



Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова,
Клиника
пропедевтики
внутренних болезней,
гастроэнтерологии
и гепатологии
им. В.Х. Василенко

Профилактика инфаркта миокарда и инсульта: единый подход

Д.м.н., проф. О.М. ДРАПКИНА, к.м.н. Я.И. АШИХМИН,
д.м.н., проф., академик РАМН В.Т. ИВАШКИН

Критическая необходимость проведения активных превентивных мер в кардиологической и неврологической практике в нашей стране обусловлена высокими показателями заболеваемости и смертности от инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта. Общность патогенеза этих сердечно-сосудистых катастроф объясняет высокую эффективность их совместной полноценной профилактики. В то же время практикующий врач в зависимости от своей специальности зачастую уделяет больше внимания профилактике либо инсульта, либо инфаркта. Во многом это обусловлено не столько наличием предрасполагающих факторов, сколько недостаточной согласованностью рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых катастроф в целом. В статье освещаются возможности совместной профилактики инфаркта миокарда и инсульта и предлагается тактика ее проведения.

Выбор любых профилактических мероприятий должен учитывать возможные факторы риска. Как показано в таблице 1, факторы риска развития инфаркта миокарда и инсульта во многом сходны. Влияние на модифицируемые факторы, актуальные для конкретного пациента, является залогом эффективной профилактики (рис. 1). Индивидуальный риск развития сердечно-сосудистых катастроф легко рассчитывается с помощью шкал типа SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) (рис. 2) или EUROSCORE (European

System for Cardiac Operative Risk Evaluation), и, безусловно, использование этого метода исследования должно быть обязательным при осмотре каждого пациента старше 20 лет. Далее будут рассмотрены возможности снижения риска развития инфаркта миокарда и инсульта, основанные на данных доказательной медицины.

Факторы, снижающие риск инфаркта миокарда и инсульта

Питание. Во множестве клинических исследований и наблюдений подтверждена эффективность

низкокалорийного рациона питания, богатого овощами, фруктами, рыбой, злаками, орехами и 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 уменьшают сердечно-сосудистый риск на 27%, причем с увеличением их потребления риск продолжает снижаться. Напротив, прием продуктов, содержащих липиды, в первую очередь животные жиры и транс-жирные кислоты, следует жестко ограничить. Количество соли, ежедневно получаемой во всех видах, не должно превышать 6 г, а в случае артериальной гипертензии (АГ) – 5 г. Питание является важным фактором контроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом и нарушением толерантности к глюкозе – при состояниях, ассоциированных с ростом риска развития ИМ и инсульта (рис. 3). Данный вопрос подробно освещен в отечественной литературе и в этой работе отдельно рассматриваться не будет. Пропаганде здорового питания в современной России уделяется мало внимания. Однако сегодня, по нашему мнению, на фоне роста благосостояния граждан широкие образовательные программы в этой области востребованы как никогда.

Таблица 1. Основные категории факторов риска сердечно-сосудистых катастроф

Категория	Фактор риска сердечно-сосудистых катастроф		
Предрасполагающие	Возраст, мужской пол*, семейный анамнез и гены		
Модифицирующее риск поведение	Курение, атерогенная диета, малая 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	Общие для ИМ и инсульта	Преимущественно ИМ	Преимущественно инсульта
	Данные катетеризации, ССЗ в анамнезе (ИБС, ИМ, заболевания периферических сосудов), дисплазия соединительной ткани, сахарный диабет, кардиомиопатии, воспалительный процесс	Кальциевый индекс, результаты стресс-тестов, гипертрофия левого желудочка, неатеросклеротические поражения коронарных артерий и миокарда (артерииты, спазм коронарных артерий, амилоидоз и др.)	Атеросклеротический стеноз сонных артерий, фибрилляция предсердий, инсульт или ТИА в анамнезе, опухоли мозга, протез сердечного клапана, ревматическое поражение клапанов сердца, инфекции (менингит, эндокардит), серповидно-клеточная анемия. <i>Факторы риска геморрагического инсульта включают аневризмы, врожденные АВМ, а также травмы мозга</i>

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ТИА – транзиторная ишемическая атака; АВМ – артерио-венозные мальформации.

* Несмотря 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.

Факторы, определяющие риск

Предрасполагающие факторы
(возраст, пол, семейный анамнез, гены)

Диагностические исследования
(стресс-тесты, УЗИ-ДГ, др.)

Модифицируемые поведенческие и метаболические факторы
(курение, гипертония, дислипидемия, избыточный вес, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность, неправильное питание)

Факторы, снижающие риск

Профилактический прием препаратов
(аспирин, варфарин, бета-блокаторы, иАПФ, др.)
Вмешательства
(АКШ, ангиопластика, эндартерэктомия)

АКШ – аортокоронарное шунтирование, УЗИ-ДГ – ультразвуковое исследование с доплерографией.

