

Первичная профилактика инфаркта миокарда

Т.С. Илларионова

Кафедра общей и клинической фармакологии

РУДН, Москва

Под профилактикой инфаркта миокарда (ИМ) подразумевают систему мероприятий, направленных на предупреждение атеросклероза и исключение, по возможности, факторов риска ИМ. Первичная профилактика основывается на следовании медицинским рекомендациям по предупреждению ишемической болезни сердца, нормализации артериального давления, устранению гиперлипидемии, ожирения, отказе от курения и адекватной физической активности. В качестве средства, эффективного для вторичной профилактики ИМ, достаточно изучена ацетилсалициловая кислота (АСК). Результаты исследований позволили предположить целесообразность применения АСК и с целью первичной профилактики ИМ.

С 1988 г. опубликованы результаты 5 крупных рандомизированных исследований ацетилсалициловой кислоты в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, включавших в совокупности 55 580 человек (из них 11 466 женщин), у которых в среднем за 4–6 лет наблюдения отмечено 2402 неблагоприятных сердечно-сосудистых события [Явелов И.С., 2004; табл. 1].

Длительное профилактическое использование АСК у лиц среднего и пожилого возраста, не имевших признаков сердечно-сосудистых заболеваний, сопровождалось достоверным снижением риска возникновения первого не смертельного (не фатального) инфаркта миокарда на 32 % ($p < 0,0001$) и не оказывало влияния на риск возникновения первого не смертельного инсульта и сосудистую смертность [Hennekens и соавт., 1988; Hennekens с соавт., 1989; табл. 2].

Анализ эффективности приема АСК у женщин, которые изучались только в двух исследованиях (табл. 1), показал уменьшение риска возникновения первого инфаркта миокарда на 22 %. В эпидемиологическом исследовании Manson с соавт. (1991a; 1991b) участвовали 87 678 медицинских сестер среднего возраста, которые принимали от

1 до 6 таблеток АСК в неделю в течение 6 лет. По сравнению с общей популяцией риск инфаркта миокарда у этих женщин был ниже на 27 %. В целом риск сердечно-сосудистых осложнений у них был ниже на 16 %. У женщин старше 50 лет, курильщиц и больных с гиперхолестеринемией АСК была наиболее эффективна.

Применение АСК позволило предотвратить 5 инфарктов миокарда на каждую тысячу леченых, что показал мета-анализ в рамках Antiplatelet Trialists' Collaboration (1994a) с участием 28 тыс. здоровых мужчин среднего и 292 мужчин пожилого возраста [Blakely и соавт., 1975]. Было выявлено снижение риска не фатального инфаркта миокарда у людей без повышенного риска на 29 % (с 1,99 до 1,49 %; $p < 0,0005$) при первичной профилактике АСК в течение 5 лет. Эти цифры могут показаться незначительными в сравнении с показателями приема АСК при вторичной профилактике ИМ, но следует уточнить, что в данных исследованиях участвовали здоровые добровольцы без риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Эффективность АСК в профилактике инфаркта миокарда в значительной степени зависела от возраста и в меньшей степени от уровня холестерина. Достоверное защитное действие было отмечено только среди участников старше 50 лет. Уменьшение количества ИМ наблюдалось при всех уровнях холестерина, однако было особенно выражено среди лиц с меньшим его содержанием. Особого внимания заслуживает тот факт, что повышенная частота ИМ в ранние утренние часы (пик приходился примерно на 8:00) в группе плацебо снижалась на 55 % в группе участников, принимавших АСК (рис. 1). Зависимость развития ИМ от циркадианного ритма может быть связана с тем фактом, что повышенная симпатическая активность утром приводит к повышению активности тромбоцитов [Ridker и соавт., 1990].

Клинические руководства по применению АСК в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, подготовленные американскими группами экспертов, предусматривают назначение препарата у мужчин и женщин в случаях, когда 10-летний риск первого коронарного события составляет 10 % и более. US Preventive Services Task Force (1989) рекомендует применять АСК в низких дозах в профилактических целях мужчинам старше 40 лет с высоким риском инфаркта миокарда, не имеющих противопоказаний к приёму АСК.

