

[КОНЪЮНКТУРА И ИССЛЕДОВАНИЯ]

Жан-Луи МА (Jean-Louis Mas), проф., больница св. Анны, Париж (Франция)

Атеротромбоз:
ведение больных

ИЗ ГРУПП РИСКА

В РАЗДЕЛЕ

■ ПРИМЕНЕНИЕ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ СНИЖАЕТ ЧАСТОТУ НЕЛЕТАЛЬНОГО ИНСУЛЬТА ■ ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО БЛАГОПОЛУЧИЯ НЕОБХОДИМА ВАКЦИНАЦИЯ 95% ДЕТЕЙ ■ НАИБОЛЬШИЙ ТЕМП ПРИРОСТА ФАРМРЫНКА ОТМЕЧЕН В БЕЛОРУССИИ — 27,3% ■ ОТСУТСТВИЕ ИНФОРМАЦИИ ТОРМОЗИТ РАЗВИТИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ ■ 54% АПТЕЧНЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ РФ НАХОДЯТСЯ В ГОСУДАРСТВЕННОЙ И МУНИЦИПАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

Болезни системы кровообращения из-за своей чрезвычайно широкой распространенности, тяжести последствий и весьма далекой от желательной курбельности можно назвать трагедией современного общества. Такие сердечно-сосудистые заболевания, как нестабильная стенокардия (НС) и инфаркт миокарда (ИМ), а также заболевания периферических артерий (ЗПА) и нарушения мозгового кровообращения (НМК) — ишемический инсульт (ИИ) и транзиторная ишемическая атака (ТИА) — являются наиболее распространенными причинами заболеваемости и смертности в мире (1). Если же говорить о наиболее катастрофических из них, то, к сожалению, нельзя не признать, что своеобразное первенство здесь принадлежит сосудистым заболеваниям мозга, нарушениям мозгового кровообращения и в первую очередь — инсульту.

Атеротромбоз является ключевым процессом, лежащим в основе сосудистой патологии; он включает в себя сложную последовательность событий, приводящих к возникновению атероматозных бляшек,

их последующему разрыву и формированию тромба. Как правило, атеротромбоз протекает бессимптомно, а сосудистое нарушение часто оказывается первым проявлением заболевания, хотя оно и прогрес-

сировало в течение продолжительного периода времени.

Сегодня очевидно, что развитие атеротромбоза связано с множеством факторов. В их число входят генетические факторы, образ жизни и сопутствующие заболевания (такие, как сахарный диабет, гипертоническая болезнь или хронические заболевания почек). Появление первого сосудистого нарушения означает, что у больного высока вероятность его повторного возникновения в том или ином артериальном бассейне.



Несмотря на это, накапливается все больше доказательств возможности предотвращения атеротромбоза, причем речь в данном случае идет как о первых проявлениях, так и о повторных нарушениях в той же или иной сосудистой зоне. Поэтому выявление факторов риска и терапевтические мероприятия, направленные на его снижение, весьма важны для ведения больных из групп риска как в условиях первичного звена медицинской помощи, так и при оказании специализированной помощи.

ПАТОГЕНЕЗ АТЕРОТРОМБОЗА

Атеротромбоз вовсе не является медленным, постоянно прогрессирующим и неизбежным процессом, как это считалось раньше. Напротив, сегодня мы знаем, что он непредсказуем и весьма динамичен: сформировавшиеся атеросклеротические бляшки могут внезапно разрываться, что приводит к агрегации тромбоцитов, их активации и образованию тромбов (5, 6). Тромбообразование может приводить к клиническим проявлениям ишемии, но возможно и бессимптомное (субклиническое) течение процесса. В настоящее время считается, что формирование и разрешение субклинических тромбоцитарных тромбов способствует росту атеросклеротических бляшек. Более того, образование микроэмболов и их отделение от формирующегося тромба может приводить к закупорке микрососудов в других отделах системы кровообращения.

Было показано, что формирование атеросклеротических бляшек является сложным процессом, включающим воспалительную реакцию с участием лейкоцитов и экспрессируемых провоспалительных цитокинов (8). В настоящее время известно, что процесс разрыва бляшки и тромбообразования столь же сложен и протекает с участием многочисленных сигнальных молекул (6).

