

Стратифікація ризику у первинній профілактиці серцево-судинних захворювань: системи оцінки, додаткові маркери і техніки візуалізації

Підготовлено Робочою групою з питань серцево-судинної фармакології та медикаментозної терапії Європейського товариства кардіологів, 2012 р.

Нові біомаркери і біовізуалізації

Англо-скандинавське дослідження серцевих ускладнень (ASCOT), зокрема його гілка «Зниження рівня ліпідів» (ASCOT-LLA), продемонструвало, що лікування пацієнтів з показниками субклінічного серцево-судинного захворювання може зменшити кількість серцево-судинних подій. Нові маркери можуть сприяти перекваліфікації рівня ризику у деяких осіб, особливо у тих, що відносяться до групи середнього ризику за класичною системою оцінки ризику. Такі випадки можуть бути перекваліфіковані як такі, що відповідають низькому ризику, коли необхідність втручання зводиться до мінімуму, або ж навпаки – підвищені до високого ризику, який вимагає застосування більш інтенсивних терапевтичних стратегій. Лише одиниці з цих маркерів пройшли належне тестування щодо їхнього додаткового значення шляхом оцінювання ризику на підставі коефіцієнту вірогідності, кінцевої перекласифікації та інтегрованої диференціації. Потенційні індикатори субклінічного захворювання, на основі яких ґрунтується цільова профілактична терапія, включають біомаркери запалення, додаткові ліпідні показники, техніки візуалізації та показники кінцевого ураження органів. Утім, дотепер накопичено надто мало даних рандомізованих досліджень, які б безпосередньо вивчали конкретні заходи для модифікування ризику, пов'язаного з цими показниками.

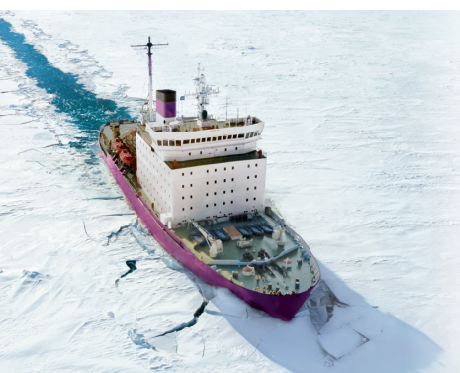
Нові ліпідні маркери

Незважаючи на обмежене значення рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) для прогнозування майбутніх серцево-судинних подій, найбільш важливим втручанням у протидію атеросклерозу у первинній і вторинній профілактиці є призначення статинів, які залежно від дози можуть суттєво знизити рівень ХС ЛПНЩ. Численні дослідження показали, що застосування статинів дозволяє знизити відносний ризик основних серцево-судинних подій на 25–44%.

Проте очевидно, що у багатьох пацієнтів залишається високий ризик, у тому числі у деяких із тих, хто досягнув цільового рівня ХС ЛПНЩ. Одним із потенційно корисних засобів для поліпшення оцінки серцево-судинних ризиків було запропоновано вважати вимірювання рівнів аполіпопротеїну В (апоВ), оскільки апоВ є ключовим компонентом усіх атерогенних частинок ліпопротеїдів. Результати низки досліджень, зокрема INTERHEART, Apolipoprotein Mortality Risk (AMORIS), Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS), вказують на те, що для оцінки коронарного ризику апоВ має вищу прогностичну цінність, ніж ХС ЛПНЩ. Проте інші дослідження не показали такого значення апоВ, і цей аналіз на сьогодні не є широкодоступним. Крім того, бракує даних клінічних досліджень, в яких апоВ порівнювався б із ХС ЛПНЩ за кінцевими точками. Зрозуміло, що запровадження апоВ як одного з основних маркерів ризику потягло б за собою перегляд усіх офіційних настанов щодо стратифікації серцево-судинного ризику і терапевтичних цілей.

Деякі дослідження і мета-аналізи дають підстави вважати, що ХС не-ЛПВЩ може забезпечити навіть кращу оцінку ризику, ніж ХС ЛПНЩ, особливо у пацієнтів із підвищеним рівнем тригліцеридів, цукровим діабетом та/або метаболічним синдромом, а також у пацієнтів з хронічним захворюванням нирок. Отже, в цих популяціях корисним маркером ризику може бути ХС не-ЛПВЩ.

