

В.И. Волков, д.м.н., профессор, О.Е. Запровальная, к.м.н., ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины», г. Харьков

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: фокус на ацетилсалициловую кислоту

Согласно статистическим данным, опубликованным в 2008 г. European Heart Network совместно с ВОЗ, кардиоваскулярная патология является ведущей причиной заболеваемости и смертности населения экономически развитых стран. Ежегодно только в Европе они уносят жизни 4,3 млн человек. К сожалению, неблагоприятная динамика распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), отмечающаяся в нашей стране, сделала Украину «наиболее показательным негативным примером». За последние 25 лет распространенность ССЗ выросла у нас более чем в 3 раза. По данным 2008 г., смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) в Украине была в 14 раз выше у мужчин и в 25 раз – у женщин по сравнению со смертностью в такой же возрастной группе жителей стран Евросоюза. Именно поэтому вопросы профилактики кардиоваскулярных событий можно рассматривать как важнейшую задачу отечественной медицины. При этом активного внимания требуют не только диагностика и лечение уже развившихся заболеваний, но и выявление факторов риска у практически здоровых лиц для своевременного предупреждения развития сосудистых катастроф.

Целесообразность такой тактики доказывают многочисленные эпидемиологические исследования и регистры по изучению распространенности факторов риска развития и прогрессирования ССЗ, проведенные в странах Западной Европы и Америки. Со второй половины XX века (1949 г.) проходит наблюдение за жизнью целого поколения в одном из регионов (Фремингемское исследование). Анализ результатов, полученных в этом и последующих проспективных эпидемиологических исследованиях, установил факторы, влияющие на развитие и прогрессирование ССЗ, получившие название факторов риска.

На основании полученных данных были разработаны программы, совместные рекомендации Европейского общества кардиологов и других медицинских профессиональных ассоциаций, направленные на широкое внедрение уже известных профилактических подходов. ИБС все еще остается главной причиной смерти во всех европейских странах, однако, как показывает статистика, в Западной, Северной и Южной Европе летальность на протяжении последних 30 лет неуклонно снижается. Это отражает эффективность внедрения новых методов профилактики ИБС в развитых странах.

В 2007 г. вышло очередное обновление рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Эта версия отличается гораздо более строгим подходом к профилактическим мероприятиям в практике ведения кардиологических больных. В руководство, являющееся основой превентивной кардиологии европейских стран, был внесен ряд принципиальных изменений: пересмотрены приоритеты и цели профилактических мероприятий; увеличен вклад врачей общей практики и среднего медицинского персонала; усилен акцент на немедикаментозном аспекте профилактики, необходимости модификации образа жизни пациентов; переформулированы подходы к оценке кардиоваскулярного риска у лиц молодого возраста; добавлены подробные разделы по таким факторам риска, как пол, частота сердечных сокращений, индекс массы тела/окружность талии, патология почек и пр.

Интересно отметить, что наблюдаемое в развитых странах Европы снижение смертности от ИБС примерно на 2/3 объясняется уменьшением уровня заболеваемости благодаря успешной борьбе с факторами риска (прежде всего – с курением) и только на 1/3 – улучшением выживаемости больных ИБС в связи с усовершенствованием подходов к лечению этого заболевания. Это подчеркивает огромную важность мероприятий первичной профилактики ССЗ.

Каковы же основные принципы профилактики ССЗ? В первую очередь, это – оценка и стратификация риска. Лицам с низким риском ССЗ следует рекомендовать поддерживать его на этом уровне как можно дольше (в идеале – пожизненно); повышенный сердечно-сосудистый риск требует коррекции, причем тем более активной, чем выше риск. Чем выше исходный риск, тем больше реальной пользы приносят мероприятия по его коррекции.

В соответствии с этими представлениями активная профилактика ССЗ в клинической практике в первую очередь показана лицам с высоким риском, а именно:

- пациентам с диагностированным ССЗ атеросклеротической природы;
- лицам без явной кардиоваскулярной патологии, но с высоким риском кардиоваскулярных событий;

- имеющим несколько факторов риска, в совокупности обуславливающих $\geq 5\%$ риска кардиоваскулярной смерти или $\geq 10\%$ риска всех (фатальных и нефатальных) сердечно-сосудистых событий в течение 10 лет;

- страдающим сахарным диабетом (СД) 2 или 1 типа в сочетании с микроальбуминурией;

- имеющим какой-нибудь один фактор риска, однако выраженный в значительной степени, особенно если он сочетается с повреждением органов-мишеней;

- близким родственникам пациентов с преждевременным развитием сердечно-сосудистой патологии атеросклеротической природы или с особенно высоким совокупным риском.

