

СТАНДАРТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

Рекомендації Європейського товариства кардіологів 2012 року щодо профілактики серцево-судинних захворювань у клінічній практиці¹

Частина III²

Профілактика серцево-судинних захворювань у хворих на артеріальну гіпертензію

Підвищений артеріальний тиск — це основний чинник ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), серцевої недостатності, цереброваскулярних захворювань, ниркової недостатності, фібриляції передсердь. Рекомендації щодо ведення пацієнтів із артеріальною гіпертензією (АГ) представлено у табл. 1.

Профілактика серцево-судинних захворювань у хворих на цукровий діабет 2 типу

ССЗ — основна причина захворюваності та смертності пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД). Ефективний контроль АТ і запобігання гіперліпідемії за допомогою статинів зменшують ризик ускладнень при цьому захворюванні. Корекція гіперглікемії зменшує ризик мікрovasкулярних порушень (ретинопатії, нефропатії, нейропатії). Рекомендації щодо зниження ризику ССЗ у хворих на ЦД наведено у табл. 2.

Контроль рівня глюкози

Дослідження ACCORD, в якому взяли участь 10 тис. хворих на ЦД 2 типу та ІХС чи з додатковими чинниками ризику ССЗ, завершили достроково через 3,5 року з огляду на зростання загальної смертності у групі інтенсивного лікування (цільові

значення глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) 6,0 %, або 42 ммоль/моль): 257 і 203 (p = 0,04) через загальні причини та 135 і 94 (p = 0,02) через серцево-судинні порівняно із пацієнтами з групи стандартної терапії (цільові значення HbA_{1c} 7,0–7,9 %, 53–63 ммоль/моль) [44]. Причину негативних наслідків у групі інтенсивного лікування достовірно не встановлено, однак у хворих цієї групи було вірогідно більше випадків гіпоглікемії, яка потребувала госпіталізації, і збільшення маси тіла.

У дослідженні ADVANCE [32], в якому цільові рівні HbA_{1c} становили 6,5 % і був тривалішим період їх досягнення (приблизно 36 міс), встановлено статистично вірогідне зменшення кількості мікрovasкулярних подій, але не частоти виявлення основних кардіоваскулярних кінцевих точок (серцево-судинної смерті, інфаркту міокарда (ІМ), інсульту). Збільшення маси тіла і гіпоглікемію спостерігали рідше, ніж у дослідженні ACCORD.

Артеріальна гіпертензія у хворих на цукровий діабет

АГ трапляється у хворих на ЦД 2 типу частіше, ніж у загальній популяції. За наявності ЦД усі класи антигіпертензивних препаратів захищають від серцево-судинних ускладнень унаслідок зниження АТ як такого. Зазвичай для зниження АТ потрібна комбінована терапія з обов'язковим введенням інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) або сартанів, оскільки вони мають захисну дію щодо розвитку чи прогресування нефропатії.

За даними досліджень SHEP та HOT, ефективність антигіпертензивного лікування у хворих на ЦД 2 типу щодо зниження рівня серцево-судинного ризику, вища, ніж у пацієнтів без ЦД [17]. У субдослідженні UKPDS зниження САТ на 10 мм рт. ст. і ДАТ на 5 мм рт. ст. асоціювалося зі зменшенням частоти інсульту на 44 %, ІМ — на 21 % [48]. Розпочинати антигіпертензивну терапію

¹ European Heart Journal. — 2012. — Vol. 33. — P. 1635–1701.

² Початок у № 2, 2013, с. 16–25; № 3, 2013, с. 25–34.

Стаття надійшла до редакції 4 листопада 2013 р.

Руденко Юлія Володимирівна, к. мед. н., доцент кафедри 01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (44) 287-20-40