Рис. 1. Графическое представление разделения факторов риска на предрасполагающие и снижающие риск развития сердечно-сосудистых катастроф

Физическая активность. Поддержание индекса массы тела ниже 25–27 кг/м² в сочетании с адекватной физической нагрузкой не только благоприятно влияет на другие факторы риска, но и само по себе снижает риск инфаркта миокарда в среднем на 50%. Физические упражнения способствуют увеличению уровня липопротеинов высокой плотности, уменьшению уровня липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, повышению чувствительности к инсулину, нормализации артериального давления (АД), а также улучшению эндотелиальной функции. Современные программы реабилитации больных, перенесших инфаркт и инсульт, также

подразумевают раннюю активизацию больных и поэтапное расширение режима физической нагрузки. Грамотная программа реабилитации позволяет снизить общую смертность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний на 25%. Отметим, что, рассчитывая повседневную нагрузку для больных, перенесших ИМ, удобно ориентироваться на частоту сердечных сокращений, безопасный уровень которой не должен превышать 60% от максимальной.

Отказ от курения. Курение приводит к снижению эластичности сосудистой стенки, увеличению ее ригидности, повреждению эндотелия, что является одним

из основных звеньев развития и инфаркта миокарда, и инсульта. Кроме того, возрастает уровень фибриногена, агрегации тромбоцитов, гематокрит, в то время как концентрация липопротеинов высокой плотности в плазме снижается. Столь драматичные изменения приводят к двух-трехкратному росту вероятности развития инфаркта миокарда и двукратному – инсульта. Однако уже спустя 3–6 месяцев после отказа от вредной привычки риск сердечно-сосудистых катастроф снижается на 20–30%, а в течение первых трех лет уменьшается на 60%. Врачебная тактика должна включать следующее:

- выявление курящих лиц;

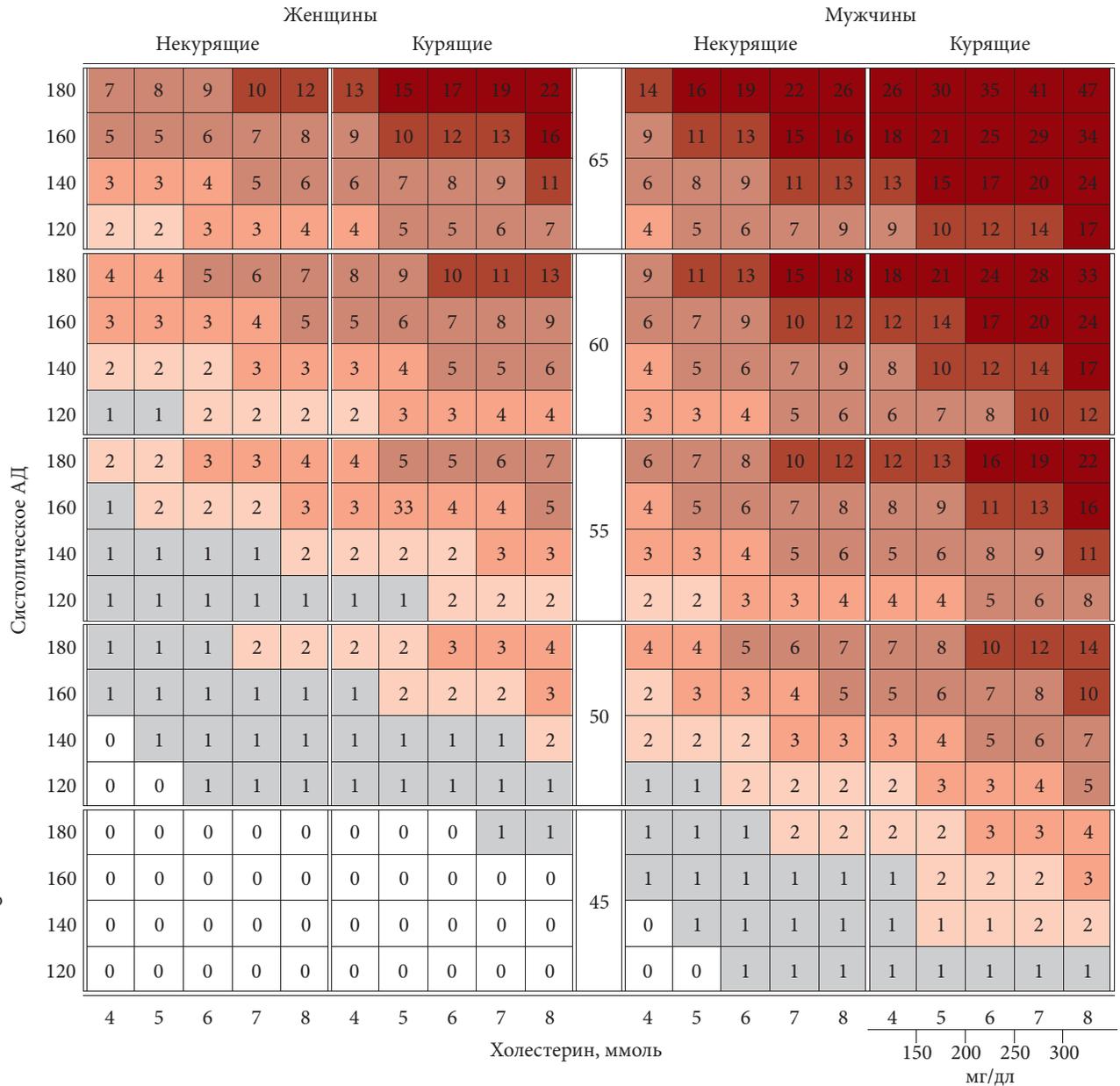


Рис. 2. Шкала SCORE: оценка 10-летнего риска развития фатальной сердечно-сосудистой катастрофы (инфаркта миокарда или инсульта)*

