

А.И. Дядык, А.Э. Багрий,
О.Е. Зайцева, М.В. Хоменко,
Е.А. Багрий, В.Г. Яковенко

Национальный медицинский
университет им. А.А. Богомольца,
г. Киев
Донецкий национальный
медицинский университет
им. М. Горького

ЭФФЕКТИВНЫЕ ПОДХОДЫ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: МЕДИКАМЕНТОЗНЫЙ КОНТРОЛЬ ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ (лекция 3*)

Резюме

В обзорной лекции приведены результаты анализа проблем профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, что особенно актуально для Украины: в нашей стране вопросы сердечно-сосудистой, сосудисто-мозговой и периферической сосудистой протекции остаются непринятыми большинством как врачей, так и пациентов. Именно в реальном воплощении профилактических подходов у широких масс населения большинство экспертов видят наиболее эффективный путь к улучшению показателей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности во всем мире. Анализируются вопросы вторичной профилактики у лиц высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска, а именно: должных целевых уровней показателей (в том числе артериального давления), контроля частоты сердечных сокращений, антигипертензивной (анти-АГ) терапии, гипер- и дислипидемии, а также гликемии.

Ключевые слова

Сердечно-сосудистые заболевания, лица высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска, профилактика.

Пациенты с **ВЫСОКИМ И ОЧЕНЬ ВЫСОКИМ кардиоваскулярным риском**, помимо настойчивых рекомендаций относительно модификации образа жизни, включающей рациональное питание, отказ от курения и увеличение физических нагрузок, **должны проводить эффективную профилактику особенно жестко («агрессивно»)** с целью снижения риска возникновения таких осложнений, как: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, стабильная стенокардия, процедуры коронарной или иной артериальной реваскуляризации, инсульты, транзиторные ишемические атаки, поражения периферических артерий атеросклеротической природы. Частота неблагоприятных кардиоваскулярных событий у таких пациентов исходно в 5-7 раз выше, чем у практически здоровых лиц, а при отсутствии лечения риск последующих событий составляет 10% в первый год и нарастает на 5% в каждый последующий год.

Адекватную профилактику в группе лиц с высоким и очень высоким риском обеспечивают медикаментозные средства, контролирующее частоту сердечных сокращений (ЧСС), артери-

альную гипертензию (АГ), гипердислипидемию и гликемию.

Должные **ЦЕЛЕВЫЕ УРОВНИ** у пациентов **ВЫСОКОГО кардиоваскулярного риска (риск 3):**

- АД <130/80 мм рт.ст.;
- общего ХС <4,5 ммоль/л, а лучше 4 ммоль/л и ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л;
- глюкозы в крови натощак <6,0 ммоль/л и HbA_{1c} <6,5%.

У лиц с **ОЧЕНЬ ВЫСОКИМ кардиоваскулярным риском (риск 4)**, помимо вышеприведенных целевых уровней АГ и гликемии, следует достигать **МАКСИМАЛЬНО ЖЕСТКИХ ЦЕЛЕВЫХ УРОВНЕЙ ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л и/или снижения на 50% от исходного уровня при невозможности достижения целевого уровня** [1-4].

КОНТРОЛЬ ЧСС. Повышение ЧСС является одним из ключевых факторов, определяющих потребность миокарда в кислороде: укорочение диастолы при тахикардии сопровождается ухудшением перфузии, развитием ишемии миокарда и повышением риска повреждения атеросклеротической бляшки [4].

Повышение ЧСС более 80-85 ударов в минуту в состоянии покоя ассоциируется с увеличением риска: 1) смерти от всех причин; 2) развития ожирения (в 2 раза); 3) инсулинорезистентности и СД

* Попередні лекції — див. журнал «Практикуючий лікар» № 2-3, 2015
© А.И. Дядык, А.Э. Багрий, О.Е. Зайцева, М.В. Хоменко, Е.А. Багрий,
В.Г. Яковенко

(в 5 раз!), особенно у мужчин. У больных ИБС ЧСС более 70 уд./мин коррелирует с размерами ИМ, летальностью и частотой повторных ИМ, урежение ЧСС на 10 уд./мин сопровождается уменьшением летальности на 20% [5].

Уровень ЧСС коррелирует также с жесткостью сосудов и скоростью пульсовой волны [6]. Полагают, что параллельно росту ЧСС возрастает механический стресс артериальной стенки, что способствует развитию атеросклероза за счет нарушения межклеточных контактов, увеличения проницаемости tunica intima для атерогенных частиц [7].

