

СНИЖЕНИЕ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ С ПОМОЩЬЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ: ДАННЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ ПРАКТИЧЕСКИМ ВРАЧАМ

С.Ю. Марцевич*

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, 101990 Москва, Петроверигский пер., 10;

Кафедра доказательной медицины Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова

Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений с помощью лекарственных препаратов: данные доказательной медицины и рекомендации практикующим врачам

С.Ю. Марцевич*

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, 101990 Москва, Петроверигский пер., 10;

Кафедра доказательной медицины Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова

Обсуждается возможность воздействия на риск осложнений сердечно-сосудистых заболеваний с помощью лекарственных препаратов. Подчеркивается роль рандомизированных контролируемых исследований в оценке такого воздействия.

Ключевые слова: риск сердечно-сосудистых осложнений, лекарственные препараты, рандомизированные контролируемые исследования.

РФК 2008;4:76-79

Cardiovascular event risk reduction with medicines: data of evidence based medicine and recommendations to practitioners

S.Y. Martsevich*

State Research Center of Preventive Medicine of Rosmedtechnology, Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia;

Chair of Evidence Based Medicine of Moscow Medical Academy named after M.I. Setchenov

Cardiovascular event risk reduction with medicines is discussed in the article. The role of randomized controlled trials is emphasized for estimation of therapy effects.

Key words: cardiovascular event risk, medicines, randomized controlled trials.

Rational Pharmacother. Card. 2008;4:76-79

*Автор, которому следует направлять корреспонденцию (Corresponding author): E-mail: smartsevich@gnicpm.ru

Как известно, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) однозначно лидируют в структуре смертности населения любой развитой страны. В России показатели смертности значительно выше, чем в странах Запада, поэтому актуальность борьбы с ССЗ особенно высока. Парадокс ситуации с ССЗ заключается в том, что достижения современной науки позволяют четко предсказывать возможность развития ССЗ и их осложнений (в том числе смертельных). Кроме того, они дают возможность предотвращать возникновение этих осложнений, в том числе с помощью лекарственных препаратов. Проблема заключается в том, что большинство этих достижений используется недостаточно или не используется вообще в практической деятельности.

В настоящем сообщении мы попытаемся кратко проанализировать существующие возможности воздействия на риск осложнений ССЗ с помощью лекарственных препаратов с позиции доказательной медицины. Сам факт, что с помощью лекарственных препаратов можно добиться не только улучшения симптомов заболевания, но и воздействовать на возможность возникновения его осложнений, в том числе смертельных, был впервые продемонстрирован еще в 60-70-е годы XX века. Это было сделано с помощью крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). В одном случае – на примере лечения больных с артериальной гипертонией (при комбинированном назначении диуретиков, вазодилататоров и препаратов центрального действия), а в другом – на примере больных, перенесших инфаркт миокарда при ис-

пользовании бета-блокаторов [1, 2]. С помощью РКИ был продемонстрирован и прямо противоположный факт. Многие лекарственные препараты, считавшиеся эффективными и перспективными для предупреждения осложнений ССЗ, не оказывают никакого действия или даже, напротив, способны увеличить риск осложнений ССЗ и даже показатели смертности [3]. В настоящее время именно РКИ считаются эталоном доказательства в медицинской науке.

В конце 90-х гг. XX века было впервые проведено РКИ, ставившее задачу воздействовать на риск осложнений ССЗ у самого широкого круга больных, которых объединял высокий риск сердечно-сосудистых осложнений [4]. В это исследование - HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) - включали самых разнообразных больных (всего 9 297 человек) с наличием какого-либо сердечно-сосудистого заболевания (ИБС, в том числе инфаркт миокарда, сосудистые заболевания головного мозга, в том числе мозговой инсульт, атеросклеротические заболевания периферических артерий) либо сахарного диабета, а также с еще одним дополнительным фактором риска. В исследование не включали больных с признаками сердечной недостаточности или дисфункции левого желудочка. Все больные получали достаточно интенсивную базовую терапию (антиагреганты, бета-блокаторы, препараты, снижающие уровень холестерина), к которой добавляли ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) рамиприл (основная группа) либо плацебо (контрольная группа).

