

## АМБУЛАТОРНОЕ ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Е.Ю. Васильева, И.И. Воробьева  
Кафедра кардиологии ФПО МГМСУ, Москва

*Больному, перенесшему острый инфаркт миокарда, после выписки требуется грамотное амбулаторное наблюдение для уменьшения риска дальнейших обострений ишемической болезни сердца, внезапной смерти, профилактики ремоделирования миокарда, развития сердечной недостаточности. Известно, что амбулаторное наблюдение способствует приверженности пациента лечению [1]. В настоящем обзоре отражены современные подходы к решению основных проблем амбулаторного ведения больных: обеспечение адекватной реваскуляризации миокарда, модификация факторов риска, а также подбор медикаментозной терапии с учетом эффективности и безопасности длительного приема лекарственных препаратов.*

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, реваскуляризация миокарда, антиагрегантная терапия, статины, амбулаторное лечение

**В** настоящее время амбулаторное ведение пациента после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) во многом зависит от того, была ли ему проведена **реваскуляризация миокарда**, или нет. Поэтому первое, что следует выяснить у больного, перенесшего острый ИМ, проводилась ли ему реваскуляризация миокарда и в каком объеме.

Особого внимания требуют больные, которым после перенесенного ИМ реваскуляризация миокарда не проводилась. Наличие постинфарктной стенокардии, недостаточности кровообращения, гемодинамически значимых аритмий является абсолютным показанием к интервенционной или хирургической реваскуляризации [2, 3]. Но даже в случае полной стабилизации состояния больного и удовлетворительного самочувствия в течение 2–6 недель должен быть проведен стресс-тест [2, 3]. Если даже клинически постинфарктный период протекает без осложнений, но у пациента снижена фракция выброса или при стресс-тесте возникают признаки ишемии миокарда – это тоже рассматривается как показание к коронарографии. Правильность такого подхода подтверждена результатами опубликованного в 2007 г. исследования SWISSI II [4]. Согласно ему, коронарная ангиопластика улучшает отдаленный прогноз у больных с ИМ в анамнезе, у которых не было приступов стенокардии, но при стресс-тесте были выявлены признаки ишемии. Если обычный стресс-тест неинформ-

ативен или больной не в состоянии его выполнить, проводится нагрузочная проба с введением изотопов или стресс-эхокардиография с инфузией добутамина. Решение врача не проводить нагрузочные пробы может считаться обоснованным лишь в случае категорического отказа больного от оперативного лечения или при наличии сопутствующих инкурабельных заболеваний, обуславливающих неблагоприятный ближайший прогноз. Более того, прогресс интервенционных и хирургических технологий ставит на повестку дня вопрос об обязательной коронарографии для всех пациентов, которым реваскуляризация по тем или иным причинам не была осуществлена в остром периоде ИМ [2].

Вопрос о реваскуляризации миокарда у больных со стабильной стенокардией напряжения не столь очевиден. По результатам исследования COURAGE, обнародованным в 2007 г., за 4,5 года наблюдения по частоте смертей и ИМ группа больных, которым помимо медикаментозной терапии проводилась ангиопластика, не отличалась от группы пациентов, которым проводилась только консервативная терапия [5]. Следует отметить, что из исследования исключались больные со сниженной фракцией выброса, стенокардией IV функционального класса и резко положительными результатами стресс-теста. Таким образом, проводить ангиопластику у больных со стабильной стенокардией напряжения следует главным образом для улучшения качества их жизни, но не исключая-

ется ее использование для улучшения прогноза у пациентов с признаками ишемии на стресс-тесте [6].

Одним из важных направлений амбулаторного наблюдения больного после острого ИМ является стремление к устранению основных факторов риска: прекращение курения, снижение уровня холестерина (ХС), эффективный контроль уровня артериального давления (АД) и глюкозы крови, нормализация веса.

Больному необходимо настоятельно рекомендовать полностью прекратить **курение**. Известно, что среди всех пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) у курильщиков по сравнению с некурящими людьми в два раза чаще встречается ИМ с подъемом сегмента ST [7], что свидетельствует о мощном тромбогенном действии курения. Результаты обсервационных исследований показали, что прекращение курения снижает смертность в течение последующих лет по крайней мере на треть [8]. Поскольку в острую фазу ИМ пациенты не курят, данное время идеально подходит для того, чтобы помочь пациенту бросить курить. Однако после выписки из стационара пациенты часто вновь возвращаются к курению. Поэтому им необходимы дальнейшее наблюдение и поддержка во время реабилитации.

При каждом визите пациента необходимо поднимать вопрос о курении до полного отказа от него. Кроме того, необходимо рекомендовать отказ от курения членам семьи и провести беседу о вреде “пассивного” курения

дома и на работе. Врачу следует предложить разработанный для пациента план отказа от курения с использованием специальных программ или фармакотерапии. При этом могут использоваться никотин-заменяющие препараты, бупроприон, антидепрессанты [2]. В рандомизированном исследовании было показано, что использование никотиновых пластырей безопасно для пациентов с ОКС [9].