SUMMARY

Atherothrombosis is a global problem of health care and its burden over the population gets more and more significant. Because of many ways of treatment available, therapeutic decision can be difficult in patients at risk of atherothrombosis or those who have already had an episode of the disease. The right choice takes thorough examination of the patient. It's essential to prompt patients to change their life-styles to healthier ones. Treatment plan should include antihypertensive and antiarrhythmic therapy, antiaggregants, as well as control of cholesterol levels. Current clinical trials (eg., PROFESS and CHARISMA) are expected to provide fresh findings about effectiveness of clopidogrel for long-term preventive therapy in patients at risk of atherothrombotic disorders.

Jean-Louis Mas, Professor, St. Anna Hospital, Paris, France. **Atherothrombosis: management in high risk patients.**

ФАКТОРЫ РИСКА

Сегодня в отношении целого ряда факторов четко установлена причинно-следственная связь с атеротромботическими эпизодами. К наиболее существенным из них можно отнести следующие:

- ◆ сосудистые нарушения в анамнезе;
- ◆ артериальная гипертония;

- ◆ ожирение;
- ◆ сахарный диабет;
- ◆ курение.

Так, хотя бы один из этих факторов является у 90% лиц с риском возникновения ИБС (11). Следует понимать, что факторы риска, связанные с образом жизни, могут быть изменены, в отличие от генетической составляющей, которая представляет собой «фиксированный риск», требующий определенных вмешательств.

Предшествующее сосудистое нарушение в одном из артериальных бассейнов является фактором риска возникновения повторного нарушения не только в этом, но и в других участках сосудистого русла. Посмертные исследования показали, что у больных с атеротромбозом в одной области системы кровообращения выявляются атеротромботические очаги и в других областях (12); более того, исследования, проведенные с измерением плече-лодыжечного индекса (13), позволили установить корреляцию между субклиническими проявлениями ССЗ в одном участке русла и клиническим проявлением заболевания в другом. Недавно было показано, что у одного из 40 больных, выписанных из больницы после госпитализации в связи с ИМ, в течение 6 месяцев развивается ишемический инсульт (14).

Одним из важных факторов риска ССЗ представляется ожирение, особенно в тех случаях, когда оно затрагивает преимущественно область живота; наличие ожирения позволяет предсказать ИБС независимо от наличия других факторов риска (10). Сахарный диабет и преддиабетические состояния, такие как резистентность к инсулину и нарушение толерантности к глюкозе, также являются весьма серьезными факторами риска сосудистых заболеваний. При наличии диабета дополнительные факторы значительно повышают риск. В одном из исследований частоты возникновения ССЗ у лиц с сахарным диабетом или нарушениями толерантности к глюкозе было показано, что при сочетании диабета, гипертонии и субклинического сосудистого заболевания риск развития ИИ в течение периода наблюдения (в среднем 6,4 г.) увеличивается в 12 раз (по сравнению с лицами, не страдающими диабетом и гипертонией и не имеющими субклинических сосудистых заболеваний) (15).

В целом риск определяется как сочетанием определенных факторов, так и степенью их выраженности. Вопреки широко распростра-



ненному убеждению, что риск возникновения повторного сосудистого нарушения выше, чем первичного, это далеко не всегда соответствует действительности. Например, возникновение первичного сосудистого нарушения у курильщика-диабетика с ожирением более вероятно, чем повторное сосудистое нарушение у больного, который в связи с перенесенным ИМ изменил свой образ жизни (бросил курить и начал соблюдать диету и делать физические упражнения). Таким образом, ведение больных с целью первичной профилактики следует считать таким же важным, как и вторичную профилактику у лиц с поражением сосудов в анамнезе. Если у больного выявлен риск развития атеротромбоза, прогноз может быть существенным образом улучшен. Так, активная модификация факторов риска у больных группы высокого риска позволяет снизить его на 50% (10). Этот подход следует применять независимо от локализации первичного проявления заболевания. Ведение таких больных требует междисциплинарных подходов, сочетающих рекомендации больному и руководство его действиями по соблюдению диеты, изменению образа жизни и соответствующей фармакологической коррекции, что позволяет добиться максимального снижения риска развития заболевания.

