

## **Вторичная профилактика атерогенных сердечно-сосудистых заболеваний с позиций доказательной медицины**

*Белорусский государственный медицинский университет*

На основании обзора исследований в рамках доказательной медицины сделана попытка систематизировать фармакотерапию и мероприятия по изменению образа жизни для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь коронарной болезни сердца и ишемической болезни мозга. С учетом ключевых клинических исследований предлагается комплекс мер по снижению риска от основных сердечно-сосудистых заболеваний. Полагаем, что использование данного подхода практическими врачами и пациентами будет способствовать снижению заболеваемости и смертности.

**Ключевые слова:** профилактика, атерогенные сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, фармакотерапия, образ жизни.

M.V. Zuzenkov, A.Ph. Lemeshev

Evidence-based approach to atherogenic cardiovascular disease risk reduction (secondary prevention)

On the basis of trials in evidence-based medicine we did the attempt to systematize pharmacologic options and changes in lifestyle for secondary prevention of cardiovascular disease, first of all coronary heart disease and vascular process of central nervous system. This review attempts to simplify cardiovascular risk reduction by summarizing key clinical trial. We believe, that if doctors and patients use such approach, it will decrease morbidity and mortality.

Key words: prevention, atherogenic cardiovascular disease, diabetes mellitus, pharmacologic options, changes of life

Во всех промышленно развитых странах мира поражения органов кровообращения уверенно занимают главенствующее положение. Сердечно-сосудистая патология является главной причиной смертности и преждевременной инвалидности. Для РБ указанная проблема также выступает как своеобразный *punctum puncti* в медицинском и социальном отношении.

Нередко сосудистые катастрофы обрушиваются на людей, считавших себя практически здоровыми. В подобной ситуации пациенты вначале переживают тяжелое психологическое потрясение, после чего у них зачастую рождается естественный вопрос: “Что я должен делать, чтобы избежать повторения случившегося?” Помимо вопросов со стороны больных, мыслящий врач спонтанно задает себе практически тот же вопрос: “Каковы мои профилактические предписания и насколько они будут эффективны?” Данная статья является попыткой ответа на вопросы подобного рода со ссылкой на ряд научных исследований, выполненных в рамках доказательной медицины.

Меры вторичной профилактики любого сердечно-сосудистого заболевания атерогенной природы – инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), острый коронарный синдром и т.п. могут быть представлены в трех аспектах:

- изменение образа жизни (немедикаментозная терапия);
- профилактика сахарного диабета (СД);
- лекарственная терапия.

#### Изменение образа жизни

В данном разделе врачи нередко совершают ошибки, которые стали как бы традиционными. Иными словами, существует набор освященных временем предписаний не всегда оправданных при тех или иных заболеваниях. Например, больному после не-Q-инфаркта, без артериальной гипертензии (АГ), с нормальной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) советуют ограничить соль, жидкость, пряности, острое, жирное, жареное, ходить только медленно и проч. В этом совете разумным, т.е. действительно имеющим влияние на течение болезни можно считать только ограничение животных жиров и умеренное ограничение поваренной соли. Другие рекомендации с позиций проведенных эпидемиологических исследований нейтральны и не тормозят сосудистые процессы. С другой стороны избыточно жесткие рамки ограничений стесняют пациента, могут нанести психологический ущерб, ежедневно напоминая человеку о болезни, порою делая его “излишне больным”.

Несомненным положительным влиянием на атерогенные процессы обладают: снижение избыточной массы тела, диетические ограничения, адекватные физические нагрузки, отказ от курения и алкоголя [20].

Избыточная масса тела (ИМТ). Наиболее точно и удобно определяется с помощью индекса Кетле:

Индекс массы тела = масса тела, кг / поверхность тела, м<sup>2</sup>

Индекс считается нормальным, если его величина укладывается в диапазон 19-25; параметры 25-30 указывают на избыточную массу тела. Наконец, величина индекса более 30 свидетельствует об ожирении. Помимо массы тела следует учитывать окружность талии, которая не должна превышать 102 см у мужчин и 88 см у женщин. Индекс массы выше 25 вкуче с увеличенной окружностью талии является признаком ожирения центрального типа и довольно тесно коррелирует с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. [17, 37].

Помимо увеличенного риска сосудистых катастроф избыточная масса тела и ожирение связаны со значительным увеличением частоты так называемых коморбидных (сопутствующих) состояний: гипертензия, СД, нарушения липидного обмена.

Каждому больному следует четко разъяснять и напоминать, что вероятность повторного сердечно-сосудистого события существенно уменьшится, если он достигнет идеальной массы тела. Путь к идеальной массе тела проходит через довольно значительные ограничения суточного калоража, что для некоторых больных является серьезным психологическим барьером. Физические нагрузки, на которые уповают немало медиков и пациентов, носят лишь дополнительный и вспомогательный характер в деле снижения ИМТ.