Основными средствами контроля ЧСС являются β-АБ — конкурентные ингибиторы β-адренергических рецепторов. Позитивные эффекты β-АБ у лиц высокого КВР не исчерпываются только контролем ЧСС. Этот класс препаратов приводит к снижению сердечного выброса и уменьшению высвобождения ренина в почечных структурах, что уменьшает АД, некоторые из них также обладают самостоятельными вазодилатирующими свойствами (небиволол, карведилол). Фармакологические особенности некоторых β-АБ представлены в табл. 1.

Таблица 1. Фармакологические особенности некоторых β-АБ (А.Э. Багрий, 2014)

Препарат	β-селективность	α-адрено-блокирование	Вазодилатация	Липидорастворимость	Дополнительные свойства
Метопролол	++	-	-	++	
Бисопролол	+++	-	-	+	
Небиволол	++	-	+	++	Антиоксидант, влияние на оксид азота (NO)
Бетаксолол	++	-	-	-	
Карведилол	-	+	+	+++	Антиоксидант

Дозировки и кратность применения некоторых β-АБ представлены в табл. 2.

Таблица 2. Дозировки и кратность применения некоторых β-АБ (ISH/ASH, 2013)

Название	Дозы (мг/сут)		Кратность приема
	Низкая	Обычная	
Метопролола сукцинат	25	50-100	1
Метопролола тартрат	По 25 мг 2 раза в сутки	По 50-100 мг 2 раза в сутки	2
Бисопролол	2,5	5-10	1
Небиволол	2,5	5-10	1
Бетаксолол	5	10-20	1
Карведилол	По 3,125 мг 2 раза в сутки	По 6,25-25 мг 2 раза в сутки	2

В обычно используемых дозах (табл. 2) все β-АБ обладают сравнимой по выраженности антигипертензивной эффективностью; β-АБ с вазодилатирующими свойствами (карведилол, небиволол) могут в такой же степени снижать центральное аортальное давление, как ингибиторы АПФ, сартаны и блокаторы кальциевых каналов (у других β-АБ

эта способность менее выражена). β-АБ являются эффективными антиангинальными препаратами и используются в качестве лекарственных средств 1-й линии в лечении больных со стабильной стенокардией. Они должны быть назначены пациентам, перенесшим инфаркт миокарда (бисопролол, карведилол, метопролол, пропранолол), лицам, имеющим хроническую сердечную недостаточность со сниженной систолической функцией левого желудочка (бисопролол, карведилол, метопролола сукцинат, небиволол).

β-АБ также находят применение у лиц с гипертрофической кардиомиопатией; с выраженной митральной регургитацией; мигренью и тремором (предпочтительны — некардиоселективные); тревожностью.

Важно помнить, что резко отменять β-АБ не следует во избежание синдрома отмены (у лиц с АГ он может проявиться увеличением уровней АД вплоть до развития гипертензивного криза, а у лиц со стенокардией — усилением ангинозного синдрома). Развитие синдрома отмены связывают с тем, что при длительном применении β-АБ на клетках-мишенях увеличивается количество β-адренорецепторов (что обозначают термином «up-regulation»). При резкой отмене препаратов симпатическая стимуляция этого увеличенного количества остающихся незаблокированными рецепторов и становится причиной «гиперадренергических тканевых эффектов», отмеченных выше. Постепенная отмена β-АБ состоит в уменьшении их дозы в 2 раза, а затем через 2-3 дня — еще в 2 раза, спустя еще 2-3 дня возможна их полная отмена. При необходимости темп отмены может быть еще более плавным [9].

Недавно созданный новый класс препаратов — ингибиторы If-каналов синусового узла (**ивабрадин**) показал достаточно выраженный эффект контроля ЧСС, особенно в ночное время. В настоящее время использование этого препарата ограничено больными, которым противопоказаны β-АБ или которые не могут принимать β-АБ из-за побочных эффектов. Однако имеются данные о возможном усилении антиишемического эффекта β-АБ при добавлении ивабрадина при безопасности этой комбинации.

КОНТРОЛЬ АГ. Важнейшим подходом к коррекции АГ является модификация образа жизни (ограничение поваренной соли, алкоголя, коррекция физической активности), однако **высокая и очень высокая степень кардиоваскулярного риска служит основанием для назначения антигипертензивной (анти-АГ) терапии**, эффективность которой доказана в большом количестве рандомизированных исследований. Ключевые позиции анти-АГ терапии у **пациентов с высоким и очень высоким риском:**

1. **Необходимо снизить АД до 140/90 мм рт.ст. и менее в течение 4 недель.**
2. **В дальнейшем, при условии хорошей переносимости, рекомендуется снижение АД до**

130/80 мм рт.ст. и менее с нижней границей САД 110 мм рт.ст. и ДАД 70 мм рт.ст.