Т а б л и ц я 1

Рекомендації щодо ведення хворих на АГ

Рекомендація	Клас ¹	Рівень ²	Джерело
Модифікація способу життя: контроль за масою тіла, збільшення фізичної активності, відмову від куріння, обмеження споживання алкоголю і солі, збільшення вживання овочів, фруктів і дієту з обмеженням жирів рекомендують усім хворим із АГ і високим нормальним АТ	I	B	19
Основні класи гіпотензивних препаратів (сечогінні, інгібітори АПФ, β-адреноблокатори, блокатори кальцієвих каналів, блокатори рецепторів ангіотензину) не відрізняються між собою за ефективністю, і їх можна використовувати для лікування АГ	I	A	24
Бета-адреноблокатори і тiazидні діуретики не рекомендують у разі множинних метаболічних чинників ризику, оскільки збільшується ймовірність розвитку ЦД	III	A	33
Пацієнтам із ЦД рекомендовано інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину	I	A	31
Всім пацієнтам із АГ рекомендують оцінювати ризик за шкалою SCORE	I	B	40
Існують докази, що субклінічні пошкодження органів-мішеней є предикторами смертності від серцево-судинних причин незалежно від рівня ризику за шкалою SCORE, і у пацієнтів з низьким і помірним ризиком доцільно виявляти ці субклінічні зміни	IIa	B	40
Антигіпертензивне лікування належить розпочинати одразу при АГ 3-го ступеня чи при АГ 2-го або 1-го ступеня у разі високого чи дуже високого загального серцево-судинного ризику	I	C	26
У пацієнтів із АГ 1-го і 2-го ступеня з помірним ризиком медикаментозне лікування може бути відтерміноване на кілька тижнів, а у разі 1-го ступеня без чинників ризику — на кілька місяців для модифікації способу життя	IIb	C	26
У всіх пацієнтів рекомендовано досягати САТ < 140 мм рт. ст. і ДАТ < 90 мм рт. ст.	IIa	A	53
Усім пацієнтам із АГ і з ССЗ, ЦД чи 10-річним ризиком серцево-судинної смерті > 5% доцільно призначати статини	IIa	B	7
Антитромбоцитарні препарати, зазвичай АСК, призначають пацієнтам із супутніми ССЗ	I	A	45
Призначення антитромбоцитарних препаратів може бути необхідним пацієнтам без ССЗ у разі зниження функції нирок або високого ризику ССЗ	IIb	B	52

Тут і далі: ¹ клас рекомендацій; ² рівень доказів.

АТ — артеріальний тиск; АПФ — ангіотензинперетворювальний фермент; ЦД — цукровий діабет; САТ — систолічний АТ; ДАТ — діастолічний АТ; ССЗ — серцево-судинне захворювання; АСК — ацетилсаліцилова кислота.

Т а б л и ц я 2

Рекомендації щодо зниження ризику ССЗ у хворих на ЦД

Рекомендація	Клас	Рівень	Джерело
Рекомендований цільовий рівень HbA _{1c} для запобігання ССЗ у хворих на ЦД 2 типу становить < 7,0%	I	A	46
Для зниження серцево-судинного ризику у хворих на ЦД 2 типу рекомендовано статини	I	A	32
Потрібно уникати гіпоглікемії і втрати маси тіла у пацієнтів із супутніми захворюваннями; рекомендовано індивідуальний підхід до вибору медикаментів і доз	I	B	32
Метформін є препаратом вибору в разі доброї переносності та без протипоказань	IIa	B	47
Подальше зменшення HbA _{1c} понад цільовий рівень до < 6,5%, або < 48 ммоль/моль (нижня межа безпечного зменшення) може бути корисним і у хворих із тривалим анамнезом ЦД може сприяти зменшенню мікросудинних ускладнень	IIb	B	32
Цільовий рівень АТ — 140/80 мм рт. ст.	I	A	17
Для хворих на ЦД без виявів атеросклерозу цільовий рівень ЗХС становить < 4,5 ммоль/л, ХС ЛПНГ < 2,5 ммоль/л, за високого ризику ССЗ рівень ХС ЛПНГ < 1,8 ммоль/л (з використанням високих доз статинів)	IIb	B	42
Антитромбоцитарну терапію (АСК) не рекомендовано призначати пацієнтам із ЦД без клінічних виявів атеросклерозу	III	A	13

ЗХС — загальний холестерин; ХС ЛПНГ — холестерин ліпопротеїнів низької густини.

потрібно при АТ $\geq 140/80$ мм рт.ст. Цільовий САТ < 130 мм рт.ст. було встановлено за даними епідеміологічних, а не рандомізованих досліджень. Зниження САТ < 120 мм рт.ст. у хворих на ЦД 2 типу (ACCORD BP) привело до незначного зменшення частоти вторинних кінцевих точок без впливу на первинні та погано переносилося хворими [12].

Дисліпідемія у хворих на цукровий діабет

За даними Heart Protection Study, лікування симвастатином у дозі 40 мг у хворих на ЦД 2 типу чи без нього, без ІМ чи ІХС в анамнезі знижує ризик ССЗ, зокрема інсульту, незалежно від початкового рівня холестерину [11]. Результати субаналізу в дослідженні Treating to New Targets ($n = 1501$) продемонстрували переваги високих доз статинів порівняно зі стандартними терапевтичними (80 мг аторвастатину порівняно з 10 мг) щодо зниження ризику серцево-судинних та цереброваскулярних подій [42].

Отже, хворим на ЦД 2 типу потрібна рання й інтенсивна превентивна ліпідознижувальна терапія. Для пацієнтів з кількома чинниками ризику ССЗ чи наявною хронічною нирковою недостатністю цільовий рівень ХС ЛПНГ становить $< 1,8$ ммоль/л. Слід наголосити, що у цих хворих рівень ХС ЛПНГ залишається в межах норми або помірно підвищеним, водночас характерні збільшення вмісту тригліцеридів та зниження ХС ЛПВГ. Результати досліджень із використання фібратів у хворих на ЦД для корекції дисліпідемії виявилися невигідними.

