

10. Diaz A., Bourassa M., Guertin M.C. et al. Long-term prognosis value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 867–874.
11. Dzau V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J.* 1991 Apr; 121 (4 Pt 1): 1244–63.
12. Gillum R.F., Makuc D.M., Feldman J.J. and all. Pulse rate, coronary heart disease and death: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Am. Heart J.* 1991; 121: 172–177.
13. Goldberg R., Larson M., Levy D. Factors associated with survival to 75 years of age in middle-aged men and women: the Framingham Study. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 505–509.

14. Janssen I., Katzmarzyk P., Church T.S. et al. The Cooper Clinic Mortality Risk Index. Clinical Score Sheet for Men. *Am.J.Prev.Med.* 2005; 29: 194–203.
15. Jouven X., Empana J.P., Schwartz J., et al. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1951–1958.
16. Levin H.J. Heart rate and life expectancy. *J. Amer. Coll. Card.* 1997; 30: 1104.
17. McAlister F.F., Wiebe N., Ezekowitz J.A. et al. Meta-analysis: I-Blocker Dose, Heart Rate Reduction and Death in Patients With Heart Failure. *Ann. Intern. Med.* 2009; 150: 784–790.
18. Teerling J.R. Ivabradine in heart failure – no paradigm SHIFT. *Lancet.* 2010; 376: 847–849.

Препараты для профилактики сердечно-сосудистых осложнений в первичном звене здравоохранения

Н.В.Стуров
РУДН, Москва

Эффективность первичной и вторичной профилактики лежит в основе успешного лечения сердечно-сосудистых заболеваний на уровне первичного звена здравоохранения. В статье кратко рассматриваются современные подходы к медикаментозной профилактике сердечно-сосудистых осложнений, прежде всего, инфаркта миокарда и ишемического инсульта.

Ключевые слова: вторичная профилактика, первичная профилактика, сердечно-сосудистые осложнения, инфаркт миокарда, инсульт.

Drugs for cardiovascular prevention in primary health care

N.V.Sturov
PFUR, Moscow

The effectiveness of primary and secondary prevention is the basis of successful treatment of cardiovascular disease in primary health care. The article briefly reviews current approaches to drug prevention of cardiovascular events, especially myocardial infarction and ischemic stroke.

Keywords: secondary prevention, primary prevention, cardiovascular events, myocardial infarction, ischemic stroke.

В настоящее время в России продолжается реформа здравоохранения, в фокусе которой сейчас находится оптимизация оказания помощи на уровне первичного звена. Пациент должен быть окончательно переориентирован на получение основного объема медицинской помощи в амбулаторных условиях. Длительное наблюдение у одного специалиста целесообразно не только с медицинской, но и экономической точки зрения, поскольку смена лечащих врачей и госпитализации «для подбора терапии» ведут к постоянной смене назначений и, в итоге, к неэффективности лечения. Особенно остро данная проблема видна на примере кардиологических пациентов, у этой же категорией больных наблюдается наиболее высокая смертность и инвалидизация [1].

Так, например, осуществление медикаментозной вторичной профилактики инфаркта миокарда (ИМ) является одной из наиболее разработанных задач с точки зрения доказательной медицины. С другой стороны, в повседневной практике даже в специализированных учреждениях не все больные получают необходимую фармакотерапию. По данным исследования [2], среди московских пациентов, перенесших ИМ, выявлена неадекватная фармакотерапевтическая коррекция основных модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Целевые значения артериального давления были достигнуты только у 41,22%, общего холестерина – у 12,78%, ЛПНП – у 20,17%, глюкозы – у 74,21% больных изучаемой популяции. Установлен недостаточный уровень медикаментозной вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Частота назначения антиагрегантов, антикоагулянтов и статинов составила 76,86%, 1,33% и 31,65% соответственно. Таким образом, осуществление вторичной профилактики в первичном звене здравоохранения продолжает оставаться важной задачей.

Вторичная профилактика ИМ

Всем пациентам, перенесшим ИМ, на постоянный прием на неопределенно длительное время и при отсутствии противопоказаний назначается четырехкомпонентная терапия, состоящая из противотромботических средств (преимущественно ацетилсалициловой кислоты – АСК), ингибитора АПФ, бета-адреноблокатора и статина [3].