Исследование HOPE было прекращено досрочно, так

как стало очевидным, что добавление рамиприла существенно снижает вероятность инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смерти (первичная конечная точка). Анализ вторичных конечных точек показал, что применение рамиприла способствует снижению частоты новых случаев сахарного диабета и осложнений этого заболевания. Кроме того, применение рамиприла уменьшало вероятность проведения процедур реваскуляризации. Интересно, что и показатель общей смертности достоверно снизился в группе, получавшей рамиприл.

Вскоре после окончания исследования HOPE стали доступны результаты исследования EUROPA [5]. В нем была продемонстрирована способность другого ИАПФ (периндоприла) снижать вероятность осложнений ССЗ у более селективной группы больных со стабильно протекающей ИБС. Исследование PEACE, в котором использовался еще один ИАПФ - трандолаприл [6], проводилось по весьма схожему с исследованием EUROPA протоколу. В данном исследовании, напротив, никакого влияния этого препарата на вероятность осложнений ССЗ зарегистрировано не было. Это заставило думать о том, что далеко не все ИАПФ одинаковы по своему действию.

В исследование ONTARGET [7] включали больных (более 20 000), аналогичных тем, что включались в исследование HOPE. Необходимо отметить, однако, что базовая терапия таких больных за эти годы несколько изменилась (в первую очередь, за счет более активного назначения статинов). В этом исследовании ставилась цель изучить, будет ли антагонист рецепторов ангиотензина (АРА) телмисартан не хуже (non-inferior) рамиприла (который использовали как эталонный препарат) по влиянию на основные виды сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, в этом исследовании ставилась отдельная задача изучить влияние комбинированного назначения рамиприла и телмисартана на вероятность осложнений ССЗ.

Вероятность возникновения первичной конечной точки в исследовании ONTARGET (смерти от сердечно-сосудистого заболевания, развития нефатальных инфаркта миокарда или мозгового инсульта, госпитализации по поводу сердечной недостаточности) была одинаковой для рамиприла и телмисартана. Это позволило утверждать, что телмисартан не уступает рамиприлу (но и не превосходит его). Переносимость телмисартана оказалась несколько лучшей, чем переносимость рамиприла. Комбинированное назначение рамиприла и телмисартана не давало никаких преимуществ во влиянии на первичную конечную точку по сравнению с каждым из этих препаратов в отдельности. Однако в данном случае существенно чаще наблюдались побочные эффекты (гипотония, синкопе, желудочно-кишечные расстройства, нарушения функции почек).

В конце 90-х гг XX века начали проводить исследования (ALLHAT, ASCOT), в которых делалась попытка скорректировать 2 фактора риска – артериальную гипертензию и повышенный уровень холестерина. Использовались при этом одновременно антигипертензивные и гиполипидемические препараты [8, 9]. Правда, ни в одном из этих

исследований не делалось попытки скорректировать уровень АД и повышенного холестерина у каждого включенного больного, рандомизация в эти группы проводилась отдельно.

Как ни странно, но в кардиологии до сих пор не проведено ни одного исследования, в котором была бы сделана попытка скорректировать большинство имеющихся факторов риска (хотя данные доказательной медицины предоставляют такую возможность) и посмотреть, как это повлияет на частоту осложнений ССЗ и смертность. Недавно была предложена таблетка, содержащая в себе комбинацию лекарственных препаратов, каждый из которых способен существенно снизить риск осложнений ССЗ (аспирин, статины, ИАПФ, антигипертензивные препараты), получившая название полипил (polypil) [10]. Согласно гипотезе авторов, применение этой таблетки у больных высокого риска способно было бы снизить риск смерти на 80%. Однако эти данные рассчитывались с помощью специальных моделей и ни в коем случае не могут напрямую быть перенесены в реальную клиническую практику.

Единственным примером исследования, в котором реально делалась попытка воздействовать на весь комплекс факторов риска (как с помощью немедикаментозных мер, так и с помощью лекарственных препаратов) является исследование STENO-2, выполненное у больных с сахарным диабетом [11]. Это исследование, проведенное всего лишь у 160 больных, дало впечатляющие результаты: оно очень четко показало реальные возможности такой терапии. Была продемонстрирована ее способность существенно снижать риск осложнений сахарного диабета (в первую очередь, сердечно-сосудистых) и продлевать жизнь больных.