Антитромботична терапія у хворих на цукровий діабет

Хворі на ЦД 1 і 2 типів мають високу схильність до тромбозів. За даними метааналізу Antiplatelet Trialists' Collaboration, у якому взяли участь 4500 хворих на ЦД і супутні серцево-судинні або цереброваскулярні хвороби чи з іншими виявами атеросклерозу, антитромботична терапія (переважно АСК) сприяла зменшенню ризику серцево-судинних подій на 25% [10].

Роль АСК у первинній профілактиці не доведено. Нещодавній метааналіз шести рандомізованих клінічних досліджень засвідчив відсутність статистично вірогідного зменшення ризику великих серцево-судинних подій чи смертності в разі використання АСК порівняно з плацебо у пацієнтів із ЦД і без супутніх ССЗ [13]. На сьогодні АСК не рекомендують для первинної профілактики у разі ЦД.

Мікроальбумінурія у хворих на цукровий діабет

Мікроальбумінурія (виділення із сечею від 30 до 300 мг/добу альбуміну) є предиктором розвитку нефропатії у разі ЦД 1 і 2 типів, а значна протеїнурія (> 300 мг/добу) свідчить про пошкодження паренхі-

ми нирок. У пацієнтів із АГ як із ЦД, так і без такого мікроальбумінурії є предиктором серцево-судинних подій. Пацієнти у разі мікроальбумінурії та протеїнурії повинні отримувати інгібітори АПФ чи сартани незалежно від ступеня підвищення АТ.

Профілактика серцево-судинних захворювань у пацієнтів з дисліпідемією

На сьогодні встановлено вирішальну роль порушень ліпідного обміну, особливо гіперхолестеринемії, у розвитку ССЗ. Результати як епідеміологічних досліджень, так і з використанням ангиографічних чи клінічних кінцевих точок доводять, що для запобігання ССЗ першочерговим є зниження рівня ЛПНГ. За даними метааналізу багатьох досліджень, зниження рівня ЛПНГ на кожен 1,0 ммоль/л асоціюється з відповідним зменшенням показників серцево-судинної смертності і частоти нефатального ІМ на 20–25%. У недавньому дослідженні підтверджено, що зниження рівня ХС ЛПНГ до $< 1,8$ ммоль/л корелює зі зменшенням ризику повторних серцево-судинних подій.

Гіпертригліцеридемія ($> 1,7$ ммоль/л, або > 150 мг/дл) – це незалежний чинник ризику розвитку ССЗ [38]. Асоціація з рівнем серцево-судинного ризику для помірного підвищення вмісту тригліцеридів сильніша, ніж для значного (> 10 ммоль/л, або > 900 мг/дл), який, своєю чергою, є чинником ризику розвитку панкреатиту. Даних для визначення цільового рівня тригліцеридів на сьогодні недостатньо.

Низька концентрація ХС ЛПВГ ($< 1,0$ ммоль/л, або 40 мг/дл для чоловіків і $< 1,2$ ммоль/л, або 45 мг/дл для жінок) асоціюється з підвищенням ризику ССЗ [16]. Однак на сьогодні недостатньо наукових даних для визначення рівня ХС ЛПВГ, який можна було б вважати показанням для призначення терапії.

Вторинну дисліпідемію слід враховувати перед початком терапії, особливо медикаментозної, оскільки часто лікування основного захворювання призводить до корекції дисліпідемії. Її можуть спричинити гіпотиреоз, зловживання алкоголем, ЦД, синдром Кушинга, захворювання нирок чи печінки, деякі медикаменти (глюкокортикостероїди, циклоспорин та ін.).

У загальній популяції рівень ЗХС повинен становити < 5 ммоль/л, а ХС ЛПНГ < 3 ммоль/л. У пацієнтів із високим ризиком ССЗ цільові рівні нижчі (табл. 3). Рекомендації щодо потреби в початку медикаментозного лікування дисліпідемії наведено у табл. 4. Позитивний ефект від ліпідознижувальної терапії залежить від початкового рівня ризику: що вищий ризик, то більший ефект. Не встановлено залежності ефективності лікування від статі чи віку.

