинацией атенолол + тиазид, что сопровождалось уменьшением риска развития инсультов на 23% в группе амлодипин + ИАПФ (отношение рисков 0,77 [0,66–0,89], $p=0,0003$) [8]. Среди преимущественных показаний/фокусных больных к назначению комбинации ИАПФ и АК:

- ИБС.
- Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ).
- Атеросклероз сонных и коронарных артерий.
- Дислипидемия.
- Сахарный диабет (СД).
- Метаболический синдром.
- Пожилые пациенты.
- ИСГ.

Фиксированная комбинация дигидропиридиновый АК+ИАПФ, в частности Эгипрес®, позволяет сочетать в одной таблетке достоинства препаратов двух разных классов – нефропротекция, лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН), венодилатация (рамирил) и лечение атеросклероза, ИБС и отеков – артериодилатация (амлодипин), что в конечном итоге обеспечивает мощную органопroteкцию и нивелирование отеков у пациентов с АГ. Оба препарата – амлодипин и рамирил – эталонные в своих классах, что подтверждено мощной доказательной базой, и суммация их эф-

фактов позволяет существенно снизить сердечно-сосудистый риск – ССР (показано снижение на 25% для амлодипина [9–12] и на 25% – для рамиприла [13–15]).

Кроме того, оба компонента фиксированной комбинации дигидропиридиновый АК+ИАПФ проявляют антисклеротический эффект, что крайне важно в профилактике ишемического инсульта. Показано, что амлодипин способен уменьшать толщину комплекса интима–медиа на 0,05 мм [12], рамиприл – на 0,08 мм [16] в сравнении с плацебо.

Еще один важный фактор риска развития инсультов – СД. Оба компонента фиксированной комбинации показали способность уменьшать число новых случаев СД: амлодипин – на 23% и рамиприл – на 34% [13], и эти эффекты в фиксированной комбинации аддитивны. Также суммация эффектов двух молекул в препарате Эгипрес® снижает частоту развития отеков в 2,5 раза [18–20].

При профилактике инсульта у пациентов с АГ помимо снижения АД большое значение имеет уменьшение жесткости стенок сосудов (маркера ССР). Отмечено, что Эгипрес® способен улучшать эластичность сосудистой стенки, что обеспечивает достижение целевого АД и снижает ССР у пациентов с АГ [21].

Наличие хронической болезни почек (ХБП) является еще одним фактором риска развития инсульта у пациентов с АГ. В исследовании RAMONA у пациентов с АГ и ХБП спустя 4 мес после перевода с ранее назначенной антигипертензивной терапии на Эгипрес® наблюдали увеличение скорости клубочковой фильтрации с 46,3 до 49,0 мл/мин/1,73 м² [22]. Кроме того, перевод на данную фиксированную комбинацию позволил снизить АД у пациентов с ХБП, не достигавших целевых уровней в течение 10 лет, что, безусловно, способствовало снижению у них ССР. В данном исследовании лечение Эгипресом снижало САД в среднем на 26 мм рт. ст., ДАД – на 12 мм рт. ст. [22]. В исследовании RAMSES (n=5707) использование Эгипреса позволило снизить АД до целевого давления у 74,2% пациентов с АГ и метаболическим синдромом, у которых до перехода на данную фиксированную комбинацию проводимая антигипертензивная терапия (в среднем 11 лет) не позволяла добиться подобного эффекта [23].

И амлодипин, и рамиприл имеют хорошую доказательную базу по эффективности и безопасности у пациентов высокого риска [13]. Что касается фиксированной комбинации этих препаратов, в польском исследовании, включавшем более 24 тыс. пациентов высокого риска (АГ – у 100%, ИБС – у 20%, СД – у 18%, перенесенный инфаркт миокарда – у 6%, сердечная недостаточность – у 6% и перенесенный инсульт – у 3% пациентов), Эгипрес® продемонстрировал мощный антигипертензивный эффект, отличный профиль переносимости и хорошую приверженность лечению [24]. Следует отметить, что в данном исследовании 84,3% пациентов с АГ имели избыточную массу тела или ожирение, для них уменьшение количества таблеток было чрезвычайно важным. Число больных, достигших целевых уровней АД через 1,5–2 мес приема Эгипреса, составило 76,5% ($p<0,01$), переносимость препарата – 99,7% (только 6 пациентов из 24 111 не продолжили лечение Эгипресом после завершения исследования из-за побочных эффектов) [24].