Решение об использовании АСК для первичной профилактики ИМ следует принимать, основываясь на индивидуальных особенностях каждого больного, а также после тщательного рассмотрения потенциальной пользы и риска долговременного применения препарата. Следует отметить,

Таблица 1. Ацетилсалициловая кислота и первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: особенности 5 рандомизированных исследований [Явелов И.С., 2004]

Особенность	Physician's Health Study (1988)	British Doctor's Trial (1988)	Thrombosis Prevention Trial (1998)	Hypertension Optimal Treatment Study (1998)	Primary Prevention Project (2001)
Число рандомизированных	22071	5139	5085	18790	4495
Наблюдение, лет	5 (в среднем)	6 (в среднем)	≥ 5	4 (в среднем)	3,6 (в среднем)
Особенности контингента	Здоровые врачи	Здоровые врачи	Высокий риск сердечно-сосудистого заболевания	Артериальная гипертензия с диастолическим АД 100–115 мм рт. ст.	Как минимум один основной сердечно-сосудистый фактор риска
Возраст, лет	40–84	50–78	45–69	50–80	50–80
Женщин, %	0	0	0	47	57,7
Доза АСК	325 мг через день	500 мг/сут (растворимый или шипучий)	75 мг/сут (с контролируемым высвобождением)	75 мг/сут	100 мг/сут (кишечно-растворимая оболочка)

что профилактическое использование АСК не следует рассматривать как меру, позволяющую отказаться от воздействия на другие факторы риска (например, отказ от курения), а только как часть общей концепции терапии.

Первичная профилактика ИМ у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений

Нестабильная стенокардия

АСК является препаратом первой линии в лечении больных с нестабильной стенокардией, так как она снижает частоту развития сердечно-сосудистых смертей и ИМ.

Назначение АСК пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС) приводит к снижению риска серьезных сердечно-сосудистых осложнений на 46 % ($p < 0,0001$) по данным мета-анализа Antithrombotic Trialist's Collaboration (рис. 2), включавшего результаты 12 рандомизированных исследований с участием более 5 тыс. пациентов с нестабильной стенокардией.

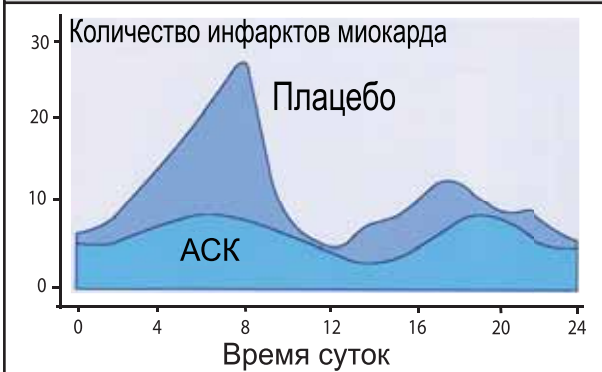
Эффективность АСК в лечении больных нестабильной стенокардией была доказана в ряде проспективных рандомизированных исследований. Так, в Исследовании госпиталя ветеранов, целью которого являлось изучение влияния терапии АСК в суточной дозе 324 мг на частоту смерти и развития ИМ у больных с нестабильной стенокардией и которое включало более 1200 больных (период наблюдения составил 6 лет), выявлено, что к третьему месяцу наблюдения у больных, получавших АСК, в сравнении с группой плацебо суммарная частота смерти и ИМ снизилась на 41 %, а через год она была ниже на 43 %. При этом не обнаружено межгрупповых различий по частоте кровотечений. В 1990 г. опубликованы результаты шведского исследования RISK, в котором оценивали эффективность АСК в дозе 75 мг в сутки в сравнении с плацебо. Через 3 и 12 месяцев риск развития ИМ и смерти уменьшался на 64 и 48 % соответственно.