Асимптоматичним пацієнтам рекомендовано обов'язкове визначення ризику розвитку ССЗ та

Т а б л и ц я 3

Рекомендації з корекції дисліпідемії

Рекомендація	Клас	Рівень	Джерело
Для пацієнтів з низьким і помірним ризиком ССЗ цільові рівні ЗХС становлять < 5 ммоль/л (< 190 мг/дл), ХС ЛПНГ < 3 ммоль/л (< 115 мг/дл)	I	A	29
Для пацієнтів із високим ризиком ССЗ цільовий рівень ЛПНГ становить < 2,5 ммоль/л (< 100 мг/дл)	I	A	5
Для пацієнтів з надвисоким ризиком цільовий рівень ХС ЛПНГ становить < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл). За неможливості його досягнення рекомендоване 50 % його зменшення	I	A	5
Усі пацієнти з сімейною гіперхолестеринемією належать до групи високого ризику і повинні отримувати ліпідознижувальну терапію	I	A	30
Усім пацієнтам із ГКС показане призначення високих доз статинів під час перебування у стаціонарі	I	A	41
Для запобігання ішемічному інсульту терапію статинами слід проводити всім пацієнтам із клінічними виявами атеросклерозу або з високим ризиком розвитку ССЗ, а також пацієнтам з некардіоемболічним ішемічним інсультом у анамнезі	I	A	2
Ліпідознижувальна терапія показана пацієнтам із атеросклерозом судин нижніх кінцівок і сонних артерій, які треба вважати еквівалентами ІХС	I	A	15
Статини є препаратами вибору в пацієнтів із дисліпідемією після трансплантації	IIa	B	28
Хронічне захворювання нирок II–V стадії (ШКФ < 90 мл/(хв · 1,73 м ²)) є еквівалентом ІХС за ступенем серцево-судинного ризику. Цільовий рівень ХС ЛПНГ треба визначати відповідно до ступеня хронічної ниркової недостатності	IIa	C	37

ГКС – гострий коронарний синдром; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

Т а б л и ц я 4

Визначення стратегії корекції дисліпідемії на підставі рівня ХС ЛПНГ і ризику ССЗ

Загальний ризик ССЗ	Рівень ХС ЛПНГ				
	< 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл)	1,8–2,4 ммоль/л (70–99 мг/дл)	2,5–3,9 ммоль/л (100–154 мг/дл)	4,0–4,8 ммоль/л (155–189 мг/дл)	≥ 4,9 ммоль/л (≥ 190 мг/дл)
1	Не потребує корекції I, C	Не потребує корекції I, C	Модифікація способу життя I, C	Модифікація способу життя I, C	Модифікація способу життя, медикаменти в разі неефективності IIa, A
2–5	Модифікація способу життя I, C	Модифікація способу життя I, C	Модифікація способу життя, медикаменти в разі неефективності IIa, A	Модифікація способу життя, медикаменти в разі неефективності IIa, A	Модифікація способу життя, медикаменти в разі неефективності I, A
6–10 високий ризик	Модифікація способу життя, можливо, медикаменти IIa, A	Модифікація способу життя, можливо, медикаменти IIa, A	Модифікація способу життя і негайне медикаментозне лікування IIa, A	Модифікація способу життя і негайне медикаментозне лікування I, A	Модифікація способу життя і негайне медикаментозне лікування I, A
> 10 дуже високий ризик	Модифікація способу життя, можливо, медикаменти IIa, A	Модифікація способу життя і негайне медикаментозне лікування IIa, A	Модифікація способу життя і негайне медикаментозне лікування I, A	Модифікація способу життя і негайне медикаментозне лікування I, A	Модифікація способу життя і негайне медикаментозне лікування I, A

можливості модифікації способу життя. За низького ризику вони потребують обстеження раз на 5 років.

Оцінювання загального ризику ССЗ не доцільне для пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією у разі вмісту ЗХС 8 ммоль/л і ХС ЛПНГ 6 ммоль/л, оскільки вони належать до групи з високим ризиком ССЗ. Сімейну гіперхолестеринемію діагностують у 1 на 500 мешканців Європи. Патології притаманні дуже високі рівні ХС ЛПНГ (5–10 ммоль/л, або 200–400 мг/дл).

Оклюзивні зміни у судинах нижніх кінцівок чи сонних артеріях рівноцінні за ризиком ІХС, і хворі потребують ліпідознижувальної терапії незалежно від рівня ліпідів у плазмі крові [3]. Але особи з потовщенням комплексу інтима–медіа без доведених ССЗ чи інших чинників ризику не потребують медикаментозної терапії. Аневризма черевного відділу аорти також еквівалентна за ризиком ІХС. Але немає вірогідних даних, що терапія статинами зменшує періопераційну смертність у таких пацієнтів [39].

Пацієнти з атеросклерозом церебральних артерій потребують такого ж самого ретельного контролю рівня ліпідів у крові, як і пацієнти з ІХС. За даними більшості досліджень, використання статинів істотно зменшує рівень ішемічних інсультів у пацієнтів з ІХС чи з високим ризиком [18]. Однак підвищені рівні холестерину, тригліцеридів і зниження вмісту ХС ЛПВГ не є чинником ризику виникнення геморагічного інсульту [43]. Для запобігання інсульту терапію статинами слід починати у всіх пацієнтів із діагностованим атеросклерозом церебральних артерій та з високим ризиком його розвитку, а також у таких, що перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку.