Положительный эффект оказывает даже умеренная **физическая активность**. Программы реабилитации кардиологических больных, выполняемые под медицинским контролем, рекомендованы всем пациентам, перенесшим ОКС. В большом мета-анализе показано, что у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) физическая активность как одна из составляющих программы реабилитации кардиологических больных приводит к снижению сердечной смертности на 26 % [10]. Всем больным рекомендована быстрая ходьба в течение 30–40 минут в день 5–7 раз в неделю [2, 3]. Альтернативой могут быть лыжи, велосипед, плавание. Должна быть разъяснена польза циклической физической активности при условии, что она не вызывает ишемии миокарда. При этом необходимо соблюдать режим повышенной ежедневной активности: прогулки во время перерыва на работе, работа по дому. Для определения интенсивности физической нагрузки в конкретном случае могут помочь результаты стресс-теста и контрольное мониторирование электрокардиограммы во время их выполнения. Желательно, чтобы подбор адекватного уровня нагрузки проводился под врачебным контролем. Занятие силовыми и игровыми видами спорта возможны под врачебным контролем, допустимы тренировки с сопротивлением 2 раза в неделю [3]. В целом больной, перенесший неосложненный ИМ, должен вести нормальный здоровый образ жизни.

Большое внимание следует уделять диете. Диета должна мало содержать насыщенные жиры (менее 7 % от общего количества калорий), а также трансизомеры жирных кислот и ХС (до 200 мг/сут). К диете рекомендовано добавить растительные станола/

стеролы (2 г/сут) и растительную клетчатку (более 10 г в день) [3]. Кроме того, необходимо учитывать влияние **полиненасыщенных жирных кислот** на риск фибрилляции желудочков: рекомендуется съедать по крайней мере 2 рыбных блюда в неделю или принимать в виде лекарственных препаратов (1 г  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот в день). В рандомизированном исследовании GISSI Prevenzione было показано, что у больных после ИМ потребление 1 г рыбьего жира в день на фоне соблюдения средиземноморской диеты отмечалось статистически значимое снижение сердечно-сосудистой смертности [11]. Низкокалорийную диету нужно рекомендовать больным с **ожирением** для нормализации веса. Ожирение является одной из важнейших проблем у больных, перенесших ИМ. В Европе по меньшей мере треть женщин и четверть мужчин с ОКС в возрасте младше 65 лет имеют индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> [12]. Оптимальным уровнем ИМТ является показатель  $< 25$  кг/м<sup>2</sup> [2]. При ИМТ, равном 30 кг/м<sup>2</sup> и более, а также при окружности талии  $>102$  см у мужчин и  $>88$  см у женщин рекомендовано снижение веса с помощью соблюдения низкокалорийной диеты, физической активности, а также применения специфических поведенческих программ. При этом начальным этапом должно быть снижение массы тела приблизительно на 10 % от исходной величины. Измерять ИМТ и окружность талии, а также рекомендовать контроль или снижение веса необходимо при каждом визите пациента. Особенно актуально это для больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом.

При наличии **артериальной гипертензии** или недостаточности кровообращения необходимо также ограничение потребления поваренной соли. Следует стремиться к поддержанию уровня АД  $< 140/90$  мм рт. ст., а в случае СД или хронической болезни почек  $< 130/80$  мм рт. ст. Кроме контроля факторов риска больным с артериальной гипертензией следует начать гипотензивную терапию с используемым в первую очередь  $\beta$ -адреноблокаторов (БАБ) и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ)

с последующим добавлением при необходимости препаратов других групп, например тиазидных диуретиков [2, 3].

Признаки нарушения углеводного обмена часто выявляются у пациентов с ИБС. Поскольку положительный глюкозотолерантный тест является значимым фактором риска последующих сердечно-сосудистых событий после перенесенного ИМ [13], необходимо выполнять этот тест всем больным до или в скором времени после выписки [14]. У больных **сахарным диабетом** необходим строгий контроль уровня глюкозы в крови. Ориентироваться следует на показатель гликозилированного гемоглобина крови (HbA<sub>1c</sub>), который должен быть менее 6,5–7,0 % [2, 3]. При повышении уровня HbA<sub>1c</sub> необходимо помимо контроля факторов риска рекомендовать специфическую фармакотерапию. Терапию диабета следует согласовывать с эндокринологом пациента или участковым терапевтом.