Для исчисления относительного риска соотнесите риск пациента с самой нижней левой ячейкой в соответствующем его возрасту, полу и отношению к курению квадрате. Низким считается риск < 5%. Пациенты с таким риском должны поддерживать свой статус и в дальнейшем.

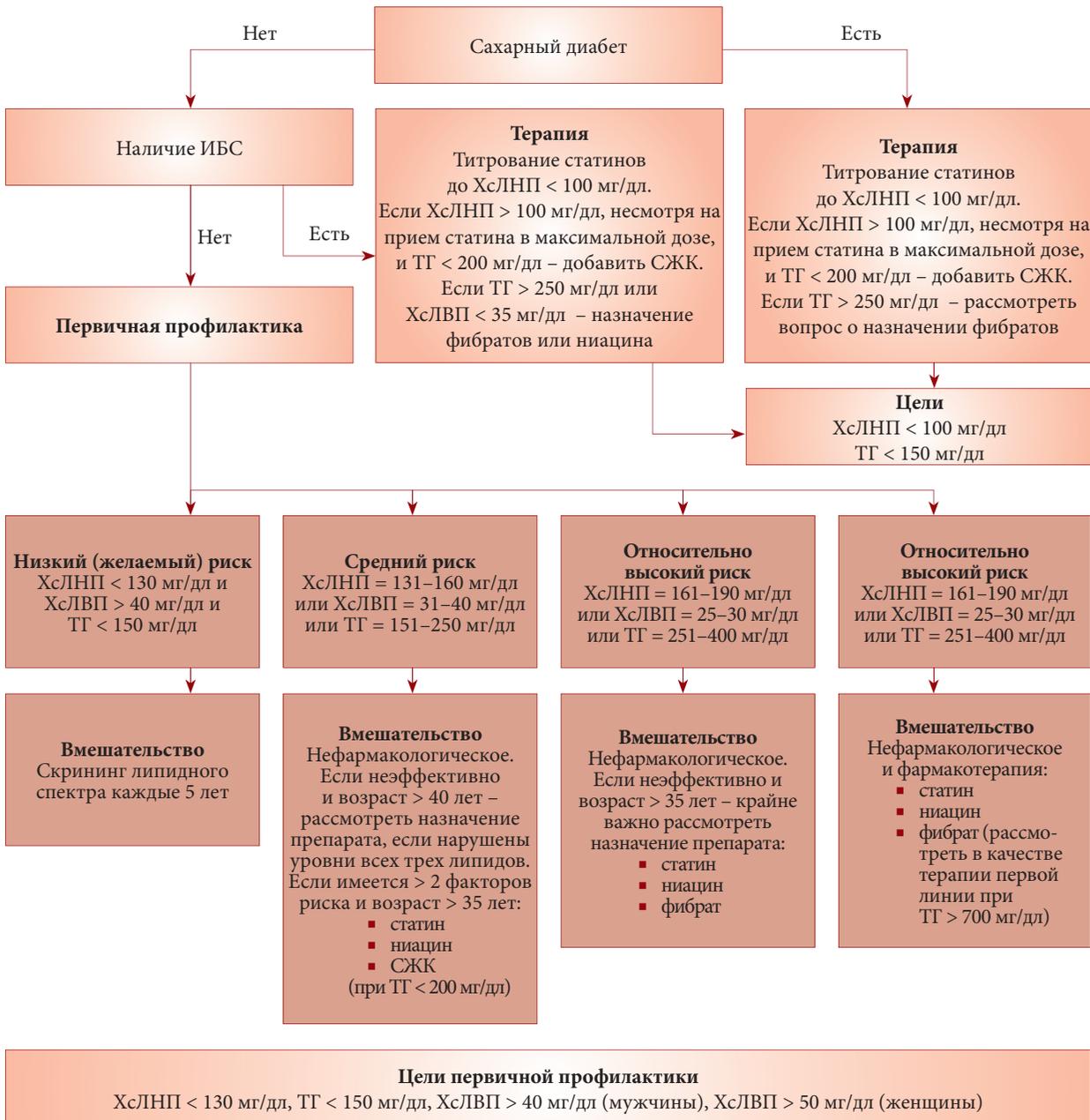
* Адаптировано по [7].