β-Адреноблокаторы являются гетерогенной группой препаратов, несмотря на общность механизма

Сведения об авторе:

Стуров Николай Владимирович – к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики РУДН

действия, поэтому они не являются взаимозаменяемыми. Все β -адреноблокаторы примерно одинаково эффективны в качестве антиангинальных средств. При хронической сердечной недостаточности (ХСН) существенно повышают выживаемость пациентов бисопролол, метопролол, карведилол и небиволол (у пациентов старше 70 лет). В клинических исследованиях увеличение продолжительности жизни после перенесенного ИМ показаны для метопролола, карведилола и пропранолола, однако нет оснований полагать, что другие препараты группы являются менее эффективными. Основными целями назначения β -адреноблокаторов является улучшение снабжения миокарда кислородом (противоишемическое действие) и профилактика развития жизнеугрожающих нарушений ритма сердца [4].

Постоянный прием ингибиторов АПФ после ИМ в течение неопределенно долгого времени позволяет не только предупредить развитие ХСН, но и благоприятно сказывается на прогнозе в целом [5]. Использование этих препаратов особенно показано при уже имеющихся нарушениях сократимости левого желудочка. Доказательной базой по эффективности при вторичной профилактике ИМ обладают рамиприл, эналаприл, периндоприл, трандолаприл, каптоприл. У больных без признаков нарушения функции левого желудочка основным показанием к применению ингибиторов АПФ должны быть сопутствующие заболевания – артериальная гипертензия, сахарный диабет, нарушение функции почек. При наличии противопоказаний или непереносимости альтернативой ингибиторам АПФ являются сартаны, в первую очередь валсартан [3].

Терапия статинами в целевых дозах способствует выраженному снижению частоты повторных ИМ [6]. При вторичной профилактике статины рекомендуются использовать даже у пациентов с нормальным уровнем холестерина, поскольку статины не только снижают уровень холестерина, но и способствуют стабилизации имеющихся атеросклеротических бляшек. Наиболее изученными в клинических исследованиях препаратами следует считать симvastатин, аторвастатин, розувастатин и некоторые другие. Статины для наибольшего эффекта следует назначать для приема на ночь в целевой дозе [7].

Назначение АСК в качестве антиагрегантной терапии во вторичной профилактике ИМ так же является обязательным элементом фармакотерапии. Препарат назначается на неопределенно долгий срок в так называемой «кардиологической» дозировке, которая составляет 75–160 мг/сут, в зависимости от выраженности факторов риска [5].

Наиболее существенным ограничением к использованию АСК является язвенное поражение желудка, в этих случаях следует использовать клопидогрел, однако этот препарат значительно менее доступен в экономическом отношении.

Вторичная профилактика ишемического инсульта

С точки зрения доказательной медицины вопрос вторичной профилактики ишемического инсульта, в сравнении со вторичной профилактикой ИМ, проработан меньше. Выбор терапии в этом случае, в основном, зависит от сопутствующей патологии – атеросклероза, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сахарного диабета и пр. Показано, что назначение антигипертензивной терапии снижает риск повторного развития ишемического инсульта на 24% [8]. Наиболее обосновано назначение ингибиторов АПФ и комбинаций ингиби-



Положи руку на сердце



КАРДИОМАГНИЛ®

Уникальная низкодозовая комбинация АСК и гидроксида магния для первичной и вторичной профилактики тромбообразования

- Первая комбинация АСК и гидроксида магния в России
- Антацидный компонент препарата – гидроксид магния устраняет ulcerогенное действие кислоты на слизистую желудка
- Специальные кардиологические дозировки – 75 мг и 150 мг, соответствующие международным стандартам