Одним из важных компонентов амбулаторного лечения больных после острого ИМ представляется наблюдение за уровнем их настроения. Известно, что развитие **депрессии** ассоциировано с увеличением заболеваемости и летальности больных, перенесших ИМ [15–17]. В нескольких небольших исследованиях было показано, что медикаментозное лечение депрессивных состояний селективными ингибиторами обратного захвата серотонина у больных, перенесших ИМ, улучшает прогноз [18]. Однако в одном исследовании было выявлено повышение показателей таких факторов риска, как пульсовое давление, вариабельность сердечного ритма, уровень высокочувствительного (вч) С-реактивного белка, на фоне лечения ингибиторами обратного захвата серотонина [19]. Эффективность и безопасность приема антидепрессантов у больных, перенесших острый ИМ, нуждаются в дальнейших исследованиях [20]. Противоречивость данных относительно эффективности антидепрессантов в плане улучшения прогноза после острого ИМ может быть объяснена тем, что депрессия и ИБС не имеют четкой причинно-следственной

связи. По данным некоторых исследований, наличие депрессии ассоциировано с повышенным уровнем воспалительных цитокинов в плазме крови [21, 22]. С воспалением также связан и патогенез ИБС [23]. Таким образом, лечение воспаления может выходить на первый план.

Среди мер по уменьшению риска возникновения воспалительных заболеваний одним из рекомендованных средств является ежегодная **вакцинация** против гриппа [3]. Другие возможные источники воспаления тоже требуют тщательного контроля.

Из лекарственных препаратов большие, перенесшие ИМ, должны в отсутствие серьезных противопоказаний пожизненно (“неопределенно долго”) получать **аспирин**, статины и БАБ. По данным мета-анализа, прием аспирина на 25 % снижает риск повторного ИМ и смерти у пациентов, перенесших ИМ [24]. В данных исследованиях дозы аспирина варьировались от 75 до 325 мг/сут. Были получены данные, что более низкие дозы являются эффективными при меньшем количестве побочных явлений [24]. В настоящее время всем пациентам после ИМ с подъемом сегмента ST, которым проводились ангиопластика и стентирование коронарных артерий, без аспиринорезистентности, аллергии или высокого риска кровотечения показан прием аспирина в дозе 162–325 мг/сут в течение минимум 1 месяца после постановки стентов без лекарственного покрытия, 3 месяцев после постановки стентов, покрытых сиролимусом, 6 месяцев после постановки стентов, покрытых паклитакселем. В последующем необходимо перейти на длительный прием аспирина в дозе 75–162 мг/сут. Пациентам с предполагаемым риском кровотечения рекомендован прием аспирина в низкой дозе (75–162 мг) в начальном периоде после постановки стента [3].

В течение ближайшего года в дополнение к аспирину показан прием **клопидогрела** в дозе 75 мг/сут [2]. В исследовании 2001 г., в которое были включены 12 562 пациента после ОКС без стойкого подъема сегмента ST, проводилась оценка вторичной профилактики на фоне терапии клопи-

догрелом в сочетании с аспирином в течение 3–12 месяцев, в среднем – 9 месяцев. Выявлено снижение относительного риска на 20 % в отношении общей конечной точки: смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ или инсульт в течение 12 месяцев. Однако большое кровотечение возникло у значимо большего числа пациентов, находившихся на терапии клопидогрелом, при этом по количеству эпизодов жизнеугрожающих кровотечений или геморрагических инсультов две группы значимо не различались [25].

Оптимальная продолжительность терапии клопидогрелом у пациентов с острым ИМ окончательно не определена. С учетом результатов исследования CURE об эффективности длительного приема клопидогрела у пациентов после ОКС без подъема сегмента ST [26], включенных в рекомендации по ИМ без подъема сегмента ST [27], представляется разумным рекомендовать терапию клопидогрелом в течение 12 месяцев после острого ИМ всем пациентам независимо от проведения стентирования коронарных артерий [2]. В тех случаях, когда использовались стенты с лекарственным покрытием, для уменьшения риска позднего тромбоза стента этот срок следует продлить.

Если в силу разных причин пациент не может длительно принимать клопидогрел, следует придерживаться минимальных сроков приема препарата. Всем пациентам, которым проводилась постановка стентов с лекарственным покрытием, прием клопидогрела в дозе 75 мг/сут рекомендован в течение минимум 12 месяцев в отсутствие высокого риска кровотечения. В случае постановки стентов без лекарственного покрытия – в течение минимум месяца, идеально – до 12 месяцев. При высоком риске кровотечения рекомендован прием клопидогрела в течение минимум 2 недель. Всем пациентам с ИМ с подъемом сегмента ST без стентирования необходимо принимать клопидогрел не менее 14 дней [3]. Для уменьшения риска кровотечений у больных, длительно принимающих клопидогрел, целесообразно использовать небольшие

дозы аспирина (75–100 мг/сут). При непереносимости аспирина альтернативой является постоянный прием клопидогрела [2]. Если планируется хирургическая операция, клопидогрел необходимо отменить не менее чем за 5 дней до нее.

