

Профилактика инфарктов и инсультов как звенья одной цепи

Илью Ильича привели в чувство, пустили кровь и потом объявили, что это был апоплексический удар и что ему надо повести другой образ жизни. Водка, пиво и вино, кофе, с немногими и редкими исключениями, потом все жирное, мясное, пряное было ему запрещено, а вместо этого предписано ежедневное движение и умеренный сон только ночью.

Обломов. И.А. Гончаров

Акад. Ивашкин В.Т., проф. Драпкина О.М., Ашихмин Я.И.

ВВЕДЕНИЕ. Критическая необходимость скорого внедрения агрессивной *превентивной* концепции в широкой кардиологической и неврологической практике в нашей стране проистекает из ужасающих показателей заболеваемости и смертности от инфаркта миокарда и инсульта. И общность патогенеза этих, по сути своей, сердечно-сосудистых катастроф определяет высокую перекрестную эффективность стратегий их профилактики. В то же время практикующий врач, порой соответственно своей специальности, невольно сдвигает акцент либо на профилактику инсульта, либо – инфаркта. Во многом это обуславливается не столько конкретной предрасположенностью больного, сколько недостаточной согласованностью рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых катастроф в целом. Данная статья ставит своей целью изложить в практико-ориентированном аспекте возможности и тактику современной совместной профилактики инфаркта миокарда и инсульта.

ФОКУС: ФАКТОРЫ РИСКА. Планирование любого профилактического пособия основывается на воздействии на факторы риска. Как вы можете видеть из таблицы 1, факторы риска развития инфаркта миокарда и инсульта во многом сходны.

Категория	Факторы риска сердечно-сосудистых катастроф		
Предрасполагающие	Возраст, мужской пол*, семейный анамнез и гены		
Модифицирующее риск поведение	Курение, атерогенная диета, физическая активность, масса тела, прием алкоголя, психологические проблемы, употребление наркотиков		
«Метаболические» факторы риска	Дислипидемии, гипертензия, ожирение, метаболический синдром, диабет и другие эндокринопатии, а также коагулопатии, гипергомоцистеинемия...		
Маркеры заболевания	<u>Общие для ИМ и инсульта</u> Данные катетеризации, ССЗ в анамнезе (ИБС, ИМ, заболевания периферических	<u>Преимущественно ИМ</u> Кальциевый индекс, результаты стресс-тестов, гипертрофия левого желудочка, неатеросклеротические поражения	<u>Преимущественно инсульта</u> Атеросклеротический стеноз сонных артерий, фибрилляция предсердий , инсульт или ТИА в анамнезе, опухоли мозга,

	сосудов), дисплазия соединительной ткани, сахарный диабет, кардиомиопатии, воспалительный процесс	коронарных артерий и миокарда (артерииты, спазм коронарных артерий, амилоидоз, др.)	протез сердечного клапана, ревматическое поражение клапанов сердца, инфекции (менингит, эндокардит), серповидно-клеточная анемия <i>Факторы риска геморрагического инсульта включают аневризмы, врождённые АВМ, а также травмы мозга</i>
--	--	---	--

*Таблица 1. Четыре основные категории факторов риска сердечно-сосудистых катастроф, включая инфаркта миокарда и инсульт. Такое разделение удобно в практическом отношении, но в известной степени условно. ССЗ = сердечно-сосудистые заболевания, ИБС = ишемическая болезнь сердца, ИМ = инфаркт миокарда, ТИА = транзиторная ишемическая атака. АВМ = артерио-венозные мальформации; * – не смотря на то, что заболеваемость инсультом у мужчин выше, у женщин он, как правило, протекает тяжелее, и примерно половина случаев смерти от инсульта приходится на долю женщин.*

Таким образом, в общем случае первичную профилактику ИМ и инсульта возможно проводить в едином ключе: предрасполагающие, «метаболические» факторы риска и модифицирующее риск поведение – сходные. На основных различиях, касающихся категории «маркеров заболевания», базируется рациональное акцентирование врачебной тактики на преимущественной профилактике ИМ, инсультов. К сожалению, в настоящее время вклад лишь нескольких маркеров заболевания в общий риск развития инфаркта и инсульта чётко определен (пример тому – фибрилляция предсердий), что даёт основания для их однозначного трактования при принятии решения об объёме превентивного пособия.

Влияние на модифицируемые факторы конкретного пациента с учетом имеющихся предрасполагающих факторов риска и является залогом эффективной профилактики (рис. 1).

Рисунок 1. Графическое представление разделения факторов риска на предрасполагающие и снижающие риск. АКШ = аортокоронарное шунтирование, УЗИ-ДГ = ультразвуковое исследование с доплерографией.

Ниже мы рассмотрим возможности снижения риска развития ИМ и инсульта, основанные на данных доказательной медицины.

ПИТАНИЕ. Во множестве клинических исследований и наблюдений подтверждена эффективность низкокалорийного рациона питания, богатого овощами, фруктами, рыбой, злаками и орехами, чесноком в профилактике сердечно-сосудистых катастроф. Среди лиц, употребляющих рыбу хотя бы раз в неделю, риск смерти от инфаркта или инсульта в среднем на 52 % (!) ниже, чем у тех, кто ест рыбу реже. Три и более порции овощей и фруктов в день снижают сердечно-сосудистый риск на 27 %, причём при увеличении их потребления риск продолжает убывать. Напротив, включение в рацион продуктов, содержащих липиды, в первую очередь животные жиры и транс-жирные кислоты, следует жёстко ограничить. Количество ежедневно получаемой соли во всех формах не должно превышать 6 гр., а в случае артериальной гипертензии (АГ) – 5 гр. Питание является важным фактором контроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом и нарушением толерантности к углеводам – состояниях, ассоциированных с ростом риска развития ИМ и инсульта. Данный аспект подробно освещён в отечественной литературе, и в данной работе отдельно рассматриваться не будет (однако, см. рис.5).