Для пацієнтів із хронічними захворюваннями нирок характерні значна гіпертригліцеридемія, високий рівень ХС ЛПНГ і низький вміст ХС ЛПВГ [23]. Дози статинів для цієї групи хворих потрібно підбирати з урахуванням ШКФ. Терапія статинами справляє найбільший позитивний вплив на кінцеві точки при ССЗ у пацієнтів із хронічними захворюваннями нирок 2-ї і 3-ї стадії, який зменшується зі зниженням функції нирок.

У всіх пацієнтів із ГКС терапію високими дозами статинів слід починати якомога раніше, з обов'язковими змінами способу життя і рекомендаціями стосовно харчування після виписування зі стаціонару [41]. Через 4–6 тиж після ГКС потрібно визначити вміст ліпідів для оцінювання досягнення цільових рівнів (ХС ЛПНГ < 1,8 ммоль/л, або < 70 мг/дл) та потреби у корекції дози медикаментів.

На сьогодні наявні такі ліпідознижувальні медикаменти: статини, фібрати, секвестранти жовчних кислот, нікотинова кислота (ніацин) і селективні інгібітори абсорбції холестерину (езетиміб).

Статини в ефективних дозах, які знижують рівень ЗХС на 50 %, сповільнюють прогресування атеро-

склерозу, що, своєю чергою, зменшує серцево-судинну захворюваність і смертність, а також потребу в кардіохірургічних операціях. Отже, вони повинні бути препаратами вибору для пацієнтів із гіперхолестеринемією або комбінованою дисліпідемією.

Терапія статинами зумовлює невелику кількість побічних ефектів. Попередні твердження, що їх застосування може призводити до збільшення кількості онкологічних захворювань, депресивних розладів чи розумових порушень, не підтвердилися. Можливі оборотне підвищення рівня трансаміназ, міопатії (5–10 % пацієнтів), рабдоміоліз, який буває досить рідко. Вчасне виявлення схильних до міопатій пацієнтів, а також уникання взаємодії з певними медикаментами дає змогу мінімізувати їхній ризик. До препаратів, що підвищують ризик міопатій, належать циклоспорин, макроліди (азитроміцин, кларитроміцин, еритроміцин), протигрибкові препарати (флуконазол, кетоконазол), блокатори кальцієвих каналів (дилтіазем, верапаміл), нефазодон, інгібітори протеаз вірусу імунодефіциту, силденафіл, діоксин, фібрати (особливо гемфіброзил) [35]. За деякими даними, тривала терапія статинами спричинює підвищення рівнів глюкози та HbA_{1c} в крові, а отже, ризик розвитку ЦД 2 типу. Але позитивний ліпідознижувальний ефект переважає цей можливий ризик у більшості пацієнтів [50].

Селективні інгібітори адсорбції холестерину не використовують для монотерапії. Секвестранти жовчних кислот знижують рівень ЗХС і ХС ЛПНГ, але призводять до підвищення концентрації тригліцеридів. Фібрати і ніацин призначали первинно для зниження рівня тригліцеридів і підвищення вмісту ХС ЛПВГ, ω3-поліненасичені жирні кислоти — для зниження концентрації тригліцеридів. За рівня тригліцеридів 10 ммоль/л для запобігання панкреатиту недостатньо медикаментозної терапії. Потрібно відмовитися від алкоголю, ефективно лікувати ЦД, уникати терапії естрогенами. Для таких пацієнтів препарати вибору — фібрати. У разі недостатнього ефекту можна додавати ω3-поліненасичені жирні кислоти (2–4 г/добу) [50].

Пацієнти з дисліпідемією, особливо із ССЗ або ЦД, у яких не вдалося досягти цільових рівнів ЗХС та ХС ЛПНГ за допомогою статинів у максимально переносних для них дозах, потребують комбінованої терапії [34]. У таких випадках комбінують статини і секвестранти жовчних кислот або статини й есетиміб. Комбінація статинів і ніацину підвищує рівень ХС ЛПВГ і знижує вміст тригліцеридів ліпше, ніж кожен з них окремо. Фібрати, особливо фенофібрат, додають до терапії статинами не тільки для зменшення концентрації тригліцеридів і підвищення вмісту ХС ЛПВГ, а й для зниження рівня ХС ЛПНГ. У таких випадках слід уникати призначення інших препаратів з метаболізмом, пов'язаним з цитохромом Р450. Фібрати рекомендовано призначати на ранок, а статини на

вечір для зменшення пікової концентрації, а отже, ризику міопатії. Пацієнти повинні бути проінформовані про можливість такого побічного ефекту.