В России также проведено 2 наблюдательных исследования препарата Эгипрес® – ГРАНАТ-1 (АГ + метаболический синдром, n=101) [25] и ГРАНАТ-2 (АГ + хроническая обструктивная болезнь легких, n=52) [26]. Согласно полученным данным, целевого АД удалось достичь у 91,3% пациентов в исследовании ГРАНАТ-1 и у 100% пациентов – в ГРАНАТ-2. Эгипрес® увеличивал эффективность и приверженность антигипертензивной терапии в 2 раза [26]. Высокая приверженность терапии во многом обусловлена тем, что Эгипрес® можно принимать вне зависимости от приема пищи, кратность приема – 1 раз в сутки.

В исследовании ONTARGET, в котором планировали показать преимущество блокаторов рецепторов ангиотензина II

(БРА) телмисартана перед ИАПФ рамиприлом, не найдено никаких различий во влиянии этих препаратов на первичную конечную точку (показатель смертности) [27]. Как лидер класса рамиприл успешно конкурирует с БРА в снижении риска сердечно-сосудистых катастроф, включая даже церебропротекцию (последнее несвойственно классу ИАПФ) [13].

Таким образом, благодаря выраженным гипотензивному и органопротективному эффектам фиксированная комбинация амлодипин + рамиприл (Эгипрес®) является эталонным препаратом для профилактики инсульта у пациентов с АГ. Следует помнить, что ангиотензин II играет важную роль в развитии инсульта за счет способности оказывать негативные цереброваскулярные эффекты, включая:

- гипертрофию и ремоделирование;
- нарушение цереброваскулярной реактивности;
- повреждение ауторегуляции;
- нарушение гематоэнцефалического барьера;
- ингибирование эндотелийзависимой вазодилатации.

Из сказанного следует, что, выбирая препарат, блокирующий ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), мы должны быть уверены в том, что он будет предотвращать все эти негативные эффекты. В исследовании NORE ИАПФ рамиприл достоверно снижал риск развития первичных и вторичных инсультов ($p<0,001$) у больных с АГ и высоким риском сердечно-сосудистых событий: всех инсультов – на 32%, фатальных – на 61%, нефатальных – на 24%, ишемического инсульта – на 36%, геморрагического – на 26% [13, 28].

Ранее упоминалось, что поражение органов-мишеней является одним из факторов риска развития инсульта у пациентов с АГ. Так, ГЛЖ увеличивает риск развития инсульта примерно в 2–3 раза [29]. Важность регресса ГЛЖ в профилактике инсульта показана в исследовании LIFE, где при аналогичном снижении АД атенолол не вызывал регресса ГЛЖ, а блокатор РААС, представитель класса сартанов лозартан, – вызывал. В результате этого доля больных с инсультом в группе блокатора РААС была на 25% меньше [30].

Наибольшим влиянием на регресс ГЛЖ обладают блокаторы РААС (БРА, ИАПФ), затем – дигидропиридиновые АК [31]. Внутри класса ИАПФ имеет значение тропность к тканевому АПФ, обуславливающему поражение органов-мишеней, включая гипертрофию миокарда. Показано, что среди ИАПФ максимальную тропность к тканевому АПФ имеет рамиприл [32]. В исследовании RACE отмечалось достоверно большее снижение индекса массы миокарда левого желудочка на фоне лечения рамиприлом по сравнению с лечением атенололом ($p<0,001$) [33].

ХБП и микроальбуминурия являются еще одним фактором риска развития инсульта у пациентов с АГ. Отмечено, что рамиприл способен уменьшать протеинурию, улучшать почечный кровоток, почечную фильтрацию и замедлять развитие ХБП у пациентов как с диабетической, так и с недиабетической нефропатией [34].

Еще один эффект рамиприла, способствующий профилактике инсультов у пациентов с АГ, – его антисклеротическое действие. В исследовании SECURE показано, что при длительном применении в стандартной дозе 10 мг рамиприл уменьшал толщину комплекса интима–медиа сонной артерии на 37% и замедлял прогрессирование атеросклероза [16]. Помимо этого, рамиприл способен восстанавливать связь тромбоцитов с оксидом азота, т.е. проявляет антиагрегационный эффект [35].

Таким образом, фиксированная комбинация амлодипин + рамиприл (Эгипрес®) обладает выраженным антигипертензивным и множеством других благоприятных эффектов, благодаря чему приверженность лечению Эгипресом, как показали результаты недавнего метаанализа (n=135 570), выше, чем другими комбинациями ИАПФ/сартанов и АК [36].

В заключение докладчик остановилась на проблеме гиперурикемии, отметив, что повышение мочевой кислоты в крови встречается у 25% пациентов с АГ и является независимым

фактором риска ССЗ. В исследовании SHEP (n=4736) у пожилых (≥ 60 лет) пациентов с ИСГ риск развития инсульта был выше в случае наличия гиперурикемии [37]. У пациентов с АГ и СД 2-го типа, имеющих повышенные уровни мочевой кислоты в крови, риск развития инсульта также повышен [38]. В этой

связи Эгипрес[®], снижая уровень мочевой кислоты у пациентов с АГ и ССР [22], способствует церебропротекции, т.е. обладает еще одним дополнительным преимуществом перед другими фиксированными комбинациями антигипертензивных препаратов.