Пропаганда здорового питания в современной России уделяется минимальное внимание. Полагаем, что сегодня, на фоне роста благосостояния граждан, широкие образовательные программы в этой области востребованы как никогда.

МАССА ТЕЛА И ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ. Поддержание индекса массы тела ниже 25 – 27 кг/м² в сочетании с адекватной физической нагрузкой способно не только благоприятно влиять на другие факторы риска, но и само по себе снижает риск ИМ на ≈ 50 %. Современные программы по реабилитации больных, перенесших инфаркт и инсульт, также подразумевают раннюю активизацию больных и постепенное наращивание уровня ежедневной физической нагрузки. Грамотная программа реабилитации позволяет снизить общую смертность и смертность от ССЗ на 25 %. Отметим, что, рассчитывая повседневную нагрузку в случае перенесенного ИМ, удобно ориентироваться на ЧСС, безопасный уровень которой не должен превышать 60 % от максимальной.

КУРЕНИЕ. Курение приводит к снижению эластичности сосудистой стенки, увеличивает её ригидность, вызывает повреждение эндотелия, что является одним из основных звеньев развития ИМ, и инсульта. Кроме того, возрастает уровень фибриногена, агрегации тромбоцитов, гематокрит, в то время как концентрация ЛВП в плазме снижается. Столь драматичные изменения ведут к двух-трёхкратному росту вероятности развития ИМ и двукратному – инсульта. Прекращение курения приводит к 60 %-ному снижению риска сердечно-сосудистых катастроф, эффект развивается в течение первых трёх лет, а частично, на 20 – 30 %, – уже спустя 3 – 6 месяцев после отказа от вредной привычки. Врачебная тактика в отношении курения должна включать следующее:

- *Активное выявление курящих лиц.*
- *Определение степени зависимости, интенсивности курения и готовности перестать курить.*
- *Строгую рекомендацию прекратить курить с объяснением важности отказа.*

- **Содействие прекращению курения с помощью поведенческой психотерапии и фармакотерапии, включая никотин-замещающие препараты.**
- **Определение графика последующих визитов для контроля ситуации.**

Действенность наиболее активных стратегии с применением психотерапии, никотин-замещающих пластырей и таблеток доходит до 40 %.

АЛКОГОЛЬ. Алкоголь обладает двойным, кардиопротективно-кардиопатогенным действием на сердечно-сосудистую систему. Положительные его эффекты проявляются **лишь при употреблении малых доз** (1 дринок в сутки). Такой уровень потребления алкоголя ассоциируется со снижением риска развития АГ, ИБС, на 37 %, ИМ (на 30 – 50 %). И лишь немногие работы подтвердили эффективность алкоголя (<2 дринков в сутки) в отношении профилактики ишемического инсульта.

Физические упражнения увеличивают уровень липопротеинов высокой плотности (ЛВП), уменьшают уровень липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и триглицеридов (ТГ), повышают чувствительность к инсулину, снижают артериальное давление (АД), а также улучшают эндотелиальную функцию.

Полный отказ от курения в течение годовичного периода наблюдения

15 мл в пересчёте на чистый этанол, что соответствует 120 – 150 мл вина, 360 мл пива, 40 мл водки.

Уже при приеме > 3 дринков в сутки резко возрастает риск развития инсультов, особенно геморрагических и субарахноидальных кровоизлияний, ИБС, гипертензии, аритмий, внезапной смерти, алкогольной кардиомиопатии, а также рака груди у женщин. В нашем исследовании различий в клиническом течении алкогольной и идиопатической дилатационной кардиомиопатий, первая достоверно чаще (в 43 % случаев) сочеталась с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий (Ivashkin и соавт., 2005). Как показало другое отечественное исследование MONICA, общая летальность в группе часто пьющих лиц выше на 61 %, а летальность от сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь ИМ и инсультов, – на 105 %. Таким образом, в России, в связи с отсутствием культуры питания, широко рекомендовать этот способ предотвращения сердечно-сосудистых катастроф не представляется возможным, ибо интервал *безопасного* потребления крайне узок – всего лишь 1 дринок в сутки!

УПОТРЕБЛЕНИЕ НАРКОТИКОВ. Внутривенное введение наркотических веществ увеличивает риск развития инсульта, с одной стороны, благодаря прямому действию на нервную ткань, с другой – ввиду стимуляции тромбообразования. Такой наркотик как кокаин увеличивает не только риск развития инсульта, но и ИМ – он возрастает в 24 раза в первые 60 минут после его приёма. На сегодняшний день сочетанное употребление алкоголя и кокаина, к несчастью, нередко встречается. Образующийся при этом кокаэтилен оказывается ещё более токсичным для мозга и миокарда веществом. Это подчёркивает важность скорейшей реализации программ по борьбе с наркоманией в нашей стране.

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ. Важная роль таких факторов как депрессия, потеря социальной поддержки, стрессы, тип личности А в развитии ИМ и инсультов общепризнанна. И необходимость коррекции этих состояний – очевидная для психологов и психиатров – начинает осознаваться интернистами. Определённая доказательная база подведена под применение образовательных и антистрессовых программ во вторичной профилактике. Метаанализ 37 малых КИ (Dusseldorp и соавт., 1999) показал, что такого рода вмешательства позволяют снизить сердечно-сосудистую смертность на 34 %, а

частоту повторного ИМ – на 29 %. Исследование SADHART_ продемонстрировало эффективность и безопасность сертралина (ингибитор обратного захвата серотонина) в комплексной терапии больных, перенесших ИМ. У лиц, принимавших сертралин, в сравнении с группой плацебо, достоверно улучшилось качество жизни и снизилась частота сердечных приступов, более за грудиной, сердечной недостаточности (СН), смертности от сердечно-сосудистых причин. В исследовании ENRICHD_(n = 2481), изучавшем эффективность когнитивной и поведенческой психотерапии и применения психофармакологических препаратов у пациентов с депрессиями, психосоциальными проблемами, перенесших ИМ, было также показано снижение риска нефатального ИМ и смерти от сердечно-сосудистых катастроф в экспериментальной группе. Тем не менее, риск общей смертности не снижался. Вопрос о возможностях первичной профилактики ИМ и инсультов с помощью антидепрессантов и анксиолитиков до сих пор остаётся открытым.