В табл. 1 и 2 представлен список групп лекарственных препаратов и конкретных их представителей, доказавших в РКИ способность снижать риск осложнений ССЗ в конкретных ситуациях. Описание Алгоритмов применения этих препаратов и конкретные правила их назначения излагаются в соответствующих клинических рекомендациях (guidelines). Журнал «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» регулярно публикует официальные переводы на русский язык клинических рекомендаций, изданных Европейским обществом кардиологов [12]. В частности, в этом номере журнала публикуются Рекомендации Европейского общества кардиологов по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, в которых много места уделяется проблеме профилактического использования лекарственных препаратов, обсуждаемой в данной статье.

Практический врач, ориентируясь на данные доказательной медицины и клинических рекомендаций, далеко не всегда имеет возможность назначать именно те лекарства, которые использовались в конкретных РКИ (в эти исследованиях, как правило, использовались оригинальные препараты). Он вынужден заменять их либо препаратами-копиями (дженериками), либо другими препаратами из этого же класса (например, заменять рамиприл на эналаприл). К проблеме замены лекарств журнал «Рациональ-

Таблица 1. Лекарственные препараты, используемые для коррекции основных факторов риска у лиц с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений (в том числе у лиц с отсутствием документированных сердечно-сосудистых заболеваний)

Фактор, подлежащий коррекции	Фактор, на который направлено вмешательство, и его целевые значения	Используемые группы препаратов	Конкретные лекарственные препараты с доказанным действием
Повышение АД	• <140/90 у всех больных; • <130/80 у больных с доказанными сердечно-сосудистыми заболеваниями	5 основных групп антигипертензивных препаратов: диуретики, бета-блокаторы, антагонисты кальция, ИАПФ, АРА	Все препараты, входящие в эти группы*
Повышенный уровень холестерина ЛНП	• <3 ммоль/л у всех лиц • <2,5 ммоль/л у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском • <2,0 ммоль/л у больных с установленными заболеваниями атеросклеротического генеза	Статины Никотиновая кислота	Все представители класса Лекарственные формы продленного действия
Высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (>10% по SCORE)	Конкретного фактора, на который ориентировано вмешательство, не существует, препараты назначаются исходя из уровня риска при отсутствии противопоказаний	Антиагреганты	Аспирин/ клопидогрель при непереносимости аспирина
* Вывод о равной эффективности всех групп антигипертензивных препаратов и отдельных препаратов, входящих в эти группы, сделан на основании мета-анализов и предположениях о наличии класс-эффекта, так как далеко не все конкретные препараты изучались в РКИ ЛНП – липопротеины низкой плотности			

ная Фармакотерапия» обращался неоднократно [13, 14]. В целом, можно сказать, что замены внутри класса далеко не всегда обеспечивают равноценный эффект. Если в отношении статинов прямых доказательств качественных различий между ними нет (количественные различия, безусловно, имеются), то в отношении бета-блокаторов или ИАПФ такого сказать никак нельзя. Это можно продемонстрировать, например, таким фактом: уже упоминалось о том, что для рамиприла и периндоприла была четко показана их способность снижать вероятность ССЗ осложнений у больных со стабильно протекающей ИБС. С другой стороны, в аналогичном исследовании (PEACE) для другого ИАПФ трандолаприла такого действия продемонстрировать не удалось. Из этого следует вывод, что на практике отдавать надо предпочтение именно тому препарату, для которого существует доказательная база в виде конкретного РКИ. Приводя в пример, опять же, исследование HOPE, можно заключить, что для таких больных, которые участвовали в нем (а это весьма типичные больные, составляющие значительную часть наблюдающихся у кардиологов больных), препаратом выбора, с нашей точки зрения, должен служить именно рамиприл, а не какой-либо другой ИАПФ. При плохой же переносимости рамиприла его уместно заменить на конкретный АРА, которым должен быть именно телмисартан (исследование ONTARGET). К сожалению, если обратиться к реальной практике, рамиприл (вполне доступный) очень редко используется в России (о чем можно судить по объемам его продаж). Объяснить это можно только тем, что практические врачи плохо знакомы

с данными РКИ, а производящие этот препарат фармацевтические компании не умеют объяснить преимущества этого препарата практическим врачам (для этого нужно не только и не столько рекламировать сам препарат, сколько учить врачей основам доказательной медицины).