ИЗМЕНЕНИЯ РЕЖИМА ПИТАНИЯ И ОБРАЗА ЖИЗНИ

Несмотря на наличие четких доказательств влияния факторов питания на развитие атеротромбоза, вопрос о том, какую диету следует считать оптимальной, остается нерешенным. Результаты многочисленных исследований указывают на положительное влияние рациона, обогащенного фруктами, овощами и необработанным зерном; другие наблюдения говорят в пользу необходимости уменьшения в рационе насыщенных жиров. В действительности, однако, ситуация оказывается более сложной, и относительная польза тех или иных составляющих диеты остается неясной. Исследование диетологических подходов к борьбе с гипертонией DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) четко продемонстрировало, что ра-

цион, который, с одной стороны, обогащен фруктами, овощами, орехами и нежирными молочными продуктами, и, с другой стороны, содержит мало насыщенных жиров, холестерина, сахара и рафинированных углеводов, достоверно способствует снижению АД у больных гипертонией (16). Интересно, что полная диета, рекомендованная по результатам DASH, приводила к более значительному снижению давления, чем рацион, обогащенный фруктами и овощами (без других модификаций).

Исследование роли пищевых факторов в возникновении повторного инфаркта (The Diet and Reinfarction Trial) было одним из первых клинических испытаний, продемонстрировавших положительное влияние на пациентов употребления богатой жирами рыбы (17). Так, соблюдение диет, основанных на ограничении потребления жиров или увеличении доли волокон (из злаков) в рационе, не оказало положительного эффекта у мужчин с ИМ в анамнезе. Напротив, умеренное употребление жирной рыбы больными из той же популяции на 29% снизило общую смертность (от всех причин). Употребление в пищу богатой жирами рыбы и использование других модифицированных рационов не приводило к достоверному изменению частоты повторного ИМ и смерти от ишемической болезни сердца за двухлетний период наблюдения. Однако смертность от всех заболеваний достоверно снижалась в группе лиц, которым было назначено умеренное употребление рыбы, богатой жирами. Мета-анализ когортных исследований также показал, что употребление рыбы снижает смертность и при коронарной болезни (18).

Убедительные доказательства в пользу диетологических вмешательств были получены в Лионском исследовании пищевого рациона при сердечных заболеваниях (Lyon Diet Heart Study), посвященного сравнению средиземноморской диеты (обогащенной необработанным зерном, фруктами и овощами и содержащей мало насыщенных жиров) со стандартной западной диетой в течение 4-х лет (19). В группе пациентов, которым была назначена средиземноморская диета, число смер-

тельных исходов от ССЗ или случаев ИМ (комбинированная конечная точка исследования) достоверно уменьшилось (14 против 44 случаев в группе больных, получавших умеренное западное питание; $p = 0,0001$), как и число смертельных исходов от ССЗ, случаев ИМ (без смертельного исхода), нестабильной стенокардии, инсульта, сердечной недостаточности, легочной или периферической эмболии (27 против 90 случаев; $p = 0,0001$; комбинированная конечная точка исследования). Результаты Лионского исследования пищевого рациона при сердечных заболеваниях были подтверждены в другом исследовании, которое выявило отрицательную корреляцию между строгостью соблюдения средиземноморской диеты и общей смертностью (20). В продолжение этих исследований было проведено сравнение рациона, обогащенного необработанным зерном, фруктами, овощами, лесными орехами и миндалем, с режимом питания, подобным умеренной диете первого этапа Национальной образовательной программы по холестерину (National Cholesterol Education Program), с участием больных стенокардией и ИМ и лиц, имеющих косвенные факторы риска ИБС (21). Частота возникновения общих конечных точек, внезапной сердечной смерти и ИМ без летального исхода была существенно ниже в группе испытуемых (по сравнению с контрольной группой). Интересно отметить, что среднее потребление альфа-линоленовой кислоты в группе испытуемых было достоверно (вдвое) выше, чем в контрольной.

Дальнейшие доказательства положительного влияния омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) было получено в результате исследования GISSI-Prevenzione (22). Больным, недавно перенесшим ИМ, случайным образом назначали добавки омега-3-ПНЖК и/или витамина Е, которые принимались в течение 3,5 лет (в контрольной группе добавки не использовались). У больных, принимавших добавки ПНЖК без витамина Е, существенно снижался риск смерти, нелетального ИМ и ИИ (первичная конечная точка). Использование обеих добавок в сочетании друг с

другом оказывало такое же действие, как и прием омега-3-ПНЖК (для первичной конечной точки и эпизодов с летальным исходом).

При прекращении курения достоверно снижается риск ССЗ. Тем не менее в недавнем исследовании с участием почти 20 000 мужчин и женщин Дании было показано, что ограничение потребления никотина никак не влияет на риск ИМ, в то время как полное воздержание существенно снижает его (отношение вероятностей 0,71) (23).