Литература/References

- Kannel WB et al. 1971.
- Rutan GH et al. 1988.
- Staessen JA, Gasowski J, Wang JG et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355 (9207): 865–72. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)07330-4
- Neaton JD et al. *JAMA* 1993.
- Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39 (33): 3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
- Российские рекомендации по лечению артериальной гипертензии. 2019. [Russian recommendations for the treatment of hypertension. 2019 (in Russian).]
- Chudek J. Ocena profilu bezpieczeństwa stosowania produktu EgiramlonR w populacji polskich pacjentów (EG/NT/2012/018) – edycja 1-5 ŚWIAT MEDYCYNY I FARMACJI 84 KWIECIEŃ 2015.
- ASCOT study (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial). 2005.
- Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P et al. 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: 2217–25.
- VALUE study.
- Pitt B, Byington RP, Furberg CD et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *PREVENT Investigators. Circulation* 2000; 102: 1503–10.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Cardiovascular Events in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145–53.
- AIREX study.
- MICROHOPE study.
- SECURE study.
- ASCOT-BPLA study.
- Opie et al. *Drug Heart* 1991.
- White WB, Viadero JJ, Lane TJ et al. Effects of combination therapy with captopril and nifedipine in severe or resistant hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 39: 43–8.
- Gustrafsson J *Cardiovasc Phar* 1987; 10 (Suppl. 1): 21–31.
- Кытова Ц, Симова Я, Костова В. Антигипертензивная эффективность Egiramlon – эффекты вв время. *Кардио Д Брой*. 2015; 3: 4–6.
- Tomscany J et al. RAMONA study *Hypertonia es Nephrologia* 2013; 17 (2): 49–96.
- Tomscany J et al. RAMSES study *Hypertonia es Nephrologia* 2013; 19 (5–6): 15–21.
- Olzanecka-Glinianowicz M, Smertka M, Almgren-Rachtan A et al. Ramipril/amlodipine single pill – Effectiveness, tolerance and patient satisfaction with antihypertensive therapy in relation to nutritional status. *Pharmacol Rep* 2014; 66: 1043–9.
- Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Изучение приверженности терапии у пациентов с метаболическим синдромом на примере нового комбинированного антигипертензивного препарата рамиприла и аmlодипина по результатам наблюдательного исследования GRANAT-1. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017; 16 (1).
- [Martsevich S.Iu., Lukina Iu.V., Kutishenko N.P. et al. Izuchenie priverzhennosti terapii u patsientov s metaboličeskim sindromom na primere novogo kombinirovannogo antigipertenzivnogo preparata ramiprila i amlodipina po rezul'tatam nabljudatel'nogo issledovanija GRANAT-1. *Kardiovaskularnaia terapiia i profilaktika*. 2017; 16 (1) (in Russian).]
- Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П. и др. Изучение параметров переносимости и приверженности к терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией на фоне лечения фиксированной комбинацией рамиприла и аmlодипина (по результатам наблюдательного исследования «Гранат-2»). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017; 13 (2).
- [Martsevich S. Iu., Lukina Iu. V., Kutishenko N. P. et al. Izuchenie parametrov perenosimosti i priverzhennosti k terapii u patsientov s khroničeskoj obstruktivnoj boleznju legkikh i arterial'noi gipertonei na fone lechenija fiksirovannoi kombinatsiei ramiprila i amlodipina (po rezul'tatam nabljudatel'nogo issledovanija "Granat-2"). *Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii*. 2017; 13 (2) (in Russian).]
- ONTARGET study.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Vitamin E Supplementation and Cardiovascular Events in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 154–60.
- Verdecchia P, Porcellati C, Reboldi G et al. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation* 2001; 104 (17): 2039–44.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359 (9311): 995–1003.
- Klingbeil AU, Schneider M, Martus P et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115 (1): 41–6.
- Dzau VJ, Bernstein K, Celermajer D et al. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: Manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol* 2001; 88 (9A): 1L–20L.
- Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, dal Palu C et al., on behalf of the RACE Study Group: ACE inhibitor ramipril is more effective than the beta-blocker atenolol in reducing left ventricular hypertrophy in hypertension: results of the RACE (Ramipril Cardioprotective Evaluation) study. *J Hypertens* 1995; 13: 1325–34.
- Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997; 349: 1857–63.
- Willoughby SR, Rajendran S, Chan WP. Ramipril Sensitizes Platelets to Nitric Oxide. *J Am College Cardiol* 2012; 60 (10): 887–94.
- Simonyi G, Ferenci T, Finta E. Fixed combinations of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and calcium channel blockers in relation of patients adherence in hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39 (Suppl.): 398.
- Fransé LV, Pahor M, Di Bari M et al. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Hypertens* 2000; 18 (8): 1149–54.
- Lehto S, Niskanen L, Ronnema T et al. Serum Uric Acid Is a Strong Predictor of Stroke in Patients With Non Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Stroke* 1998; 29 (3): 635–9.