Выбор здорового питания (диета) рассматривается как обязательная составная часть немедикаментозных воздействий по снижению риска. Диета уменьшает вероятность сердечно-сосудистых заболеваний посредством нескольких механизмов, главными среди которых являются:

- снижение избыточной массы тела;

- снижение АД (уменьшение ИМТ обязательно влечет за собою снижение систолического и диастолического артериального давления);
- улучшение (нормализация) липидного спектра крови;
- поддержание нормального уровня углеводного обмена (профилактика СД и лечение его начальных форм);
- уменьшение вероятности тромбообразования.

Пищевые рекомендации очень просты и сводятся к пяти главным правилам ???:

- калорийность пищи должна способствовать поддержанию идеальной массы тела или же достижению таковой;
- поощрение потребления фруктов и овощей, хлеба грубого помола и отрубей, орехов с тем, чтобы содержание растительных волокон в суточном рационе было не менее 30г;
- ограничение насыщенных (животных) жиров до величины менее 7% (!) от суточного калоража, потребление холестерина менее 300 мг/сутки, а в случаях гиперхолестеринемии менее 200 мг/сутки;
- достаточное (не менее 2 г/сутки) потребление полиненасыщенных жиров в виде морских продуктов, растительных масел, ограничение простых углеводов;
- существенное ограничение поваренной соли до 6 г/сутки необходимо лишь у лиц с АГ и склонностью к задержке жидкости, для иных лиц рекомендуется потребление соли 8-12 г/сутки.

Количество потребляемой жидкости без особой нужды (высокая гипертензия, сердечная недостаточность) ограничивать не следует. Количество жидкости до 2-3 л/сутки обеспечивает нормальную работу кишечника и является профилактикой запоров.

Широко рекламируемые пищевые добавки за очень редким исключением не проходят стадию серьезных контролируемых клинических исследований. Поэтому со строго научной точки зрения их эффективность (или вредность) попросту неизвестны.

Невозможно снизить избыточный вес без значительного ограничения вкусных продуктов: сдоба, торты, печенье, шоколад, конфеты и т.п. Рассказывают, что известный французский врач, посещая дома пациентов, в первую очередь заходил на кухню и благодарил поваров: “Спасибо, мои друзья, без вас у меня было бы гораздо меньше работы”.

Среди лиц уже страдающих сердечно-сосудистой патологией недостаток физической активности увеличивает риск повторных событий в два (!) раза ?30?. В целях вторичной профилактики большинству больных рекомендуются аэробные нагрузки длительностью не менее 30 минут ежедневно не менее 5 дней в неделю. Нагрузка считается адекватной при увеличении частоты сердечных сокращений (ЧСС) не менее, чем на 60% от исходных величин. Это обеспечивает уменьшение риска повторных сердечно-сосудистых событий не менее, чем на 50% ?36?. У пациентов с левожелудочковой недостаточностью, стенокардией III-IV функционального класса, после аортокоронарного шунтирования (АКШ), перенесенного ИМ физические нагрузки подбираются индивидуально.

Всем курящим врач должен постоянно напоминать о необходимости отказа от данной привычки. Помимо суггестивных бесед существуют иные формы работы с курящими: рефлексотерапия, фармакологические вмешательства, заместительная никотиновая терапия.

С теоретически обоснованной точки зрения существуют биологические безвредные дозы алкоголя даже при ежедневном употреблении. Мы не будем вдаваться в полемику о пользе малых доз алкоголя, хотя для этого накопилось достаточно эпидемиологического материала. По нашему мнению, образ жизни в большинстве стран СНГ настолько тесно связан с традициями потребления алкоголя, что с пациентами лучше не обсуждать вопросы о безвредных дозах. Нередко дозволение врача “выпить рюмочку” расценивается больным совсем не так, как это понимал доктор. Поэтому в каждом случае по аналогии с курением рекомендуется отказ от алкоголя в любых дозах.

Часто у лиц после 40 лет встречается 2-й тип сахарного диабета (СД). Данный тип расценивается как очень серьезный фактор риска атеросклеротических поражений сосудов любой локализации, так называемых макроангиопатий. Более 65% больных СД 2-го типа умирают от ИБС [29]. В межконтинентальном эпидемиологическом исследовании факторов риска острого ИМ СД по значимости выставлен на третье место после курения и атерогенных дислипидемий [3]. Поэтому выявление больных СД считается обязательной составляющей профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Диабет 2-го типа развивается исподволь, как бы проходя промежуточные стадии между адекватным углеводным обменом и явным заболеванием. Диапазон перехода, который нередко именуют “серой зоной”, укладывается в уровень глюкозы в крови 5,56-6,1 ммоль/л при исследовании натощак. Эта зона перехода действительно является признаком надвигающегося явного диабета. Более информативным для диагностики скрытого диабета служит глюкозотолерантный тест (ГТТ), при котором дается 75г. глюкозы внутрь натощак. Нормальные показатели теста толерантности к глюкозе: нормогликемия натощак, максимальное повышение глюкозы в крови через 2 часа после нагрузки не более 11,1 ммоль/л.