Наконец, говоря о проблеме дженериков, напомним, что далеко не все из них полностью копируют свойства оригинального препарата. Поэтому, если врач действительно хочет получить результат, аналогичный достигнутому в каком-либо РКИ, он должен быть уверен в фармакокинетической и клинической эквивалентности выбранного дженерика оригинальному препарату. Если опять же взять как пример рамиприл, то в России существуют как оригинальный препарат, так и несколько дженериков. Однако только с одним дженериком (Хартилом) в настоящее время проводится сравнительное рандомизированное клиническое исследование.

В заключение отметим, что на примере конкретных исследований мы попытались продемонстрировать, какие возможности предоставляет доказательная медицина практическому врачу в отношении улучшения прогноза жизни больных. Источником таких знаний являются, в первую очередь, результаты РКИ, которые отражаются в клинических рекомендациях, документах, которые во всем мире, главным образом, определяют деятельность практического врача. Хотелось бы надеяться на то, что и в нашей стране клинические рекомендации наконец-то станут самыми востребованными документами для врача-клинициста.

Таблица 2. Лекарственные препараты, назначаемые для дополнительного снижения риска сердечно-сосудистых осложнений при установленных сердечно-сосудистых заболеваниях (в дополнение к препаратам, указанным в таблице 1).

Заболевание, формы	Группы лекарственных препаратов	Конкретные препараты с доказанным действием
Неосложненная ИБС	ИАПФ	Рамиприл, периндоприл
	АРА (при непереносимости ИАПФ)	Телмисартан
	Активаторы калиевых каналов	Никорандил*
ИБС, перенесенный инфаркт миокарда	Бета-блокаторы	Пропранолол, метопролол (любые лекарственные формы), карведилол
	ИАПФ	Рамиприл, лизиноприл, каптоприл, трандолаприл, зофеноприл
	АРА (при непереносимости ИАПФ)	Вальсартан, лозартан
ИБС, хроническая сердечная недостаточность	ИАПФ	Каптоприл, эналаприл, лизиноприл
	Бета-блокаторы	Метопролола сулкат, карведилол, бисопролол, небиволол**
	АРА (при непереносимости ИАПФ)	Кандесартан, вальсартан, лозартан
	Антагонисты альдостерона	Спиринолактон
	омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты	Омакор
Атеросклеротические заболевания сосудов головного мозга	ИАПФ	Рамиприл
	АРА (при непереносимости ИАПФ)	Телмисартан
Перенесенный мозговой инсульт или транзиторная ишемическая атака	ИАПФ+диуретик	Периндоприл+индапамид
	АРА	Эпросартан
Сахарный диабет	Бета-блокаторы	Атенолол
	ИАПФ+диуретик	Периндоприл+индапамид
	Дигидропиридиновые антагонисты кальция	Фелодипин

* в России в настоящее время не зарегистрирован

** Применение небиволола при сердечной недостаточности с позиций доказательной медицины должно быть ограничено больными пожилого возраста

Литература

1. Veterans Administration Co-operative Study Group. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. JAMA 1967;202:1028-34.
2. Yusuf S., Peto R., Lewis J. et al. Beta-blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. Prog Cardiovasc Dis 1985;27:335-71.
3. Echt D.S., Liebeson P.R., Mitchell L.B. et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo: The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. N Engl J Med 1991;324(12):781-8.
4. 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(3):145-53.
5. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003;362(9386):782-8.
6. The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. N Engl J Med 2004;351(20):2058-68.
7. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008;358(15):1547-59.
8. Wright J.T. Jr, Dunn J.K., Cutler J.A. et al. for the ALLHAT Collaborative Research Group. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. JAMA 2005;293(13):1595-608.
9. Dahl f B., Sever P.S., Poulter N.R. et al for the ASCOT Investigators. 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.
10. Wald N., Law M. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. BMJ 2003;326:1419-25.
11. Gaede P., Vedel P., Larsen N. et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003;348(5):383-93.
12. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Eur Heart J 2007;28(19):2375-414.
13. Марцевич С.Ю. Проблема лечения статинами в России: помогут ли дженерики? Рационал Фармакотер Кардиол 2006;(2):57-60.
14. Якусевич В.В. Качественное лекарственное средство: каким оно должно быть. Рационал Фармакотер Кардиол 2006;(4):41-6.