Целеполагание в лечении атеросклероза: как достичь цели?

Руководитель лаборатории фенотипов атеросклероза ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор **И.В. Сергиенко** посвятил свой доклад актуальной теме – профилактике и лечению атеросклероза. В начале своего выступления докладчик обратил внимание слушателей на то, что в 2020 г. вышли Российские клинические рекомендации по нарушениям липидного обмена и атеросклерозу, которые являются оригинальными и хотя по основным позициям они унифицированы с европейскими рекомендациями (2019 г.), но имеют и отличия [1]. Согласно данным рекомендациям для своевременного выявления нарушений липидного обмена:

- Скрининг на наличие дислипидемии (ДЛП) показан у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) при неблагоприятном семейном анамнезе, а также при некоторых клинических состояниях, ассоциированных с повышенным сердечно-сосудистым риском (ССР). У пациентов, страдающих хронической болезнью почек (ХБП), повышен риск раз-

вития ССЗ, поэтому их также необходимо обследовать для выявления ДЛП. Следует обращать внимание на наличие сухожильных и кожных ксантом, ксантелазм век или липоидной дуги роговицы у лиц моложе 45 лет.

- Детальное обследование для выявления ДЛП также показано пациентам с заболеваниями периферических артерий.
- Выявление факторов риска, включая ДЛП, нужно проводить у мужчин, достигших 40 лет, и женщин, достигших 50 лет или после наступления менопаузы. Однако при сахарном диабете (СД), отягощенной наследственности скрининг следует проводить у мужчин и женщин с 20 лет.

В практическом плане следует помнить, что образцы крови для анализа липидов берутся натощак, однако колебания концентрации липидов плазмы крови, за исключением триглицеридов (ТГ), существенно не зависят от приема пищи, поэтому для скрининга забор крови можно проводить не натощак.

Для оценки ССР в липидном профиле рекомендуется определять:

- общий холестерин – ХС (класс I уровень С);
- ХС липопротеидов высокой плотности – ЛПВП (класс I уровень С);
- ХС липопротеидов низкой плотности – ЛПНП (класс I уровень С);
- ТГ.

В случаях, когда у пациента имеется гипертриглицеридемия, СД, ожирение, метаболический синдром или очень низкие показатели ХС ЛПНП, следует определять также ХС не-ЛПВП, т.е. весь ХС за исключением ХС ЛПВП (класс I уровень С). Это необходимо делать, поскольку атерогенный ХС содержится не только в ЛПНП, но и в липопротеидах промежуточной плотности (ЛППП) и липопротеидах очень низкой плотности (ЛПОНП), что может иметь значение при некоторых ДЛП (например, низкий ХС ЛПНП, но высокий ХС ЛПОНП).

Также докладчик отметил, что в российских рекомендациях (2020 г.) скорректирована таблица оценки ССР в системе SCORE: уровень категории риска 1–2% закрасили желтым цветом (в европейских – зеленым). Что это дает на практике? Например, мужчина 50 лет, который не курит и имеет нормальные показатели систолического артериального давления (САД) и ХС, согласно российским рекомендациям попадает в категорию умеренного риска.

В отличие от европейских рекомендаций в отечественных дополнительно введена категория экстремального ССР, куда входят пациенты с ССЗ атеросклеротического генеза (АССЗ) и тяжелого течения, СД 2-го типа и/или семейной гиперхолестеринемией, двумя сердечно-сосудистыми осложнениями АССЗ в течение 2 лет («дважды два»), развившимися несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый целевой уровень ХС ЛПНП < 1,4 ммоль/л. Также в российских рекомендациях (2020 г.) ужесточили требования к определению категории очень высокого ССР – целевой уровень ХС ЛПНП < 1,4 ммоль/л и снижение ≥ 50% от исходного (в предыдущих рекомендациях – и/или). К категории очень высокого риска относятся пациенты со стенозом любой артерии ≥ 50% – критерий, который впервые предложен отечественными экспертами, а затем внесен и в европейские рекомендации. Еще одно отличие российских рекомендаций – включение в категорию высокого ССР (наряду с другими критериями) пациентов с гемодинамически незначимым атеросклерозом периферических артерий [стеноз(-ы) > 25–49%], в европейских рекомендациях – клинически значимый атеросклероз [стеноз(-ы) > 50%].