В заявлении Американского общества по исследованию сердца, обращенном к врачам, подытожены доказательства роли активного образа жизни в профилактике и лечении атеросклероза (24). Поскольку ССЗ атеросклеротического происхождения остаются основной причиной смерти во многих странах, в заявлении подчеркивается важность деятельности по внедрению и поддержанию программ физического развития больных любого возраста.

Несмотря на очевидные доказательства положительных эффектов программ по изменению образа жизни, их очень тяжело вводить и поддерживать. Тем не менее следует прилагать максимум усилий, чтобы побуждать больных из групп риска к более здоровому образу жизни.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Различные исследования показали, что антигипертензивные средства, статины и антитромботические препараты достоверно уменьшают вероятность возникновения сосудистых нарушений у лиц из различных групп риска. Более того, в настоящее время есть весомые доказательства в пользу того, что уменьшение риска может быть достигнуто в отношении любого участка сосудистого русла и что долгосрочная терапия обеспечивает продолжающееся снижение риска.

♦ **Антигипертензивные средства.** Исследованию положительного влияния различных классов антигипертензивных ЛС, предотвращающих атеротромботические нарушения, посвящен целый ряд клинических испытаний. Су-

ществуют обширные данные в пользу того, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) уменьшают вероятность возникновения сосудистой патологии у больных, перенесших атеротромбоз или находящихся в группе с повышенным риском его возникновения. В исследовании способности периндоприла предотвращать рецидивы инсульта PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) изучены эффекты четырехлетнего приема препарата у пациентов, страдающих или не страдающих гипертонией (25). Активное лечение приводило к снижению относительного риска (COP) возникновения последующего инсульта и сосудистых нарушений в целом на 28 и 26% соответственно. Уменьшение риска возникновения инсульта наблюдалось в основном у больных, получавших комбинированное лечение периндоприлом и индапамидом. В то время как монотерапия не приводила к заметному уменьшению риска инсульта. Долгосрочное европейское испытание способности периндоприла уменьшать риск сердечных нарушений при стабильной коронарной болезни (EUROPA) выявило COP инфаркта миокарда, остановки сердца и смерти от ССЗ (комбинированная конечная точка) на 20% у больных, получавших периндоприл, по сравнению с группой, принимавшей плацебо (26). В клиническом испытании по оценке методов предотвращения сердечных нарушений (HOPE; Heart Outcomes Prevention Evaluation) исследовались эффекты рамиприла у больных, страдающих сосудистым заболеванием (или диабетом) и относящихся к группе риска возникновения ССЗ хотя бы по одному фактору (27). Рамиприл достоверно снижал у этих больных вероятность смертельных исходов (COP 16%), ИМ (COP 20%) и инсульта (COP 32%).

Исследование способности антигипертензивных препаратов и средств, снижающих уровень липидов, предотвращать инфаркт миокарда (ALLHAT; Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack) было предпринято с целью сравнения эффектов различных антигипертензивных средств — блокатора кальциевых

каналов (амлодипина), ингибитора АПФ (лизиноприла), альфа-адреноблокатора (доксазозина) и диуретика (хлорталидона), назначаемых в сочетании со статином, — на частоту развития ИБС с летальным исходом или ИМ без летального исхода у больных гипертонией, принадлежащих к группе риска возникновения ССЗ хотя бы по одному фактору (28). Это клиническое испытание вызвало массу споров в связи с его планом и интерпретацией результатов. В ходе исследования лечение в группе больных, получавших доксазозин, было прервано, поскольку промежуточный анализ показал, что частота возникновения сердечно-сосудистых нарушений в этой группе на 25% выше, чем у больных, получавших хлорталидон. Окончательный анализ данных показал, что, хотя хлорталидон был наиболее действенным антигипертензивным средством, значимых различий между группами по первичной конечной точке (ИБС с летальным исходом и ИМ без летального исхода) выявить не удалось.