- определение степени зависимости, интенсивности курения и готовности перестать курить;
 - строгую рекомендацию бросить курить;
 - содействие прекращению курения с помощью поведенческой психотерапии и фармакотерапии, включая никотин-замещающие препараты;
 - определение графика последующих визитов для контроля ситуации. Эффективность наиболее активных стратегий с применением психотерапии, никотин-замещающих пластырей и таблеток достигает 40% (в течение годичного периода наблюдения в случае полного отказа от курения).
- Алкоголь в малых дозах.** Алкоголь обладает двойным – кардиопротективно-кардиопатогенным – действием на сердечно-сосудистую систему. Положительные его эффекты проявляются лишь при употреблении малых доз. Такой уровень потребления алкоголя ассоциируется со снижением риска развития АГ, ишемической

болезни сердца (ИБС) на 37%, ИМ – на 30–50%. Лишь немногие работы подтвердили эффективность алкоголя (< 2 порций в сутки) в отношении профилактики ишемического инсульта. (Порция – доза чистого алкоголя, примерно равная 0,33 л пива или 150 мл вина.) Уже при приеме более 3 порций в сутки резко возраста-

ет 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 достовер-

но чаще (в 43% случаев) сочеталась с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий [1]. Как показало другое отечественное исследование, 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



СЖК – секвестрант желчных кислот; ХсЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХсЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды.

Рис. 3. Алгоритм гиполипидемической терапии, основанной на данных доказательной медицины*

* Адаптировано по [9].



отсутствием культуры употребления алкоголя, широко рекомендовать этот способ предотвращения сердечно-сосудистых катастроф не представляется возможным.

Отказ от употребления наркотиков. Внутривенное введение наркотических веществ увеличивает риск развития инсульта, с одной стороны, вследствие прямого действия на нервную ткань, с другой – ввиду стимуляции тромбообразования. Например, кокаин увеличивает не только вероятность инсульта, но и инфаркта миокарда, риск развития которого возрастает в 24 раза в первые 60 минут после его приема. На сегодняшний день нередко встречается сочетанное употребление алкоголя и кокаина. Образующийся при этом кокаэтилен оказывается еще более токсичным для мозга и миокарда веществом. Все это подчеркивает важность скорейшей реализации программ по борьбе с наркоманией в нашей стране.

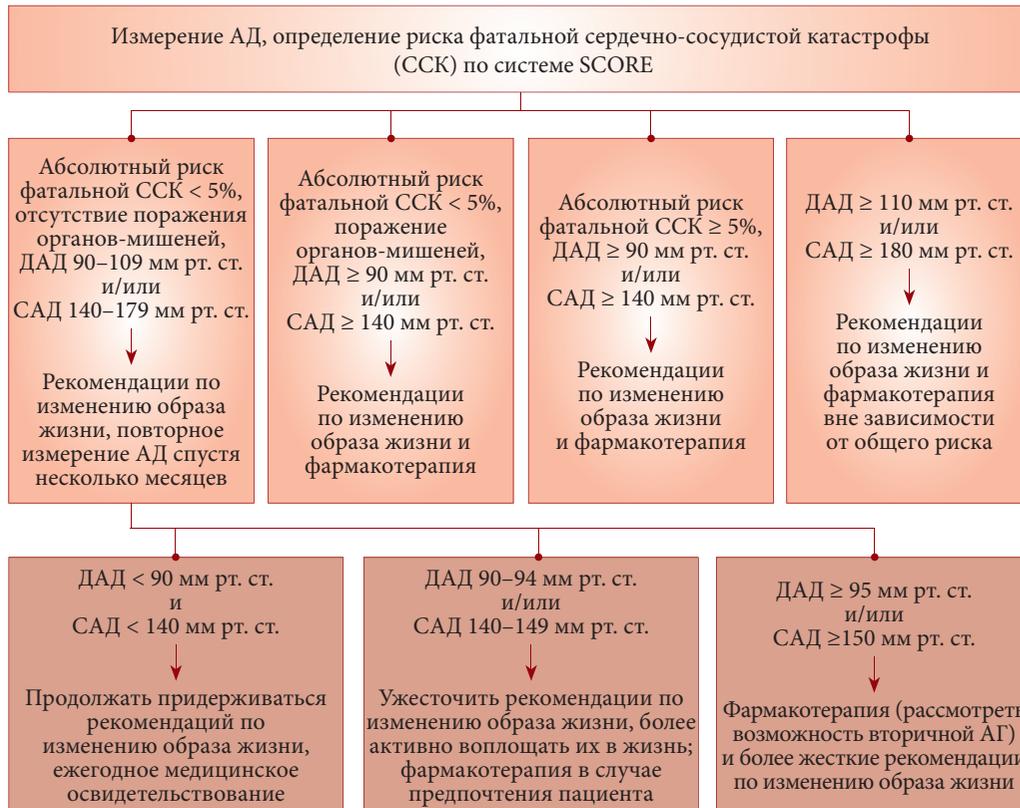
Психологические факторы. Важная роль в развитии ИМ таких факто-