При наличии мерцательной аритмии, тромба в полости левого желудочка, искусственного клапана сердца пациентам показан прием **варфарина** под контролем международного нормализованного отношения (МНО). В клинических исследованиях, проведенных до введения в широкую практику аспирина и тианопиридинов, показано, что пероральные антикоагулянты (антагонисты витамина К) эффективны для профилактики повторного ИМ и смерти у больных, перенесших ИМ [28, 29]. По данным большого мета-анализа, в который были включены пациенты с ОКС, более 10 тыс. из них – с ИМ, комбинация пероральных антикоагулянтов с аспирином под контролем МНО (2–3) в течение 5 лет наблюдения предотвращала развитие 3 серьезных нежелательных явлений и вызывала 1 большое кровотечение в расчете на 100 пациентов по сравнению с группой терапии только аспирином [30]. В отношении безопасности комбинированной терапии варфарином с аспирином и/или клопидогрелом в плане риска кровотечений существуют противоречивые данные [3, 31, 32]. С учетом имеющихся на сегодня данных представляется разумным назначать больным старше 60 лет с мерцательной аритмией после ИМ без стентирования коронарных артерий только варфарин. Если же такому больному была проведена ангиопластика со стентированием коронарных артерий, к терапии варфарином оправданно добавить клопидогрел, причем срок терапии клопидогрелом должен быть минимальным, а уровень достигаемого МНО – составлять 2,0–2,5. У таких больных необходимо избегать постановки стентов с лекарственным покрытием, чтобы минимизировать сроки комбинированной терапии.

Еще одной важной группой лекарственных препаратов, показанных всем больным после острого инфаркта миокарда, являются **статины**.

Результаты нескольких исследований однозначно показали преимущества длительной терапии статинами в плане предотвращения новых ишемических событий и снижения смертности у пациентов с ИБС. Постоянный прием статинов показан всем больным, перенесшим ОКС [2, 3]. В настоящее время их назначение этим пациентам абсолютно необходимо независимо от исходного уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [3]. Между тем практика показывает, что на амбулаторном этапе врачи иногда не назначают или даже отменяют ранее принимавшиеся статины, мотивируя это опасностью побочных эффектов, прежде всего гепатотоксичностью. Риски эти очень сильно преувеличены. Частота 3-кратного повышения трансаминаз при приеме статинов составляет менее 1 % [33] и является обратимой. Уровень ферментов возвращается к норме после отмены препарата или даже уменьшения его дозы [34]. Действительно опасный рабдомиолиз наблюдается еще реже – менее чем у 0,1 % пациентов [35]. В целом статины являются одними из наиболее безопасных препаратов, улучшающих прогноз при ИБС. Стоит только соблюдать элементарные меры безопасности: ни в коем случае не назначать их вместе с фибратами, что резко повышает риск рабдомиолиза, и раз в 3–6 месяцев контролировать уровень креатинфосфокиназы и трансаминаз. Следует иметь в виду, что отмена ранее назначенных статинов грозит повышением риска смерти от любой причины [36].

Если сама по себе необходимость постоянного приема статинов после перенесенного ИМ сомнений не вызывает, то более спорными являются вопросы о том, когда лучше начинать лечение и на что ориентироваться при подборе дозы. Оценка липидного профиля должна быть произведена натощак в первые 24 часа пребывания в стационаре [3]. Несмотря на отсутствие четких данных, начинать лечение статинами лучше еще в стационаре. По крайней мере это увеличивает вероятность того, что больной будет принимать их в последующем. В 2008 г. был проведен мета-анализ, в который вошло 7 рандомизирован-

ных контролируемых исследований, включивших 29 395 больных ИБС [37]. В этом мета-анализе проводилась оценка разных режимов терапии статинами и было показано, что более интенсивная терапия приводит не только к большему снижению уровня ХС ЛПНП плазмы крови, но и к уменьшению риска возникновения ИМ и инсульта. При этом во всех семи исследованиях принцип рандомизации превалировал над целевым снижением уровня ХС ЛПНП. В результате примерно у половины больных на фоне интенсивной терапии статинами целевого уровня ХС ЛПНП < 80 мг/дл (2 ммоль/л) достичь не удалось, и ни в одном исследовании оценка комбинированной терапии не проводилась. Таким образом, результаты данного мета-анализа показывают преимущество интенсивной терапии статинами, однако не предоставляют достаточных доказательств необходимости придерживаться целевого уровня ХС ЛПНП. Необходимость придерживаться целевого уровня ХС ЛПНП была показана в большом рандомизированном исследовании PROVE-IT TIMI 22, где сравнивались результаты лечения 40 мг правастатина и 80 мг аторвастатина [38]. В исследование вошло около 4000 пациентов, перенесших ОКС. Частота смертей, повторных ИМ, госпитализаций и реваскуляризации была достоверно ниже (на 16 %) у больных, получавших агрессивную терапию высокими дозами аторвастатина. Более того, лучшим прогнозом оказался у пациентов, у которых удалось снизить уровень ХС ЛПНП ниже 70 мг % и одновременно вЧС-реактивного белка ниже 2 г/л. Эти цифры и могут служить ориентирами при подборе дозы статинов. Необходимость добиваться снижения не только ХС ЛПНП, но и вЧС-реактивного белка подчеркивает важность как холестеринснижающего эффекта статинов, так и их плеiotропного действия, прежде всего противовоспалительного эффекта и влияния на функцию эндотелия.