3. Предпочтительно использовать препараты пролонгированного действия, обеспечивающие 24-часовой контроль АД при однократном приеме.
4. Необходимо следить, чтобы в процессе лечения у пожилых пациентов **не происходило увеличения пульсового АД (главным образом за счет снижения ДАД).**
5. Снижение кардиоваскулярного риска прямо пропорционально длительности анти-АГ терапии, так что медикаментозное лечение должно проводиться неопределенно долго [10].

Для лечения АГ рекомендованы **пять основных классов АГП:**

1. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ).
2. Блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА).
3. Блокаторы медленных кальциевых каналов (БКК).
4. β -адреноблокаторы (β -АБ).
5. Диуретики.

В качестве **дополнительных классов** для комбинированной анти-АГ терапии могут использоваться α -адреноблокаторы и агонисты имидазолиновых рецепторов.

К рациональным комбинациям анти-АГ терапии относят:

- ИАПФ или БРА+диуретик (на фоне приема БРА чаще развивается гиперкалиемия);
- ИАПФ или БРА+БКК;
- дигидропиридиновый БКК+ β -АБ;
- БКК+диуретик.

Для комбинированной терапии АГ могут использоваться как нефиксированные, так и фиксированные комбинации препаратов.

У больных с нарушением толерантности к углеводам (НТГ)/сахарным диабетом (СД) средствами 1-й линии должны быть ИАПФ/БРА (кардио- и нефропротективное действие доказано во многих контролируемых исследованиях). Недигидропиридиновые БКК (верапамил и дилтиазем), а также амлодипин предпочтительны в комбинациях с ИАПФ/БРА по сравнению с тиазидовым диуретиком (исследования HOT и Syst-Eur VALUE, ACCOMPLISH и ASCOT) [10-15].

КОНТРОЛЬ ГИПЕР- И ДИСЛИПИДЕМИИ. Лицам с низким или умеренным уровнем сердечно-сосудистого риска рекомендуются целевые уровни общего ХС <5,0 ммоль/л и ХС ЛПНП <3,0 ммоль/л (уровень доказательности I/A).

У пациентов высокого и очень высокого риска медикаментозное лечение дислипидемии следует назначать сразу, независимо от уровня ХС, сочетая его с липидснижающей диетой, обогащенной полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) и фитостеринами, что позволяет дополнительно снижать уровни общего ХС и ХС ЛПНП ~ на 10% [15-17].

У пациентов **ВЫСОКОГО** и **ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО** кардиоваскулярного риска **контроль гиперлипидемии требует АГРЕССИВНОГО РЕЖИМА** гиполипидемической терапии с **жестким** достижением **целевых уровней ХС ЛПНП: <2,5 ммоль/л и <1,8 ммоль/л соответственно и/или снижением его на 50% от исходного уровня при невозможности достичь целевых значений** (уровень доказательности I/A).

Рекомендуют также шире использовать показатель ХС не-ЛПВП, характеризующий уровень ХС общих атерогенных классов липопротеинов — ЛПНП и ЛПОНП (вычисляется как разность между общим ХС и ХС ЛПВП). **Целевые уровни не-ЛПВП** для лиц с очень высоким и высоким риском составляют соответственно <2,6 ммоль/л и <3,3 ммоль/л; **целевые уровни аполипопротеина В** — соответственно <80 ммоль/л и <100 ммоль/л; **целевые уровни ТГ** — $\leq 1,7$ ммоль/л.

Поскольку суммарный кардиоваскулярный риск значительно ниже у людей с высоким ХС ЛПВП, с семейной историей долгожительства, **уровень ЛПВП введен в модифицированную версию шкалы SCORE для мужчин и женщин**, а также в ее электронные версии — см. табл. 3 [18-20].

Таблица 3. Целевые уровни ХС ЛПВП

<1,03	Низкий холестерин ЛПВП, повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний
1,03-1,52	Средний уровень ЛПВП
>1,55	Высокий уровень ЛПВП, протективный против развития сердечно-сосудистых заболеваний

Статины являются основой современной гиполипидемической терапии. Они, бесспорно, лидируют среди гиполипидемических препаратов ввиду значимых благоприятных эффектов на липидный профиль, хорошей переносимости и наличия доказательств положительного влияния на сердечно-сосудистый прогноз, полученных в многочисленных очень крупных РКИ. Все статины уменьшают синтез холестерина в печени путем ингибирования фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А (HMG-CoA) редуктазы. Вследствие этого они эффективно снижают уровни в крови общего ХС, ХС ЛПНП, триглицеридов (ТГ), умеренно повышают ХС ЛПВП; все это способствует замедлению прогрессирования АСССЗ и снижает риск их развития. Считают, что наряду с перечисленными липидными эффектами статины обладают также комплексом позитивных нелипидных действий (обозначаемых как плейотропные), включая локальное противовоспалительное, возможно, антитромботическое и некоторые др. [21-23].