ров, как депрессия, потеря социальной поддержки, стрессы, типичности А и инсульты, общепризнанна. Необходимость коррекции этих состояний – очевидная для психологов и психиатров – начинает осознаваться интернистами. Применение образовательных и антистрессовых программ во вторичной профилактике имеет определенную доказательную базу. Метаанализ 37 малых клинических исследований показал, что такого рода вмешательства позволяют снизить сердечно-сосудистую смертность на 34%, а частоту повторного инфаркта миокарда – на 29% [2]. Исследование SADHART (Sertralin Antidepressant Heart Attack Randomized Study) продемонстрировало эффективность и безопасность сертралина (ингибитор обратного захвата серотонина) в комплексной терапии больных, перенесших ИМ [3]. У лиц, принимавших сертралин, в сравнении с группой плацебо достоверно улучшилось качество жизни и сни-

зилась частота сердечных приступов, более за грудиной, сердечной недостаточности, смертности от сердечно-сосудистых причин. В исследовании ENRICHED (Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients) (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 [4]. Тем не менее риск общей смертности не снижался. Вопрос о возможностях первичной профилактики ИМ и инсультов с помощью антидепрессантов и анксиолитиков до сих пор остается открытым.

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

Контроль артериального давления. Клинические 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 клинических исследований (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 сердечной недостаточности и болезней почек [5]. Соответственно при снижении диастолического АД на 5–6 мм рт. ст. можно ожидать уменьшения риска инсульта на 42%, ИБС – на 15% [6].



ДАД – диастолическое артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление.

Рис. 4. Рекомендации по ведению асимптомных пациентов с артериальной гипертензией

Таблица 2. Сводные рекомендации к применению антигипертензивных препаратов

Показание	Рекомендованные препараты				
	Диуретики	Бета-блокаторы	Ингибиторы АПФ	Блокаторы ангиотензиновых рецепторов	Блокаторы кальциевых каналов
Сердечная недостаточность	++	+	++	+	+/- ¹
Инфаркт миокарда в анамнезе	+ ² /-	++	++	+	
Высокий риск ишемической болезни сердца	+	++	+		+
Диабет	+ ³	+	++	+	++
Хронические заболевания почек			+/- ⁴	+/- ⁴	+
Инсульт в анамнезе	++		+ ⁵	+/- ⁵	+/-
Систолическая артериальная гипертензия	++				++
Артериальная гипертензия у пожилых людей	++				++
Поражение периферических сосудов		-			++
Нарушения ритма		++			+
Сопутствующая хроническая обструктивная болезнь легких		-			++
Вазоспастическая стенокардия					++

(++) – особенно показаны; (+) – возможные показания; (+/-) – определенные препараты класса могут быть показаны в ряде случаев; (-) – препараты противопоказаны.

¹ В настоящее время применение амлодипина и фелодипина возможно и при наличии сердечной недостаточности 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.

Целевые цифры АД у пациентов низкого риска – 140 и 90 мм рт. ст. Согласно европейским рекомендациям, у больных в группах высокого риска (сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, в ряде случаев – хронические заболевания почек) следует добиваться уровня АД ниже 130 и 80 мм рт. ст. [7, 8]. 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 мм рт. ст. трактуется как прегипертензия. Уже на этом этапе пациентам рекомендуется изменить образ жизни – непременно бросить курить, изменить стереотипы питания, увеличить физическую активность, снизить избыточный вес и т.д. [9]. В то же время отечественные неврологи зачастую предостерегают от столь активного лечения АГ, в особенности в рамках вторичной профилактики инсульта.

В чем же разница между пациентами с ИБС и инсультом? Данные метаанализа 7 крупных клинических исследований свидетельствуют, что, во-первых, пациенты, перенесшие инсульт, в среднем на 10 лет старше и чаще женского пола [10]. 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 тромбозы, 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. 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 предрасположенно-

стью к нему, важно принимать во внимание указанные моменты и не переусердствовать со снижением АД. Особое внимание следует уделить проблеме рационального выбора режима лечения.

Профилактика артериальной гипертензии. В случае если у пациента не выявлено симптомов, после оценки риска по шкале SCORE (рис. 2) можно предложить следующий алгоритм действий (рис. 4). После принятия решения о начале терапии возникает вопрос о том, препарат какой группы (бета-блокатор, ингибитор АПФ (иАПФ), блокатор кальциевых каналов, диуретик или блокатор рецепторов ангиотензина II) следует выбрать в каждом конкретном случае. В настоящее время нет единого мнения относительно того, какой из этих классов препаратов наиболее эффективен. 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 иАПФ обычно рассматриваются в качестве терапии первой линии. Выбор между ними подчас затруднен ввиду различных результатов клинических исследований сравнительной эффективности препаратов этих классов.