Також є дані, що вищий серцево-судинний ризик асоціюється з підвищеним рівнем ліпопротеїну (а) [ЛП(а)], причому без порогової або залежності від ХС ЛПНЩ. Існують також переконливі докази того, що генетично визначені рівні ЛП(а) пов'язані з підвищеним ризиком ішемічної хвороби серця (ІХС). Тому Консенсусна група Європейського товариства дослідження атеросклерозу рекомендує скринінг на ЛП(а) у пацієнтів з високим та середнім ризиком, а також використання нікотинової кислоти для досягнення цільового рівня <50 мг/дл. Щоправда, немає даних клінічних досліджень за кінцевими серцево-судинними наслідками, які б свідчили на користь такого підходу.



Роксера

розувастатин
таблетки по 5 мг, 10 мг, 20 мг та 40 мг



Не йди туди, де дорога вже є.
Пройди там, де її ще нема, і залиш свій слід.
(Р. В. Емерсон)

Нестримна Сила

KRKA

Маркери запалення

Атеросклероз має характерні риси хронічного запального процесу – від утворення бляшки до її розриву. Ця хвороба також характеризується низьким ступенем системної запальної відповіді, що може бути виміряна високочутливими тестами на широкий масив різних молекул. У більшості випадків зв'язок між підвищеними рівнями цих біомаркерів запалення і певними серцево-судинними наслідками був продемонстрований у низці належних контрольованих масштабних перспективних епідеміологічних досліджень. Отже, цілком можливо, що ці маркери можуть бути застосовані не лише для кращої стратифікації ризику, але також можуть бути маркерами діагностики гострого або хронічного синдромів, раннього виявлення субклінічного захворювання, моніторингу прогресування захворювання, вибору терапії та оцінки потенційної відповіді на терапію. Проте донині клінічне застосування всіх цих маркерів залишається спірним.

Крім класичних факторів ризику, таких як рівні ХС ЛПНЩ та холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), найбільша база даних зібрана щодо високочутливого С-реактивного білка (вЧСРБ), класичного реактанта гострої фази запалення, і пов'язаної з ліпопротеїдами фосфоліпази А2 (ЛП-ФЛА2). ЛП-ФЛА2 є членом сім'ї фосфоліпази А2, що відіграє важливу роль у питаннях, пов'язаних з окислювальним стресом у стінках кровоносних судин. Підвищення рівнів вЧСРБ і ЛП-ФЛА2 через рівні ферменту або активність асоціюється з різними несприятливими серцево-судинними наслідками, у тому числі з нефатальною і фатальною ІХС та інсультом. Останнє відкриття є інтригуючим, оскільки найбільш вагомий лабораторний показник, який використовується для оцінки серцево-судинного ризику, – ХС ЛПНЩ – статистично значуще не пов'язаний з випадками інсульту. вЧСРБ є першим біомаркером запалення, який задовольняє більшість, якщо не всі, критеріїв додаткового біомаркера, визначених Американською асоціацією серця. Це означає, що концентрації вЧСРБ відрізняються у суб'єктів з несприятливими наслідками і без таких (аспект 1); вЧСРБ прогнозує розвиток майбутніх наслідків у багаточетрових проспективних когортах і когортних дослідженнях типу випадок–контроль (аспект 2); вЧСРБ додає прогностично цінну інформацію до визнаних стандартних маркерів ризику, таких як рівні ліпідів та фремінгемська шкала оцінки ризику в деяких, але не в усіх дослідженнях (аспект 3); і, як продемонстровано в дослідженні JUPITER («Обґрунтування щодо застосування статинів з метою профілактики: інтервенційне дослідження для оцінки розувастатину»), вЧСРБ має потенціал, щоб змінити прогнозований ризик у тій мірі, що є достатньою для заміни рекомендованої терапії (аспект 4). Використання СРБ як маркера ризику для

