

Я



КАРДИОМАГНИЛ

*Выбор,
подсказанный сердцем*



- Первичная и вторичная профилактика тромбообразования¹
- Дозировка соответствует рекомендациям ESC² и АНА³
- Производится в Германии⁴

Действующее вещество: кислота ацетилсалициловая. **Лекарственная форма:** табл., пленочной оболочкой, содержит 75 мг кислоты ацетилсалициловой. **Фармакологическая группа.** Антитромботические средства. Код АТХ В01А С06. **Фармакологические свойства.** Ацетилсалициловая кислота является анальгетическим, противовоспалительным, жаропонижающим и антиагрегантным средством. **Показания.** Острая и хроническая ишемическая болезнь сердца, профилактика повторного тромбообразования, первичная профилактика тромбозов, сердечно-сосудистых заболеваний, таких как острый коронарный синдром у пациентов в возрасте от 50 лет, у которых имеются факторы риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к компонентам препарата, астма, вызванная применением салицилатов или НПВП в анамнезе, острые пептические язвы, геморрагический диатез, почечная, печеночная и сердечная недостаточность тяжелой степени, комбинация с метотрексатом. **Побочные реакции.** Желудоч-

но-кишечные нарушения: частые проявления и симптомы диспепсии, боль в эпигастриальной области и абдоминальная боль. Вследствие антиагрегантного действия на тромбоциты ацетилсалициловая кислота может ассоциироваться с риском кровотечений, увеличением времени кровотечения. Реакции повышенной чувствительности включая астматическое состояние, кожные реакции легкой или средней степени, а также со стороны респираторного тракта, желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, включая такие симптомы, как крапивница, отек, зуд, ринит, заложенность носа, сердечно-дыхательная недостаточность и очень редко — тяжелые реакции, включая анафилактический шок. **Категория отпуска.** Без рецепта — 30 таблеток, по рецепту — 100 таблеток. **Р. с. МЗ Украины:** UA/10141/01/01 от 15.01.2015 №11. **Производитель:** Тakeda ГмБХ, место производства Ораниенбург. Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализирован-

ных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в ООО «Тakeda Украина» по тел.: (044) 390 0909. **1.** Инструкция по медицинскому применению препарата Кардиомагнил. **2.** 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J. 2013;34(38):2949–3003. **3.** Secondary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Older Adults: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2013;128. **4.** Персстрационное свидетельство на лекарственный препарат UA/10141/01/01 от 15.01.2015 №11. АНА (American Heart Association) — Американская ассоциация сердца, ESC (European Society of Cardiology) — Европейское общество кардиологов. ООО «Тakeda Украина»: 03150, г. Киев, ул. Красноармейская, 55Г; тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

Субклинический атеросклероз сонных артерий и сердечно-сосудистый риск: время для переоценки подходов к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний?

Атеросклероз сонных артерий ассоциируется с повышенным сердечно-сосудистым (СС) риском, в частности является одной из основных причин ишемических инсультов. Обнаружить бляшки и стенозы помогает недорогой и весьма распространенный метод ультразвукового исследования (УЗИ) сосудов. Как относиться к этой находке у асимптомных лиц и как она влияет на принятие клинических решений? Ответ на этот и другие вопросы попытаемся найти в экспертных рекомендациях и последних публикациях, посвященных проблеме каротидного атеросклероза.

Приоритет первичной профилактики как наиболее экономически обоснованного и рационального с точки зрения улучшения медико-социальных исходов подхода в медицине отражен в последних рекомендациях Европейского общества кардиологов по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний – ССЗ (ЕОК, 2016). Если пациент по какому-либо поводу обращается к семейному врачу или кардиологу, то желательным действием врача является оценивание общего СС-риска, величина которого служит основанием для назначения медикаментозной первичной профилактики и мотивации пациента к изменению образа жизни. Для лиц без явных признаков ССЗ предусмотрена система SCORE, учитывающая такие популяционные факторы риска, как возраст, курение, уровень холестерина и артериального давления. Согласно рекомендациям ЕОК оценивать общий СС-риск по системе SCORE целесообразно в следующих случаях:

- если пациент сам об этом просит;
- если присутствует один или больше из таких факторов риска, как курение, избыточная масса тела, гиперлипидемия;
- в семейном анамнезе есть случаи преждевременного развития ССЗ у близких родственников;
- определяются симптомы, позволяющие заподозрить ССЗ.