Навіть якщо застосування максимальної дози статинів та комбінована терапія не дають змоги досягти цільових рівнів ліпідного спектра, пацієнт все-таки має користь від корекції дисліпидемії. У таких випадках увагу треба спрямовувати на інші чинники, щоб зменшити загальний ризик.

Невелика кількість пацієнтів із вираженою гіперхолестеринемією, зазвичай сімейною гомозиготною гіперхолестеринемією, потребують аферезису ХС ЛПНГ. Ця дорога, але ефективна маніпуляція полягає в екстракорпоральному видаленні ХС ЛПНГ із плазми щотижня або через тиждень та комбінується з постійним прийомом медикаментозної ліпідознижувальної терапії.

Використання антитромбоцитарної терапії для профілактики серцево-судинних захворювань

Антитромбоцитарна терапія у пацієнтів без перенесених серцево-судинних захворювань

У 6 великих дослідженнях з вивчення ефективності АСК для первинної профілактики із залученням 95 тис. пацієнтів без перенесених ССЗ встановлено зменшення на 0,57–0,51 % великих судинних подій, що супроводжувалося незначним збільшенням кількості геморагічних інсультів, шлунково-кишкових та екстракраніальних кровотеч (останні на 0,03 %) [4]. Лікування АСК не вплинуло на рівень судинної смертності. Отже, АСК не рекомендовано для первинної профілактики ССЗ. За даними дослідження CHARISMA, терапія клопідогрелем не виправдала себе як метод первинної профілактики у пацієнтів з кількома чинниками ризику [6].

Антитромбоцитарна терапія у пацієнтів із перенесеними серцево-судинними захворюваннями

За гострого ішемічного порушення мозкового кровообігу АСК зменшує кількість нових судинних подій у наступні 2–4 тиж (відносний ризик 0,78, 95 % довірчий інтервал 0,76–0,80) та запобігає 4 повторним інсультам і 5 смертям на 1000 пролікованих пацієнтів.

Після ГКС (нестабільна стенокардія, ІМ з підйомом та без підйому сегмента ST) подвійна антитромбоцитарна терапія АСК і клопідогрелем зменшує ризик ІМ, інсульту, смерті протягом 14 діб на 10,1–9,1 % у разі ІМ з підйомом сегмента ST [9], на 6,4–4,5 % протягом 8 міс — за ІМ без підйому сегмента ST [21].

У разі проведення ранньої реваскуляризації у пацієнтів із ГКС інгібітори P2Y₁₂ (тикагрелор або

прасугрель) у поєднанні з АСК мають перевагу перед подвійною терапією клопідогрелем та АСК щодо запобігання смерті від серцево-судинних причин, ІМ та інсульту без значного збільшення ризику геморагічних ускладнень [49].

Найбільш вивченим препаратом для вторинної тривалої профілактики після ІМ, інсульту, атеросклерозу периферичних артерій є АСК. У дослідженні Antithrombotic Trialists' Collaboration його застосування супроводжувалося зменшенням на 10 % показників загальної смертності, але й призводило до збільшення значних кровотеч [4]. Проте користь від терапії АСК переважає його побічні ефекти.

У дослідженні CAPRIE з порівняння ефективності профілактики клопідогрелем і АСК після ІМ та інсульту частота серцево-судинних подій у пацієнтів, яким призначали клопідогрель, становила 5,32 % за рік, а у пацієнтів, які отримували АСК, — 5,83 %. Прийом АСК зумовив незначне підвищення кількості кровотеч [1].

Подвійна терапія АСК і клопідогрелем у пацієнтів із транзиторними ішемічними атаками чи ішемічним інсультом супроводжувалася серйозними кровотечами (дослідження MATCH), тому її не рекомендують у разі церебральної ішемії [1].

У пацієнтів з ішемічним некардіоеMBOLІчним інсультом подвійна терапія дипіридамом і АСК засвідчила вищі результати, ніж монотерапія АСК [14]. Водночас у таких пацієнтів у разі використання антагоністів вітаміну К не спостерігали переваг над АСК, але зростала частота кровотеч [27].

У пацієнтів із транзиторними ішемічними атаками чи ішемічним інсультом у процесі прямого порівняння комбінації дипіридамолу з АСК та монотерапії клопідогрелем встановлено однакову частоту повторних інсультів, ІМ та смерті від серцево-судинних причин [36]. Частота кровотеч була дещо вищою у групі, в якій хворі приймали дипіридамол із АСК. Отже, ці режими антитромбоцитарної терапії вважають рівноцінними.