визначення терапії статинами насправді поліпшувало клінічні наслідки в дослідженні JUPITER (аспект 5). Крім того, невелика кількість пацієнтів (25 осіб), які потребували лікування до досягнення прогнозованої первинної комбінованої кінцевої точки протягом 5 років у дослідженні JUPITER, виправдовувала додаткові витрати на обстеження та лікування (аспект 6). Нарешті, зниження частоти первинної кінцевої точки в дослідженні JUPITER було більшим, ніж за прогнозом, за умови використання самого лиш маркера ХС ЛПНЩ, і пацієнти, які досягли найнижчих рівнів вЧСРБ, також мали найбільшу користь щодо зниження ризику. Хоча в медичній спільноті досить гостро дебатовалися питання щодо можливостей клінічного застосування результатів JUPITER та неупередженості дослідників, автори Ridker і Glynn опублікували переконливе спростування цих закидів. Тим не менш, відсутність у цьому дослідженні групи з низьким рівнем вЧСРБ, а також той факт, що розглядалися випадки з відносно високим ризиком, означає, що для з'ясування ролі СРБ як маркера ризику може бути необхідним проведення подальших досліджень.

Спираючись насамперед на дані JUPITER, Управління з питань якості продуктів харчування та ліків США (FDA) нещодавно схвалило застосування розувастатину для профілактики інфаркту міокарда та інсульту у пацієнтів з нормальними рівнями холестерину, але високими рівнями вЧСРБ. Питання тепер полягає в тому, в якій популяції може бути показаним призначення тесту на вЧСРБ, хоча в нещодавно опублікованих спільних настановах Фондації Американської колегії кардіологів і Американської асоціації серця призначення аналізу на вЧСРБ віднесено до показань класу IIa (за критеріями дослідження JUPITER) і класу IIb (середній ризик). З метою визначити правомірність лікування розувастатином FDA вимагає наявності щонайменше одного додаткового фактора ризику, окрім критеріїв включення до дослідження JUPITER, якими були вік та підвищений рівень вЧСРБ. В Європі дотримуються дещо іншої думки. Даючи настанови щодо медикаментозної профілактики серцево-судинних захворювань, Європейське агентство з питань застосування медичних препаратів (EMA) обрало інший підхід і нещодавно розширило показання до застосування розувастатину, включивши до них первинну профілактику на підставі оцінки за шкалою ризику, а не тесту на вЧСРБ.

ЛП-ФЛА2 є ферментом, який знаходиться в стінці кровоносних судин і генерує зі свого субстрату, окисленого ЛПНЩ, прозапальні і проатерогенні продукти, зокрема, окислені вільні жирні кислоти і лізофосфатиділхолін. Низка імуногістохімічних досліджень на коронарних і цереброваскулярних судинах переконливо свідчить, що посилення відкладень ЛП-ФЛА2 – особливо в ядрі бляшки – пов'язано з більш розвинутими формами атеросклеротичного захворювання. Тим не менше, тільки адекватно спланова-



Роксера

розувастатин
таблетки по 5 мг, 10 мг, 20 мг та 40 мг



Не йди туди, де дорога вже є.
Пройди там, де її ще нема, і залиш свій слід.
(Р. В. Емерсон)

Нестримна Сила

KRKA

ні рандомізовані клінічні дослідження, зокрема STABILITY, можуть визначити потенціал пригнічення ЛП-ФЛА2 на додачу до стандартного лікування у групі високого ризику.

Секреторна фосфоліпаза А2 (сФЛА2) є ще одним ферментом, який виявляється в нормальних артеріях та артеріях, уражених атеросклеротичним процесом. сФЛА2 відома як активатор запального процесу. В дослідженнях було показано, що вона має додаткову прогностичну цінність, яка доповнює традиційні фактори ризику розвитку ІХС. Значно менше даних стосуються порівняння сФЛА2 з ЛП-ФЛА2 і вчСРБ, однак на II етапі дослідження PLASMA («Рівні фосфоліпази і серологічні маркери атеросклерозу») було продемонстровано, що використання інгібітора сФЛА2 (препарату вареспладіб) зумовило статистично значуще зменшення концентрації часток ХС ЛПНЩ, ХС не-ЛПВЩ і холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) порівняно з плацебо у пацієнтів з ІХС, що лікувалися статинами. Наразі триває III етап дослідження VISTA-16 («Пригнічення судинного запалення для лікування гострого коронарного синдрому»), який має оцінити ефективність вареспладібу порівняно з плацебо (як доповнення до стандартної терапії) з точки зору частоти серцево-судинних подій у пацієнтів з гострим коронарним синдромом.