Медикаментозная терапия ДЛП

Препараты, снижающие уровень ХС:

- статины (ингибируют редуктазу 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзима А);
- ингибиторы всасывания ХС в кишечнике (эзетимиб);
- ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кксина типа 9 (иРССК9).

Препараты, снижающие уровень ТГ:

- фибраты (фенофибрат);
- препараты, содержащие Ω₃-полиненасыщенные жирные кислоты.

Расчет степени снижения ХС ЛПНП при различных вариантах гиполипидемической терапии показал, что использование статинов снижает уровень ХС ЛПНП максимум на 50%, комбинации статины + эзетимиб – на 65%, статины + иРССК9 – на 75% и комбинации статины + эзетимиб + иРССК9 – на 85% [1]. Если сравнить эффективность фенофибрата, статинов и эзетимиба, то окажется, что наиболее выраженный эффект на снижение ХС ЛПНП имеют статины (18–55% vs 15–30% и 5–20% у эзетимиба и фенофибрата соответственно), а наиболее выраженный эффект на снижение ТГ – фенофибрат: 20–50% vs 7–20% и 0% у статинов и эзетимиба соответственно [1]. Отсюда следует практический вывод, что никакой конкуренции (что лучше?) при назначении комбинированной гиполипидемической терапии между эзетимибом и фенофибратом нет и

быть не может. Другими словами, эзетимиб следует добавлять к статинам, если необходимо добиться целевого уровня ХС ЛПНП, а фенофибрат – если уровень ТГ > 2,3 ммоль/л.

У пожилых пациентов при наличии АССЗ рекомендации по лечению ДЛП такие же, как и у лиц более молодого возраста (класс I, уровень А), но для первичной профилактики лечение статинами нецелесообразно (класс I, уровень А), можно использовать монотерапию эзетимибом.

Согласно новым данным, полученным в исследовании SWE-DEHEART, в реальной клинической практике в последнее 10-летие не наблюдается изменений в выживаемости после реперфузионной терапии по поводу острого инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST. Исходя из этого во всех рекомендациях, даже на фоне инвазивного лечения [2], рассматривается необходимость использования гиполипидемической и антитромботической терапии.

По данным исследования EUROASPIRE V, за 10 лет, прошедших с момента опубликования результатов EUROASPIRE IV, в структуре назначения лекарственных препаратов у кардиологических больных произошли следующие изменения: уменьшилась доля пролонгированных нитратов (с 24 до 16%, $p=0,005$), увеличилась доля диуретиков (с 31 до 36%, $p=0,03$), статины остались на прежнем уровне (86 и 85% соответственно, $p=0,94$) [3]. В результате использования более высоких доз статинов доля пациентов с неконтролируемым уровнем ЛПНП (≥ 1,8 ммоль/л) за этот период снизилась с 82 до 71% ($p=0,0001$) [3]. Таким образом, вопрос достижения целевого уровня ХС ЛПНП у многих пациентов с ССР по-прежнему остается нерешенным.

В ряде исследований показано, что при использовании в начальной дозе 10 мг наиболее эффективным в отношении достижения целевого уровня ХС ЛПНП является розувастатин [4–7]. В исследовании STELLAR розувастатин в дозе 10 мг снижал уровень ХС ЛПНП по сравнению с исходным на 46%, что перекрывало аналогичный эффект правастатина (в дозах 10, 20 и 40 мг), симвастатина (в дозах 10, 20, 40 и 80 мг) и аторвастатина (в дозах 10 и 20 мг и у 1/2 пациентов, получавших 40 мг) [4]. Также отмечено, что розувастатин в дозе 20 и 40 мг способен повышать ХС ЛПВП в большей степени, чем аторвастатин в дозе 80 мг, – на 10 и 12% vs 5,6% соответственно [8]. В исследовании VOYAGER, где конечной точкой служило снижение ХС ЛПНП > 50%, розувастатин в дозе 20 и 40 мг превосходил по эффективности аторвастатин в дозе 40 и 80 мг соответственно (розувастатин 20 мг и аторвастатин 40 мг: 57% vs 40%; розувастатин 40 мг и аторвастатин 80 мг: 71% vs 57%; $p < 0,05$) [9]. Розувастатин в дозе 20 мг вызывал снижение на 50% ХС ЛПНП в интервале 1,8–3,5 ммоль/л для достижения целевого уровня липидов у пациентов с ИБС и ДЛП [10].