Інсульт — це найбільш серйозне ускладнення фібриляції передсердь. Рекомендації стосовно антитромбоцитарної терапії у разі такого ускладнення представлено у відповідних рекомендаціях [8].

Рекомендації щодо застосування антитромбоцитарної терапії для первинної і вторинної профілактики ССЗ узагальнено в табл. 5.

Прихильність пацієнтів до лікування

Багато досліджень свідчать, що погана прихильність осіб з високим ризиком і хворих на ССЗ до призначеного лікування пов'язана з побічними ефектами і високою його вартістю. Протягом першого місяця після ІМ 25–30 % пацієнтів припиняють прийом одного медикаменту з подальшою відмовою від інших. Через рік менш як 50 % хворих

Т а б л и ц я 5

Рекомендації щодо застосування антитромбоцитарної терапії для первинної і вторинної профілактики ССЗ

Рекомендація	Клас	Рівень	Джерело
У гостру фазу ГКС і наступні 12 міс, якщо немає протипоказань (підвищений ризик кровотечі), рекомендовано подвійну антитромбоцитарну терапію з інгібіторами P2Y12 (тикагрелор або прасугрель) та АСК	I	B	51
Клопідогрель (600 мг навантажувальна доза і 75 мг щоденна) рекомендують тим, хто не може приймати тикагрелор або прасугрель	I	A	9
Для подальшої вторинної профілактики через 12 міс рекомендовано АСК	I	A	4
Для вторинної профілактики у пацієнтів з ішемічним інсультом чи некардіоеMBOLІчною транзитивною ішемічною атакою рекомендують дипіридадол у поєднанні з АСК або клопідогрель	I	A	36
За непереносності дипіридадолу (головний біль) або клопідогрелю можна рекомендувати АСК	I	A	4
У пацієнтів із некардіоеMBOLІчними церебральними ішемічними подіями антикоагулянти не мають переваги перед АСК, і їх не рекомендують	III	B	25
Пацієнтам без ССЗ та цереброваскулярних захворювань не рекомендовано АСК з огляду на підвищений ризик кровотеч	III	B	4

продовжують приймати статини, β-адреноблокатори або антигіпертензивні препарати [20].

До основних причини низької прихильності до лікування, згідно з даними ВООЗ, належать [20]:

1. Причини, пов'язані з системою охорони здоров'я:

- а) низька якість взаємовідносин лікар – пацієнт;
- б) недостатня обізнаність з новими медикаментами та рекомендаціями;
- в) недостатня кількість лікарів.

2. Причини, пов'язані з пацієнтом:

- а) інвалідність;
- б) ментальні особливості;
- в) психологічні чинники (недостатність мотивації, імпульсивність);
- г) молодий вік;
- д) асимптоматичний перебіг хронічних захворювань;
- е) супутні психічні хвороби (депресія).

3. Причини, пов'язані з призначеною терапією:

- а) складний режим прийому;
- б) побічні ефекти.

4. Соціально-економічні чинники:

- а) висока вартість лікування;
- б) низька соціальна підтримка.

Задля поліпшення прихильності до лікування рекомендовано оцінювати її до лікування, визначати причини недотримання терапевтичних режимів із метою пристосування подальших дій до індивідуальних потреб пацієнта або особи з високим ризиком (клас рекомендацій I, рівень доказів A) [20]. У клінічній практиці потрібно знижувати дози препаратів у межах терапевтичної доцільності, контролювати прихильність до лікування, підтримувати зворотний зв'язок, повторювати спроби підвищити прихильність у разі систематичного недотримання курсу лікування (клас рекомендацій II, рівень доказів A) [22].

Підготували Ю.В. Руденко, О.І. Рокита

Література

1. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee // *Lancet*. – 1996. – Vol. 348. – P. 1329–1339.
2. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention // *Lancet*. – *Neurol* 2009. – Vol. 8. – P. 453–463.
3. Aung P.P., Maxwell H.G., Jepson R.G. et al. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2007. – Vol. 4. – P. CD000123.
4. Baigent C., Blackwell L., Collins R. et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials // *Lancet*. – 2009. – Vol. 373. – P. 1849–1860.
5. Baigent C., Blackwell L., Emberson J. et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376. – P. 1670–1681.

6. Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W. et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 1706–1717.
7. Blackburn D.F., Lamb D.A., Eurich D.T. et al. Atenolol as initial antihypertensive therapy: an observational study comparing first-line agents // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25. – P. 1499–1505.
8. Camm A.J., Lip G.Y.H., De Caterina R. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 2719–2747.
9. Chen Z.M., Jiang L.X., Chen Y.P. et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – P. 1607–1621.
10. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration // *BMJ*. – 1994. – Vol. 308. – P. 81–106.