Следует помнить, что применение статинов НЕ ДОЛЖНО БЫТЬ единственным компонентом профилактических мероприятий у лиц с высоким риском развития АССС, а дополнением к диете (ограничение пищевого ХС, насыщенных ЖК и транс-ЖК), а также другим нефармаколо-

гическим подходам, обсуждавшимся в сообщениях 1 и 2 [24-26].

Польза от применения статинов явно превосходит риск у лиц:

- 1) с уже имеющимся клинически значимым АСССЗ;
- 2) без клинически значимого АСССЗ с ХС ЛПНП $\geq 5,0$ ммоль/л;
- 3) в возрасте 40-75 лет без клинически значимого АСССЗ, но с СД и ХС ЛПНП в пределах 1,8-5,0 ммоль/л;
- 4) без клинически значимого АСССЗ и без СД, с ХС ЛПНП в пределах 1,8-5,0 ммоль/л и индексом риска SCORE $\geq 7,5\%$.

Лицам, не имеющим клинически значимого АСССЗ и СД, с исходным ХС ЛПНП в пределах 1,8-5,0 ммоль/л индекс риска SCORE рекомендуется определять каждые 4-6 лет для СВОЕВРЕМЕННОГО НАЗНАЧЕНИЯ СТАТИНОВ!

Таблица 4. Низкие, умеренные и высокие дозы различных статинов [14]

Низкие дозы снижают ХС ЛПНП менее чем на 30%	Умеренные дозы снижают ХС ЛПНП на 30-50%	Высокие дозы снижают ХС ЛПНП на 50% и более
Симвастатин 10 мг Ловастатин 20 мг Флувастатин 20-40 мг Питавастатин 1 мг	Аторвастатин 10 (20) мг Розувастатин (5) 10 мг Симвастатин 20-40 мг Ловастатин 40 мг Флувастатин XL 80 мг Флувастатин по 40 мг 2 раза в день Питавастатин 2-4 мг	Аторвастатин 40-80 мг Розувастатин 20 (40) мг

Рекомендации АСС/АНА (2013) предлагают следующую тактику назначения статинов и выбора их дозовых режимов — см. табл. 4 [16-29]:

- 1) оценить наличие противопоказаний к статинам и факторов высокого риска развития их побочных эффектов;
- 2) при клинически значимом АСССЗ независимо от возраста следует назначить высокие, а если нельзя — умеренные дозы статинов;
- 3) пациентам в возрасте 40-75 лет без клинически значимых АСССЗ, но с СД при ХС ЛПНП 1,8-5,0 ммоль/л следует начать (или продолжать) умеренные дозы статинов (I/A), а при индексе SCORE $\geq 7,5\%$ желательнее использовать высокие дозы статинов (IIa/B);
- 4) пациенты в возрасте 40-75 лет без клинически значимых АСССЗ и СД при ХС ЛПНП 1,8-5,0 ммоль/л при уровне индекса SCORE $\geq 7,5\%$ должны получать умеренные или высокие дозы статинов (I/A), при уровне индекса SCORE 5-7,5% — умеренные дозы статинов (IIa/B);
- 5) пациентам в возрасте ≥ 21 года (до 40 лет) с ХС ЛПНП $\geq 5,0$ ммоль/л или с ТГ $\geq 5,65$ ммоль/л необходимо исключить причины вторичных гиперлипидемий (I/B);
- 6) пациентам с первичным (не связанным с другими причинами) повышением ХС ЛПНП $\geq 5,0$ ммоль/л следует назначить статины без

подсчета индекса SCORE: при отсутствии противопоказаний — использовать высокие дозы статинов, при невозможности — максимально переносимую дозу статина (I/B) до снижения ХС ЛПНП не менее чем на 50%, при необходимости — добавить другой гиполипидемический препарат (IIb/C);

- 7) достижение уровня ХС ЛПНП 1,8 ммоль/л не является показанием к снижению дозы статина; о снижении дозы статинов можно думать, если в 2 последовательных анализах уровни ХС ЛПНП составляют $< 1,0$ ммоль/л (IIb/C);
- 8) пациентам в возрасте > 75 лет для решения вопросов о начале, продолжении или интенсификации терапии статинами следует дополнительно оценить потенциальную пользу от их применения, возможные лекарственные взаимодействия и предпочтения больного (IIa/C).