В исследовании PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) было показано преимущество комбинированной терапии иАПФ и диуретиками (индапамидом) над монотерапией периндоприлом во вторичной профилактике инсульта [11]. В группе комбинированной терапии риск инсульта уменьшился на 43%, в группе периндоприла статистически значимого снижения риска инсульта выявлено не было. Это согласуется с данными метаанализов [10, 12], 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, бета-блокаторы не влияют на исход заболевания у лиц, перенесших инсульт или транзиторную ишеми-

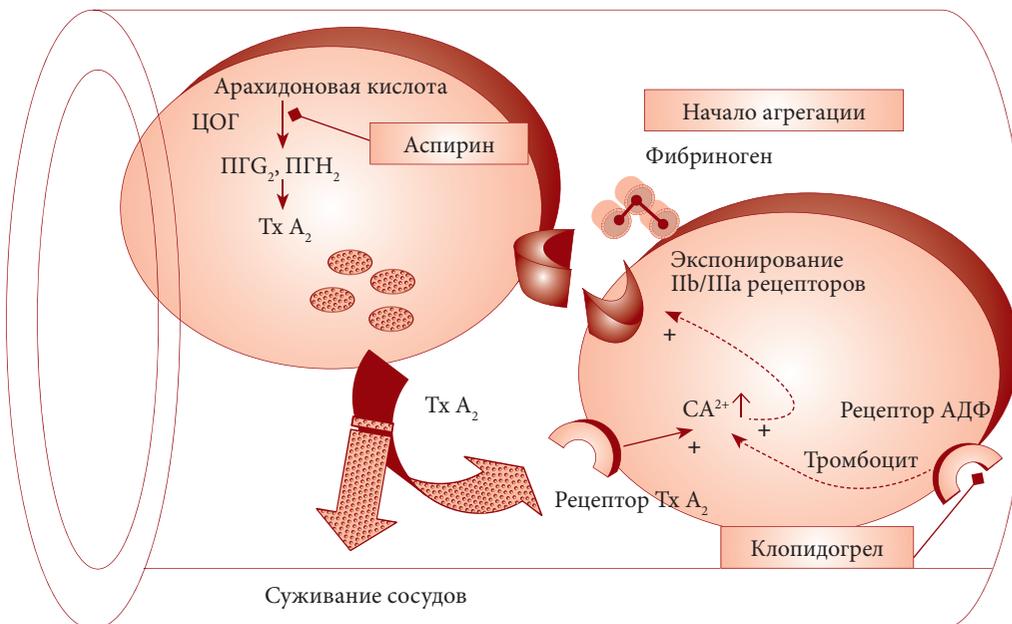
ческую атаку. В то же время была показана высокая эффективность бета-блокаторов во вторичной профилактике ИМ. Так, метаанализ N. Freemantle и соавт. выявил, что длительный прием бета-блокаторов после инфаркта миокарда сопровождается 23-процентным снижением уровня смертности [13]. Причем степень блокирования адренорецепторов, определяемая по снижению частоты сердечных сокращений, в сравнении с контрольной группой прямо коррелировала с улучшением прогноза. По данным метаанализа, проведенного P. Verdecchia и соавт., блокаторы кальциевых каналов эффективны в профилактике ИБС в группах высокого риска наравне с препаратами других групп и превосходят по эффективности иАПФ в профилактике инсульта [12].

В последнее время появляется все больше косвенных доказательств того, что блокаторы ангиотензиновых рецепторов оказываются более эффективными препаратами, нежели иАПФ, в профилактике инсульта. Так, в исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) продемонстрировано 25-процентное превосходство лозартана над ателололом в отношении снижения

риска инсульта [14]. В подгруппе пациентов с изолированной систолической гипертензией и гипертрофией левого желудочка прием лозартана приводил к 40-процентному снижению риска инсульта. Кандесартан показал свою эффективность в отношении улучшения прогноза больных инсультом в исследовании ACCESS (Acute Candesartan Cilexetil Evaluation in Stroke Survivors) [15]. 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 приему препаратов определенного класса.

Современная превентивная терапия инфаркта миокарда и инсульта

Антитромботическая терапия Антитромботическая терапия на сегодняшний день является важнейшим звеном профилактики ИМ и инсульта. Подбор дозы антитромбоцитарных препаратов (рис. 5) определяется соотношением сердечно-сосудистого риска и угрозы ятрогенных осложне-



Снижая синтез тромбоксана (Tx A₂), аспирин опосредованно ингибирует экспонирование на поверхности тромбоцитов, ключевых для агрегации П2/У3а гликопротеиновых рецепторов. Другой дезагрегант – клопидогрел – действует на уровне рецепторов АДФ, при их ингибировании сохраняется высокая активность внутриклеточной аденилатциклазы. Образующийся с ее помощью цАМФ противостоит эффектам кальция, таким образом также достигается подавление агрегации тромбоцитов.

ЦОГ – циклооксигеназа; ПGG₂, ПГH₂ – простагландины G2 и H2.