В последнее время уделяется большое внимание блокаторам рецепторов ангиотензина (БРА). Многообещающие результаты были получены в исследовании эффективности лечения лозартаном по уменьшению рисков ССЗ при гипертонии (LIFE; Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension), предпринятом с целью сравнения влияния БРА лозартана и бета-блокатора атенолола на заболеваемость ССЗ и смертность у больных гипертонией с гипертрофией левого желудочка (29). Хотя уровни артериального давления у больных снижались в обеих группах, получавших лечение лозартаном и атенололом, частота возникновения инсульта достоверно снижалась только под влиянием лозартана. Существенно, что в группе, получавшей лечение лозартаном, новые случаи диабета выявлялись на 25% реже. В исследовании по уменьшению рисков ССЗ при инсулин-независимом диабете с помощью антагониста ангиотензина II лозартана (RENAAL, Reduction of Endpoints in Non-insulin-dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan), предпринятом с целью оцен-

ки ренопротекторных эффектов препарата у больных диабетом 2-го типа (инсулин-независимым) и нефропатией, не было выявлено достоверного снижения риска развития по вторичной комбинированной конечной точке (заболеваемости ССЗ и смертности, в т. ч. от ИМ и инсульта) (30). Оптимизированное клиническое испытание лозартана с участием больных ИМ (OPTIMAAL, Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan), исследование вторичной профилактики, в котором сравнивались эффективности лозартана и каптоприла (ингибитор АПФ), также не выявило уменьшения общей смертности под влиянием лечения лозартаном (31).

Недавнее исследование долгосрочной антигипертензивной терапии валсартаном (VALUE, Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) было предпринято для проверки гипотезы, согласно которой при одинаковой степени снижения артериального давления БРА более эффективны с точки зрения снижения заболеваемости ССЗ и смертности у больных гипертензией с высоким риском ССЗ, чем амлодипин (32). Исследование проводилось с участием 15 245 больных из 32-х стран; средний срок наблюдения составил 4,2 года. Результаты показали, что основной исход ССЗ у больных, получавших различное лечение, не зависел от используемого препарата. Тем не менее частота возникновения инсульта (вторичная конечная точка) у больных, получавших лечение амлодипином, была ниже, чем в группе, получающей валсартан. Эту разницу в исходе заболевания отнесли на счет более эффективного снижения артериального давления в группе больных, получавших амлодипин в течение одного года.

♦ **Статины.** Надежные данные о благоприятных эффектах статинов (снижение риска сосудистых нарушений, как первичных, так и вторичных) были получены в результате ряда основополагающих исследований, в числе которых нужно упомянуть следующие:

а) исследование предотвращения коронарных нарушений запада Шотландии

(WOSCOPS, West of Scotland Coronary Prevention Study) (33);

б) исследование предотвращения коронарного атеросклероза, проводившееся военно-воздушными силами в Техасе (AECAPS/TexCAPS, Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) (34);

в) скандинавское исследование влияния симвастатина на смертность (4S, Scandinavian Simvastatin Survival Study) (35);

г) долгосрочное исследование лечения ишемической болезни правастатином (LIPID, Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease) (36);

д) исследование роли холестерина в рецидивирующих сосудистых нарушениях (CARE, Cholesterol And Recurrent Events) (37) и самое недавнее;

е) исследование фармакологической защиты сердца (HPS, Heart Protection Study) (38).

Статины оказывают положительное воздействие на пациентов самых различных групп, включая лиц с нормальным липидным профилем (37) и пожилых (39). Последние данные, полученные в ходе совместного испытания эффективности аторвастатина при диабете (CARDS, Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), первого исследования эффективности средств, снижающих уровень липидов, в первичной профилактике ССЗ у больных диабетом 2-го типа с нормальным уровнем холестерина в крови, не имеющих сердечных заболеваний в анамнезе (40), показали, что терапия статинами приводила к достоверному снижению (на 37%) риска основных сердечно-сосудистых нарушений, таких как острый ИМ, инсульт и стенокардия, а также требующих реваскуляризации (по сравнению с контрольной группой пациентов). Данные показали столь убедительными, что слепой режим исследования был отменен и испытание было завершено на 2 года раньше запланированного срока.

♦ **Антитромботические препараты.**

Последнее десятилетие отмечено возрастающим признанием важности антитромботической терапии для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых нарушений. Ассо-

циация исследователей антитромботических средств (The Antithrombotic Trialists' Collaboration) провела мета-исследование 287 испытаний с участием 212 000 больных ИМ (острым или в анамнезе), ИИ, стенокардией, заболеваниями периферических артерий или мерцательной аритмией, в котором изучено значение ингибиторов тромбоцитов для вторичной профилактики сердечно-сосудистых нарушений (41). Частота нелетального ИМ снижалась примерно на треть, нелетального инсульта — на четверть, а смертности от сосудистых нарушений — на одну шестую. При этом существенно сокращалась общая смертность.