Всем пациентам с нарушенной толерантностью к глюкозе и сопутствующими заболеваниями органов кровообращения показано в первую очередь изменение образа жизни: снижение ИМТ, ограничение приема простых углеводов и насыщенных жиров, а также регулярные физические нагрузки. Курение для таких людей совершенно недопустимо из-за суммации риска. Эффективность предлагаемых немедикаментозных вмешательств наглядно подтверждена результатами исследования 3234 лиц без явного диабета, но с нарушением углеводного обмена. Исследуемые были разделены на три группы: первая получала плацебо, вторая – гипогликемический препарат метформин в дозе 850 мг два раза в сутки, в третьей группе проводилась вышеописанная немедикаментозная терапия. Через несколько лет в группе метформина вероятность развития явного диабета уменьшилась на 31%, а в группе немедикаментозного лечения на 58% (!) по сравнению с группой плацебо [35].

#### Лекарственные средства

Целый ряд фармакологических препаратов обладает несомненным положительным влиянием на прогноз у лиц с сердечно-сосудистой патологией в случае регулярного приема в течение нескольких лет, а порою пожизненно. Для облегчения запоминания эти вещества можно разделить на четыре группы – А, Б, Г и Д. Тем не менее, это деление имеет лишь технический (мнемонический) характер; отдельные препараты являются общими для 2-3 групп.

А	Б	Г	Д
Антитромбоцитарные средства Антикоагулянты (непрямые) АЦФ ингибиторы	Блокаторы ангиотензиновых рецепторов бета-адреноблокаторы	Гипотензивные и гиполипидемические средства	Средства лечения дисфункции левого желудочка

Антитромбоцитарные препараты.

Известно, что около 20 средств с различным механизмом действия способны тормозить агрегацию тромбоцитов. Из них только четыре препарата для длительного приема внутрь прошли адекватные рандомизированные клинические исследования. К таким средствам относятся ацетилсалициловая кислота (аспирин), тиклопидин (тиклид), клопидогрель и дипиридамол.

Аспирин является ингибитором циклооксигеназы-I (ЦОГ-I) тромбоцитов, который подавляет тромбоксан как фактор агрегации. Прием аспирина в дозе 75-100 мг/сутки однократно показан всем больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также больным с сахарным диабетом [2,11]. Польза терапии аспирином, по крайней мере в течение нескольких лет, существенно перевешивает риск геморрагических осложнений, включая желудочно-кишечные кровотечения [2].

Мета-анализ четырех исследований по первичной профилактике атерогенных заболеваний дал серьезные основания считать, что назначение аспирина оправдано при риске коронарных событий 1,5% и более в год [2, 12].

Два очень обширных мета-анализа по исследованию аспирина в качестве средства вторичной профилактики показали, что летальность от сердечно-сосудистых катастроф снижается в среднем на 15%, а вероятность всех сосудистых событий (фатальных и нефатальных) уменьшается на 30-33% [11, 12].

Считается, что на сегодняшний день не существует никаких тестов, которые могут быть рекомендованы для оценки антитромбоцитарного эффекта аспирина у конкретного больного. Потенциальное взаимодействие аспирина и других нестероидных противовоспалительных средств изучено недостаточно. Поэтому рутинной практикой остается, например, лечение остеоартроза ибупрофеном с сохранением прежней профилактической дозы аспирина. Также считается вполне допустимой комбинация аспирина и ингибиторов циклооксигеназы-2 (нимесулид и др.).

Место тиклопидина среди антитромбоцитарных агентов в настоящее время не может считаться определенным. Подобная неясность позиции обусловлена несколькими обстоятельствами:

- хороший профилактический эффект и низкая стоимость аспирина;
- гораздо более высокая токсичность тиклопидина по сравнению с аспирином и клопидогрелем;
- отсутствие крупных непосредственных сравнительных исследований тиклопидина и клопидогреля.

Тиклопидин в отличие от клопидогреля не является официально одобренным препаратом у больных с недавно перенесенным инфарктом миокарда. Профилактика нарушений мозгового кровообращения ишемической природы с помощью тиклопидина возможна у лиц до 65 лет, когда соотношение польза/риск имеет благоприятный характер. После 65 лет на прием тиклопидина значительно чаще

наблюдаются токсические реакции и большинство исследователей для профилактики инсультов рекомендуют аспирин ?2,11?.