Оценку риска для лиц с отсутствием явной сердечно-сосудистой патологии, но при наличии множественных факторов риска, предлагается выполнять в соответствии с указаниями, приведенными в руководстве 2003 г., то есть используя систему SCORE, которая была разработана на основании данных 12 когортных исследований с общим числом пациентов более 205 тыс. Данные SCORE включают свыше 3 млн человеко-лет наблюдений и 7934 фатальных кардиоваскулярных событий. Система SCORE позволяет оценить риск фатального атеросклеротического события (инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, разрыв или расслоение аневризмы аорты и др.) в ближайшие 10 лет. Однако при пересмотре рекомендаций ESC в 2007 г. эксперты пришли к выводу, что использования смерти в качестве конечной точки для оценки риска недостаточно; более логично опираться на риск всех сердечно-сосудистых событий (и фатальных, и нефатальных). Подсчитано, что при 10-летнем риске смерти в размере 5% риск всех (фатальных и нефатальных) сердечно-сосудистых событий составляет около 10% по среднестатистическим расчетам, причем он наиболее высок у мужчин молодого возраста (около 15%) и несколько ниже у женщин и пожилых людей. В соответствии с этим и некоторыми другими нововведениями оценочные карты SCORE были перекалиброваны, хотя в целом они остались такими же удобными и практичными для повседневного использования в практике врача.

Кроме того, были перефразированы рекомендации, касающиеся особенностей профилактики ССЗ у молодых лиц. В руководстве 2003 г. эти рекомендации были сформулированы недостаточно четко, что привело к возрастанию случаев неоправданной фармакотерапии среди лиц молодого возраста. В обновленном документе подчеркивается, что это результат неправильной интерпретации предостережения относительно молодых людей: при недостаточном внимании к профилактике кардиоваскулярной патологии в молодом возрасте более высокий риск может сформироваться в достаточной короткой сроки, и тогда пациенту раньше понадобится медикаментозная коррекция. Это еще раз подчеркивает исключительную важность правильного ведения лиц с исходно низким кардиоваскулярным риском, значительную часть которых составляют молодые люди.

Однако не следует считать, что приоритетность в случае высокого риска должна обозначать небрежность по отношению к лицам с низким риском сердечно-сосудистых событий. В любой популяции, подчеркивают авторы, большая часть смертей приходится на долю лиц с низким и умеренным кардиоваскулярным риском – просто потому, что таких людей намного больше. Соответственно успешное удержание сердечно-сосудистого риска на низком уровне позволяет



В.И. Волков

сберечь в популяции больше жизней, чем только снижение исходно высокого риска. Таким образом, необходимо активно внедрять в практику здравоохранения оба подхода – именно это поможет сделать кардиологию по-настоящему превентивной.

Следует напомнить, что и карты SCORE, и их онлайн-версия HeartScore созданы для использования только в рамках первичной профилактики и не должны применяться по отношению к лицам, у которых уже диагностированы ССЗ атеросклеротической природы (таких пациентов следует автоматически относить к категории высокого или очень высокого риска). Таким образом, профилактика ССЗ предполагает три различные стратегии: первичная профилактика у лиц низкого риска, первичная профилактика у лиц высокого риска и вторичная профилактика; все они одинаково актуальны для популяции.

Главным требованием ведения лиц с повышенным кардиоваскулярным риском является индивидуализация лечения, а именно подбор рекомендаций по каждому модифицируемому фактору риска, имеющемуся у пациента, что в совокупности позволит снизить общий сердечно-сосудистый риск. При таком подходе даже в том случае, когда адекватная коррекция (то есть достижение целевых уровней соответствующих показателей) в полной мере невозможна (например, жесткий контроль гликемии при СД), влияние на другие факторы риска (например, прекращение курения, успешная гиполипидемическая терапия и др.) способствует снижению сердечно-сосудистого риска и, соответственно, уменьшению вероятности неблагоприятных событий в ближайшие годы.