Результатом работы со шкалой SCORE является 10-летний риск наступления любого первого фатального события – инфаркта миокарда (ИМ), мозгового инсульта, разрыва аневризмы аорты или других, связанных с атеросклерозом. Показателем очень высокого риска является результат $\geq 10\%$, высокого риска – $\geq 5\%$ и $< 10\%$. Пациенты с диагностированными ССЗ (ишемическая болезнь сердца – ИБС, цереброваскулярная патология, заболевания периферических артерий) автоматически относятся к категории очень высокого риска развития неблагоприятных СС-событий в ближайшие годы и не нуждаются в оценке по SCORE. Эквивалентами ИБС и индикаторами очень высокого СС-риска являются сахарный диабет с поражением органов-мишеней и хроническая болезнь почек.

Шкала SCORE, безусловно, полезна при определении популяционного риска, но не позволяет в должной мере оценить риск развития заболевания у конкретного человека, что признают сами же эксперты ЕОК (S. Halvorsen, F. Andreotti, J.M. ten Berg et al., 2014). Для определения уровня индивидуального риска ССЗ целесообразно использовать дополнительные методы оценки субклинического атеросклероза, среди которых важное значение имеет УЗИ сонных артерий.

Кому показано проведение УЗИ сонных артерий?

Ответ на этот вопрос включен в европейские и американские рекомендации по разным аспектам профилактики ССЗ. В соответствии с рекомендациями Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца по оценке СС-риска у асимптомных пациентов (2010) целесообразно проводить УЗИ сосудов у пациентов промежуточного риска развития ССЗ по оценочным шкалам (класс рекомендации Па, уровень доказательств В).

В американских междисциплинарных рекомендациях по ведению пациентов с заболеваниями экстракраниальных и вертебральных артерий (T.G. Brott, J.L. Halperin, S. Abbara et al., 2011) предписано выполнение УЗИ сонных артерий у пациентов без клинических проявлений атеросклероза, но с наличием двух и более факторов риска – артериальной гипертензии,

гиперлипидемии, курения, семейного анамнеза раннего развития ССЗ (класс рекомендации IIb, уровень доказательств С).

В соответствии с рекомендациями ЕОК по лечению артериальной гипертензии (2013) дуплексное сканирование сонных артерий показано всем пациентам с повышенным артериальным давлением в качестве дополнительного метода обследования для выявления поражения органов-мишеней.

В европейских рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике (ЕОК, 2016) применение визуализирующих методов диагностики субклинического атеросклероза рекомендуется у пациентов с пороговыми значениями расчетного СС-риска.

Таким образом, наличие любых факторов СС-риска или промежуточная оценка по шкале SCORE у асимптомного пациента являются достаточными поводами для выполнения УЗИ сонных артерий.

Ультразвуковые критерии атеросклероза сонных артерий и их вклад в определение сердечно-сосудистого риска

Исследования, посвященные ранней диагностике атеросклероза, в основном были сконцентрированы на ультразвуковом сканировании сонных артерий, поскольку этот метод является доступным и дает воспроизводимые результаты. Индикаторами СС-риска являются утолщение комплекса интима-медиа (КИМ), наличие атеросклеротических бляшек, особенности их структуры и величина перекрытия просвета артерии.