Если достичь целевого уровня ХС ЛПНП на фоне приема статинов не удастся, к лечению может быть добавлен эзетимиб, блокирующий всасывание ХС из кишечника. Однако в

настоящее время нет клинических данных о влиянии эзетимиба на прогноз у больных, перенесших острый ИМ. В случае низкого уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) статины можно попытаться комбинировать с никотиновой кислотой.

При непереносимости статинов или наличии противопоказаний к их приему необходимо рекомендовать липидснижающие препараты других групп, например фибраты. В исследовании 1999 г. у пациентов, перенесших ИМ, на фоне терапии гемфиброзилом отмечено 24 %-ное снижение вероятности достижения комбинированной конечной точки: смерть от ИБС, нефатальный ИМ, инсульт [39]. В исследовании VIP у пациентов, перенесших ИМ, а также больных со стабильной стенокардией напряжения с уровнем ХС ЛПВП  $\leq$  45 мг/дл (1,2 ммоль/л) на фоне приема безафибратов произошло статистически незначимое 7,3 %-ное снижение вероятности возникновения фатального и нефатального ИМ или внезапной смерти. Более значимое снижение вероятности наступления данной конечной точки было показано у пациентов с высоким исходным уровнем триглицеридов [40].

При высоком уровне триглицеридов плазмы крови ( $\geq$  150 мг/дл), сопровождающемся низким уровнем ХС ЛПВП (< 40 мг/дл), необходимо обратить внимание на контроль веса, физическую активность и отказ от курения. При повышении уровня триглицеридов  $\geq$  500 мг/дл считается эффективным и предотвращающим развитие панкреатита назначение фибратов или никотиновой кислоты до начала терапии статинами. Снижение уровня ХС ЛПНП с помощью статинов в данном случае рекомендовано начать после триглицеридснижающей терапии [3].

**Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА)** безусловно показаны пациентам со сниженной фракцией выброса (менее 40 %) [41–44] и/или артериальной гипертензией, сахарным диабетом или хронической болезнью почек в отсутствие противопоказаний [3]. Необходимость их длительного приема во всех остальных случаях требует дополнительных подтверждений. Если в исследованиях

НОРЕ [45] и EUROPA [46] длительный прием соответственно рамиприла и периндоприла уменьшал риск смерти от сердечно-сосудистой патологии и частоту развития ИМ, то в опубликованном в 2004 г. исследовании PEACE [47], где изучался другой ИАПФ – трандалоприл, эти данные подтвердить не удалось. Однако в нескольких мета-анализах, в которые были включены данные исследования, показано, что у больных со стабильной стенокардией напряжения без дисфункции левого желудочка прием ИАПФ снижает смертность и вероятность возникновения инсульта [48–50].

В исследованиях по сравнению ИАПФ с БРА не удалось показать преимущества последних [51, 52], при этом в исследовании VALIANT приверженность лечению оказалась ниже у пациентов, принимавших ИАПФ (каптоприл) [52]. В исследовании ONTARGET вероятность наступления того или иного исхода (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, инсульт, развитие сердечной недостаточности) не зависела от вида терапии (телмисартан или рамиприл или телмисартан с рамиприлом), а в группе комбинированной терапии (телмисартан и рамиприл) повышалась вероятность развития гипотонии, гиперкалиемии, почечной недостаточности, требующей диализа [53]. Однако, по результатам исследования SHARM, добавление БРА кандесартана к ИАПФ позволило улучшить самочувствие пациентов и снизить летальность [54]. Разница в результатах объясняется различием протоколов: в исследовании ONTARGET больные в группу комбинированной терапии отбирались слепым методом, а в исследовании SHARM кандесартан добавлялся только в тех случаях, когда прием одного ИАПФ не давал желаемого эффекта. Таким образом, у пациентов с непереносимостью ИАПФ к терапии целесообразно добавлять БРА. У больных с сердечной недостаточностью возможно назначение БРА в дополнение к ИАПФ. Данные относительно сроков назначения терапии ИАПФ или БРА на сегодняшний день противоречивы и требуют дальнейших исследований.