Статины высокобезопасны. По данным масштабных РКИ, проведенных с участием многих десятков тысяч пациентов, частота отмены статинов по причине развития побочных эффектов (ПЭ) близка к таковой у плацебо. Как переносимость, так и благоприятные эффекты на сердечно-сосудистый прогноз у лиц пожилых возрастных групп (имеются данные для больных в возрасте > 65 , > 75 и > 80 лет) аналогичны тем, что представлены для более молодых пациентов. Статины (даже при снижении уровней ХС ЛПНП до $\approx 1,1$ ммоль/л) не повышают риск онкологических заболеваний и не влияют на эректильную/репродуктивную функцию. При использовании статинов не выявлено такого уровня ХС ЛПНП, ниже которого увеличивался бы риск каких-либо ПЭ (с углублением снижения ХС ЛПНП лишь увеличивается вазопротекция). В этой связи авторам очень импонирует образное выражение одного из крупнейших кардиологов мира Е.М. Antman [17]: «**Статины экстремально безопасны. Наиболее частым побочным эффектом статинов является долголетие (longevity)**».

Статины не следует использовать при беременности и лактации: если женщина планирует беременность, ей рекомендуют прекратить прием статина за 6 мес. до предполагаемого зачатия [17-29].

Для лечения детей с семейными гиперхолестеринемиями разрешены аторвастатин (возраст 10-17 лет, дозы 10-20 мг/сут), симвастатин и розувастатин.

Рекомендации (АСС/АНА, 2013) предлагают ключевые практические подходы, обеспечивающие безопасность статинотерапии.

I. Обязательная оценка факторов, предрасполагающих к развитию побочных эффектов статинов:

- наличие множественных или серьезных сопутствующих заболеваний, в том числе нарушение функции почек или печени;
- данные анамнеза об имевшихся ранее непереносимости статинов или заболеваниях мышц;

- необъяснимое повышение уровней АЛТ >3 ВГН;
- геморрагический инсульт в анамнезе;
- азиатское происхождение.

II. Рутинные подходы к оценке уровней АЛТ до начала терапии статинами (I/V) и в ходе терапии статинами:

- повышение уровней АСТ/АЛТ в 3 раза выше верхней границы нормы (ВГН) является противопоказанием к назначению статинов (IIa/C);
- при назначении статинов в отсутствие противопоказаний рекомендуют оценку АСТ/АЛТ через 12 нед., а затем каждые полгода. Если уровни трансаминаз >3 ВГН в 2 последовательных анализах, следует существенно снизить дозу статина (например, до очень низких доз — 10 мг 1-3 раза в неделю).

III. Оценка креатинкиназы рутинно не проводится, однако может требоваться у лиц, имеющих данные о непереносимости статинов или заболевания мышц. В ходе терапии статинами оценивать уровни креатинкиназы целесообразно у лиц с мышечными симптомами, включая боль, судороги, уплотнения, локальную или генерализованную мышечную слабость (IIa/C). При повышении креатинкиназы >5-10 ВГН статин следует отменить. При исчезновении мышечных симптомов следует возобновить прием статина в прежней или в уменьшенной (очень низкой) дозе для установления причинной связи между приемом статина и мышечными симптомами. Если причинная связь установлена, этот статин следует отменить; после устранения мышечных симптомов — использовать низкую дозу другого статина. Если установлено, что персистирующие мышечные симптомы не связаны с проведением терапии статином, следует возобновить статин в прежней дозе.

Если целевых уровней общего ХС и ХС ЛПНП монотерапией статинами достичь не удается, добавляю второй гиполипидемический препарат.

Ингибитор абсорбции ХС в кишечнике (эзетимиб) — единственный имеющийся в широкой практике представитель этого класса — является селективным ингибитором абсорбции ХС и некоторых фитостеролов эпителиальными клетками щеточной каймы тонкого кишечника (путем воздействия на NPC1-L1-протеин). Вследствие этого уменьшается поступление ХС из кишечника в печень, что снижает запасы ХС в печени и тем самым способствует увеличению выведения его из крови (на абсорбцию ТГ и жирорастворимых витаминов не влияет).

Основные эффекты на липидный спектр для стандартной дозы 10 мг/сут: (1) снижение общего ХС (на 12%) и ХС ЛПНП (на 18%); (2) умеренное уменьшение уровня триглицеридов и аполипопротеина В (апо В); (3) умеренное увеличение ХС ЛПВП. При сочетанном применении гиполипидемические эффекты эзетимиба и статинов суммируются, что увеличивает вероятность достижения целевых

уровней ХС ЛПНП. В Украине представлен в виде фиксированной комбинации (таблетки по 10 мг эзетимиба и 20 мг симвастатина и по 10/40 мг соответственно), прием 1 раз в сутки, независимо от приема пищи. За рубежом имеются таблетки эзетимиба без сочетания со статином.