«Немая» ишемия миокарда

Прием АСК эффективен при «немой» ишемии миокарда, как и при симптоматическом варианте ИБС.

По данным некоторых сравнительных рандомизированных исследований, в которых пациенты с «немой» или симптоматической ишемией миокарда ежедневно получали 75 мг АСК либо плацебо, в группе больных с «немой» ишемией миокарда

Рис. 1. Результаты первичной профилактики инфаркта миокарда АСК, полученные в US Physicians' Health Study: снижение частоты инфарктов миокарда в определенное время суток при употреблении АСК (по 325 мг через сутки; $n = 11\,037$) по сравнению с плацебо ($n = 11\,034$) среди практически здоровых мужчин, не имевших в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний. Избирательное подавление утреннего пика случаев инфаркта миокарда [Ridker и соавт., 1990]



да за три месяца наблюдения прием АСК снизил риск развития ИМ более чем на 80 % по сравнению с плацебо (4 % против 21 %). В то же время у пациентов с клинически выраженными симптомами стенокардии риск ИМ по сравнению с плацебо уменьшился вдвое (9 % против 21 %).

Сахарный диабет

Сахарный диабет ассоциируется с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий. Поскольку сахарный диабет также сопровождается гиперактивностью тромбоцитов, значительно повышенным сывороточным уровнем тромбоксана A₂, ускоренным обменом тромбоцитов, более быстрым развитием атеросклероза и повышенной частотой развития тромбоэмболий, это предполагает, что больные сахарным диабетом с коронарными нарушениями в первую очередь могли бы получить пользу от приема АСК, что было изучено в исследовании Physicians' Health Study (1989): 10,1 % пациентов с сахарным диабетом, принявших участие в этом исследовании и получавших плацебо, перенесли инфаркт миокарда, тогда как среди получавших АСК ИМ развился только в 4 % случаев. При этом у пациентов с сахарным диабетом польза от приема АСК в плане профилактики ИМ была больше (относительный риск 0,39), чем у пациентов без диабета (относительный риск 0,6). Сходные результаты были получены и в другом исследовании, где участвовали 2368 пациентов с инсулинезависимым диабетом

Таблица 2. Ацетилсалициловая кислота и первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: объединенные результаты 5 рандомизированных исследований

Исход	Число событий в группах вмешательства по отношению к общему числу больных	Число событий в группах контроля по отношению к общему числу больных	Относительный риск	95 % границы доверительного интервала
Не смертельный инфаркт миокарда	318/19237 ³	413/17553 ³	0,68	0,59–0,79
Не смертельный инсульт	219/19237 ³	179/17553 ³	1,06	0,87–1,29
Ишемический инсульт ¹	147/19237 ³	141/17553 ³	141/17553 ³	0,77–1,22
Геморрагический инсульт ¹	50/19237 ³	27/17553 ³	1,56	0,99–2,46
Смерть от сосудистых причин	480/28636	414/28636	0,98	0,85–1,12
Любое важное сосудистое событие ²	1186/28636	1216/28636	0,85	0,79–0,93

¹ Инсульт как смертельный, так и не смертельный.

² Сумма случаев сосудистой смерти, не смертельного инфаркта миокарда, не смертельного инсульта.

³ Без учета исследования Hypertension Optimal Treatment Study (нет данных).

Информация о препарате

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ГРУППЫ

Нестероидное противовоспалительное средство, антиагрегантное средство.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антиагрегационное. Ацетилсалициловая кислота с помощью реакции ацетилирования необратимо ингибирует фермент циклооксигеназу и селективно снижает синтез тромбоксана А₂. Гидроксид магния защищает слизистую оболочку ЖКТ от воздействия ацетилсалициловой кислоты.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика состояний, сопровождающихся повышенной агрегацией тромбоцитов: тромбозы, эмболии, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, мигрень, ишемический инсульт, нарушения

КАРДИОМАГНИЛ (НИКОМЕД)

Ацетилсалициловая кислота и магния гидроксид

Таблетки п. п. о. 75 мг

Таблетки п. п. о. форте 150 мг

мозгового кровообращения, постоперационный период (аортокоронарное шунтирование, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Таблетки проглатывают целиком, при необходимости запивая водой. При желании таблетку можно разломить пополам, разжевать или предварительно растереть.