Абсолютная неграмотность многих пациентов в отношении своей болезни является важным фактором её прогрессирования. Результаты работы созданной на базе нашей Клиники «Школы для больных ИБС» свидетельствуют об уменьшении числа гипертензивных кризов (с 40 % до 1 %), приступов стенокардии (на 52 %), значимом увеличении комплаентности и качества жизни обучающихся в ней лиц (Драпкина, 2004). Считаем открытие подобного рода Школ, в том числе и для больных, перенесших инсульт, одной из приоритетных задач российского здравоохранения.

КОНТОЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ. Обсервационные исследования демонстрируют тесную линейную корреляцию между риском ИМ и инсульта и повышением уровня артериального давления у пациентов с наличием или отсутствием сердечно-сосудистых катастроф в анамнезе. Метаанализ 9 крупных КИ (n = 420 000) показал, что повышение диастолического давления на 7 мм рт.ст. ассоциируется с ростом риска ИМ на 27 %, инсульта – на 42 %, а также СН и болезней почек (Whelton и соавт., 2002). Соответственно при снижении диастолического АД на 5 – 6 мм рт.ст. можно ожидать уменьшения риска инсульта на 42 %, ИБС – на 15 % (Collins и соавт., 1990). Целевые цифры АД у пациентов низкого риска – 140 и 90 мм рт.ст. У больных в группах высокого риска (сахарный диабет, ССЗ в анамнезе, в ряде случаев – с хроническими заболеваниями почек) следует добиваться уровня АД ниже 130 и 80 (European guidelines of cardiovascular disease prevention in clinical practice, 2003; Chobanian и соавт., 2003). Многие исследователи предлагают снижать давление у лиц с сахарным диабетом до цифр 120 и 80 мм рт.ст. и ниже, основываясь на концепции линейной зависимости между АД и риском сердечно-сосудистых катастроф. Систолическое АД 120 – 139 или диастолическое АД 80 – 89 предлагается трактовать в качестве *прегипертензии*. И уже на этом этапе авторы призывают рекомендовать изменить уклад жизни – непременно бросить курить, изменить стереотипы питания, увеличить физическую активность, уменьшить массу тела в случае её избыточности, тд (Braunwald's Heart Disease, 2005).

В то же время отечественные неврологи зачастую предостерегают от столь агрессивного лечения АГ, **в особенности в рамках вторичной профилактики инсульта.** В чем же разница между пациентами с ИБС и инсультом? Данные метаанализа 7 крупных КИ, проведённого Rashid и соавт. (2003), свидетельствуют о том, что пациенты, перенесшие инсульт, во-первых, в среднем на 10 лет старше и чаще женского пола. Во-вторых, эти заболевания формируются на неодинаковом патологическом фоне: ИМ развивается обычно как изолированный тромбоз коронарных артерий, а инсульту сопутствует целый патологический «букет» – геморрагии, массивные тромбоэмболии, кардиоэмболизм, болезни микроциркуляторного русла. В-третьих, варьирует вклад факторов риска и ответ на лечение: гиперхолестеринемия более предрасполагает к ИБС и ИМ, в то время как АГ – к инсульту. И, наконец, наличие атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий может нивелировать позитивное влияние снижения АД в случае значимого падения перфузии мозга, что порой может приводить и к развитию инсульта

гемодинамического типа. Стремясь к достижению *целевых цифр АД* у больных с инсультом и высокой предрасположенностью к нему, важно принимать во внимание указанные моменты и не переусердствовать в деле снижения АД. Особняком здесь стоит проблема рационального выбора режима лечения.

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В АСПЕКТЕ ПРОФИЛАКТИКИ ИНСУЛЬТА И ИНФАРКТА МИОКАРДА.

В случае асимптомных пациентов после оценки риска фатальной сердечно-сосудистой катастрофы по системе SCORE (рис. 2) можно предложить следующий алгоритм действий (рис. 3).