Клопидогрель (плавикс) блокирует связь аденозиндифосфата с соответствующим рецептором на поверхности тромбоцитов, что дает клинически значимый антитромбоцитарный эффект. Возможно, что антиагрегирующее действие клопидогреля несколько превосходит соответствующее влияние аспирина, тем не менее, различие остается статистически незначимым. Европейские эксперты не считают клопидогрель более эффективным, нежели аспирин. При этом следует учитывать достаточно высокую стоимость препарата. Официальная точка зрения такова: клопидогрель в дозе 75 мг/сутки должен применяться вместо аспирина при непереносимости последнего или развития резистентности ?2,15?.

Результаты нескольких исследований, где применялось комбинированное лечение (аспирин + клопидогрель) у больных с острым коронарным синдромом дали обнадеживающие результаты и привели к признанию нового показания для клопидогреля. По мнению ряда исследователей клопидогрель в сочетании с аспирином показан при остром коронарном синдроме (ОКС) и после чревокожных коронарных вмешательств в течение по меньшей мере 8-12 месяцев ?33?.

Отметим при этом, что данное мнение пока не нашло отражения в официальных рекомендациях.

Дипиридамол (курантил) у больных ИБС вызывает синдром обкрадывания, на чем основана соответствующая диагностическая проба. Комбинация аспирина в низкой дозе и дипиридамола замедленного высвобождения (только !) в дозе 200 мг два раза в сутки рассматривается как вполне допустимый вариант профилактической терапии у лиц с некардиоэмболическими ишемическими инсультами и после операций протезирования клапанов сердца. Тем не менее, нет никаких оснований рекомендовать эту комбинацию у больных с ИБС ?2,15?.

Из непрямых антикоагулянтов общепризнанным препаратом является варфарин, с которым проводились практически все исследования. Поэтому рекомендации, излагаемые ниже, относятся к варфарину, ибо эффект других препаратов этой группы не изучался в хорошо контролируемых работах. Варфарин показан у больных:

- с фибрилляцией предсердий для профилактики тромбоэмболий;
- с фибрилляцией предсердий и одновременным наличием тромбов в полостях сердца;

- после перенесенного инфаркта миокарда в случае невозможности назначения аспирина ?7,20?.

В сравнительном исследовании аспирина, варфарина и их комбинации показано, что варфарин уменьшает вероятность сердечно-сосудистых событий на 19%, а комбинация аспирина + варфарина на 29%. Тем не менее, возможность длительного комбинированного назначения варфарина вместе с аспирином оценивается неоднозначно из-за увеличения риска геморрагических осложнений ?23?.

Ингибиторы ангиотензиопревращающего фермента (ИАПФ) с момента появления буквально произвели революционный переворот в кардиологии. Это обусловлено полипотентностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, на которую воздействуют препараты данной группы. Интерес к ингибиторам АПФ не угасает, показания для их назначения становятся все детальнее. Отражением этого факта являются все новые исследования. Одной из последних законченных работ является EUROPA, в которой изучался периндоприл ?6?.

Показания для длительного применения ИАПФ:

- АГ (за исключением реноваскулярной);
- начальная (доклиническая) сердечная недостаточность, другими словами, систолическая дисфункция левого желудочка без клинических проявлений;
- любые сердечно-сосудистые заболевания в сочетании с сердечной недостаточностью;
- перенесенный инфаркт миокарда (с сердечной недостаточностью любого функционального класса или же без дисфункции левого желудочка);
- сахарный диабет независимо от функции левого желудочка, если систолическое АД превышает 120 мм рт.ст. (рекомендация АСС/АНА) ?19?.

АГ и сердечная недостаточность уже прочно утвердились как несомненные показания для всего класса ИАПФ. Все препараты этой группы увеличивают выживаемость пациентов с указанной патологией.

В исследовании HOPE была продемонстрирована способность одного из ИАПФ рамиприла предупреждать сосудистые катастрофы у больных с атеросклеротическими заболеваниями сосудов и их эквивалентом – сахарный диабет (1/3 всех больных разработки). Примечательно, что никто из наблюдавшихся не имел признаков сердечной недостаточности. В группе плацебо смертность от всех причин была достаточно высокой (12,2%), что указывало на тяжесть наблюдавшихся больных. Также очень существенно, что лишь у половины больных имелась АГ. Лечение рамиприлом в течение 5 лет снизило риск инсульта на 32%, ИМ – на 20% и общую смертность на 26% ?26?.