Роль «омів»

Гени переносять постійну інформацію, яка може бути важливою для розуміння того, який перебіг має хвороба. Наприклад, відповідальність за сімейну гіперхолестеринемію (ГХ) та сімейні дефектні апов-100 несуть різні генетичні аномалії, хоча ці два стани є фенотипово подібними. Крім того, безперервний вплив наслідків певної генетичної аномалії може також впливати на патологічні процеси (наприклад, вплив підвищеного рівня ХС ЛПНЩ у пацієнтів з ГХ). Асоціація певних генів з конкретними захворюваннями на даний час є добре обґрунтованою науково і підтвердженою клінічною практикою, але складні генні моделі хвороб є предметом майбутніх досліджень. Так звані «оми» (геноми, транскриптоми, протеоми) можуть бути більш інформативними на популяційному рівні, ніж на рівні індивідуальному. Наприклад, спільні генетичні варіанти можуть мати невеликий вплив на окрему людину, але на популяційному рівні їх вплив може бути значним.

Спадковість серцево-судинних захворювань (ССЗ) і факторів ризику ССЗ є результатом дії екологічного та генетичного факторів, а також їхньої взаємодії. Є докази спадковості багатьох фенотипів, що мають відношення до ССЗ, зокрема дисліпідемії, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, ожиріння та метаболічного синдрому. Таким чином, родичів першого ступеня споріднення з хворими слід обстежувати на наявність відповідних фенотипів.

Низка генетичних поліморфізмів (послідовні варіанти, що трапляються з частотою >1%), вочевидь, пов'язані зі статистично значущим впливом на ризик. Через полігенність і поліфакторність детермінантів найбільш поширених ССЗ ефект єдиного поліморфізму є досить помірним. Тому тести ДНК наразі не вважаються такими, що додавали б корисну інформацію до даних традиційної діагностики, якісного визначення ризику та результатів лікування пацієнта. Тим не менш, декілька досліджень виявили генетичні варіанти, які асоціюються з підвищеним ризиком індивідуальних факторів ризику, ІХС або інсульту. Як результат – тепер є доступним комерційне тестування для прогнозування генетичного ризику людини, в тому числі тестування на замовлення споживача, хоча клінічні переваги такого тестування ще не продемонстровано. У деяких рідкісних випадках процес генетичного консультування може бути оптимізований і розширений поточним скринінгом, що дозволить ідентифікувати суб'єкти ризику та проводити своєчасне лікування родичів. Хорошим прикладом для застосування такого підходу є ГХ. Проте наразі науково не доведено, яке саме значення має генотипування, порівняно з фенотипуванням, для кращого управління ризиками та профілактики серед родичів.

Транскриптомія означає аналіз складних генних продуктів з метою визначення маркерів, які можуть надати інформацію про біологічні процеси, що лежать в основі захворювання. Цей тип дослідження може виявляти складні сполучення генів і білків, які взаємодіють між собою, сприяючи нормальним фізіологічним процесам. У такий спосіб також можуть бути виявлені і класичні маркери ризику ССЗ, зокрема представлення рецепторів ХС ЛПНЩ. На сьогоднішній день геноми/транскриптоми можуть бути інформативними для кращого розуміння механізму захворювань у наукових дослідженнях, але вони не підходять для стратифікації ризику. Генетичний варіант, який не є дуже поширеним у популяції в цілому, може, тим не менш, мати величезний вплив у конкретних сім'ях і може впливати на прийняття рішень щодо лікування таких груп. В даний час ця сфера викликає значний комерційний інтерес. У майбутньому геноми/протеоми можуть використовуватися для визначення пацієнтів, для яких будуть ефективні конкретні препарати, і/або для того, щоб пояснити відмінності в реакції пацієнтів на конкретні препарати (наприклад, фібрати).

Підготовлено за матеріалами: Zannada F., De Backer G., Graham I. et al. // *Fundamental and Clinical Pharmacology*. – 2012. – Vol. 26. – P. 163-174



Роксера

розувастатин
таблетки по 5 мг, 10 мг, 20 мг та 40 мг



Не йди туди, де дорога вже є.
Пройди там, де її ще нема, і залиш свій слід.
(Р. В. Емерсон)

Нестримна Сила

KRKA