4 - Sertralin Antidepressant Heart Attack Randomized Study

5 - Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients

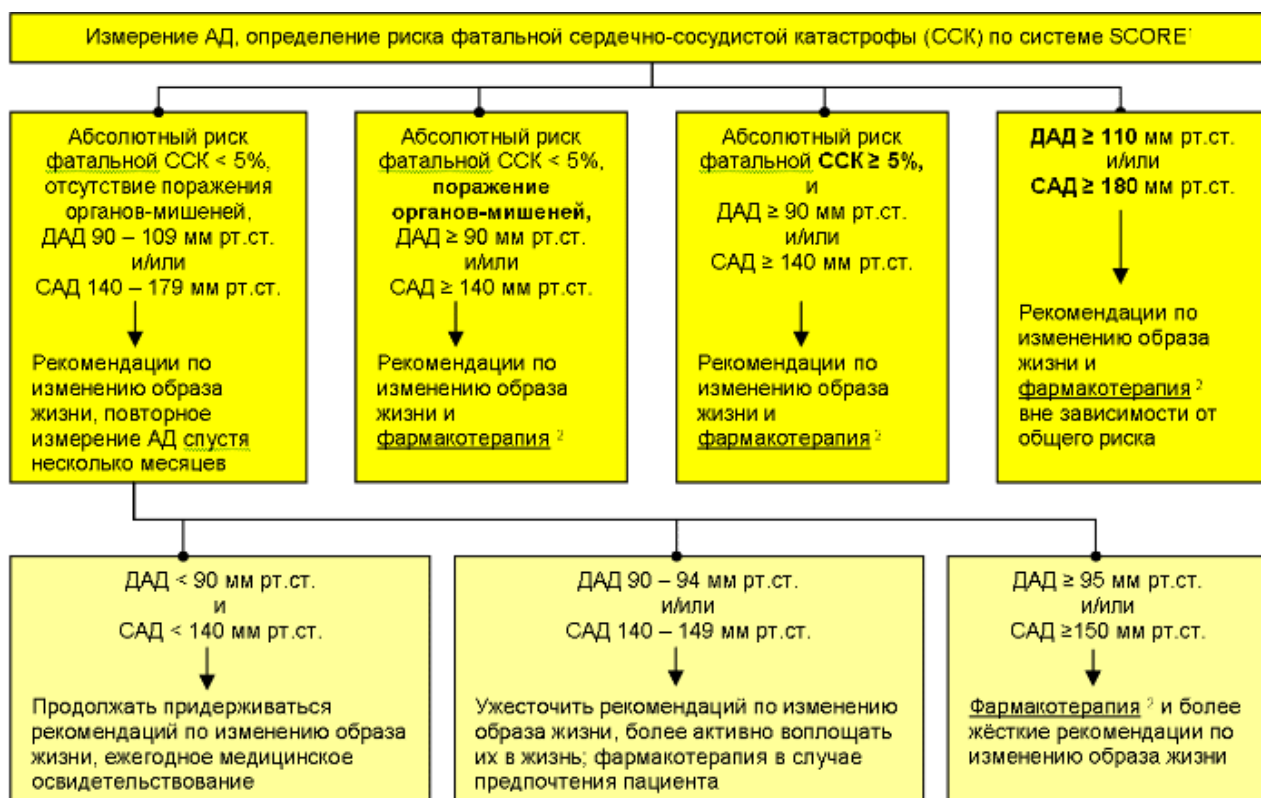


Рисунок 3. Рекомендации по ведению асимптомных пациентов с артериальной гипертензией. 1 – См. рис. 2, высокий риск трактуется как риск фатальной ССК $\geq 5\%$ в течение ближайших 10 лет или планируемый риск ССК к 60 годам, превышающий 5 %; 2 – Рассмотреть возможность вторичной АГ. Примечание. Подчеркнём, что пациенты с нормальным, повышенным нормальным АД (130 – 139 мм рт.ст. и 85 – 89 мм рт.ст.) или даже пониженным АД могут нуждаться в приёме антигипертензивных препаратов в случае наличия ИБС, СН, диабета или инсульта в анамнезе (по European guidelines of cardiovascular disease prevention in clinical practice, 2003).

После принятия решения о начале терапии встает нетривиальный вопрос о том, препарат какой группы (β -блокатор, ингибитор АПФ, блокатор кальциевых каналов, диуретик или блокатор рецепторов ангиотензина II) следует выбрать в каждом конкретном случае. В настоящее время консенсус относительно того, какой из этих классов препаратов более эффективен, отсутствует. В качестве средств *первичной профилактики* препараты этих групп обладают примерно одинаковым превентивным потенциалом, и на первый план выходит задача достижения целевых цифр АД. Заметим, что на практике для этого, как правило, требуется более чем один препарат.

Тиазидные и тиазидоподобные (индапамид) диуретики и ингибиторы АПФ обычно рассматриваются в качестве терапии первой линии. Выбор между ними подчас затруднён ввиду различных результатов КИ сравнительной эффективности препаратов этих классов. В исследовании PROGRESS было показано преимущество комбинированной терапии иАПФ и диуретиками (индапамидом) над монотерапией периндоприлом во вторичной профилактике инсульта. Это согласуется с данными метаанализов (Rashid и соавт., 2003; Verdecchia и соавт., 2005), выявивших высокую эффективность иАПФ лишь во вторичной профилактике ИМ и ИБС (снижение риска на 22 – 26 %), а комбинации иАПФ и диуретиков – также и во вторичной профилактике инсульта. По данным этих же метаанализов, β -блокаторы не влияют на исход заболевания у лиц, перенесших инсульт или ТИА. В то же время высокая эффективность β -блокаторов во вторичной профилактике ИМ была уверенно показана. Так метаанализ Freemantle (1999) выявил, что длительный приём β -блокаторов после инфаркта миокарда сопровождается 23 %-ным снижением уровня смертности. Причём степень блокирования адренорецепторов, определяемая по снижению ЧСС в сравнении с контрольной группой, прямо коррелировала с улучшением прогноза.

Блокаторы кальциевых каналов (по данным метаанализа Verdecchia и соавт., 2005) эффективны в профилактике ИБС в группах высокого риска наравне с препаратами других групп и превосходят по эффективности иАПФ в профилактике инсульта.

В последнее время появляется всё больше косвенных доказательств того, что блокаторы ангиотензиновых рецепторов оказываются более эффективными препаратами, нежели иАПФ в профилактике инсульта. Так исследование LIFE продемонстрировано 25 %-ное превосходство лозартана над ателололом в отношении снижения риска инсульта. В подгруппе пациентов с изолированной систолической гипертензией и гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) приём лозартана приводил к 40 %-ному снижению риска

инсульта. Кандесартан показал свою эффективность в отношении улучшения прогноза больных инсультом в исследовании ACCESS_.

Показания к назначению антигипертензивных препаратов суммированы в таблице 2. Заметим, что при выборе препарата в клинической практике большое значение имеет наличие у больного и сопутствующих заболеваний и противопоказаний к приёму препаратов определённого класса.