**Антагонисты альдостерона** показаны всем больным, перенесшим ИМ, с низкой ( $\leq 40\%$ ) фракцией выброса. В исследовании EPRESUS было показано, что прием эплеренона после ИМ с подъемом сегмента ST и низкой фракцией выброса приводит к снижению общей смертности на 15 %, а также к уменьшению (на 13 %) риска наступления комбинированной конечной точки: смерти и госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний [55]. В исследовании RALES показано, что добавление небольших доз спиронолактона к стандартной терапии хронической сердечной недостаточности, включавшей ИАПФ, приводит к дополнительному снижению летальности. Вопрос о дозах возник не случайно. Ранее спиронолактон использовался как мочегонное средство в дозе 200 мг/сут. Однако в комбинации с ИАПФ такая высокая доза опасна развитием гиперкалиемии, т. к. оба препарата повышают содержание калия в крови. В исследовании RALES было показано, что значительно меньшие дозы спиронолактона (25–50 мг/сут) благоприятно влияют на течение хронической сердечной недостаточности и их можно использовать в комбинации с ИАПФ без высокого риска развития гиперкалиемии, хотя контроль уровня калия желателен, во всяком случае на этапе подбора терапии [56].

Из антиангинальных препаратов для постоянного приема оставляют подобранную по пульсу (55–60 ударов в минуту в покое) дозу  **$\beta$ -адреноблокаторов**. Несколько исследований и мета-анализов показали, что терапия БАБ снижает смертность и риск повторного ИМ на 20–25 % у пациентов, перенесших ИМ ранее. Однако существенным недостатком этих данных является то, что большинство исследований проводилось до широкого внедрения в практику методов реперфузии миокарда. Мета-анализ 82 рандомизированных исследований показал, что длительный прием БАБ после ИМ с подъемом сегмента ST приводит к значимому снижению заболеваемости и смертности [57]. Значительное снижение смертности было выявлено при использова-

нии БАБ при сердечной недостаточности. Таким образом, назначение БАБ показано всем больным, перенесшим острый ИМ, в отсутствие противопоказаний. Желательно использовать препараты с достаточно длительным действием (атенолол, метопролол, бисопролол).

Использование **верапамила** [58] или **дилтиазема** [59] возможно только при наличии противопоказаний к приему БАБ, например при хронической обструктивной болезни легких. Результаты исследований с верапамилом и дилтиаземом показали возможность снижения риска повторного ИМ и смерти. В исследовании, включившем 874 пациента с ИМ с подъемом сегмента ST после тромболитической терапии без сердечной недостаточности, прием дилтиазема в течение 6 месяцев в дозе 300 мг/сут снижал частоту коронарных вмешательств [60]. Однако особого внимания заслуживает тот факт, что при сниженной фракции выброса прием недигидропиридиновых антагонистов кальция увеличивает летальность [61, 62]. Исследования с **дигидропиридинами** пролонгированного действия преимуществ этих препаратов в плане улучшения прогноза не показали, поэтому единственными показаниями для них служат артериальная гипертензия и рецидивирующие ангинозные приступы [63].

В исследованиях ISIS-4 [64] и GISSI-3 [65] прием нитратов в течение 4–6 недель после ОКС преимуществ в плане прогноза не обеспечил. Поэтому прием пролонгированных **нитратов** показан только пациентам с рецидивирующими ангинозными приступами. Однако следует иметь в виду, что больным с рецидивом ангинозных болей после перенесенного ИМ безусловно показано проведение коронарографии. При необходимости назначения нитратов для уменьшения вероятности развития толерантности их следует назначать так, чтобы по крайней мере 8 часов в день они отсутствовали в крови больного, “закрывая” только ту часть суток, когда возникновение ишемии у данного больного наиболее вероятно (например, утренние и дневные часы).

При амбулаторном ведении больных, перенесших ИМ, необходимо

учитывать, что им противопоказаны все нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), кроме аспирина. Несколько лет назад это было показано для селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (рофекосиба, целекоксиба и др.) [66]. Однако в дальнейшем оказалось, что это хотя и в меньшей степени, но характерно и для неселективных препаратов этой группы [67]. Так, по данным Датского национального регистра, среди пациентов, перенесших острый ИМ, 36 % в последующем получали НПВП в связи с различными костно-мышечными заболеваниями. Анализ показал, что прием селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 увеличивает летальность более чем в 2 раза. При приеме таких препаратов, как ибупрофен и диклофенак, смертность также возрастала, хотя и в несколько меньшей степени (в 1,5–2,4 раза). При этом риск был пропорционален их дозе. Относительно небольшие дозы (ибупрофен < 1200 мг/сут, диклофенак < 100 мг/сут) не влияли на прогноз [68]. Негативный эффект НПВП у больных ИБС связан скорее всего с блокадой образования простаглицина, обладающего дезагрегантным действием. Аспирин в этом плане выгодно отличается от них, т. к. в малых дозах блокирует в основном образование

тромбогенного тромбоксана и мало влияет на обмен простаглицина.