В рекомендациях ЕОК по СС-профилактике предусмотрен единый показатель нормальной толщины КИМ – 0,9 мм. Бляшка определяется как фокальное образование внутренней стенки артерии размерами $\geq 0,5$ мм (или $> 50\%$ просвета сосуда) или любое утолщение КИМ $\geq 1,5$ мм. Характеристики бляшек включают их эхоплотность (эхоположительные или кальцифицированные), наличие изъязвлений на поверхности.

Причинно-следственная связь атеросклероза сонных артерий с развитием ИМ, инсультов и повышением СС-смертности убедительно доказана многочисленными исследованиями. Однако, несмотря на то что бляшки и увеличение толщины КИМ являются проявлениями одного и того же атеросклеротического заболевания, их значение как предикторов кардиальных и церебральных осложнений, по-видимому, различно и остается предметом научной дискуссии (Е.К. Бутина и соавт., 2016). Считается, что утолщение КИМ более типично для общей сонной артерии, чаще развивается при артериальной гипертензии и является предиктором инсульта,

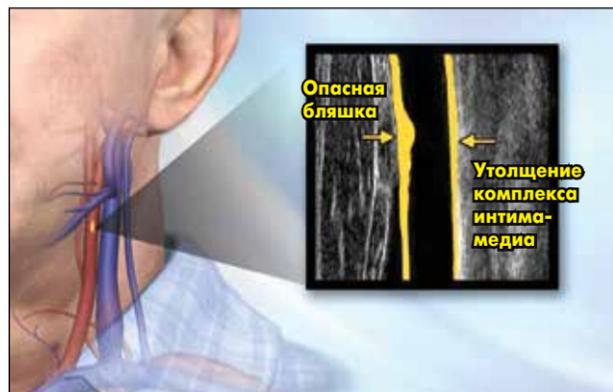


Рис. 1. Простое ультразвуковое сканирование сонных артерий может дать важную информацию для переоценки общего сердечно-сосудистого риска

тогда как бляшки встречаются в бифуркации и внутренней сонной артерии, и их наличие ассоциируется в большей степени с гиперлипидемией и развитием ИМ (S.H. Johnsen, E.B. Mathiesen, 2009; D.H. O'Leary et al., 2010).

В контексте связи субклинического атеросклероза сонных артерий с поражением других сосудистых бассейнов вызывают интерес результаты недавно опубликованной работы британских исследователей (R. Senior et al., 2017). На базе одного клинического центра, но на достаточно большой выборке пациентов с проспективным наблюдением, было показано, что результаты ультрасонографии сонных артерий, которая проводилась одновременно со стрессовой эхокардиографией (ЭхоКГ), существенно повышают точность прогнозирования СС-исходов у впервые обратившихся пациентов с подозрением на стабильную ИБС. Авторы особо подчеркивают, что УЗИ сосудов занимает дополнительно всего 3–4 мин, если проводится в одном кабинете совместно с ЭхоКГ. После обследования и назначения терапии 580 пациентов наблюдали около трех лет, регистрируя СС-события. Многовариантный регрессионный анализ показал, что обнаружение бляшек на УЗИ сонных артерий было таким же значимым предиктором неблагоприятных исходов (смерти, ИМ, потребности в коронарной реваскуляризации), как и оценка претестовой вероятности ИБС и результаты стресс-ЭхоКГ. У пациентов без бляшек в сонных артериях и с нормальными результатами стресс-ЭхоКГ частота больших кардиальных событий составила 0,9% в год, при наличии бляшек и нормальных результатов стресс-ЭхоКГ – 1,97% в год. У пациентов с подтвержденной ишемией миокарда без бляшек в сонных артериях ежегодная частота осложнений составила 4,3%, а при сочетании ЭхоКГ-признаков ишемии с каротидным атеросклерозом – 9,7%.

Что говорят на этот счет рекомендации? ЕОК в руководстве по лечению артериальной гипертензии (2013) указывает, что бляшки наряду с микроальбуминурией, увеличением скорости пульсовой волны и гипертрофией левого желудочка могут быть предикторами СС-смертности, независимо от стратификации риска по SCORE.