Секвестранты желчных кислот (СЖК) [17-29] связываются с желчными кислотами и способствуют их секреции в толстый кишечник. При этом увеличивается преобразование ХС в желчные кислоты в печени и его выведение, что, в свою очередь, обуславливает повышение количества рецепторов ХС ЛПНП в печени, ускорение связывания с ними ХС ЛПНП крови и в результате снижение уровней общего ХС и ХС ЛПНП крови.

Основные эффекты на липидный спектр: (1) снижение общего ХС и ХС ЛПНП (на 10-15%); (2) небольшое повышение ХС ЛПВП; (3) возможно компенсаторное транзитное повышение уровня ТГ (иногда требует комбинации с фибратами). В Украине представлен холестирамин в виде пакетиков по 4,0 г действующего вещества. Используется 1-2 раза в день (следует развести содержимое пакетика в воде, молоке или фруктовом соке). Требуется разрыв в приеме при совместном применении с другими препаратами (их принимать не менее чем за 1 час до или через 4-6 ч после приема холестирамина).

Лечение комбинированной дислипидемии (повышение ХС и ТГ, часто со снижением ХС ЛПВП) также следует начинать с назначения статинов. При достижении целевых уровней общего ХС и ХС ЛПНП, но сохранении высокого уровня ТГ и сниженного ЛПВП может быть рассмотрена возможность комбинации статина с **фибратом** (наиболее безопасно — микронизированного фенофибрата), или препаратом никотиновой кислоты (в Украине не зарегистрированы), или ω -3-ПНЖК.

Фибраты (агонисты нуклеарного транскрипционного фактора, именуемого как рецептор, активируемый пероксисомными пролифераторами- α (peroxisome proliferator-activated receptor- α — PPAR- α) стимулируют синтез ферментов окисления жирных кислот (ЖК) [17-29].

Основные эффекты на липидный спектр: (1) снижение уровней ТГ на 30-50% (обычно более значительное в сравнении со статинами); (2) повышение уровней ХС ЛПВП (на 10-25%); (3) увеличение размера малых плотных частиц ЛПНП; (4) уменьшение уровня ХС ЛПНП на 10-25% (менее выражено, чем у статинов).

В Украине имеется фенофибрат микронизированный — покрытие оболочкой таблетки по 145 мг, прием 1 раз в сутки, независимо от приема пищи, и фенофибрат — капсулы по 250 мг, прием 1 раз в сутки во время еды.

Менее доказательной альтернативой назначению фибратов могут служить препараты

w-3-полиненасыщенных жирных кислот (w-3-ПНЖК). Основные эффекты на липидный спектр: в дозе 4,0 г/сут снижают уровни триглицеридов на 10-25%. В Украине имеются w-3-ПНЖК в капсулах по 1,0 г, принимать 1-2 раза в сутки во время еды (в РКИ, оценивавших влияние на прогноз, использовалась доза 1,0 г/сут) [17-29].

КОНТРОЛЬ ГИПЕРГЛИКЕМИИ. У пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе модификация образа жизни позволяет предотвратить или задержать развитие сахарного диабета. Адекватный метаболический контроль у больных сахарным диабетом типа 1 и 2 предупреждает развитие микрососудистых осложнений и может способствовать профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Больные сахарным диабетом типа 1 нуждаются в инсулинотерапии и диете. У больных сахарным диабетом типа 2 лечение начинают с немедикаментозных методов (диета, снижение избыточной массы тела и увеличение физической активности) [1].

Если эти меры не приводят к необходимому снижению гипергликемии, добавляют сахароснижающие средства. Рекомендуемые цели лечения сахарного диабета типа 2 приведены в табл. 5.

Таблица 5. Цели лечения больных сахарным диабетом

НbA _{1c} (DCCT)	НbA _{1c} (%)	≤6,1
Глюкоза плазмы	Натощак/препрандиальная	
		≤6,0 ммоль/л
Гликемия при самостоятельном мониторинговании	Натощак/препрандиальная	
		4,0-5,0 ммоль/л
	Постпрандиальная	4,0-7,5 ммоль/л
АД		<130/80 мм рт.ст.
Общий холестерин		<4,5 ммоль/л
Холестерин ЛПНП		<2,5 ммоль/л

В РКИ представлены убедительные доказательства того, что микрососудистые осложнения СД снижаются при тщательном контроле гликемии, что ведет к небольшому, но все-таки значимому влиянию на ССЗ, которое становится отчетливым спустя многие годы. Интенсивный контроль гликемии, комбинированный с эффективным контролем АД и липидемии, показал положительное влияние на частоту сердечно-сосудистых событий [30].