В недавно опубликованной американской статье о перспективах статинотерапии говорится, что статины по-прежнему остаются препаратами первого выбора, которые наиболее широко должны использоваться для предупреждения сердечно-сосудистых осложнений, вызванных атеросклерозом [11]. В России, к сожалению, это требование выполняется недостаточно, что в немалой степени связано с предубеждениями против статинотерапии. Одно из таких предубеждений – опасение, что статины могут ухудшать функцию мозга и вызывать болезнь Альцгеймера и деменцию. Чтобы развеять эти сомнения, достаточно посмотреть результаты многоцентрового крупного популяционного двухкогортного исследования ($n=28\,815$, средний возраст 76 лет, после сотрясения головного мозга, наблюдали 5 лет), в котором показано, что у тех пациентов, которые ранее принимали статины, риск развития деменции на 13% ниже, чем у тех, которые не принимали (95% доверительный интервал – ДИ 7–19%, $p < 0,001$) [12]. В подгруппе пожилых пациентов с растяжением связок терапия статинами снижала риск деменции на 5% (95% ДИ 3–8%, $p < 0,001$) [12]. Следует также отметить, что в данном исследовании розувастатин показал лучшие результаты, чем другие статины. В недавнем исследовании показано, что раннее разви-

Гиперурикемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний: новый взгляд на прежнюю проблему

Своей доклад профессор Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, доктор медицинских наук **Ю.В. Жернакова** начала с сообщения о том, что во всех последних рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) – американских, европейских, российских – гиперурикемия выделена как независимый фактор, влияющий на прогноз пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и применяемый для стратификации сердечно-сосудистого риска (ССР). Согласно данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (выборка 21 778, возраст 25–64 года, 13 субъектов Российской Федерации) распространенность основных факторов риска ССЗ в российской популяции и у пациентов с АГ достаточно высокая: дислипидемия – 68,2 и 73%, метаболический синдром – 44,2 и 57,3%, ожирение – 29,9 и 49,1%, сахарный диабет (СД) – 8,3 и 12,2% соответственно [1]. Доля лиц с гиперурикемией в российской популяции составила 16,8% (выборка 14 497, возраст 25–64 года, 11 субъектов РФ), среди мужчин – 25,3%, среди женщин – 11,3% [1]. Распространенность гиперурикемии увеличивалась в зависимости от возраста – от 14,7% у лиц молодого возраста (25–34 года) до 20,5% у лиц более старшего возраста (55–65 лет), при этом средние значения уровня мочевой кислоты (МК) не отличались между возрастными группами, что, вероятно, обусловлено тем, что с возрастом увеличивается доля субклинических форм гиперурикемии, которые связаны не столько с подагрой, сколько с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений. Распространенность гиперурикемии у городских жителей была выше, чем у жителей сельской местности (17,2% vs 14,9%), однако средние уровни МК не зависели от места проживания. Анализ с использованием модели множественной логистической регрессии выявил наличие ассоциаций между гиперурикемией (МК > 416,5 мкмоль/л) и такими кардиометаболическими факторами риска, как индекс массы тела, прием диуретиков, чрезмерное употребление алкоголя, нарушение липидного спектра (гиперхолестеринемия и особенно гипертриглицеридемия).

МК представляет собой конечный продукт обмена пуринов, образующийся в результате ферментативного окисления ксантина под действием ксантиноксидазы. МК почти полностью (90%) фильтруется в клубочках нефронов почек, затем примерно 80% МК реабсорбируется в проксимальных канальцах с помощью переносчиков уратов (URAT1) и органических анионов OATs и затем секретировается в дистальных канальцах, в результате чего итоговый уровень урикозурии составляет примерно 6–10% (300–600 мг/сут). Считается, что механизмы развития гиперурикемии связаны не столько с повышенной продукцией МК (10%), сколько с нарушенной экскрецией (90%). Предполагаемые механизмы вовлечения МК в патогенез ССЗ ассоциируются с проокислительным эффектом ксантиноксидазы (ключевого фермента синтеза МК) – генерацией супероксид-аниона, что приводит к активации перекисного окисления липидов, перекисного окисления адреналина и в конечном итоге – развитию стойкого окислительного стресса и апоптозу. Это сопровождается образованием большого количества провоспалительных цитокинов, снижением выработки оксида азота, что, в свою очередь, может вызывать повреждение эндотелия сосудов с последующим развитием атеросклероза, вазоконстрикцию, ишемию почек, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), повышение артериального давления (АД).

В исследовании NHANES (n=5707) показано, что у лиц с повышенным уровнем МК риск ССЗ значительно выше, чем в

группе без гиперурикемии: АГ (77,7% vs 47,2% соответственно), инсульта (11,8% vs 5,1% соответственно), хронической сердечной недостаточности – ХСН (11,7% vs 4,5% соответственно), инфаркта миокарда – ИМ (11,6% vs 4,5% соответственно) [2]. Сказанное справедливо также в отношении СД 2-го типа (26,9% vs 12,2% соответственно) и мочекаменной болезни (20,2% vs 11,6% соответственно) [2].