В исследовании EUROPA применялось лечение периндоприлом в сравнении с плацебо у лиц со стабильным течением ИБС без сердечной недостаточности. Больные в основной и контрольной (плацебо) группах получали ингибиторы тромбоцитов (92%), бета-адреноблокаторы (62%) и липидснижающие препараты (58%). Польза от лечения периндоприлом достигнута на фоне приема указанных средств, причем независимо от исходного уровня АД. Отмечено снижение общей смертности на 11% и уменьшение относительного риска любых сосудистых катастроф на 20% ?6?.

После анализа исследования EUROPA с учетом ранее выполненной работы HOPE высказано мнение, что предотвращение осложнений атеросклероза является свойством класса ИАПФ ?1?. Вместе с тем нельзя не учитывать, что в цитированных исследованиях использовались рамиприл и периндоприл – препараты, имеющие повышенное средство к тканевой и ренин-ангиотензиновой системе.

Таким образом, на сегодня можно считать, что любые препараты из группы ИАПФ увеличивают выживаемость больных с АГ, после ИМ, а также с сердечной недостаточностью. Рамиприл и периндоприл увеличивают выживаемость пациентов с атеросклерозом любой локализации без явной сердечной недостаточности. Распространяется ли данное положение на весь класс ИАПФ? Полагаем, что ответ на вопрос дадут исследования ближайших лет.

Группа блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БАР) непрестанно расширяется и включает уже около десятка препаратов. Тормозом к широкому, по аналогии с ИАПФ, применению данной группы являются следующие обстоятельства:

- высокая стоимость;
- отсутствие убедительных доказательств, что БАР активнее предупреждают сосудистые катастрофы и иные исходы поражений органов кровообращения, нежели

препараты из группы ИАПФ; исключением возможно, являются больные с диабетической нефропатией.

Показаниями для БАР являются те же состояния, что и для ИАПФ при непереносимости последних ?25?.

Бета-адреноблокаторы (ББ) представляют собою уникальную фармакологическую группу. Необычность этих препаратов состоит в том, что несмотря на заведомо неблагоприятное фармакологическое действие (отрицательный инотропный, дромотропный, хронотропный и батмотропный эффекты), в клинической практике ББ показали очень высокие защитные свойства. Как препараты первичной профилактики бета-блокаторы признаны препаратами первого ряда в лечении АГ, существенно уменьшая вероятность сердечно-сосудистых катастроф (см. ниже).

Для вторичной профилактики ББ используются в следующих ситуациях, уменьшая на 25% вероятность риска значимых осложнений и смерти:

- нестабильная и стабильная стенокардия;
- безболевого ишемия миокарда;
- острый коронарный синдром;
- больные после ИМ в течение нескольких лет;
- сердечная недостаточность I-III функционального класса.

Считается, что селективные липофильные ББ превосходят гидрофильные по своей профилактической активности. По крайней мере для лечения сердечной недостаточности официально рекомендованы только бисопролол и метопролол, а также смешанный ? и ?-блокатор карведилол ?24?.

В практическом отношении назначение ББ сталкивается с двумя широко распространенными предубеждениями. Первое, что отталкивает врачей и пациентов – это возможные сексуальные дисфункции у молодых мужчин. Однако, по данным анализа большого статистического массива данный побочный эффект встречается лишь у 0,5% пациентов ?27?.

Второе *reservatio mentalis* (мысленное ограничение - лат.) – больные с сахарным диабетом. Теоретически ББ неблагоприятно влияют на углеводный и липидный обмен. И все же относительно больных с диабетом имеется немало публикаций о том, что в данном случае теория не очень подтверждается практикой. Показательным в этом аспекте является исследование 201753 больных после ИМ. Прием одного из бета-блокаторов в течение двух лет среди подгруппы больных, которые вначале были исключены из исследования (СД, ХОБЛ, СН) показал, что летальность за указанный срок снизилась на 32-40% по сравнению с пациентами, которые получали адекватную терапию, но без бета-блокаторов ?21?.

Рандомизированные клинические исследования последних двух десятилетий позволили твердо установить, что ключевым фактором первичной и вторичной профилактики атерогенных заболеваний является снижение холестерина ЛПНП ?7, 16, 22?. В настоящее время для проведения гиполипидемической фармакотерапии могут применяться:

- статины;
- никотиновая кислота и ее пролонгированные формы;
- смолы-секвестранты желчных кислот;
- фибраты;
- комбинации указанных средств.



Липидснижающие препараты назначаются, если немедикаментозная терапия не привела к достижению целевых величин липидов. Липидснижающая фармакотерапия также обязательно проводится на фоне всех немедикаментозных методов – физические нагрузки, диета, изменение образа жизни.

Согласно Европейским рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, целевыми уровнями у больных сахарным диабетом или клиническими проявлениями сосудистой патологии являются:

- общий холестерин менее 4,5 ммоль/л;
- холестерин ЛПНП менее 2,5 ммоль/л (100 мг/дл) ???