В европейских рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике (2016) также отмечено, что выявление бляшек путем сканирования каротидных артерий может привести к переоценке СС-риска (класс рекомендации IIb, уровень доказательств В). Более того, наличие бляшек в сонных артериях внесено в критерии очень высокого риска. Использовать же толщину КИМ как маркер СС-риска не рекомендуется.

Для повседневной практики важно то, что УЗИ сонных артерий в качестве неинвазивного и доступного метода оценки субклинического атеросклероза может дать дополнительную информацию для переоценки индивидуального СС-риска (рис. 1). Поскольку атеросклероз является системным процессом, обнаружение бляшек в сонных артериях следует расценивать как подтверждение наличия сформированного заболевания сосудов, что эквивалентно очень высокому риску, а это кардинально меняет тактику ведения пациентов.

Гемодинамически значимые стенозы и профилактика инсульта: приоритет хирургии?

Риск развития инсульта значимо повышается при перекрытии $\geq 50\%$ просвета артерии (T. Wolff et al., 2007). Такие стенозы классифицируются как гемодинамически значимые и редко бывают асимптомными (рис. 2). В общей мужской популяции они встречаются с частотой от 0,2% в возрастной группе моложе 50 лет до 7,5% в возрасте до 80 лет. У женщин соответствующие показатели распространенности составляют от 0 до 5% (M. De Weerd et al., 2010). Каждый пятый ишемический инсульт

Продолжение на стр. 42.

Субклинический атеросклероз сонных артерий и сердечно-сосудистый риск: время для переоценки подходов к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний?

Продолжение. Начало на стр. 41.

происходит в результате стенозирующего атеросклероза сонных артерий, как правило в зоне бифуркации (M. Paciaroni, J. Bogousslavsky, 2014). Годичный абсолютный риск развития инсульта при этом составляет 2%, коронарных ишемических событий – 7%, смертность от инсультов – 0,6%, а общая смертность – 4-7% (J.N. Redgrave и P.M. Rothwell, 2007).

Общепризнанным методом вторичной профилактики у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами сонных артерий является каротидная эндартерэктомия, или заместительная пластика. Доказано, что при наличии инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) в анамнезе эндартерэктомия снижает 5-летний абсолютный риск инсульта и смерти на 4,6% при стенозах сонных артерий 50-69% и на 16% у пациентов со стенозами 70-99% (H.J. Barnett et al., 1998).

Дискуссии всегда вызывала тактика ведения пациентов с асимптомными стенозами. Единственным критерием для выполнения операции в большинстве исследований служила величина стеноза, без учета морфологии бляшек и их дестабилизации, вызывающей тромбоз in situ или эмболизацию мозговых сосудов. После опубликования в 1995 г. результатов исследования ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study), которое показало незначительное преимущество эндартерэктомии перед консервативной тактикой, в США наблюдалось повышение хирургической активности. Однако дальнейший анализ исходов показал, что более 94% эндартерэктомий с целью профилактики инсульта у асимптомных лиц были выполнены необоснованно (R.D. Malgor et al., 2012). По данным исследования ACST (Asymptomatic Carotid Surgery Trial) у пациентов, которые получали только оптимальную медикаментозную терапию (группа контроля по отношению к оперированным пациентам), риск развития инсульта в течение 5 лет составил 12%, а за 10 лет снизился до 7%. Впоследствии систематический обзор исследований с участием более 3 тыс. пациентов с асимптомным атеросклерозом сонных артерий подтвердил снижение частоты инсультов, связанное с улучшением медикаментозной терапии (A.L. Abbott et al., 2009). В проспективном когортном исследовании у такой же категории пациентов годичный риск развития инсульта составил всего 0,34% на фоне приема антиагрегантов, статинов и адекватного контроля артериального давления (L. Marquardt et al., 2010).