Согласно данным метаанализа, включавшего 18 рандомизированных клинических исследований (n=55 607, возраст 12–18 лет), относительный риск (ОР) впервые выявленной АГ возрастает на 13% при каждом повышении уровня МК в сыворотке крови на 1% [3].

Спорным оставался вопрос, является ли МК независимым предиктором смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или же она представляет лишь косвенный маркер неблагоприятного исхода, отражая связь между уровнем МК и другими факторами ССР. В исследовании C. Visckel и соавт. (n=1017) показано, что у пациентов с ИБС и уровнем МК < 303 мкмоль/л (самый низкий квартиль) по сравнению с пациентами с уровнем МК 433 л (самый высокий квартиль) мкмоль/л показатель смертности увеличился с 3,4 до 17,1% (пятикратно) [4]. При этом даже после поправки на возраст, пол и другие факторы ССР гиперурикемия оставалась независимым фактором риска смерти у пациентов с ИБС.

В другом исследовании (n=354) отмечено, что гиперурикемия также является предиктором сердечной смерти у больных, перенесших инсульт, – уровень МК был связан со статистически значимым 3-кратным увеличением ОР сердечной смерти даже после поправки на другие общепринятые факторы риска [5]. При этом в подгруппе пациентов, не принимавших диуретики, повышение уровня МК ассоциировалось с 12-кратным увеличением ОР сердечной смерти после коррекции на функцию почек и другие факторы риска.

В Роттердамском исследовании (n=4385) показано, что у пациентов без ИМ в анамнезе высокий уровень МК в сыворотке крови связан с долговременным риском ИМ (ОР 1,87 [1,12–3,13]) и инсульта, как ишемического (ОР 1,77 [1,1–2,83]), так и геморрагического (ОР 1,68 [0,68–4,15]) [6].

На основании данных клинических исследований и метаанализов в 2018 г. выпущен европейский Экспертный консенсус по диагностике и лечению пациентов с гиперурикемией и высоким ССР [7] и в 2019 г. – российский Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким ССР [8], которые содержат следующие рекомендации:

- Шаг 1. Оценить уровень МК в сыворотке крови, считать высоким МК > 6 мг/дл (360 мкмоль/л).
- Шаг 2. Оценить наличие сопутствующих заболеваний у пациентов с высоким ССР (АГ, СД, дислипидемия, перенесенный инсульт или ИМ, хроническая болезнь почек), целевым считать уровень МК в сыворотке крови < 5 мг/дл (300 мкмоль/л).

Следует учитывать влияние различных препаратов на сывороточный уровень МК. Так, ацетилсалициловая кислота в низких дозах снижает уровень МК, в высоких – повышает; антитромботические препараты (клопидогрел, тикагрелор), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и β-адреноблокаторы – практически не влияют на уровень МК, диуретики – влияют негативно (повышают), новые гипогликемические препараты – влияют позитивно (снижают).

- Шаг 3. Информировать пациента о фармакологических и эпидемиологических факторах, влияющих на гиперурикемию, сопутствующих заболеваниях и ССР. Рекомендовать изменение образа жизни, диеты и снижение массы тела, а также строгую приверженность назначенному лечению.

Отменить по возможности препараты, влияющие на уровень МК в сыворотке крови.

В плане модификации диеты пациентам следует рекомендовать отказ от красного мяса (особенно субпродуктов и мяса молодых животных), морепродуктов, алкогольных напитков (в частности, пива), сахаросодержащих безалкогольных напитков, фруктосодержащих продуктов и в то же время рекомендовать увеличение потребления нежирных молочных продуктов, фолиевой и аскорбиновой кислоты, кофе, продуктов с высоким содержанием пищевых волокон и вишни (\pm ингибитор ксантиноксидазы) [9]. Поскольку снижение массы тела и/или регулярная физическая активность эффективно снижают уровень МК в сыворотке крови, следует настоятельно рекомендовать пациентам с гиперурикемией и высоким ССР поддержание оптимальной массы тела и увеличение физической нагрузки.

• Шаг 4. Начать терапию аллопуринолом в дозе 100 мг, с последующей титрацией до 300–600 мг/сут до достижения целевого уровня МК.