Рис. 5. Механизм действия дезагрегантов на уровне тромбоцитов



ний, в первую очередь кровоточений. По данным метаанализа, обобщившего результаты 287 рандомизированных исследований ($n > 200\ 000$), аспирин в качестве средства вторичной профилактики способен снизить риск развития последующих сердечно-сосудистых катастроф в целом на 1/4; нефатального ИМ – на 1/3, нефатального инсульта – на 1/4, асердечно-сосудистой смертности – на 1/6 [16]. Таким образом, аспирин, принимаемый в малых дозах (75–162 мг/сут), – профилактический препарат номер один у большинства пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. При его назначении целесообразно учесть следующие моменты:

- важность ежедневного приема аспирина в малых дозах;
- адекватность контроля артериального давления (крайне важно!);
- факторы, потенциально увеличивающие риск геморрагических осложнений, в том числе инсульта (уровень тромбоцитов, возраст пациента старше 70 лет, а также возможность наличия коагулопатий). Однако в целом соотношение «риск/польза» по этим факторам у аспирина благоприятно;
- состояние желудочно-кишечного тракта. Аспирин противопоказан при язвенно-эрозивных поражениях в фазе обострения и тяжелой печеночной недостаточности. Наличие кишечнорастворимой формы и комбинации с мизопростолом повышает безопасность приема препарата, в том числе в случае хронического гастрита;
- постоянный прием других нестероидных противовоспалительных препаратов, в особенности ибупрофена, с одной стороны, может обусловить снижение эффективности аспирина, а с другой – усиление ulcerогенного действия;
- взаимодействие с некоторыми иАПФ, в частности возможность ослабления активности, например, эналаприла, при сочетании с аспирином. По всей видимости, такие иАПФ, как рамиприл

Таблица 3. Вклад факторов риска в развитие ишемического инсульта у пациентов с ФП без поражения клапанов сердца

Фактор 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
Пожилыи возраст (на каждые 10 лет жизни)	1,4
Хроническая сердечная недостаточность	1,4

* Относительный риск – в сравнении с пациентами с фибрилляцией предсердий без указанных факторов риска.

и лизиноприл, практически с аспирином не взаимодействуют;

- риск возникновения аллергических реакций у пациентов с бронхиальной астмой и полипозным риносинуситом.

В ряде исследований, например CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) и др., было выявлено незначительное, 6–10-процентное превосходство тиенопиридинов (в первую очередь клопидогрела) над аспирином в способности предотвращать роковые тромботические осложнения [17]. 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 приема аспирина. Более мощные режимы дезагрегантной терапии (аспирин плюс дипиридамола и в особенности – аспирин плюс клопидогрел) демонстрируют более высокую эффективность их совместного приема. Возможности сочетанного назначения аспирина и клопидогрела в настоящее время активно изучаются, такая комбинация может использоваться в лечении острого коронарного синдрома, нестабильной стенокардии и ишемического инсульта, после проведения ангиопластики, операции аортокоронарного шунтирования, а также, по всей видимости, в группах высокого риска инсульта при невозможности применения непрямыи антикоагулянтов. Отметим, что для появления клинического эффекта клопидогрел

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 клинических исследований, проведенных преимущественно на мужской популяции, которые демонстрируют пользу его приема в низких дозах в плане первичного предотвращения сердечно-сосудистых катастроф в целом, и в первую очередь – нефатального ИМ. С другой – существуют опасения относительно увеличения риска геморрагических инсультов и возможности трансформации нефатальных сердечно-сосудистых катастроф в фатальные. В клиническом исследовании аспирина в первичной профилактике у женщин старше 45 лет ($n = 39\ 876$), проведенном P.M. Ridker и соавт., обнаружилось, что аспирин способен предотвращать развитие ишемического инсульта (на 24%), но не ИМ, при статистически незначимом увеличении риска геморрагического инсульта [18]. В подгруппе женщин старше 65 лет аспирин, тем не менее, значимо снижал риск и ИМ, и ишемического инсульта, и сердечно-сосудистых катастроф в целом. Что касается риска геморрагического инсульта, по всей видимости, аспирин незначительно, а в ряде исследований даже статистически недостоверно, повышает его. По данным P.V. Gorelick и соавт., риск развития геморрагического инсульта, ассоциированный с приемом аспирина в качестве как первичной, так и вторичной профилактики, соот-



ветствует всего 0,2 инсультам на 1000 пациенто-лет [19]. Американская кардиологическая ассоциация рекомендует использовать аспирин для первичной профилактики у взрослых людей, 10-летний сердечно-сосудистый риск которых превышает 6–10%. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, вне установленного сердечно-сосудистого заболевания аспирин в малых дозах (75 мг/сут) показан в случае высокого риска (> 5% по SCORE, рис. 2) у пациентов с диабетом, лиц с хорошо контролируемой АГ и мужчин с высоким мультифакторным риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Антикоагулянты

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

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

- протезированных клапанов сердца;
- фибрилляции предсердий (ФП);
- тромба в полости сердца;
- тромбоза легочной артерии в анамнезе;
- антифосфолипидного синдрома (в ряде клинических исследований не было выявлено различий в эффективности в сравнении с аспирином).

Его значение во вторичной профилактике ИМ и инсультов у пациентов с ИБС без ФП остается менее определенным ввиду противоречивых результатов соответствующих клинических исследований и относительно высокого риска развития при его применении кровоизлияний, включая внутричерепные. Здесь необходимо заметить, что антикоагулянты обладают очень узким терапевтическим интервалом: риск геморрагий резко увеличивается при превышении значений МНО 3–4, в то время как при МНО < 2 заметно падает их эффективность. По данным метаанализа, проведенного S.S. Anand и соавт., 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 [20].