Nycomed: a Takeda Company

Сокращенная инструкция по медицинскому применению Кардиомагнил®.
Регистрационное удостоверение: № П 013875/01. Показания к применению: профилактика сердечно-сосудистых заболеваний при наличии факторов риска: тромбоз кровеносных сосудов, тромбоэмболии. Противопоказания: повышенная чувствительность к АСК; вспомогательным веществам препарата и другим НПВП; кровоизлияние в головной мозг; бронхиальная астма; индуцированная приемом салицилатов и НПВП; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта (в фазе обострения); желудочно-кишечные кровотечения; тяжелая почечная недостаточность; беременность (I и III триместры); период лактации; детский возраст до 18 лет. Способ применения и дозы: таблетки проглатывают целиком, запивая водой. При жевании таблетку можно разломить пополам, разжевать или предварительно растереть. Первая профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, при наличии факторов риска (например, сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, курение, пожилой возраст) 1 таб. Кардиомагнила 150 мг в первые сутки, затем по 1 таб. Кардиомагнила, 75 мг 1 раз в сутки. Профилактика повторного инфаркта миокарда, тромбоза и тромбоэмболии после хирургических вмешательств на сосудах 1 таблетка Кардиомагнила, содержащего АСК в дозе 75 – 150 мг 1 раз в сутки. Побочные действия: аллергические реакции, тошнота, изжога, болевые ощущения в области живота, язвы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечные кровотечения, бронхоспазм, повышенная кровоточивость. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Дата выхода рекламы: ноябрь 2011 г.

Таблица 1. Снижение абсолютного риска развития ССО в общей практике при использовании низких доз АСК (первичная профилактика)			
Конечная точка	Частота развития в группе приема АСК	Частота развития в группе сравнения (без АСК)	Снижение абсолютного риска, ‰
Внезапная сердечная смерть	4,94д	5,73д	-0,8
Смерть по любым причинам	2,79%	3,44%	-6,5
ЖКК	7,64д	2,20д	5,4
ИМ (фатальный и нефатальный)	8,54д	1,23%	-3,8
Нефатальный ИМ	6,74д	9,26д	-2,5
Коронарные события	1,17%	1,54%	-3,7
Инсульты в целом	7,19д	1,06%	-3,4
Геморрагический инсульт	0,90д	1,32д	-0,4

тора АПФ с диуретиком. Убедительной доказательной базой обладают такие ингибиторы АПФ, как рамиприл и периндоприл, а также тиазидоподобный диуретик индапамид. Статины также следует считать одним из необходимых элементов фармакотерапии у пациентов, перенесших ишемический инсульт [9]. Не вызывает сомнений необходимость использования АСК в дозах 75–325 мг/сут [3].

Эффективность АСК во вторичной профилактике ССО

Клиническая эффективность АСК во вторичной профилактике ССО показана во множестве исследований, данные которых были суммированы и сопоставлены в метаанализе АТТ Collaboration, опубликованном в 2002 г. [10]. Были проанализированы 287 рандомизированных исследований; на примере 135 000 пациентов высокого сердечно-сосудистого риска было проведено сравнение эффективности антиагрегантов (преимущественно АСК) в сравнении с группой контроля, эффективность разных режимов дозирования АСК была изучена на примере 77 000 больных. Было показано, что назначение АСК ведет к снижению риска повторных ССО в целом на 25%, риск нефатального ИМ снижается на 33%, нефатального инсульта – на 25%, сердечно-сосудистой смерти – на 17%.

В этом же метаанализе было показано, что циклооксигеназа, вызывающая агрегацию тромбоцитов, целиком ингибируется после нескольких дней приема АСК в дозе 75 мг/сут, при этом использование

более высоких доз АСК не приводило к усилению эффекта, однако повышало гастротоксичность. Был сделан вывод, что ежедневное использование низких доз АСК (75–150 мг/сут) наиболее оптимально для длительного приема.

Более поздний метаанализ включил в себя 16 исследований по вторичной профилактике ССО с участием 17 000 пациентов высокого риска [11]. Была изучена эффективность АСК в сравнении с группой контроля. Было показано, что АСК достоверно снижает частоту повторных ССО ($p < 0,0001$). В частности, на фоне АСК риск повторных инсультов и коронарных событий снижался почти на 20% в год.