В ряде исследований показана способность аллопуринола нормализовать/улучшать эндотелиальную дисфункцию, в том числе и у пациентов с СД 2-го типа и АГ [10] и у пациентов с ХСН [11]. Новым подходом в лечении таких больных является использование аллопуринола с целью усиления антиоксидантной защиты и предотвращения образования свободных радикалов ферментной системой ксантиноксидазы [10]. У подростков с впервые выявленной АГ назначение аллопуринола приводило к достоверному снижению систолического АД (САД) на 6,3 мм рт. ст. vs 0,8 мм рт. ст. в группе плацебо ($p=0,001$) и диастолического АД (ДАД) – на 4,6 мм рт. ст. vs 0,3 мм рт. ст. в группе плацебо ($p=0,001$) [12]. У взрослых пациентов (>65 лет) с АГ аллопуринол даже в невысоких дозах статистически значимо снижал риск сердечно-сосудистых осложнений (ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть) и риск инсульта в сравнении с плацебо, хотя низкие дозы (100 мг) аллопуринола в этом отношении проигрывали

высоким дозам (300 мг и выше) [13]. В недавнем метаанализе (81 рандомизированное клиническое исследование) оценивали эффект ингибиторов ксантиноксидазы на различные клинические исходы, включая значительные сердечно-сосудистые осложнения (МАСЕ), риск серьезных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ + впервые выявленная или нарастающая АГ, сердечная недостаточность, в том числе острый отек легких, сердечные аритмии и общие неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы) и риск общих сердечно-сосудистых событий (любое из перечисленных + венозные и артериальные тромботические события и серьезные неблагоприятные события) [14]. В данном анализе аллопуринол не показал значимого влияния на жесткие конечные точки (МАСЕ), но продемонстрировал достоверное снижение риска общих сердечно-сосудистых событий (ОР 0,66, 95% ДИ 0,51–0,81) и риска серьезных сердечно-сосудистых событий (ОР 0,64, 95% ДИ 0,51–0,81) [14]. Помимо аллопуринола на фармацевтическом рынке присутствует еще один ингибитор ксантиноксидазы – фебуксостат, который достаточно эффективен в снижении уровня МК, однако в исследовании SARES показано, что фебуксостат увеличивал показатель сердечно-сосудистой смертности у пациентов с высоким ССР [15], поэтому у этой категории больных данный препарат назначать не рекомендуется. В России произошел ребрендинг препарата аллопуринол, который теперь носит название Милурит®. Качество Милурита осталось на прежнем высоком уровне и, что особенно радует, у Милурита появилось новое показание – все виды гиперурикемии, которые невозможно контролировать диетой. В этой связи Милурит® можно назначать не только для лечения подагры, но и для нормализации уровня МК у пациентов с гиперурикемией.

• Шаг 5. Контролировать уровень МК в сыворотке крови не реже 2 раз в год. У пациентов с АГ, ИБС, инсультом в анамнезе, СД и ХБП, не достигших целевого уровня МК, рассмотреть возможность комбинированной терапии (аллопуринол + урикозурик).

Литература/References

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; 10 (2): 153–9.
2. [Shal'nova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V. et al. Giperurikemiia i ee korreliaty v rossiiskoi populatsii (rezul'taty epidemiologicheskogo issledovaniia ESSE-RF). Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii. 2014; 10 (2): 153–9 (in Russian).]
3. Meta-analysis (risk of hypertension with hyperuricemia) (in Russian).]
4. Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S et al. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. Am J Cardiol 2002; 89 (1): 12–7.
5. Wong KYK, Macwalter RS, Fraser HW et al. Struthers, Urate predicts subsequent cardiac death in stroke survivors, Eur Heart J 2002; 23 (10): 788–93.
6. De Liefde II, van der Klift M, de Laet CE et al. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. Osteoporos Int 2005; 16 (12): 1713–20. DOI: 10.1007/s00198-005-1909-1
7. Borghi C, Tykarski A, Widecka K et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. Cardiol J 2018; 25 (5): 545–64.
8. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А. и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. Системные гипертензии. 2019; 16 (4): 8–21. DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190686
9. [Chazova I.E., Zhernakova Ju.V., Kisliak O.A. et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment. Systemic Hypertension. 2019; 16 (4): 8–21. DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190686 (in Russian).]
10. Hui M, Carr A, Cameron S et al. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. Rheumatology (Oxford) 2017; 56 (7): e1–e20.
11. Butler R, Morri AD, Belch JF et al. Allopurinol Normalizes Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetics With Mild Hypertension. Hypertension 2002; 35 (3): 746–51.
12. Farquharson CAJ, Butler R, Hill A et al. Allopurinol Improves Endothelial Dysfunction in Chronic Heart Failure. Circulation 2002; 106 (2): 221–6.
13. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. JAMA 2008; 300 (8): 924–32.
14. MacIsaac RL, Salatzki J, Higgins P et al. Allopurinol and Cardiovascular Outcomes in Adults With Hypertension. Hypertension 2016; 67 (3): 535–40.
15. Bredemeier M, Lopes LM, Eisenreich MA et al. Xanthine oxidase inhibitors for prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Cardiovasc Disord 2018; 18: 24.
16. White WB, Sa KG, Becker MA et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. N Eng J Med 2018; 378 (13): 1200–10.

Симпозиум при поддержке компании «Эгис».
Symposium sponsored by “Egis”.