Европейское руководство в отличие от североамериканского аналога не устанавливает специальные целевые уровни триглицеридов и ЛПВП, хотя рекомендует учитывать эти параметры при выборе фармакотерапии ?7,22?. В недавно опубликованном материале исследования HPS отмечено, что снижение холестерина ЛПНП до уровня 2,3 ммоль/л т.е. до 90 мг/дл обеспечивало еще более высокий уровень защиты при вторичной профилактике сосудистых заболеваний в том числе и у больных сахарным диабетом. ?9?.

Считается, что каждый больной с сердечно-сосудистыми заболеваниями и величинами липидов крови, превышающими желательные параметры, должен получать в течение нескольких лет липидснижающий препарат, чаще всего статин. Стоимость статинов на рынке лекарств постепенно снижается, что позволяет применять их в более широком масштабе.

В настоящее время в Европе применяются: симвастатин (зокор), ловастатин (мевакор), флувастатин (лескол), правастатин (липостат), аторвастатин (липримар) и розувастатин. Статины являются наиболее мощными липидснижающими средствами и относятся к препаратам первой линии, в том числе у больных с сосудистой патологией и сахарным диабетом. Эти средства наиболее значительно снижают уровень холестерина ЛПНП, но помимо этого уменьшают содержание триглицеридов и повышают содержание антиатерогенных ЛПВП.

В исследованиях по вторичной профилактике статины после 4-5 лет приема уменьшали риск атерогенных сосудистых катастроф и сердечно-сосудистой смертности на 25-35% ????. Это позволяет рассматривать данную группу как некоронованных королей среди липидснижающих средств. Побочные эффекты статинов в некоторых публикациях и общественном мнении порою гиперболизированы. Так миалгии отмечены у 1-6% больных, существенное увеличение уровня “печеночных” ферментов – у 0,1-0,3%, миопатии – у 0,7%, фатальный рабдомиолиз – только у 0,00002% ?22?.

Фибраты представлены фенофибратом (липантил), гемфиброзилом, безафибратом и ципрофибратом. Любой препарат этой группы может применяться в чистом виде лишь при изолированной триглицеридемии. Иногда фибраты используются в комбинации со статинами, если лечение последними не позволяет в достаточной степени снизить уровень триглицеридов. Наиболее важным побочным эффектом фибратов являются миопатии, частота которых увеличивается при сочетании со статинами. Помимо того фибраты увеличивают вероятность камнеобразования в желчном пузыре.

Как основной препарат ни одно средство из группы фибратов не показало положительного влияния на выживаемость при наиболее часто встречающихся типах

дислипидемий ?16?. Поэтому эта группа в настоящее время расценивается лишь как вспомогательная.

Никотиновая кислота (ниацин) является уникальным и универсальным гиполипидемическим средством:

- доступность и наиболее низкая стоимость из всех гиполипидемических средств;
- универсальность действия с возможностью применения при любом типе гиперлипидемии, за исключением семейной формы с дефицитом липопротеинлипазы;
- способность в наибольшей мере увеличивать уровень антиатерогенных липидов (ЛПВП). По этому эффекту никотиновая кислота не имеет себе равных – уровень ЛПВП под влиянием препарата увеличивается на 15-30%;
- существенное уменьшение уровня триглицеридов;
- сохранение защитного эффекта в виде уменьшения числа сердечно-сосудистых событий в течение нескольких лет после прекращения приема.

Недостатком никотиновой кислоты следует признать ее недостаточно хорошую переносимость. Побочные эффекты в виде покраснения кожи, чувства жара в теле, парестезий, тошноты, кожного зуда могут быть преодолены путем постепенного наращивания дозы до терапевтической, приема препарата во время еды и одновременного назначения небольших доз аспирина. Примечательно, что по мере продолжения лечения в течение 2-3 месяцев, побочные эффекты никотиновой кислоты спонтанно уменьшаются и исчезают ?13?.

Следует иметь в виду, что терапевтической гиполипидемической дозой никотиновой кислоты является 1,5-2,5 г/сутки, что неизбежно вызывает побочные явления в первые недели приема. Меньшие дозировки не обладают липидрегулирующим действием ?16?.

Смолы-секвестранты желчных кислот связывают холестерин в кишечнике, препятствуя его обратной реабсорбции. Все препараты этой группы могут комбинироваться со статинами, если прием последних не ведет к достижению целевых уровней липидов.