Первичная профилактика ССО в амбулаторной практике

Первичная профилактика ССО с точки зрения доказательной базы разработана меньше ввиду сложности и длительности проведения исследований с подобными целями. Учитывая, что в развитии сердечно-сосудистой патологии лежат общие патофизиологические механизмы, вне зависимости от того, имелись ли в анамнезе ССО или нет, при назначении препаратов с целью первичной профилактики ССО следует руководствоваться наличием факторов риска и сопутствующей патологии.

Касательно АСК, в опубликованных исследованиях данные об эффективности препарата в первичной профилактике ССО существенно разнятся. Интерес представляют результаты исследования Primary Prevention Project, в котором приняли участие

Информация о препарате

КАРДИОМАГНИЛ (Никомед Дания АпС, Дания)
Ацетилсалициловая кислота + магния гидроксид
Таблетки п.о., 75 мг + 15,2 мг; 150 мг + 30,39 мг

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный препарат, действие которого обусловлено входящими в его состав компонентами. Ацетилсалициловая кислота – нестероидный противовоспалительный препарат; необратимо ингибирует фермент циклооксигеназу и селективно снижает синтез тромбоксана A_2 , что приводит к уменьшению агрегации тромбоцитов и снижению свертываемости крови. Обладает противовоспалительным, жаропонижающим и анальгетическим действием, тормозит агрегацию тромбоцитов. Обезболивающий эффект обусловлен как центральным, так и периферическим действием. Воздействует на центр терморегуляции, снижает температуру при лихорадочных состояниях. Магния гидроксид уменьшает раздражающее действие на слизистую оболочку желудка.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема препарата внутрь ацетилсалициловая кислота абсорбируется из ЖКТ. Биодоступность ацетилсалициловой кислоты составляет около 70%, но эта величина характеризуется значительной индивидуальной вариабельностью из-за пресистемного гидролиза в слизистых оболочках ЖКТ и в печени с образованием под действием эстераз салициловой кислоты. Биодоступность салициловой кислоты составляет 80–100%. Магния гидроксид (в применяемых дозах) не влияет на биодос-

туемость ацетилсалициловой кислоты. Выводится почками. $T_{1/2}$ ацетилсалициловой кислоты составляет около 15 мин, так как при участии эстераз она быстро гидролизует в салициловую кислоту в кишечнике, печени и плазме. $T_{1/2}$ салициловой кислоты – около 3 ч, но при введении ацетилсалициловой кислоты в высоких дозах (более 3 г) этот показатель может значительно увеличиваться в результате насыщения ферментных систем.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Профилактика заболеваний, сопровождающихся повышенной агрегацией тромбоцитов: тромбозов и эмболий; нестабильной стенокардии; инфаркта миокарда; нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу (в том числе ишемического инсульта); послеоперационный период после оперативных вмешательств на сердце и сосудах (в том числе после аортокоронарного шунтирования и чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики).

Разделы: Противопоказания, С осторожностью, Способ применения и дозы, Побочные эффекты, Лекарственное взаимодействие, Особые указания, Передозировка – см. в инструкции по применению.

4495 человек старше 60 лет (58% женщин), имеющих, как минимум, один фактор риска ССО, однако без ССО в анамнезе. Средний возраст пациентов составил 64,4 года, у 68% имелась артериальная гипертензия, у 17% – сахарный диабет, у 39% – гиперхолестеринемия. Пациенты основной группы (2226 человек) получали 100 мг АСК в сутки, пациенты группы сравнения не получали АСК и других противотромботических препаратов. Среднее время наблюдения составило 3,6 года. По результатам проведенного исследования, было показано, что использование АСК достоверно снижает риск первичного развития сердечно-сосудистой смерти и всех сердечно-сосудистых осложнений в целом (табл. 1) [12].

Последующие исследования показали, что использование кардиологических доз АСК с целью первичной профилактики позволяет существенно снижать относительный риск развития ССО у пациентов среднего и высокого риска [13].

Действительно, при использовании АСК (75 мг/сут) у пациентов со стабильной стенокардией наблюдается снижение риска ИМ или внезапной смерти на 34% и других ССО на 22–32% [14]. В другом исследовании у пациентов, имевших в анамнезе транзиторные ишемические атаки, риск развития первичного ишемического инсульта и смертельного исхода при назначении АСК (75 мг/сут) снижался на 18% [15].