4 - Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study

5 - Снижение риска инсульта на 43 % в группе комбинированной терапии и отсутствие статистически значимого снижения риска инсульта в группе периндоприла

6 - Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension

7 - Acute Candesartan Cilexetil Evaluation in Stroke Survivors

Показания	Рекомендованные препараты				
	Диуретики	β-блокаторы	иАПФ	БАТР	БКК
Сердечная недостаточность	++	+	++	+	+/-1
ИМ в анамнезе	+2/-	++	++	+	
Высокий риск ИБС	+	++	+		+
Диабет	+3	+	++	+	++
Хронические заболевания почек			+/-4	+/-4	+
Инсульт в анамнезе	++		+5	+/-5	+/-
Систолическая АГ	++				++
АГ у пожилых людей	++				++
Поражение периферических сосудов		-			++
Нарушения ритма		++			+
Сопутствующая ХОБЛ		-			++
Вазоспастическая стенокардия					++

Таблица 2. Сводные рекомендации к применению антигипертензивных препаратов. (++) – особенно показаны; (+) – возможные показания; (+/-) – определённые препараты класса могут быть показаны в ряде случаев; (-) – препараты противопоказания. БАТР = блокаторы ангиотензиновых рецепторов; БКК = блокаторы кальциевых каналов; ХОБЛ = хроническая обструктивная болезнь лёгких. 1 – В настоящее время применение амлодипина и фелодипина возможно и при наличии СН III и IV функционального класса; 2 – доказано только для спиронолактона; 3 – Индапамид и, по всей видимости, малые дозы гидрохлортиазида возможно применять в случае сахарного диабета; 4 – противопоказаны в случае двустороннего стеноза почечных артерий или стеноза артерии единственной функционирующей почки; 5 – Эффективность препаратов данных групп во вторичной профилактике инсульта в настоящий момент уточняется (см. текст).

СОВРЕМЕННАЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ПРЕВЕНТИВНАЯ ТЕРАПИЯ.

Антитромботическая терапия на сегодняшний день является важнейшим звеном профилактики ИМ и инсульта. И степень её агрессивности определяется соотношением сердечно-сосудистого риска к угрозе ятрогенных осложнений, в первую очередь кровотечений.

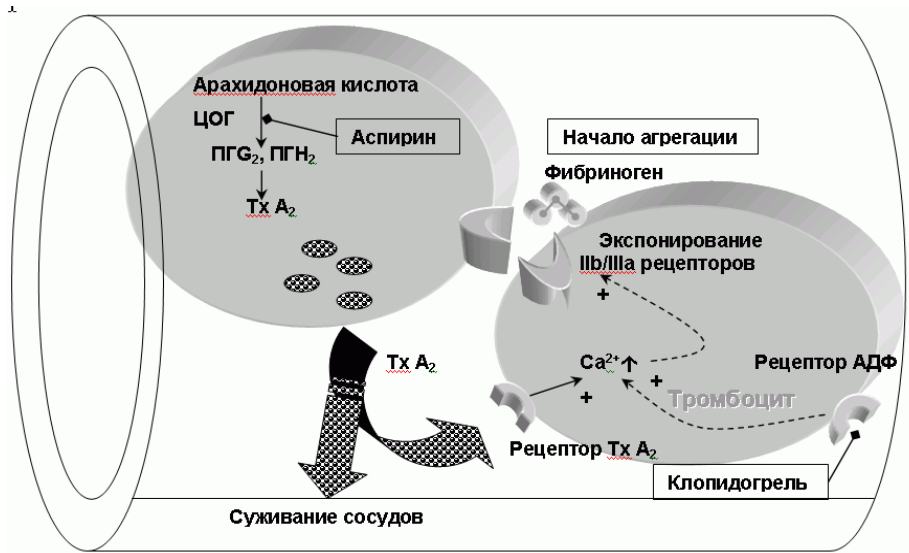


Рисунок 4. Механизм действия дезагрегантов на уровне тромбоцитов в общих чертах. Снижая синтез тромбоксана (Tx A₂), аспирин опосредованно ингибирует экспонирование на поверхности тромбоцитов ключевых для агрегации IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов. Другой дезагрегант – клопидогрель – действует на уровне рецепторов АДФ, при их ингибировании сохраняется высокая активность внутриклеточной аденилатциклазы. Образующийся с её помощью цАМФ противостоит эффектам кальция, таким образом также достигается подавление агрегации тромбоцитов. ЦОГ = циклооксигеназа; ПGG₂, ПГН₂ = простагландины G₂ и H₂.

Приём аспирина в качестве средства вторичной профилактики, по данным метаанализа, обобщившего результаты 287 рандомизированных исследований ($n > 200\ 000$), способен снизить риск развития последующих сердечно-сосудистых катастроф в целом на $\frac{1}{4}$; нефатального ИМ – на $\frac{1}{3}$, нефатального инсульта – на $\frac{1}{4}$, а сердечно-сосудистой смертности – на $\frac{1}{6}$ (McConnell и соавт., 2002). Это делает аспирин, принимаемый в малых дозах (75 – 162 мг/сут), профилактическим препаратом номер один у большинства пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. И мы призываем к более обдуманному и широкому применению аспирина в отечественной клинической практике. Следующие моменты врач обязательно должен учесть при его назначении:

- Важность ежедневного приёма аспирина в малых дозах.
- Адекватность контроля артериального давления (крайне важно!) и
- Уровень тромбоцитов, возраст пациента старше 70 лет, а также возможность наличия коагулопатий (эти факторы потенциально могут увеличивать риск геморрагических осложнений, в том числе инсульта, однако в целом соотношение риск/польза у аспирина благоприятное).
- Состояние ЖКТ. Аспирин противопоказан при язвенно-эрозивных поражениях в фазе обострения и тяжёлой печёночной недостаточности. Наличие кишечнорастворимой формы и комбинации с мизопростолом повышает безопасность приёма препарата, в том числе в случае хронического гастрита.
- Следует избегать постоянного приёма других НПВС, в особенности ибупрофена, что, с одной стороны, может обусловить снижение эффективности аспирина, а с другой – усиление ulcerогенного действия.
- Возможность ослабления активности некоторых иАПФ, в частности эналаприла, при сочетании с аспирином. По всей видимости, такие иАПФ как рамиприл и лизиноприл практически с аспирином не взаимодействуют.
- Риск возникновения аллергических реакций у пациентов с бронхиальной астмой и полипозом носа.