Ключевые цели профилактики ССЗ согласно рекомендациям ESC (2007)

1. Полный отказ от курения.
2. Рациональное питание.
3. Достаточная физическая активность (ежедневно не менее 3 км обычной ходьбы пешком или 30 мин любой умеренной активности).
4. Поддержание индекса массы тела $< 25 \text{ кг/м}^2$, устранение центрального ожирения.
5. Артериальное давление (АД) $< 140/90 \text{ мм рт. ст.}$
6. Уровень общего холестерина в крови $< 5 \text{ ммоль/л}$ (190 мг/дл).
7. Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) $< 3 \text{ ммоль/л}$ (115 мг/дл).
8. Концентрация глюкозы в крови $< 6 \text{ ммоль/л}$ (110 мг/дл).

Для лиц с высоким кардиоваскулярным риском рекомендуется более жесткий контроль ряда параметров:

- АД $< 130/80 \text{ мм рт. ст.}$, если возможно;
- уровень общего холестерина в крови $< 4,5 \text{ ммоль/л}$ (175 мг/дл); если возможно, то $< 4 \text{ ммоль/л}$ (155 мг/дл);
- уровень холестерина ЛПНП $< 2,5 \text{ ммоль/л}$ (100 мг/дл); если возможно, то $< 2 \text{ ммоль/л}$ (80 мг/дл);
- концентрация глюкозы в крови $< 6 \text{ ммоль/л}$ (110 мг/дл) и $\text{HbA}_{1c} < 6,5\%$, если возможно.

Как отмечается в рекомендациях Европейского общества кардиологов и других научных обществ по сердечно-сосудистой профилактике, помимо нормализации образа жизни огромное и всевозрастающее значение имеет медикаментозная терапия. В этот арсенал

Продолжение на стр. 9.

В.И. Волков, д.м.н., профессор, О.Е. Запровальная, к.м.н., ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины», г. Харьков

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: фокус на ацетилсалициловую кислоту

Продолжение. Начало на стр. 7.

входят антигипертензивные препараты, гиполипидемические средства (в основном статины), препараты, подавляющие активность ренин-ангиотензиновой системы, и антиагреганты.

Назначение антиагрегантных или антитромботических препаратов признано обязательным звеном профилактики и терапии большинства ССЗ. На данном аспекте профилактики хотелось бы остановиться подробнее, тем более что именно он в последнее время подвергается активному пересмотру.

Известные к настоящему времени данные позволяют без сомнения утверждать, что, используя антитромботические средства при различных проявлениях атеросклероза, можно существенно уменьшить риск развития таких осложнений, как сердечная смерть, ИМ и ишемический инсульт (ИИ).

Рассматривая патогенез этих тромботических осложнений, следует отметить, что ведущая роль в развитии тромбоза принадлежит тромбоцитам и тромбоцитарным гуморальным факторам, поскольку «конечные точки» развития атеросклероза определяет атеротромбоз. В 80-х годах XX столетия появилось большое количество доказательств, что атеросклероз, лежащий в основе развития атеросклеротической бляшки, и тромбообразование на ее поврежденной поверхности взаимозависимы друг от друга. Глубокое изучение патогенетических механизмов атеротромбоза позволило выделить особую роль тромбоцитарного гемостаза в развитии тромботических нарушений. Именно тромбоцитам отводится ключевое место в развитии тромбоза: они первыми реагируют на разрыв атеросклеротической бляшки целым комплексом реакций (секреция, адгезия, агрегация) и составляют основу для формирования артериального тромба. Это делает патогенетически оправданным проведение длительной антитромботической терапии.

Учитывая значение тромбоцитов для первичного и коагуляционного гемостаза, особое внимание уделяется поиску препаратов, способных управлять тромбоцитарной активностью.