Риск, связанный с приемом НПВП, усложняет задачу лечения у больных, ранее перенесших ИМ, различных мышечно-скелетных заболеваний, чрезвычайно распространенных в популяции. Ясно, что назначать селективные блокаторы циклооксигеназы нельзя. В случае крайней необходимости лучше использовать НПВП в минимально возможных дозах. Можно применять анальгетические дозы аспирина, хотя это может привести к увеличению риска кровотечения. В настоящее время рекомендовано отдавать предпочтение небольшим дозам наркотических анальгетиков и только в крайнем случае использовать селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 [3]. На время приема блокаторов циклооксигеназы ни в коем случае нельзя прекращать прием аспирина, причем вначале надо принять аспирин и только затем другое обезболивающее средство. Для предотвращения ulcerогенного действия такой комбинации показан одновременный прием ингибиторов протонной помпы, например омепразола или рабепразола [69]. Насколько безопасен для больных, перенесших ИМ, парацетамол, остается неизвестным.

Таким образом, в настоящее время основными направлениями амбу-

латорного ведения больных после острого ИМ являются обеспечение реваскуляризации миокарда, коррекция основных факторов риска, в т. ч. профилактика воспалительных заболеваний, а также подбор адекватной медикаментозной терапии. При этом на первый план выходит реваскуляризация миокарда, от наличия или отсутствия которой подход к амбулаторному лечению пациента может принципиально различаться. Есть и общие моменты: всем больным после ИМ показан неопределенно долгий прием аспирина, статинов, БАБ; в течение года желательно принимать клопидогрел; назначение ИАПФ, антагонистов альдостерона под контролем уровня калия и креатинина крови показано больным со сниженной фракцией выброса. Единственным показанием к приему нитратов осталось рецидивирование ангинозных болей только у тех больных, которым не удалось провести реваскуляризацию миокарда. При ведении больных после ИМ следует избегать назначения НПВП. Остаются и нерешенные вопросы. Примером может служить проблема сроков и дозировок препаратов комбинированной антиагрегантной терапии и необходимости ее сочетания с непрямими антикоагулянтами, что требует проведения больших рандомизированных исследований.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Daugherty SL, Ho PM, Spertus JA, et al. Association of Early Follow-up After Acute Myocardial Infarction With Higher Rates of Medication Use. *Arch Intern Med* 2008;168(5):485–91.
2. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28:2375–14.
3. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction). *Circulation* 2008;117:296–329.
4. Erne P, Schoenenberger AW, Burckhardt D, et al. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction: the SWISSI II randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297(18):1985–91.
5. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356(15):1503–16.
6. Fox K, Garcia MA, Crea F, et al. Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27(11):1341–81.
7. Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, et al. Cardiovascular risk factors and clinical presentation in acute coronary syndromes. *Heart* 2005;91:1141–47.
8. Aberg A, Bergstrand R, Johansson S, et al. Cessation of smoking after myocardial infarction. Effects on mortality after 10 years. *Br Heart J* 1983;49:416–22.
9. Meine TJ, Patel MR, Washam JB, et al. Safety and effectiveness of transdermal nicotine patch in smokers admitted with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005;95:976–78.
10. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116:682–92.
11. GISSI Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids

- and vitamin E after myocardial infarction: results from the GISSI Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999;354:447–55.
12. Rosengren A, Wallentin L, A KG, et al. Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2004;25:663–70.
  13. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, et al. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004;25:1990–97.
  14. Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28:88–136.
  15. Carney RM, Freedland KE, Blumenthal JA, et al. Depression and five year survival following acute myocardial infarction: a prospective study. *J Affect Disord* 2008;109(1–2):133–38.
  16. Carney RM, Freedland KE, Steinmeyer B, et al. History of depression and survival after acute myocardial infarction. *Psychosom Med* 2009;71(3):253–59.
  17. Mols F, Martens EJ, Denollet J. Type D personality and depressive symptoms are independent predictors of impaired health status following acute myocardial infarction. *Heart* 2009 Sep 23. [Epub ahead of print]
  18. Regan KL. Depression treatment with selective serotonin reuptake inhibitors for the postacute coronary syndrome population: a literature review. *J Cardiovasc Nurs* 2008;23(6):489–96.
  19. Dawood T, Lambert EA, Barton DA, et al. Specific serotonin reuptake inhibition in major depressive disorder adversely affects novel markers of cardiac risk. *Hypertens Res* 2007;30(4):285–93.
  20. Hansen BH, Hanash JA, Rasmussen A, et al. Rationale, design and methodology of a double-blind, randomized, placebo-controlled study of escitalopram in prevention of Depression in Acute Coronary Syndrome (DECARD). *Trials* 2009;10:20.
  21. Song C, Halbreich U, Han C, et al. Imbalance between pro- and anti-inflammatory cytokines, and between Th1 and Th2 cytokines in depressed patients: the effect of electroacupuncture or fluoxetine treatment. *Pharmacopsychiatry* 2009;42(5):182–88.
  22. Dhabhar FS, Burke HM, Epel ES, et al. Low serum IL-10 concentrations and loss of regulatory association between IL-6 and IL-10 in adults with major depression. *J Psychiatr Res* 2009;43(11):962–69.
  23. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105(9):1135–43.
  24. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86.
  25. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502.
  26. Fox KA, Mehta SR, Peters R, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004;110:1202–08.
  27. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598–660.
  28. Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990;323:147–52.
  29. Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group. Effect of longterm oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:499–503.
  30. Andreotti F, Testa L, Crea F, et al. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients. *Eur Heart J* 2006;27:519–26.
  31. Karjalainen PP, Porela P, Ylitalo A, et al. Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. *Eur Heart J* 2007;28:726–32.
  32. Rubboli A, Milandri M, Castelvetri C, et al. Meta-analysis of trials comparing oral anticoagulation and aspirin versus dual antiplatelet therapy after coronary stenting. Clues for the management of patients with an indication for long-term anticoagulation undergoing coronary stenting. *Cardiology* 2005;104:101–06.
  33. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, et al. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol* 2006;97:89C–94C.
  34. Dale KM, White CM, Henyan NN, et al. Impact of statin dosing intensity on transaminase and creatine kinase. *Am J Med* 2007;120:706–12.
  35. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, 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;292:1307–16.
  36. Daskalopoulou SS, Delaney JA, Filion KB, et al. Discontinuation of statin therapy following an acute myocardial infarction: a population-based study. *Eur Heart J* 2008;29:2083–91.
  37. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ* 2008;178:576–84.
  38. Ridker PM, Morrow DA, Braunwald E, et al. Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dl and C-reactive protein <2 mg/l: an analysis of the PROVE-IT/TIMI-22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(10):1644–48.
  39. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:410–418.
  40. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000;102:21–27.
  41. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669–77.
  42. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821–28.
  43. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1995;332:80–85.
  44. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with

- left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1670–76.
45. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (see comments). *N Engl J Med* 2000;342(3):145–53.
  46. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782–88.
  47. The PEACE Investigators. Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Stable Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2004; 351:2058–68.
  48. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006;368:581–88.
  49. Al-Mallah MH, Tleyjeh IM, Abdel-Latif AA, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in coronary artery disease and preserved left ventricular systolic function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1576–83.
  50. Danchin N, Cucherat M, Thuillez C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction: an overview of long-term randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;66:787–96.
  51. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomized trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet* 2002; 360:752–60.
  52. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893–906.
  53. Fitchett D. Results of the ONTARGET and TRANSCEND studies: an update and discussion. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5(1):21–29.
  54. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, et al. Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators and Committees. Mortality and morbidity reduction with Candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation* 2004;110(17):2618–26.
  55. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309–21.
  56. The RALES Investigators. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]). *Am J Cardiol* 1996;78(8):902–07.
  57. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730–37.
  58. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Effect of verapamil on mortality and major events after myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II-DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990;66:779–85.
  59. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988;319:385–92.
  60. Boden WE, van Gilst WH, Scheldewaert RG, et al. Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: a randomised placebo-controlled trial. Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Prognosis post-Thrombolysis (INTERCEPT). *Lancet* 2000;355:1751–56.
  61. Goldstein RE, Bocuzzi SJ, Cruess D, et al. Adverse Experience Committee, Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. *Circulation* 1991;83:52–60.
  62. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988;319:385–92.
  63. Yusuf S, Held P, Furberg C. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am J Cardiol* 1991;67:1295–97.
  64. ISIS-4. A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995; 345:669–85.
  65. GISSI-3. Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet* 1994;343:1115–22.
  66. Kearney PM, Baigent C, Patrono C, et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332:1302–08.
  67. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006;296:1633–44.
  68. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 2006;113(25):2868–70.
  69. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1502–17.

**Информация об авторах:**

**Васильева Елена Юрьевна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии ФПДО МГМСУ, заведующая кардиологическим отделением для больных инфарктом миокарда ГКБ № 23 им. МЕДСАНТРУД.

Тел. +(495) 915-38-87, e-mail: [Elena\\_Vasilieva@list.ru](mailto:Elena_Vasilieva@list.ru);

**Воробьева Инна Ивановна** — аспирант кафедры кардиологии ФПДО МГМСУ.

E-mail: [innastud@yandex.ru](mailto:innastud@yandex.ru)