В ходе второго европейского исследования профилактики инсульта (ESPS2, The second European Stroke Prevention Study) было проведено сравнение с плацебо трех активных терапевтических схем — с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (АСК), препаратом дипиридамола с контролируемым высвобождением активного ингредиента или сочетанием этих препаратов — у 6602 больных с инсультом или транзиторными ишемическими атаками (ТИА) в анамнезе (42). Исследование ESPS2 показало, что АСК и дипиридамола были одинаково эффективны в предотвращении инсульта и ТИА. При назначении комбинации двух препаратов наблюдались аддитивные эффекты и существенное повышение эффективности по сравнению с использованием каждого препарата в отдельности. Тем не менее ни одна из трех схем, использованных в этом клиническом испытании, не приводила к снижению смертности. В недавнем обзоре 26 клинических испытаний дипиридамола (в т. ч. в сочетании с другими ингибиторами тромбоцитов) с участием больных, имевших сосудистые заболевания в анамнезе, который был составлен Cochrane Collaboration group (43), сделан вывод, что дипиридамола не влиял на смертность от сосудистых заболеваний, хотя и уменьшал вероятность возникновения сосудистых нарушений. Кроме того, не было выявлено доказательств более высокой эффективности монотерапии дипиридамолом по сравнению с АСК. Исследование схем эф-

фективного предотвращения повторного инсульта (PROFESS, Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes), в ходе которого предполагается сравнить эффективность и безопасность дипиридамола контролируемого высвобождения и АСК с результатами применения клопидогреля для предотвращения рецидивов инсульта, должно пролить свет на этот вопрос (44). Кроме того, в результате испытания будет установлено, приводит ли лечение БРА телмисартаном к дополнительному уменьшению риска рецидива инсульта. При намеченном числе участников, равном 15 500, PROFESS станет самым широкомасштабным испытанием средств предотвращения вторичного инсульта.

Существует множество данных в пользу эффективности варфарина как средства предотвращения церебральных нарушений, связанных с фибрилляцией предсердий. По данным недавно проведенного мета-анализа пяти исследований первичной профилактики, использование скорректированных доз варфарина уменьшает вероятность инсульта (с летальным и нелетальным исходом) на 62% (95%-ный доверительный интервал 48–72) при абсолютном снижении риска на 27% в год (45). Европейское исследование мерцательной аритмии (EAF, European Atrial Fibrillation Trial), в ходе которого исследовались средства вторичной профилактики, показало, что СОР под влиянием лечения варфарином составлял 66% (95%-ный доверительный интервал 53–80) при абсолютном снижении риска на 84% в год (46). Проблемы, связанные с применением варфарина, — сложность регулярного определения международного нормализованного отношения (МНО) и возможность геморрагических осложнений — хорошо известны и врачам и больным и представляют серьезное препятствие к его использованию. Кроме того, на метаболизм варфарина — и, следовательно, на МНО — может повлиять индукция ферментов печеночного цитохрома Р450 другими лекарствами средствами (47). Недавние исследования показали, что фармакогенетический полиморфизм цитохрома Р450 может быть связан с нарушением

выведения варфарина печенью у некоторых больных (48).

Альтернативой варфарину в лечении мерцательной аритмии стал недавно разработанный антикоагулянт (антагонист тромбина) ксимелагатран. Исследование предотвращения инсульта прямым пероральным ингибитором тромбина ксимелагатраном по сравнению с варфарином у больных с фибрилляцией предсердий при наличии одного или более факторов риска развития инсульта (SPOR-TIF III, Stroke Prevention with the Oral Direct Thrombin Inhibitor Xymelagatran Compared with Warfarin ORal Thrombin Inhibitor in Patients with Atrial Fibrillation) показало, что ксимелагатран был не менее эффективным препаратом, чем варфарин в условиях тщательного контроля, для предотвращения инсульта и системной эмболии (49). При одинаковой частоте сильных кровотечений в обеих группах, общее число слабых и сильных кровотечений было меньше в группе больных, получавших ксимелагатран (29,8 против 25,8%, $p = 0,007$). При этом беспокойство исследователей вызывает увеличение активности печеночных ферментов у 6,5% больных, получающих ксимелагатран, по сравнению с 0,7% в группе, получающих варфарин.