Препараты для контроля гликемии можно разделить на три группы:

- 1) инсулин и его модификаторы** (инсулин, сульфаниламочевина, меглитины, агонисты рецептора GLP-1, подобного глюкагону, ингибиторы дипептилпептидазы-4 [DPP-4]);
- 2) препараты, повышающие чувствительность тканей к инсулину** (метформин, глитазоны);
- 3) ингибиторы всасывания глюкозы** (в кишечнике — ингибиторы альфа-гликозидазы и в почеч-

ных канальцах — ингибиторы натрий-глюкоза контранспортера-2).

Для достижения целевых уровней гликемии применяют комбинацию сахароснижающих препаратов. Выбор препарата диктуется клинической ситуацией (например, при метаболическом синдроме стартуют с метформина, снижающего не только гликемию, но и массу тела, с последующим добавлением DPP-4).

Примерно 25% лиц с СД 2-го типа имеют хроническую болезнь почек (ХБП) 3-4-й стадии (СКФ <50 мл/мин), что требует изменения доз сахароснижающих препаратов. Метформин (СКФ <45-30 мл/мин), акарбозу и препараты сульфаниламочевины следует избегать при 3-4-й стадии ХБП. Предпочтение отдают терапии инсулином и пиоглитазоном. Ингибиторы DPP-4 требуют изменения дозы с прогрессированием ХБП, за исключением линаглиптина, который хорошо переносится данной категорией пациентов.

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ. Протоколы по вторичной профилактике широко рекомендуют пожизненное применение низких доз ацетилсалициловой кислоты (75-160 мг/сут) всем пациентам с высоким риском (включая пациентов с эквивалентами риска ССЗ и/или с развившимися ССЗ). Хотя «оптимальная доза» ацетилсалициловой кислоты неизвестна, дозы в диапазоне от 75 до 160 мг/сут оказались одинаково эффективными и создавали меньший риск кровотечений, чем более высокие дозы.

Ацетилсалициловая кислота показана:

- 1) при всех уже существующих сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе при СД, если нет противопоказаний; для большинства больных рекомендуется пожизненное применение низких доз;
- 2) при отсутствии явной сердечно-сосудистой патологии, но при 10-летнем риске кардиоваскулярной смерти ≥10% (очень высокий риск по SCORE).

Клопидогрель показан:

- 1) в качестве монотерапии в случае непереносимости аспирина или резистентности к нему;
- 2) в комбинации с ацетилсалициловой кислотой после острого коронарного синдрома и/или после чрескожного коронарного вмешательства не менее 1 года. Оптимальная продолжительность комбинированной терапии в этих условиях в настоящий момент неизвестна.

Антикоагулянты показаны:

- 1) при тромбоемболических событиях в анамнезе;
- 2) при наличии тромба в левом желудочке;
- 3) при постоянной или пароксизмальной фибрилляции предсердий;
- 4) при крупном переднем инфаркте миокарда, аневризме левого желудочка, пароксизмальной тахикардии, постинфарктной застойной СН.

МЕРЫ ПО ПОВЫШЕНІЮ ПРИВЕРЖЕННОСТІ.

Вторична профілактика ССС фактично визначається щоденним прийомом декількох лікарських препаратів. А в реальній повсякденній медичній практиці ми стикаємося з відсутністю приверженності пацієнтів до довготривалої терапії. Мотивація пацієнта до довготривалої, подчас пожиттєвої терапії — складна задача.

Для підвищення комплаєнсу лікар і пацієнт повинні сформувати альянс з загальними цілями терапії. Пацієнт повинен знати, чому він приймає свої ліки, і вигоди, які він може очікувати від їх прийому. Освідомлення відповідальності самого пацієнта за наслідки несоблюдення терапії може бути найкращим способом підвищення приверженності.