В ряде исследований (CAPRIE, др.) было выявлено незначительное, шести-десяти процентное превосходство тииенопиридинов (в первую очередь, клопидогреля) над аспирином в способности предотвращать роковые тромботические осложнения. Учитывая высокую стоимость данных препаратов, их применение актуально в случае аллергических реакций на аспирин и резистентности к аспирину, выявленной агрегометрически, а в ряде случаев – клинически, при развитии инфаркта или инсульта на фоне длительного приёма аспирина.

Более мощные режимы дезагрегантной терапии (аспирин плюс дипиридамола, и в особенности – аспирин плюс клопидогрель) показывают большую эффективность в купе с несколько повышенной вероятностью развития геморрагий. Возможности сочетанного назначения аспирина и клопидогреля в настоящее время активно изучаются, такая комбинация может использоваться в лечении острого коронарного синдрома, нестабильной стенокардии и ишемического инсульта, после проведения ангиопластики, операции АКШ, а также, по всей видимости, в группах высокого риска инсульта при невозможности применения непрямы антикоагулянтов. Заметим, что для появления клинического эффекта клопидогрель должен приниматься не менее 6 месяцев (в среднем, 9 – 12 месяцев).

Вопрос применения аспирина в качестве средства первичной профилактики представляется более сложным. С одной стороны, имеются данные пяти крупных КИ, проведённых преимущественно на мужской популяции, которые демонстрируют пользу его приёма в низких дозах в плане первичного предотвращения сердечно-сосудистых катастроф в целом, а в первую очередь – нефатального ИМ. С другой – опасения относительно увеличения риска геморрагических инсультов и возможности трансформации нефатальных сердечно-сосудистых катастроф в фатальные (Cleland, 2002). В завершившемся недавно КИ аспирина в первичной профилактике у женщин старше 45 лет (n = 39 876), проведённом Ridker и соавт. (2005), обнаружилось, что аспирин способен предотвращать развитие ишемического инсульта (↓ 24 %), но не ИМ, при статистически незначимом увеличении риска геморрагического инсульта. В подгруппе женщин старше 65 лет аспирин, тем не менее, значимо снижал и риск ИМ, и ишемического инсульта, и сердечно-сосудистых катастроф в общем.

Касательно риска геморрагического инсульта, по всей видимости, аспирин незначительно, а в ряде исследований даже статистически недостоверно, повышает его. По данным Gorelick (2005), риск развития геморрагического инсульта, ассоциированный с приёмом аспирина в качестве как первичной, так и вторичной профилактики соответствует всего 0,2 инсультам на 1000 пациенто-лет.

Американские общества рекомендуют использовать аспирин для первичной профилактики у взрослых людей, 10-летний сердечно-сосудистый риск которых превышает 6 – 10 %. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, вне установленного ССЗ, аспирин в малых дозах (75 мг/сут) показан в случае высокого риска (> 5 % по SCORE, см. рис. 2) – у пациентов с диабетом, лиц с хорошо контролируемой АГ и мужчин с высоким мультифакторным риском ССЗ.

Антикоагулянты. Непрямые антикоагулянты реализуют своё действие через предотвращение витамин К-зависимой активации II, VII, IX и X факторов свертывания крови. Принимаемый *per os* варфарин является наиболее широко применяемым в клинике препаратом этой группы благодаря стабильности действия ($T_{1/2} = 36 - 42$) и низкой токсичности. Однако он требует постоянного контроля степени гипокоагуляции по международному нормализованному соотношению (МНО), отражающему реальную степень падения протромбинового времени, а также учёта возможности взаимодействия с множеством препаратов и пищевыми продуктами.

Применение варфарина оправдано у пациентов с наиболее высоким риском тромбоэмболических осложнений, в том числе ишемического инсульта, при наличии:

- Протезированных клапанов сердца.
- Фибрилляции предсердий (ФП, см. ниже).
- Потенциально эмбологенного тромба в полости сердца.
- Тромбоэмболии лёгочной артерии в анамнезе.
- Антифосфолипидного синдрома (в ряде КИ – не было выявлено различий в эффективности в сравнении с аспирином).

Его значение во вторичной профилактике ИМ и инсультов у пациентов с ИБС без ФП остаётся менее определённым ввиду противоречивых результатов соответствующих КИ и относительно высоком риске развития при его применении кровоизлияний, включая внутримозговые. Здесь необходимо заметить, что антикоагулянты обладают очень узкой терапевтической шириной: риск геморрагий резко повышается при превышении значений МНО 3 – 4, в то время как при МНО < 2 заметно падает их эффективность. По данным метаанализа, проведённого Anand (1999), применение антикоагулянтов у пациентов с ИБС в средне- (МНО 2 – 3) и высокоинтенсивном (МНО 2,5 – 3,5) режимах значительно снижает риск инсульта и ИМ, но при этом увеличивает риск геморрагий.

Возможности использования сочетанной антитромботической терапии антикоагулянтами и дезагрегантами сегодня активно изучается. Сочетание антикоагулянтной терапии низкой интенсивности (МНО < 2) с приёмом аспирина, по всей видимости, не превосходит по эффективности монотерапии аспирином, а по числу побочных эффектов сравнимо с монотерапией варфарином. В случае вторичной профилактики ИМ, комбинация варфарина (МНО 2,8 – 4,2) с аспирином (75 – 160 мг) превосходит по эффективности варфарин в предотвращении повторного инфаркта и ишемического инсульта, но приводит к большим геморрагиям в 4 раза чаще, чем монотерапия аспирином (Hurlen и соавт., 2002).

Фибрилляция предсердий (ФП). Причиной ишемического инсульта в 20 % случаев являются эмболы, происходящие из полостей сердца, большинство которых формируются как пристеночные тромбы при ФП. Ежегодный риск инсульта у пациентов с ФП составляет 4,5 % и увеличивается при наличии АГ, сахарного диабета, дисфункции ЛЖ, предшествующих ТИА, инсульте, а также возрасте > 65 лет (см. табл. 3).