Положительные эффекты клопидогреля выявлены во многих клинических испытаниях. В сравнительном исследовании клопидогреля и АСК у больных с риском развития ишемических нарушений (CAPRIE, Clopidogrel vs. ASA in Patients at Risk of Ischaemic Events) участвовали пациенты с атеросклеротическими сосудистыми заболеваниями (свежий ИИ, свежий ИМ или клинически выраженное заболевание периферических артерий), которые были рандомизированы для получения клопидогреля или АСК и затем наблюдались в течение 1–3-х лет (32). Лечение клопидогрелем снижало риск атеротромботических нарушений на 8,7% (по сравнению с АСК). Fisher et al. (50) воспользовались результатами CAPRIE для теоретического сравнения клопидогреля с плацебо (а не с АСК как активным контролем в CAPRIE). Вычисленная величина СОР комбинированной конечной точки (инсульта, ИМ или смерти от сосудистых нарушений) составила 30%.

Кроме того, было проведено исследова-

ние эффективности клопидогреля в предотвращении рецидивирующих нарушений (CURE, Clopidogrel in UAP to prevent Recurrent Events) у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, которые получали клопидогрель или плацебо (при этом в обеих группах проводилась стандартная терапия, включавшая прием АСК) в течение 3–12 мес. (51). Результаты исследования показали, что клопидогрель и АСК обладают комплементарной активностью. Длительный прием клопидогреля снижал риск атеротромботических нарушений (ИМ, инсульт или смерть от ССЗ; комбинированная конечная точка) на 20% при допустимом 1%-ном повышении частоты сильных кровотечений (по сравнению с монотерапией АСК).

Недавнее клиническое испытание клопидогреля как средства лечения атеротромбоза у больных из групп высокого риска (MATCH, Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-risk patients) позволило оценить терапевтический эффект сочетания АСК и клопидогреля или иных стандартных лечебных схем у больных с риском повторного инсульта (52). Результаты испытаний оказались неожиданными: добавление АСК лишь в ограниченной мере и несущественным образом повлияло на частоту возникновения ишемических нарушений. Кроме того, у больных, принимавших АСК, возникали более серьезные геморрагические осложнения с угрозой для жизни (по сравнению с больными группы плацебо). Только дальнейший анализ результатов MATCH может ответить на вопрос о том, в какой мере негативные и позитивные эффекты связаны с конкретным типом ТИА или инсульта. Кроме того, проведение такого анализа покажет, может ли быть эффективным кратковременное лечение АСК в сочетании с клопидогрелем на протяжении острой фазы (53).

В настоящее время проводится исследование эффективности терапии клопидогрелем и АСК в большой группе больных из группы повышенного риска (ССЗ в анамнезе, проявления атеротромбоза сосудов головного мозга или периферических артерий, сочетание нескольких

признанных факторов риска в отсутствие сосудистых нарушений в анамнезе); исследование носит название «Применение клопидогреля у больных с повышенным риском атеротромбоза с целью стабилизации ишемии, оптимизации ведения и предотвращения рецидивов» (CHARISMA, Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance). Предполагается, что CHARISMA позволит получить информацию о клинической ценности дополнения клопидогреем стандартных схем долговременного лечения больных из групп риска (54).

ВЫВОДЫ

Атеротромбоз представляет собой проблему здравоохранения глобального масштаба и становится все более ощутимым социальным бременем. Тем не менее хорошо спланированное и управляемое долгосрочное лечение может существенно улучшить прогноз для лиц из группы риска.

Несмотря на это, ведение больных, перенесших или имеющих риск перенести атеротромботическое нарушение, представляет собой серьезную проблему в связи с наличием различных возможных методов лечения. Выбор правильного подхода требует тщательного обследования пациента и назначения подходящей терапии. Больных следует побуждать к изменению образа жизни. В схемы лечения должны быть включены антигипертензивные средства (предпочтительно с использованием ингибиторов АПФ), средства снижения уровня холестерина, антиаритмические препараты (по необходимости) и ингибиторы тромбоцитов (такие, как клопидогрель или АСК); последние требуют долгосрочного приема. Текущие клинические испытания (такие, как PROFESS и CHARISMA) должны дать новые данные по эффективности клопидогреля в долгосрочной профилактике атеротромботических нарушений у пациентов из групп риска.



*Список использованной литературы
Вы можете запросить в редакции.*