Количество исследований, посвященных оценке эффективности этих средств, достаточно велико, а больные, включенные в них за последние десятилетия, исчисляются десятками тысяч. В середине 80-х годов прошлого века, когда отчетливо сформировались требования к исследованиям по оценке медикаментозных вмешательств (достаточное для анализа число больных, плацебо-контроль, рандомизация), образовалось Объединение экспертов по антитромботическим вмешательствам Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Основной задачей этой независимой (в том числе от влияния фармацевтических компаний) организации является анализ объединенных данных, полученных в исследованиях антитромботических средств. Результаты первого анализа АТТ были представлены в Британском медицинском журнале в 1994 г. и в последующие 8 лет стали одним из наиболее часто цитируемых источников в кардиологических периодических изданиях и руководствах. Метаанализ исследований с антитромботическими средствами при различных проявлениях атеросклероза, опубликованных к 1990 г., показал возможность снижения риска развития суммы таких событий, как смерть от сердечных причин, ИМ и инсульт на 29% при остром ИМ, на 25 и 22% у лиц, перенесших ранее ИМ и инсульт соответственно. Снижение риска развития сердечной смерти и ИМ в исследованиях при нестабильной стенокардии приближалось к 50%.

Вот уже несколько десятилетий стандартом антитромботической терапии является ацетилсалициловая кислота (АСК).

Изучение АСК в качестве средства первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений началось еще с конца 60-х годов (Weiss и Aledort, 1967; O'Brien, 1968), когда впервые были установлены антиагрегантные свойства АСК. В 1971 г. Vane, Smith и Willis описали механизм ее антитромботического действия, в основе которого лежит необратимое ингибирование циклооксигеназы тромбоцитов (ЦОГ-1) с последующим блокированием синтеза из арахидоновой кислоты индукторов агрегации тромбоцитов: простагландинов G₂, H₂ и TxA₂, являющихся одним

из наиболее мощных вазоконстрикторов и проагрегантов.

АСК, клиническая эффективность и безопасность которой подтверждена многочисленными контролируемые исследованиями у широкого спектра кардиологических больных, на сегодняшний день рассматривается как главный компонент профилактической терапии. Целесообразность приема АСК неоднократно изучалась во многих больших рандомизированных клинических исследованиях, участниками которых были преимущественно мужчины: Physicians' Health (22 071 участник), British Doctors' Trial (5139), Thrombosis Prevention Trial (5085), Hypertension Optimal Treatment (18 790) и Primary Prevention Project (4495). Метаанализ этих исследований, участниками которых в общей сложности были 55 580 лиц (из них 11 466 женщин), показал, что применение АСК ассоциируется со статистически значимым снижением риска первого ИМ на 32% и риска всех значимых сосудистых осложнений – на 15%.

Таблица 1. Соотношение польза/риск при первичной и вторичной профилактике ССЗ

При лечении аспирином 1 тыс. человек в течение года	Польза	Риск
	Предотвращение сосудистых событий	Развитие желудочно-кишечных кровотечений
Здоровые мужчины	1-2	1-2
Гипертония	1-2	1-2
Стабильная стенокардия	10	1-2
ИМ в анамнезе	20	1-2
Нестабильная стенокардия	50	1-2

В последующем эффективность АСК была оценена и в женской когорте. Так, в 10-летнем рандомизированном исследовании Women's Health, где участвовало около 40 тыс. женщин, профилактический прием АСК (по 100 мг через день) в возрастной группе 45 лет и старше приводил к достоверному по сравнению с плацебо снижению риска первого инсульта на 17%, ИИ на 24%, нефатального инсульта на 19%, транзиторных ишемических атак на 22%. Согласно полученным данным хотя аспирин значимо снижал риск всех сердечно-сосудистых событий, ИМ, сердечно-сосудистой и общей смертности. При этом у женщин пожилого возраста (65 лет и старше) профилактический эффект АСК был выражен больше: риск впервые развившегося инсульта снижался на 30%, первого сосудистого события – на 26%, первого ИМ – на 34%.

По результатам метаанализа, включившего 287 исследований и более 130 тыс. пациентов, АСК в дозе 75-325 мг в сутки у пациентов с высоким риском снижала относительный риск сосудистой смерти на 25%, частоту нефатального ИМ – на 33%, нефатального инсульта – на 2%. В целом, наибольший эффект аспирина наблюдался в группе пациентов, уже перенесших острые сосудистые события в течение последних 2 лет, – предотвращение сосудистых событий составило 36 случаев на 1 тыс. пациентов, а среди пациентов высокого риска (стабильная стенокардия, мерцательная аритмия, заболевания периферических артерий) количество предотвращенных сосудистых катастроф составило 22 на 1 тыс. пациентов.