Возможности использования сочетанной антитромботической терапии антикоагулянтами и дезагрегантами сегодня активно изучаются. Сочетание антикоагулянтной терапии низкой интенсивности (МНО < 2) с приемом аспирина, по всей видимости, не превосходит по эффективности монотерапию 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 [21].

Причинами 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 левого желудочка, предшествующих транзиторно-ишемической атаке, инсульте, а также возрасте старше 65 лет (табл. 3).

Применение непрямых антикоагулянтов позволяет снизить риск развития инсульта до 1,4% в год, а также общую смертность больных с ФП. Необходимая степень гипокоагуляции определяется

Таблица 4. Подход к антитромботической терапии у больных с фибрилляцией предсердий на основании оценки риска*

Клиника	Антитромботическая терапия
Возраст менее 60 лет, без органических заболеваний сердца (изолированная фибрилляция предсердий)	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 сердечной недостаточностью	Пероральные антикоагулянты (МНО 2,0)
Фракция выброса левого желудочка менее 35%, тиреотоксикоз или артериальная гипертензия	Пероральные антикоагулянты (МНО 2,0–3,0)
Ревматический порок сердца, или протезированные клапаны, или тромбоз в анамнезе, или наличие тромба предсердия	Пероральные антикоагулянты (МНО 2,5–3,5 или выше)

* Факторы риска тромбозов здесь – сердечная недостаточность, фракция выброса левого желудочка менее 35%, артериальная гипертензия в анамнезе.



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 (снижение 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 (табл. 4).

Аспирин при ФП значительно уступает по эффективности непрямым антикоагулянтам, обеспечивая, тем не менее, снижение риска развития сердечно-сосудистых катастроф на 24% [22]. 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.

Совсем недавно восстановление синусового ритма представлялось более благоприятным в прогностическом отношении, нежели поддержание оптимальной частоты сердечных сокращений. В настоящее время, после завершения двух крупных клинических исследований, значимых различий между этими стратегиями не обнаружено. Однако было выявлено, что причиной 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 (табл. 3);
- атерома аорты 4 мм и более в толщине (риск инсульта возрастает в 3–9 раз);

- вторичная профилактика инсульта при наличии открытого овального отверстия.

Применение прямых антикоагулянтов для длительной профилактики инфаркта миокарда и инсультов в настоящее время серьезно ограничивается необходимостью парентерального введения и наличием побочных эффектов. Однако представитель класса препаратов пероральных ингибиторов тромбина прямого действия ксимелатран обладает 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 уступает ему по эффективности.

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 и 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, желательно под контролем активированного частичного тромбопластинового времени до и после их назначения.

Гиполипидемическая терапия

Рост уровня холестерина на 10% ведет к увеличению риска инфаркта миокарда на 20–30%, и высокая эффективность гиполипидемической терапии в предотвращении инфаркта интуитивно понятна. В отношении инсульта эти цифры выглядят намного скромнее, однако применение статинов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и лиц с высоким риском их развития позволяет предотвращать инсульт практически вне зависимости от исходного уровня холестерина, что,

возможно, обусловлено активно изучающимися сейчас плейотропными эффектами статинов. По данным метаанализа L.A. Prosser и соавт., прием статинов в среднем в течение 5,4 лет способен снизить сердечно-сосудистый риск на 31%, а общую смертность – на 21% [23]. Освещение гиполипидемической терапии per se выходит за рамки данной работы, здесь мы приведем лишь общую схему тактики ведения пациентов с точки зрения контроля уровня липидов (рис. 3). До недавнего времени низкая назначаемость в России статинов – эффективных и хорошо переносимых лекарств – была связана в первую очередь с высокой стоимостью оригинальных препаратов. Сегодня на отечественном рынке имеется ряд хороших и относительно недорогих дженериков, но их внедрение в широкую клиническую практику происходит медленно, несмотря на обширную доказательную базу и наличие соответствующих национальных рекомендаций.

Заключение

Превентивная медицина в кардиологии продолжает активно развиваться. Даже ряд хирургических вмешательств – ангиопластика, каротидная эндартерэктомия, иногда и аортокоронарное шунтирование – сегодня выполняются в рамках общей концепции профилактики. Появляются все более важные в прогностическом отношении маркеры сердечно-сосудистых заболеваний – гомоцистеин, фибриноген, С-реактивный белок и др. Так, в нашем оригинальном исследовании было показано прогностическое значение белков теплового шока и особенностей синтеза оксида азота у больных инфарктом миокарда в остром периоде [24]. В настоящее время продолжается изучение данных систем в отдаленном периоде инфаркта миокарда, также с целью оценки их прогностического значения. В любом случае профилактику инфарктов и инсультов возможно и крайне необходимо планировать независимо друг от друга, учитывая все факторы риска для каждого пациента. ☺