Тесная корреляция между повышенным АД и уровнем сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности признана безусловно всеми экспертами ?8,14?. Другими словами, положение о тесной связи систолического и диастолического АД (независимо) с риском развития мозгового инсульта и ИБС считается строго доказанным. Однако, оптимальный препарат или группа препаратов для контроля АД все еще не определены. После исследования ALLHAT из шести классов рекомендуемых гипотензивных препаратов исключили селективные ?-адреноблокаторы (празозин, доксазозин и др.), ввиду их отрицательного действия на многие конечные точки, в первую очередь на выживаемость пациентов ?10?.

Из оставшихся пяти классов гипотензивных средств препаратами первой линии являются ИАПФ, тиазидные диуретики и бета-блокаторы. К препаратам второго ряда относятся антагонисты кальция длительного действия и блокаторы ангиотензиновых рецепторов ?31?. У многих больных для достижения целевого АД (менее 140/90 мм рт.ст.) приходится комбинировать два, а порою три препарата из разных групп. Последнее время активно изучается роль препаратов группы антагонистов альдостерона, особенно у больных с одновременно существующей АГ, сахарным диабетом и сосудистой патологией.

Хотелось бы предостеречь врачей от назначения нерекомендованных средств, таких как клофелин и резерпинсодержащие препараты (адельфан, бринердин,

кристепин и др.). Эти средства хорошо снижают АД, но обладают серьезными побочными эффектами. А главное – они не влияют на выживаемость больных с гипертензией.

Систолическая дисфункция левого желудочка (СДЛЖ) – определяется как снижение ФВ левого желудочка эхокардиографически, при отсутствии венозного застоя в кругах кровообращения и скудной субъективной симптоматике. Практически все пациенты с сердечной патологией должны обследоваться с целью определения сократительной функции левого желудочка. Сниженная ФВЛЖ ассоциируется с повышенным риском серьезных нарушений ритма, нарастанием сердечной недостаточности и внезапной смертью. ?32?. В силу указанного СДЛЖ подлежит обязательному лечению, что существенно улучшает прогноз. ?18?.

Наиболее показанными препаратами считаются ИАПФ, после чего могут быть назначены бета-блокаторы. Сердечные гликозиды в данной ситуации не являются средствами первого и даже второго ряда. Они не влияют на выживаемость ни у больных СДЛЖ, ни у пациентов с явной сердечной недостаточностью. Тем не менее, у лиц обеих категорий сердечные гликозиды уменьшают потребность в госпитализациях, а у больных сердечной недостаточностью заметно улучшают самочувствие ?34?.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Адекватная вторичная профилактика основных сердечно-сосудистых заболеваний необходима для увеличения продолжительности жизни пациентов и снижения смертности. Подход согласно алгоритму АБГД удобен и позволяет врачу мысленно охватить все необходимые лекарственные средства. В некоторых случаях больные должны получать 4-5 препаратов одновременно, что балансирует на грани полипрагмазии. Тем не менее, подобный подход оправдан и это доказано в серьезных проспективных исследованиях. Так в работе EUROPA, где сравнивался эффект периндоприла и плацебо, почти все больные получали несколько препаратов (дезагреганты, ББ, гиполипидемические средства). Несмотря на подобную “полипрагмазию” добавление одного из ИАПФ периндоприла позволило достигнуть значимого дополнительного защитного действия.

Без эффективной профилактической стратегии уровень смертности при основных сердечно-сосудистых заболеваниях составляет около 10% в год (28). Безусловно, далеко не каждого пациента можно убедить в том, что ему следует принимать 2-3 препарата одновременно и такое лечение должно продолжаться годами. Тем не менее, каждый терапевт должен отчетливо представлять себе реальные возможности (а они достаточно велики) вторичной профилактики, и в каждом случае настоятельно рекомендовать пациентам изменение образа жизни и длительную фармакотерапию.

### **Литература**

1. Грацианский Н.А. Уменьшение риска осложнений атеросклеротических заболеваний сосудов – очевидно эффект класса ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Результаты исследования EUROPA дополнили данные HOPE // Кардиология.-2003.- том 43, №10.-С.84-85.
2. Грацианский Н.А. Согласительный документ экспертов по использованию антитромбоцитарных агентов// Кардиология.-2004.-№3.-С. 75-112.
3. Грацианский Н.А. Риск инфаркта миокарда определяется девятью хорошо известными (традиционными) факторами, причем одинаково во всем мире// Кардиология.-2004.-№10.-С.79-81.