Факторы риска	Относительный риск
Инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе	2,5
Сахарный диабет	1,7
Артериальная гипертензия в анамнезе	1,6
Ишемическая болезнь сердца	1,5
Пожилой возраст (на каждые 10 лет жизни)	1,4
Хроническая сердечная недостаточность	1,4

Таблица 3. Вклад факторов риска в развитие ишемического инсульта у пациентов с ФП без поражения клапанов сердца. Относительный риск – в сравнение с пациентами с ФП без указанных факторов риска.

Применение непрямых антикоагулянтов позволяет снизить риск развития инсульта до 1,4 % в год, а также общую смертность больных с ФП. Необходимая степень гипокоагуляции определяется балансом между профилактикой ишемического инсульта и риском возможных геморрагических осложнений. Максимальная степень защиты от ишемического инсульта при ФП достигается при МНО в интервале 2,0 – 3,0, тогда как МНО 1,6 – 2,5 ассоциируется с недостаточной, сниженной примерно на 20 %, эффективностью. Достижение МНО 1,6 – 3,0 можно признать эффективным и относительно безопасным у пациентов с ФП без поражения сердечных клапанов. Для первичной профилактики эмболического инсульта у больных с ФП моложе 75 лет следует стремиться к МНО 2,5 (2,0 – 3,0). Целевое МНО 2,0 (1,6 – 2,5) рекомендовано для первичной профилактики у пациентов старше 75 лет (см. табл.4).

Аспирин в случае ФП основательно уступает по эффективности непрямых антикоагулянтам, обеспечивая, тем не менее, снижение риска развития сердечно-сосудистых катастроф на 24 % (Segal и соавт., 2000). Это в первую очередь нефатальные инсульты с меньшей степенью инвалидизации. По всей видимости, чем больше риск развития эмболического инсульта у пациента с ФП, тем менее эффективным для его профилактики оказывается аспирин.

Клиника	Антитромботическая терапия
Возраст менее 60 лет, без органических заболеваний сердца (изолированная ФП)	Аспирин (до 325 мг/сут) или без терапии
Возраст менее 60 лет, наличие заболеваний сердца, но без факторов риска*	Аспирин (до 325 мг/сут)
Возраст 60 и более лет, без факторов риска*	Аспирин (до 325 мг/сут)
Возраст 60 и более лет с сахарным диабетом или ИБС	Пероральные антикоагулянты (МНО 2,0 – 3,0) или аспирин (81 – 162 мг/сут)
Возраст 75 лет и старше, в особенности женщины, с СН	Пероральные антикоагулянты (МНО 2,0)
Фракция выброса ЛЖ менее 35 %, тиреотоксикоз или АГ	Пероральные антикоагулянты (МНО 2,0 – 3,0)
Ревматический порок сердца, или протезированные клапаны, или тромбоэмболия в анамнезе, или наличие тромба предсердия	Пероральные антикоагулянты (МНО 2,5 – 3,5 или выше)

Таблица 4. Подход к антитромботической терапии у больных с ФП на основании оценки риска. * – Факторы риска тромбоэмболии здесь – СН, фракция выброса ЛЖ менее 35 %, АГ в анамнезе (по Рекомендациям ВНОА, 2005).

Совсем недавно восстановление синусового ритма представлялось более благоприятным в прогностическом отношении, нежели поддержание оптимальной ЧСС. В настоящее время, после завершения двух крупных КИ, значимых различий между этими стратегиями не обнаружено. Однако было отмечено, что виной большинства инсультов является прекращение или недостаточная интенсивность антикоагулянтной терапии.

Отметим другие состояния при которых терапия коагулянтами оказывается предпочтительной в отношении профилактики инсульта:

- **Протезированные клапаны сердца (см. таблицу).**
- **Атерома аорты 4 мм и более в толщине (риск инсульта ↑ в 3 – 9 раз).**
- **Вторичная профилактика инсульта при наличии открытого овального отверстия.**

Применение прямых антикоагулянтов для длительной профилактики ИМ и инсультов в настоящее время серьёзно лимитировано необходимостью парентерального введения и количеством побочных эффектов. Однако представитель новейшего класса препаратов пероральных ингибиторов тромбина прямого действия ксимелагатран, обладающий рядом серьезных фармакологических преимуществ перед варфарином (предсказуемая фармакокинетика, отсутствие клинически значимых взаимодействий с пищей, алкоголем и фармакопрепаратами, возможность использования без коагулометрического контроля и подбора дозы) и не уступающий ему по эффективности, в настоящее время успешно проходит КИ III и IV фаз.

Отметим особо ситуацию, когда назначение и дезагрегантов, и антикоагулянтов чревато осложнениями (аспириновая астма, нарушения функции печени, синдром «обкрадывания» при назначении дипиридамола в анамнезе, высокий риск геморрагий в старческом возрасте, др), а больной нуждается в длительной антитромботической терапии. Здесь необходимо помнить о существовании наиболее мягких препаратов, принимаемых перорально – гепариноидов сулодексида и ломопарана, которые могут относительно безопасно применяться в указанных ситуациях, желателно под контролем активированного частичного тромбопластинового времени до и после их назначения.

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ. Рост уровня холестерина на 10 % ведёт к увеличению риска ИМ на 20 – 30 %, и высокая эффективность гиполипидемической терапии в предотвращении инфаркта интуитивно понятна. В отношении инсульта эти цифры выглядят намного скромнее, однако лечение статинами больных ССЗ и лиц с высоким риском их развития оказывается способным предотвращать инсульт *практически вне зависимости от изначального уровня холестерина*. Это, возможно, обуславливается активно изучающимися сейчас *плейотропными* эффектами статинов. По данным метаанализа (Prosser, 2000), приём статинов в среднем в течение 5,4 лет способен снизить сердечно-сосудистый риск на 31 %, а **общую смертность – на 21 %**.