Список використаної літератури

- Goff D.C. Jr, Lloyd-Jones D.M., Bennett G. et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology / Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation*. — 2014. — Jun. — Vol. 24. — 129 (25 Suppl 2). — P. 49-73.
- Gibbons G.H., Shurin S.B., Mensah G.A., Lauer M.S. Refocusing the Agenda on Cardiovascular Guidelines: An Announcement from the National Heart, Lung, and Blood Institute // *Circulation*. — 2013. — Oct. — Vol. 8. — 128 (15). — P. 1713-1715.
- Gibbons G.H., Harold J.G., Jessup M., Robertson R.M., Oetgen W.J. Next Steps in Developing Clinical Practice Guidelines for Prevention // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2013. — Vol. 128 (15). — P. 1716-1717.
- Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2013. — Vol. 62. — P. 1495-1539.
- Borer J.S., Bohm M., Ford I. et al. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study // *Eur. Heart J.* — 2012. — Nov. — Vol. 3 (22). — P. 2813-2820.
- Man-Son-Hing M., Gage B., Montgomery A. et al. Preference-based antithrombotic therapy in atrial fibrillation: Implications for clinical decision making // *Med. Decis. Making*. — 2005. — Vol. 25. — P. 548-559.
- Cooper A., Skinner J., Nherera L. et al. Clinical Guidelines and Evidence Review for Post Myocardial Infarction: Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction // *Heart*. — 2007 — Jul. — Vol. 93 (7). — P. 864-866.
- Gulliksson M., Burell G., Vessby B. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care Project (SUPRIM) // *Arch. Intern. Med.* — 2011. — Vol. 171. — P. 134-140.
- Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. et al. European Atherosclerosis Society (EAS). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* — 2007. — Sep. — Vol. 14 (Suppl 2). — P. 1-113.
- Smith S.C., Benjamin E.J., Bonow R.O. et al. AHA/ACC secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2011. — Vol. 58. — P. 2432-2446.
- Evidence Based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) [Електронний ресурс] / P.A. James, S. Oparil, B.L. Carter [et al.] // *J. Amer. Med. Ass.* — 2014.
- Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах / В.В. Нетяженко, Т.М. Амбросова, І.М. Гідзінська // *Артеріальна гіпертензія*. — 2012. — № 1 (21). — С. 17-129.
- Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension [Електронний ресурс] / M.A. Weber, E.L. Schiffrin, W.B. White [et al.] // *J. Clin. Hypertens.* — 2013. — Режим доступу: http://www.ash7us.org/documents/ASH_ISH7Guidelines — 2013.pdf.
- Davies S.M., Donnan G.A. Secondary Prevention after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 366. — P. 1914-1922.
- ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // *J. Hypertens.* — 2013. — Vol. 31. — P. 1281-1357.
- Stone N.J. et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2014 Jul. — Vol. 63 (25 Pt B). — P. 2889-2934.
- Ridker P.M., Cook N.R. Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease // *Lancet*. — 2013. — Vol. 382. — P. 1762-1765.
- AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 365. — P. 2255-2267.
- Taylor F., Huffman M.D., Macedo A.F. et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease // *The Cochrane database of systematic reviews*. — 2013. — Vol. 1. — CD004816.
- Mihaylova B., Emberson J. et al. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration: The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials // *Lancet*. — 2012. — Vol. 380. — P. 581-590.
- Glynn R.J., Koenig W., Nordestgaard B.G., Shepherd J., Ridker P.M. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: Exploratory analysis of a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* — 2010. — Vol. 152. — P. 488-496.
- LaCroix A., Gray S., Aragaki A. et al. Statin use and incident frailty in women ages 65 and older: Prospective findings from the Women's Health Initiative Observational Study // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* — 2008. — Vol. 63. — P. 369-375.
- Hippisley-Cox J., Pringle M., Cater R., Coupland C., Mead A. Coronary heart disease prevention and age inequalities: The first year of the National Service Framework for CHD // *Br. J. Gen. Pract.* — 2005. — Vol. 55. — P. 369-375.
- Forman D.E., Rich M.W., Alexander K.P. et al. Cardiac care for older adults: Time for a new paradigm // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2011. — Vol. 57. — P. 1801-1810.
- Berglund L., Brunzell J.D., Goldberg A.C. et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an endocrine society clinical practice guideline // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. — 2012. — Vol. 97. — P. 2969-2989.
- Miller M., Stone N.J., Ballantyne C. et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association // *Circulation*. — 2011. — Vol. 123. — P. 2292-2333.
- Eckel R.H. Approach to the patient who is intolerant of statin therapy // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. — 2010. — Vol. 95. — P. 2015-2022.
- de Lemos J.A., Blazing M.A., Wiviott S.D. et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial // *JAMA*. — 2004. — Vol. 292. — P. 1307-1316.
- ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) / Z. Reiner, A.L. Catapano, G. De Baker [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2011. — Vol. 32. — P. 1769-1818.
- Rydén L., Grant P.J., Anker S.D. et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes and diseases of the cardiovascular system developed in cooperation with the EASD // *Diab. Vasc. Dis. Res.* — 2014. — May. — Vol. 11 (3). — P. 133-173.

Надійшла до редакції 05.10.2015