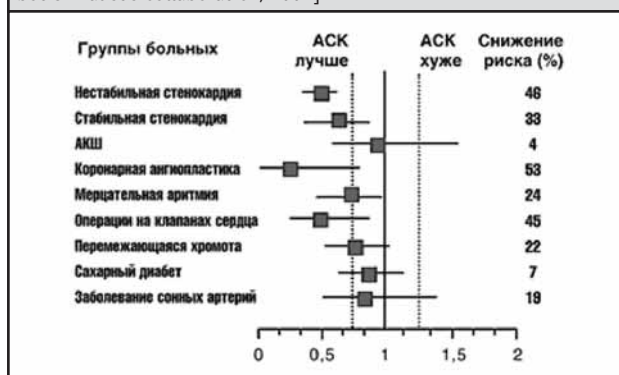
Дозы для взрослых составляют в первый день 150 мг в сутки, далее по 75 мг в сутки

Разделы: Противопоказания, Побочные действия, Фармакокинетика, Взаимодействие, Меры предосторожности – в инструкции по применению препарата.

и коронарными нарушениями (группа 1) и 8586 пациентов с коронарными нарушениями без диабета (группа 2). В конце периода наблюдения, который в среднем составил 1,5 года, пациенты с сахарным диабетом получили намного больше пользы от приема АСК. В группе 1, например, прием АСК позволил предотвратить 5 смертей от сердечно-сосудистых причин на каждую тысячу леченых пациентов, в то время как в группе 2 этот показатель составил лишь 2,1. В целом, уровень смертности в группе 1 составил 10,9 % по сравнению с 15,9 % в группе 2. Более того, показатели общей летальности в группе с диабетом были меньше (18,4 %), чем в группе пациентов без диабета (26,2 %). АСК предотвратила смертельный исход у 7,8 из 1000 пациентов с диабетом и коронарными проблемами и у 4,1 из 1000 пациентов без диабета с заболеваниями коронарных сосудов.

Американская Диабетологическая Ассоциация (ADA) (1999) рекомендует АСК в качестве препарата для первичной профилактики у больных сахарным диабетом с классическими факторами риска, такими как отягощенный семейный анамнез по ишемической болезни сердца, курение, высокое артериальное давление, избыточная масса тела (более 120 % от идеальной массы тела, ИМТ более 28 у женщин и более 27,3 у мужчин), отклонение от нормы показателей липидов крови (холестерин выше 200 мг%; холестерин ЛПНП выше 130 мг%; холестерин ЛПВП ниже 40 мг%; триглицериды выше 250 мг%). Поскольку еще не накоплено достаточного опыта использования АСК у молодых лиц с сахарным диабетом, рекомендации ADA касаются только пациентов старше 30 лет.

Рис 2. Терапия АСК и снижение риска серьезных сердечно-сосудистых событий у различных групп пациентов [Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002]



Артериальная гипертензия (АГ)

По результатам исследования НОТ с участием 18 790 пациентов, применение АСК в дозе 75 мг снижало частоту возникновения сердечно-сосудистых событий на 15 %, а частоту развития инфаркта миокарда – на 36 % у пациентов с диастолическим артериальным давлением от 100 до 110 мм рт. ст.

Выбор дозы АСК

По данным мета-анализа Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002), снижение риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне применения АСК в дозе 500–1500 мг составило 19 %, в дозе 160–325 мг – 26 % и в дозе 75–150 мг – 32 %. В то же время на фоне применения доз менее 75 мг АСК в сутки отмечен меньший эффект – снижение риска на 13 % ($p = 0,05$).