Медикаментозная профилактика и роль антитромбоцитарной терапии

Независимо от того, проводилась реваскуляризация сонных артерий или нет, оптимальная стратегия первичной или вторичной профилактики СС-событий включает контроль всех выявленных факторов риска путем коррекции образа жизни и медикаментозной терапии. Согласно рекомендациям ЕОК по профилактике ССЗ (2016) пациенты категории очень высокого риска (к которым относятся и лица с диагностированным субклиническим атеросклерозом сонных артерий) извлекают наибольшую пользу от медикаментозной терапии, которая включает назначение статинов и антиагрегантов.

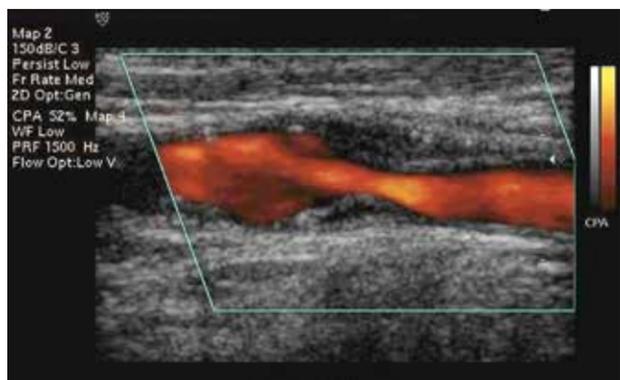


Рис. 2. Гемодинамически значимый стеноз внутренней сонной артерии по данным ультразвуковой доплерографии

Статины являются современным стандартом гипополипидемической терапии и при адекватном дозировании и хорошей переносимости способны замедлять и даже вызывать обратное развитие атеросклеротического процесса. В том числе, доказанной считается роль статинов в профилактике инсультов. ЕОК для профилактики инсульта рекомендует начинать лечение статинами у всех пациентов с установленным атеросклеротическим заболеванием.

Множественные исследования подтвердили, что терапия статинами вызывает регресс утолщения внутренней оболочки сонных артерий и ассоциируется с лучшим прогнозом. В исследовании HPS (Heart Protection Study) с участием более 20 тыс. пациентов с высоким СС-риском прием симвастатина в дозе 40 мг/сут приводил к достоверному сокращению потребности в оперативной эндартерэктомии на 46%. В исследовании SPARCL потребность в реваскуляризации, в том числе сонных артерий, снизилась на 45% у пациентов с инсультами или ТИА в анамнезе, которые принимали аторвастатин в дозе 80 мг/сут. Положительное влияние статинов на течение атеросклероза и СС-исходы у пациентов с асимптомными бляшками в сонных артериях было показано в исследованиях ACAPS (Asymptomatic Carotid Artery Progression Study), CAIUS (The Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasoundstudy) и др.

Не вызывает сомнения, что контроль артериальной гипертензии уменьшает риск как первого, так и повторных инсультов. Целевые значения артериального давления <140/90 мм рт. ст. рекомендуются ЕОК в рамках стратегии первичной профилактики инсульта (класс рекомендации I, уровень доказательств А). Проведенные исследования с основными группами антигипертензивных препаратов показали, что некоторые из них, например блокаторы кальциевых каналов, могут самостоятельно оказывать положительное влияние на КИМ сонных артерий и замедлять течение атеросклероза (Е.К. Бутина и соавт., 2016).

Что касается антитромбоцитарной терапии, то ее роли в первичной и вторичной профилактике несколько различаются.