4. Лякишев В.А. Аспирин и клопидогрель в сравнении с одним клопидогрелем после недавнего ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки мозга у больных с высоким риском // Кардиология.-2004.-№9.-С. 73.
5. Парфенов В.А. Профилактика повторного ишемического инсульта CONSILIUM MEDICUM.-2004.-№2.-С. 124-128.
6. Перепеч Н.Б. Ишемическая болезнь сердца с низким риском сосудистых осложнений – новое показание к применению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента(результаты исследования EUROPA)// Кардиология.-2004.-№3.-С.106-110. Том44.
7. Перова Н.В. Новые Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом// Кардиология.-2004.-№1.-С.76-82.
8. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Маренич Т.М. и др. Современная терапия артериальной гипертензии (Рекомендации Европейского общества по гипертензии и Европейского общества кардиологов, 2003)// Кардиология.-2003.-№12.-С.91-103.
9. Сусеков А.В. Практические аспекты “Исследования защиты сердца (HPS)”// Терапевт.архив.-2004.-№2.-С.91-95.
10. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitors or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)// JAMA.-2002.-Vol.-288.-P.2981-2997.
11. Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients // BMJ.-1994.-Vol.308.-P.81-106.
12. Bhatt D.L., Topol E.J. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy // Nature Reviews.-2003.-Vol.2.-P.15-28.
13. Brown B.G., Zhao X.Q., Chait A. et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease // New Engl. J.Med.-2001.-Vol.345.-P.1583-1592/
14. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report // JAMA.-2003.-Vol.289.-P.2560-2572.
15. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // BMJ.-2002.-Vol.324.-P.71-86.
16. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA.-2001.-Vol.285.-P.2486-2497.
17. Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults // Arch. Intern. Med.-1998.-Vol.158.-P.1855-1867.
18. Flather M.D., Yusuf S., Kober L. et al. for the ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure on the left-ventricular dysfunction: a systemic overview of data from individual patients // Lancet.-2000.-Vol.355.-P.1575-1581.

19. Gibbons R.J., Abrams J., Chatterjee K. et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina) // *Circulation*.-2003.-Vol.107.-P.149-158.
20. Gluckman T.J., Baranowsky B., Ashen D. et al. A practical and evidence-based approach to cardiovascular disease risk reduction // *Arch. Intern. Med*.-2004.-Vol.164.-P.1490-1500.
21. Gottlieb S.S., McCarter R.J., Vogel R.A. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction // *New Engl. J. Med*.-1998.-Vol.339.-P.489-497.
22. HMG-CoA reductase inhibitors. In: McEvoy G.K., Miller J., Snow E.K., et al., eds. *AHFS Drug Information 2004*.-Bethesda, Md: American Society of Health-System Pharmacist Inc.-2004.-P.1613-1641.
23. Hurlen M., Abdelnoor M., Smith P. et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction // *New Engl. J. Med*.-2002.-Vol.347.-P.969-974.
24. Jessup M., Brozena S. Heart failure // *New Engl. J. Med*.-2003.-Vol.348.-P.2007-2018.
25. Jong P., Demers C., McKelvie R.S., Liu P.P. Angiotensin receptor blockers in heart failure: meta-analysis of randomized controlled trials // *Am. J. Coll. Cardiol*.-2002.-Vol.39.-P.463-470.
26. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. for the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitors, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients // *New Engl. J. Med*.-2000.-Vol.342.-P.145-153.
27. Ko D.T., Hebert P.R., Coffey C.S. et al. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction // *JAMA*.-2002.-Vol.288.-P.351-357.
28. Law M.R., Watt H.C., Wald N.J. The underlying risk of death after myocardial infarction in the absence of treatment // *Arch. Intern. Med*.-2002.-Vol.162.-P.2405-2410.
29. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. *Diabetes in America*. 2nd ed. Bethesda, Md: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 1995. NIH publication 95-1468.
30. Powell K. E., Thompson P.D., Caspersen C.J., Kendrick J.S. Physical activity and the incidence of coronary heart disease // *Annu. Rev. Public Health*.-1987.-Vol.8. P.253-287.
31. Psaty B.M., Smith N.L., Siscovick D.S. et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapy used as first-line agents: a systemic review and meta-analysis // *JAMA*.-1997.-Vol.277.-P.739-745.
32. Smith S.C., Blair S.N., Bonow R.O. et al. AHA/ACC Scientific Statement: AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases: 2001 update: a statement for healthcare professionals from American Heart Association and American College of Cardiology // *Circulation*.-2001.-Vol.104.-P.1577-1579.
33. Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann J.T. et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial // *JAMA*.-2002.-Vol.288.-P.2411-2420.
34. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure // *New Engl. J. Med*.-1997.-Vol.336.-P.525-533.

35. Tuomilehto J., Lindstrom J., Ericsson J.G. et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance // New Engl. J. Med.-2001.-Vol.344.-P.1343-1350.
36. Wannamethee S.G., Shaper A.G., Walker M. Physical activity and mortality in older men with diagnosed coronary heart disease // Circulation.-2000.-Vol.102.-P.1358-1363.
37. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO); 1997