Использование АСК при фибрилляции предсердий

Известно, что наличие фибрилляции предсердий существенно повышает риск развития тромботического инсульта. Для профилактики тромбообразования при фибрилляции предсердий наиболее часто используется варфарин, который снижает частоту инсультов на 25% в сравнении с плацебо. Учитывая сложности использования варфарина (узкое терапевтическое окно, высокий риск кровотечений, необходимость контроля МНО, диета и пр.), АСК в дозе 325 мг/сут можно в некоторых случаях рассматривать в качестве альтернативы варфарину [16]. У пациентов высокого риска АСК может использоваться лишь при наличии противопоказаний к антикоагулянтам. У пациентов с фибрилляцией предсердий моложе 65 лет, без гипертонии, ССО в анамнезе и с нормальной эхокардиограммой риск развития тромботического инсульта считается низким (0,5% в год), поэтому у такой категории пациентов использование АСК считается адекватным [16, 17].

Переносимость АСК и резистентность

Осложнения при лечении АСК в основном связаны с механизмом действия препарата – способностью блокировать циклооксигеназу 1 типа. Это повышает риск кровотечений в связи с недостаточной агрегационной способностью тромбоцитов, что при использовании кардиологических доз (75–150 мг/сут) наблюдается очень редко.

Наиболее часто приходится оценивать риск развития гастропатий, особенно учитывая необходимость длительного приема АСК. Для решения этого вопроса были предложены специальные формы АСК – кишечнорастворимые и буферные. К последним относится препарат Кардиомагнил, в состав которого входит ацетилсалициловая кислота (75 или 150 мг) и

гидроксид магния, являющийся антацидным средством и обладающий обволакивающими свойствами [18], что способствует защите желудочной стенки. АСК в составе препарата находится в наиболее оптимальной дозе, рекомендованной для первичной и вторичной профилактики ССО.

Литература

1. Официальный сайт ФСГС. Заболеваемость населения по основным классам болезней: www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/zdr2-1.xls
2. Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (фармакоэпидемиологическое исследование). Кардиоваск. тер. проф. 2009; 8: 4: 71–75.
3. Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (Проект рекомендаций ВНОК). – 2011. – Доступно на сайте: <http://scardio.ru/recommendations/draft/default.asp>
4. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7 (6), Приложение 4.
5. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: руководство для практикующих врачей / под общ. ред. Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. М.: Литтерра, 2004. 972.
6. Vreecer M, Turk S, Drinovec J et al. Use of statins in primary and secondary prevention of coronary heart disease and ischemic stroke. Meta-analysis of randomized trials. Int J Clin Pharmacol Ther. 2003 Dec; 41 (12): 567–77.
7. Spector R, Snapinn SM. Statins for secondary prevention of cardiovascular disease: the right dose. Pharmacology. 2011; 87 (1–2): 63–9.
8. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. Stroke. 2003 Nov; 34 (11): 2741–8.
9. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. Lancet Neurol. 2009 May; 8 (5): 453–63.
10. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002 Jan 12; 324 (7329): 71–86.
11. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009 May 30; 373 (9678): 1849–60.
12. de Gaetano G; Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Lancet. 2001 Jan 13; 357 (9250): 89–95.
13. Роль аспирина в сердечно-сосудистой профилактике (исследования 2004 г.). Клин. фармакол. тер. 2005; 14 (3): 5–9.
14. Juul-Möller S, Edvardsson N, Jahnmatz B et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. Lancet. 1992 Dec 12; 340 (8833): 1421–5.
15. Swedish Aspirin Low-Dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. The SALT Collaborative Group. Lancet. 1991 Nov 30; 338 (8779): 1345–9.
16. Singer DE, Albers GW, Dalen JE et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004 Sep; 126 (3 Suppl): 429S–456S.
17. Dai Y, Ge J. Clinical use of aspirin in treatment and prevention of cardiovascular disease. Thrombosis. 2012; 2012: 245037.
18. Жиров И.В. Длительная терапия ацетилсалициловой кислотой. Что можно сделать для повышения эффективности и безопасности. Трудный пациент. 2011; 9: 5: 8–12.