Освещение гиполипидемической терапии per se выходит за рамки данной работы, и здесь мы приведём лишь общую схему тактики ведения пациентов в аспекте контроля уровня липидов (рис. 5). До недавнего времени низкая назначаемость статинов – эффективных и хорошо переносимых лекарств – в России обуславливалась в первую очередь высокой стоимостью оригинальных препаратов. Сегодня на отечественном рынке имеется ряд хороших и относительно недорогих дженериков, но их внедрение в широкую клиническую практику проходит медленно, несмотря на массивную доказательную базу и наличие соответствующих национальных рекомендаций.

10 - Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events

11 - Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции

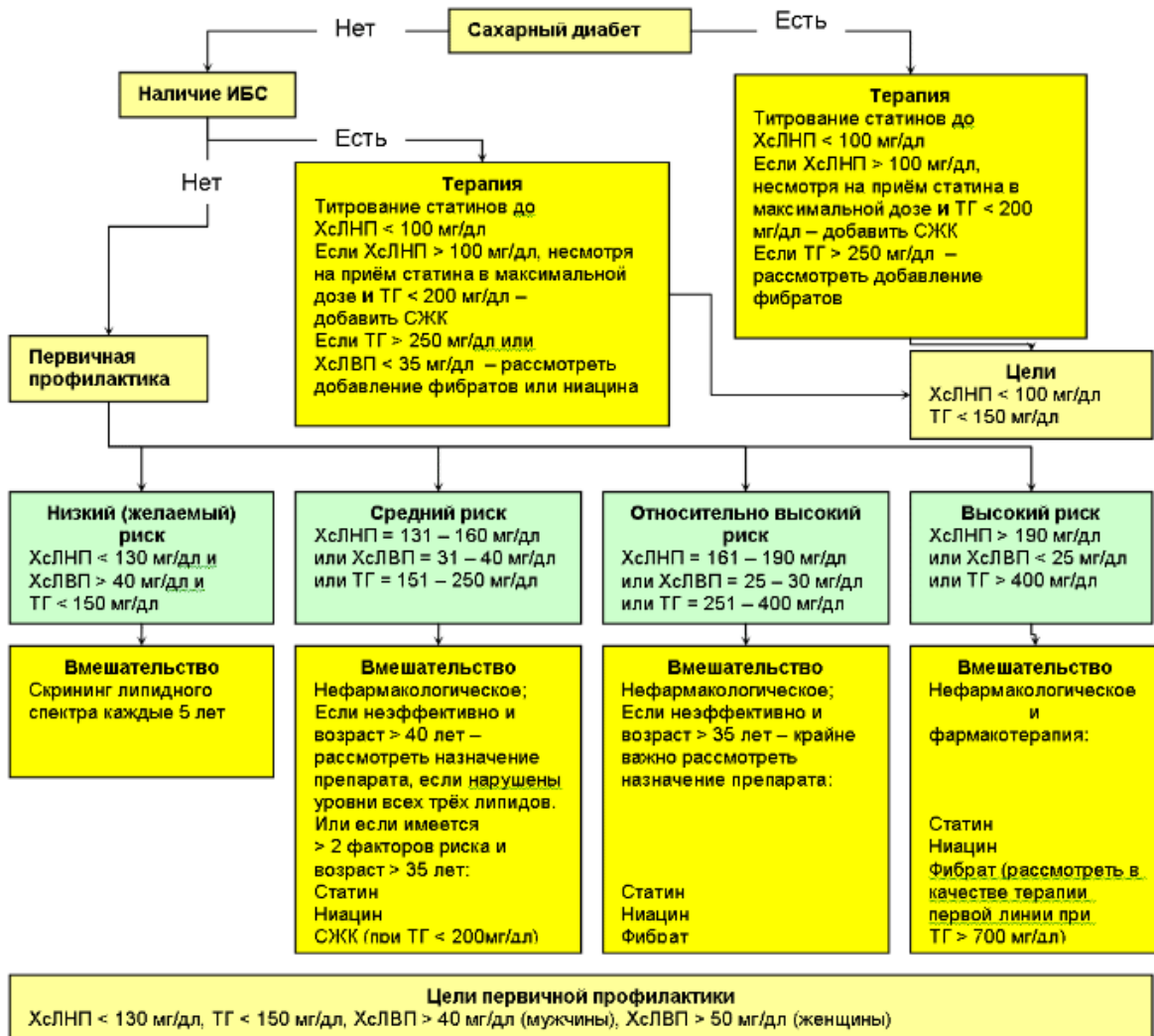


Рисунок 5. Алгоритм гиполипидемической терапии, основанной на данных доказательной медицины (по Braunwald's Heart Disease, 2005). СЖК = секвестрант желчных кислот

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Превентивная медицина продолжает активно развиваться. Даже ряд хирургических вмешательств – ангиопластика, каротидная эндатерэктомия, порой и АКШ, сегодня планируются в рамках общей концепции профилактики. Появляются всё более важные в прогностическом отношении маркеры ССЗ – гомоцистеин, фибриноген, С-реактивный белок и другие. Так, в нашем оригинальном исследовании (Драпкина и соавт., 2004; 2005) было показано прогностическое значение белков теплового шока и особенностей синтеза оксида азота у больных ИМ в остром периоде. В настоящее время продолжается изучение данных систем в отдалённом периоде ИМ, также с целью оценки их прогностического значения.

Настоящим обзором мы хотели показать, что профилактику инфарктов и инсультов возможно и крайне необходимо планировать как параллельную, взвешивая и воздействуя на все факторы риска отдельного пациента. Центральной фигурой, которой доступен практически весь арсенал эффективных и современных медицинских средств, становится врач-интернист. Во многом именно от его старания, мудрости и агрессивности в борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями зависит будущее новой России.