Вместе с тем риск развития «больших» кровотечений был одинаков при различных дозах АСК в пределах до 325 мг в сутки: 1,7 для доз менее 75 мг, 1,5 для доз 75–150 мг, и 1,4 для доз 160–325 мг. Поэтому в настоящее время рекомендуемая ежедневная доза АСК составляет от 75 до 325 мг в сутки.

Побочные эффекты, осложняющие длительную терапию АСК

Помимо риска кровотечений, который повышается при применении АСК у пожилых пациентов, основной сложностью являются побочные эффекты со стороны ЖКТ. Ранее решением проблемы считали применение кишечнорастворимых форм АСК. Однако результаты многоцентровых исследований показали, что эрозии и язвы желудка образуются и при применении таких препаратов, что вполне закономерно, поскольку механизм ulcerogenicного действия АСК центральный и

Таблица 3. Риск летального исхода и абсолютные преимущества, связанные с приемом АСК при сахарном диабете по Harpaz et al. (1998) с изменениями

Причина смерти	Риск смерти, %	
	без АСК	АСК
Среди пациентов с сахарным диабетом	n = 1220	n = 1148
Заболевания сердца	10,9	15,9
Цереброваскулярные заболевания	1,2	1,9
Все причины	18,4	26,2
Среди пациентов без сахарного диабета	n = 4801	n = 3785
Заболевания сердца	4,8	6,9
Цереброваскулярные заболевания	0,3	0,4
Все причины	9,3	13,4

Таким образом, назначение Кардиомагнила может быть показано для первичной профилактики инфаркта миокарда:

www.cardiomagnyl.ru
www.nycomed.ru



- при нестабильной и стабильной стенокардии;
- больным с транзиторными ишемическими атаками и инсультами в анамнезе;
- при сахарном диабете;
- при артериальной гипертензии.

У данных больных назначение АСК позволит снизить частоту инфарктов миокарда (первичных и повторных), риск тромбоэмболических осложнений и смертность от сердечно-сосудистых причин.

Препарат Кардиомагнил, представляющий собой соединение АСК с гидроокисью магния, позволяет повысить переносимость АСК и снизить частоту поражения слизистой оболочки желудка.

Литература

1. Peto, R., Gray, R., Collins, R., Wheatley, K., Hennekens, C., Jamrozik, K., Warlow, C., Hafner, B., Thompson, E., Norton, S., Gilliland, J., Doll, R.: Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br. Med. J.* 296, 313–316(1988).
2. Goldbloom, R., Battista, R. N., Anderson, G., Beaulieu, M. D., Elford, R. W., Feightner, J. W., Feldman, W., Logan, A. G., Morrison, B., Offord, D., et al. (Canadian Task Force on the Periodic Health Examination): Periodic Health examination, 1991 update: 6. Acetylsalicylic acid and the primary prevention of cardiovascular disease. *Can. Med. Ass. J.* 145, 1091 (1991).
3. Young, F. E., Nightingale, S. L., Temple, R. A.: The preliminary report of the findings of the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. The FDA perspective on aspirin for the primary prevention of myocardial infarction. *JAMA* 259, 3158–3160 (1988).
4. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group: Preliminary report: findings from the aspirin component of the ongoing physicians' health study. *N. Engl. J. Med.* 318, 262–264 (1988).
5. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group: Final report on the aspirin component of the ongoing physicians' health study, *N. Engl. J. Med.* 321, 129–135(1989).
6. Ridker, P. M., Manson, J. E., Buring, J. E., Muller, J. E., Hennekens, C. H.: Circadian variation of acute myocardial infarction and the effect of low dose aspirin in

a randomised trial of physicians. *Circulation* 82, 897 (1990).