В рамках стратегий вторичной профилактики наиболее изученным антиагрегантом является ацетилсалициловая кислота (АСК). При этом наиболее эффективными являются низкие дозы АСК – 75-150 мг/сут. АСК рекомендуется экспертными ассоциациями Европы, США, Канады и Великобритании в качестве терапии первой линии для

вторичной профилактики у пациентов, которые перенесли ИМ, инсульт, ангиопластику и стентирование коронарных артерий. Кроме того, АСК является частью комбинированной антиагрегантной терапии в сочетании с клопидогрелем, прасугрелем и тикагрелором. При вторичной профилактике количество пациентов, которые благодаря приему АСК избегают повторных СС-катастроф, намного превышает количество пациентов, у которых возникают кровотечения как побочный эффект антиагрегантной терапии: соотношение польза/риск составляет 10:1 (S.L. Cea et al., 2013).

Метаанализ 16 исследований вторичной профилактики с участием около 17 тыс. пациентов показал, что на фоне приема АСК серьезные сосудистые события возникали с частотой 6,7% в год по сравнению с 8,2% в год в контрольных группах. Абсолютный риск развития всех инсультов составил 2,08 и 2,59% соответственно, коронарных событий – 4,3 и 5,3% (все различия достоверны). Прием АСК ассоциировался со снижением общей смертности на 10% (С. Baigent et al., 2009).

Важно отметить, что АСК в низких дозах является эффективной и безопасной, начиная с острой фазы ишемического инсульта (в первые 48 ч), предотвращая 4 повторных инсульта и 5 смертей на 1000 пациентов (Z.M. Chen и соавт. от имени коллективов исследователей CAST и IST, 2000). Последний метаанализ 12 исследований по применению АСК в качестве вторичной профилактики инсульта подтвердил снижение риска в первые 6 нед на 58% (P.M. Rothwell et al., 2016).

Оральные антикоагулянты не применяются во вторичной профилактике инсульта у пациентов с каротидным атеросклерозом без фибрилляции предсердий, так как они не продемонстрировали преимуществ перед антитромбоцитарной терапией (J.P. Mohr et al., 2001; P.H. Halkes, 2007).

Доказательства пользы антитромбоцитарной терапии в первичной профилактике ССЗ менее убедительные. ЕОК не рекомендует профилактический прием антиагрегантов пациентам без явных проявлений ИБС или цереброваскулярной патологии (перенесенный ишемический инсульт или ТИА). В то же время вопрос о том, какого вида профилактика ССЗ (первичная или вторичная) должна проводиться у пациентов с асимптомным церебральным атеросклерозом, остается дискуссионным.

Наличие атеросклеротических бляшек в сонных артериях может служить самостоятельным аргументом в пользу назначения статинов и АСК, поскольку, как уже отмечалось, это означает наличие уже сформированного заболевания сосудов и автоматически относит пациента к категории очень высокого риска.

В 2014 г. рабочая группа ЕОК по тромбозам рекомендовала назначать АСК с целью первичной профилактики тем лицам, у которых 10-летний риск СС-событий по шкале SCORE превышает 20%, при условии отсутствия явных факторов риска развития кровотечений. Пациенты с 10-летним риском 10-20% относятся к «категории неопределенности» – решение, назначать или не назначать АСК, оставляется на усмотрение врача и пациента.

Рекомендации американских экспертных обществ менее консервативны. В последних рекомендациях Американской ассоциации сердца / Американской ассоциации инсульта по первичной профилактике инсульта (2014) предписано назначать АСК и статин для ежедневного приема пациентам с асимптомным каротидным стенозом (класс рекомендации I, уровень доказательств С).

Выводы

- Наличие любых популяционных факторов СС-риска или промежуточная оценка по шкале SCORE у асимптомного пациента являются достаточными поводами для проведения УЗИ сонных артерий с целью исключения или подтверждения субклинического атеросклероза.

- Обнаружение бляшек в сонных артериях у асимптомного пациента подтверждает наличие сформированного сосудистого заболевания, что может служить основанием для назначения профилактических средств – статинов и антитромбоцитарных препаратов (в первую очередь АСК) в рамках стратегии профилактики СС-событий.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

Статья напечатана при содействии ООО «Такеда Украина».

UA/CVM/0517/0050