11. Collins R., Armitage J., Parish S. et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361. – P. 2005–2016.
12. Cushman W. C., Evans G. W., Byington R. P. et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 1575–1585.
13. De Berardis G., Sacco M., Strippoli G. F. et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ*. – 2009. – Vol. 339. – P. 4531.
14. De Schryver E. L., Algra A., van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2007. – Vol. 3. – P. CD001820.
15. Fowkes F. G., Murray G. D., Butcher I. et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis // *JAMA*. – 2008. – Vol. 300. – P. 197–208.
16. Fruchart J. C., Sacks F., Hermans M. P. et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 102. – P. 1K–34K.
17. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S. G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group // *Lancet*. – 1998. – Vol. 351. – P. 1755–1762.
18. Hebert P. R., Gaziano J. M., Chan K. S., Hennekens C. H. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials // *JAMA*. – 1997. – Vol. 278. – P. 313–321.
19. He F. J., Nowson C. A., MacGregor G. A. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies // *Lancet*. – 2006. – Vol. 367. – P. 320–326.
20. Ho P. M., Bryson C. L., Rumsfeld J. S. Medication adherence: its in cardiovascular outcomes // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119. – P. 3028–3035.
21. Investigators TCT. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation // *N Engl J. Med*. – 2001. – Vol. 345. – P. 494–502.
22. Kripalani S., Yao X., Haynes R. B. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: a systematic review // *Arch. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 67. – P. 540–550.
23. Kwan B. C., Kronenberg F., Beddhu S., Cheung A. K. Lipoprotein and lipid management in chronic kidney disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 18. – P. 1246–1261.
24. Law M. R., Morris J. K., Wald N. J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies // *BMJ*. – 2009. – Vol. 38. – P. b1665.
25. Liu M., Counsell C., Sandercock P. Anticoagulants for preventing recurrence following ischaemic stroke or transient ischaemic attack // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2000. – Vol. 2. – P. CD000248.
26. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25. – P. 1751–1762.
27. Mohr J. P., Thompson J. L., Lazar R. M. et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 1444–1451.
28. Navaneethan S. D., Perkovic V., Johnson D. W. et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2009. – Vol. 2. – P. CD005019.
29. Neaton J. D., Blackburn H., Jacobs D. et al. Serum cholesterol level mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group // *Arch. Intern. Med.* – 1992. – Vol. 152. – P. 1490–1491.
30. Neil A., Cooper J., Betteridge J. et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 2625–2633.
31. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370. – P. 829–840.
32. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 2560–2572.
33. Poulter N. R., Wedel H., Dahlöf B. et al. Role of blood pressure other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – P. 907–913.
34. Reiner Z. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia // *Fundam Clin Pharmacol.* – 2010. – Vol. 24. – P. 19–28.
35. Reiner Z., Galic M., Hanzevacki M., Tedeschi-Reiner E. Concomitant use of statins and cytochrome P 450 inhibitors in Croatia // *Lijec Vjesn.* – 127. – P. 65–68.
36. Sacco R. L., Diener H. C., Yusuf S. et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 1238–1251.
37. Sandhu S., Wiebe N., Fried L. F., Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol. 17. – P. 2006–2016.
38. Sarwar N., Danesh J., Eiriksdottir G. et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 450–458.
39. Schouten O., Boersma E., Hoeks S. E. et al. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 980–989.
40. Sehested T., Jeppesen J., Hansen T. W. et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 883–891.
41. Schwartz G. G., Olsson A. G., Ezekowitz M. D. et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study. – P. a randomized controlled trial // *JAMA*. – 2001. – Vol. 285. – P. 1711–1718.
42. Shepherd J., Barter P., Carmena R. et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29. – P. 1220–1226.
43. Tanne D., Koren-Morag N., Graff E., Goldbourt U. Blood lipids and first-ever ischemic stroke/transient ischemic attack in the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Registry: high triglycerides constitute an independent risk factor // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 2892–2897.
44. Turnbull F. M., Abraira C., Anderson R. J. et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes // *Diabetologia*. – 2009. – Vol. 52. – P. 2288–2298.
45. Turnbull F., Neal B., Algert C. et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 165. – P. 1410–1419.
46. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352. – P. 837–885.
47. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352. – P. 854–865.
48. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group // *BMJ*. – 1998. – Vol. 317. – P. 703–713.
49. Wallentin L., Becker R. C., Budaj A. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 1045–1057.
50. Waters D. D., Ho J. E., DeMicco D. A. et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 57. – P. 1535–1545.
51. Wiviott S. D., Braunwald E., McCabe C. H., Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 2001–2015.
52. Zanchetti A., Hansson L., Dahlöf B. et al. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk // *J. Hypertens.* – 2002. – Vol. 20. – P. 2301–2307.
53. Zanchetti A., Grassi G., Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal // *J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 27. – P. 923–934.

РЕКЛАМА