7. Hennekens, C. H., Peto, R., Hutchison, G. B., Doll, R.: An overview of the British and American aspirin studies. *N. Engl. J. Med.* 318, 923–924(1988).
8. Hennekens, C. H., Buring, J. E., Sandercock, P., Collins, R., Peto, R.: Aspirin and other antiplatelet agents in the secondary and primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 80, 749–756 (1989).
9. Manson, J. E., Stampfer, M. J., Colditz, G. A., Willett, W. C., Rosner, B., Speizer, F. E., Hennekens, C. H.: A prospective study of aspirin use and primary prevention of cardiovascular disease in women. *JAMA* 266, 521–527(1991 b).
10. Manson, J. E., Tosteson, H., Ridker, P. M., Satterfield, S., Hebert, P., O'Connor, G. T., Buring, J. E., Hennekens, C. H.: The primary prevention of myocardial infarction. *New Engl. J. Med.* 326, 1406 (1992).
11. Willard, J. E., Lange, R. A., Hillis, L. D.: The use of aspirin in ischemic heart disease. *N. Engl. J. Med.* 327 (3), 175–181(1992).
12. Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br. Med. J.* 308, 81–106 (1994 a).
13. Blakely, J. A., Gent, M.: Platelets, drugs and longevity in a geriatric population. In: Hirsh, J. (Hrsg.): *Platelets, drugs and thrombosis*. S. 284–291. Karger, Basel (1975).
14. Fuster, V., Dyken, M. L., Vokonas, P. S., Hennekens, C.: Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease. *Circulation* 87 (2), 659–675 (1993).
15. US Preventive Services Task Force: Guide to clinical preventive services, Kapitel 60. Williams and Williams, Baltimore (1989).
16. Остроумова О.Д. Ацетилсалициловая кислота – препарат номер один для лечения сердечно-сосудистых заболеваний: основные показания к применению, клинические преимущества, эффективные дозы и пути повышения переносимости // *РМЖ*. 2003. Т. 11. № 5.
17. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71–86.
18. Козлов С.Г., Лякишев А.А. Лечение ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом 2 типа // *РМЖ*. 2003. Т. 11. № 9.
19. Явелов И.С. Ацетилсалициловая кислота в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: уточненные данные // *Качественная клиническая практика*. 2004. № 1. С. 11–12.

Статины в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

И.М. Шугурова, Москва

По данным эпидемиологических исследований, суммарная обращаемость в ЛПУ взрослого населения России с болезнями системы кровообращения достигает 21 841,6 на 1000 жителей [1]. От сердечно-сосудистой патологии ежегодно умирает более миллиона человек (700 случаев на 100 тыс. населения), что превышает аналогичные показатели стран Западной Европы и Северной Америки. Главенствующую позицию среди причин летальных исходов (до 51 %) занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС), которая этиопатогенетически преимущественно обусловлена атеросклеротическим поражением артерий коронарного бассейна [2]. В связи с этим современная стратегия первичной и вторичной профилактики ИБС основана на коррекции факторов риска [3,

4], в т. ч. гиперлипидемии и дислипидемии, как ведущих предикторов неблагоприятных исходов болезни [5].

Эволюция терапевтических подходов, направленных на нормализацию липидного профиля, привела к активному внедрению в клиническую практику статинов – конкурентных ингибиторов 3-гидрокси-3-метил-глутарил-Коэнзим-А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) – фермента, катализирующего синтез эндогенного холестерина в печени и дистальных отделах тонкой кишки [6]. По принципу отрицательной обратной связи в ответ на снижение синтеза холестерина происходит компенсаторное увеличение образования ЛПНП-рецепторов на гепатоцитах, которые захватывают атерогенные липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и выводят их из системной циркуляции [7]. В итоге липидный профиль плазмы изменяется следующим образом: снижается содержание общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов, повышается содержание антиатерогенных липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [8].

Помимо ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы статины обладают также рядом важных плеiotропных эффектов [9–12], таких как:

- противовоспалительное действие;
- улучшение функции эндотелия;
- торможение пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки;
- антиагрегантный эффект;
- стимуляция фибринолиза;
- антиоксидантный эффект.