В каждой из этих категорий абсолютная польза от применения антитромботических агентов существенно перевешивала абсолютный риск крупных кровотечений (геморрагических осложнений). Тем не менее у лиц с меньшим риском сосудистых событий профиль польза/риск такой превентивной стратегии менее определен. Результаты применения АСК у этой группы пациентов для первичной профилактики были не столь убедительны. Как показал проведенный метаанализ 6 проспективных рандомизированных контролируемых исследований, включавших в совокупности 95 456 больных, эффективность АСК имела существенные гендерные особенности. Так, ее применение у 51 342 женщин сопровождалось достоверным уменьшением риска суммы сердечно-сосудистых событий на 12%, инсульта на 17%, тогда как частота ИМ, сердечно-сосудистой и общей смертности у женщин, получавших аспирин, существенно не отличались от

групп сравнения. В то же время применение АСК у 44 114 мужчин сопровождалось достоверным уменьшением риска суммы сердечно-сосудистых событий на 14%, ИМ – на 32%, но риск ИИ у получавших аспирин был выше на 69%, а сердечно-сосудистая и общая смертность в группах АСК существенно не отличалась от групп сравнения. При этом использование аспирина как у женщин (0,25%), так и мужчин (0,33%) сопровождалось достоверным (p<0,001) увеличением риска крупных кровотечений.

Еще один проведенный метаанализ четырех исследований по первичной профилактике дал основание предполагать, что **лечение АСК безопасно и целесообразно только при риске коронарных событий, равном или превышающем 1,5% в год.**

Для оценки необходимости проведения антитромботической терапии С. Patrono и соавторами была предложена таблица, наглядно демонстрирующая баланс рисков (табл. 1).

Для предупреждения развития побочных реакций со стороны пищеварительного тракта у пациентов, которым показана длительная антитромботическая терапия, первооткрыватель аспирина – компания Bayer выпустила препарат Аспирин Кардио – таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, в дозировке 100 мг для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и в дозировке 300 мг для случаев, когда необходимо безопасное применение повышенной дозы АСК для лечения таких состояний, как острый ИМ, реабилитация после аортокоронарного шунтирования и др. Благодаря уникальной энтеросолюбильной оболочке таблетка проходит через желудок целиком, а растворяется в кишечнике, где абсорбируются активные ингредиенты, что позволяет защитить желудок от прямого негативного влияния АСК при длительном применении. Результаты рандомизированного проспективного исследования, проводимого на протяжении 2 лет с участием 2739 пациентов, показали, что **при переходе с простых форм АСК на кишечнорастворимую форму препарата Аспирин Кардио у 1570 больных на 60% уменьшилось количество побочных реакций со стороны верхних отделов пищеварительного тракта.**

Эффективность антиагрегантной терапии в качестве первичной и вторичной профилактики ССЗ с использованием Аспирина Кардио была продемонстрирована в многочисленных многоцентровых исследованиях с участием почти 200 тыс. пациентов. Это послужило поводом к тому, что в 30 странах мира Аспирин Кардио рекомендован для профилактики ССЗ больным с высоким сердечно-сосудистым риском.

В апреле 2009 г. Американской рабочей группой по профилактическим мероприятиям были приняты новые рекомендации по применению АСК для профилактики кардиоваскулярных заболеваний.

Продолжение на стр. 10.

Таблица 2. Предполагаемое число случаев ИМ и геморрагических осложнений у мужчин при первичной профилактике АСК

10-летний риск ИМ	Предполагаемое количество событий		
	45-59 лет	60-69 лет	70-79 лет
1%	3,2	3,2	3,2
2%	6,4	6,4	6,4
3%	9,6	9,6	9,6
4%	12,8	12,8	12,8
5%	16	16	16
6%	19,2	19,2	19,2
7%	22,4	22,4	22,4
8%	25,6	25,6	25,6
9%	28,8	28,8	28,8
10%	32	32	32
11%	35,2	35,2	35,2
12%	38,4	38,4	38,4
13%	41,6	41,6	41,6
14%	44,8	44,8	44,8
15%	48	48	48
16%	51,2	51,2	51,2
17%	54,4	54,4	54,4
18%	57,6	57,6	57,6
19%	60,8	60,8	60,8
20%	64	64	64
Геморрагии			
ЖКК	8	24	36
Геморрагич. инсульт	1	1	1