

10. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–41.
11. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527–35.
12. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by anti-hypertensive drug treatment in older patients with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255–64.
13. Staessen J, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension in Europe. *Lancet* 1997; 350: 757–64.
14. Liu L, Wang JG, Celis H, Staessen JA. Implications of Systolic Hypertension in China trial. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 499–505.
15. Liu L, Zhang Y, Liu G, Zhang X, Zanchetti A; FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-

- term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005; 23: 2157–72.
16. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887–98.
17. Law MR, Morris JK, Wald NJ. 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; 338: b1665.
18. Yusuf S, Islam S, Chow CK et al. Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study Investigators. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet* 2011; 378: 1231–43.
19. Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л. и др. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговую инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ЛИС-2). Дизайн и оценка лекарственной терапии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013; 9 (2): 114–22.

Профилактика первичных и повторных ишемических инсультов: роль антиагрегантной терапии

А.С.Кадыков, Н.В.Шахпаронова
ФГБУ Научный центр неврологии РАМН, Москва

Инсульт – одно из самых распространенных заболеваний в мире. В России заболеваемость инсультом оценивается как 450–500 человек на 100 тыс. населения. Преобладают ишемические инсульты, доля которых достигает 80%. Повторный инсульт развивается у 2% пациентов к концу первого года и в 30% случаев – к концу пятого года с момента инсульта [1]. При повторном инсульте смертность повышается в 1,5 раза. Повторные инсульты углубляют имеющуюся неврологическую симптоматику и значительно уменьшают функциональные возможности пациента. Решающее значение в снижении заболеваемости, смертности и инвалидизации вследствие инсульта принадлежит профилактике [2].

Факторы риска развития инсульта: профилактика первичного инсульта

Многочисленные отечественные и зарубежные исследования выявили факторы риска развития инсульта, на их основе разработали профилактические программы, позволившие уменьшить заболеваемость инсультом.

Резко повышается опасность развития инсульта у тех людей, у которых одновременно имеется несколько факторов риска. Снижение факторов риска является важным шагом в профилактике инсульта.

Все факторы риска можно разделить на 2 группы:

- 1) нерегулируемые: возраст (риск развития инсульта у людей старше 65 лет составляет 1:6) [3], женский пол (женщины имеют большую продолжительность жизни, поэтому заболеваемость у них выше), раса (в США у афроамериканцев риск заболеть инсультом выше, чем у представителей европеоидной расы того же возраста);
- 2) регулируемые (поддающиеся воздействию): артериальная гипертензия (АГ), фибрилляция предсердий (ФП), гиперлипидемия, сахарный диабет (СД), курение, злоупотребление алкоголем, малоподвижный образ жизни, оральные контрацептивы.

Артериальная гипертензия. Высокое артериальное давление (АД) – один из самых главных факторов риска развития инсульта. АГ наблюдается у 80% больных с ишемическими инсультами. Риск заболеть инсультом у больных АГ на 50% выше по сравнению с людьми того же возраста с нормальным давлением [4].

Среди больных АГ выделяют группы пациентов высокого и очень высокого риска. К группе высокого риска относят пациентов с АГ, имеющих поражение органов-мишеней. К группе очень высокого риска относят пациентов с ассоциируемыми заболеваниями (инфаркт миокарда, перенесенный инсульт и т.д.) [4].

Только лечение АГ существенно снижает риск развития инсульта. Эффективными методами снижения АД зачастую являются модификация образа жизни, изменение характера питания, назначение гипотензивных препаратов.

В результате проспективных исследований показано, что снижение диастолического АД на 5 мм и систолического АД на 12 мм уменьшает риск развития инсульта на 34%, длительное понижение диастолического АД на 10 мм приводит к снижению частоты инсульта на 50% [5].

Фибрилляция предсердий. На первом месте среди причин кардиогенной эмболии стоит ФП. По данным международных исследований, ФП увеличивает риск развития инсульта в 5 раз. Для профилактики развития инсульта всем больным назначаются оральные антикоагулянты (под контролем международного нормализованного отношения – МНО).

Гиперлипидемия, гиперхолестеринемия. Гиперхолестеринемия и другие нарушения липидного обмена способствуют развитию атеросклероза, являющегося одним из главных причин развития инсульта. На первом этапе борьбы с нарушением липидного обмена главной является диета, близкая к средиземноморской. Если в течение полугода диеты не удается

нормализовать содержание липидов крови, к диетотерапии следует добавить препараты, снижающие уровень холестерина. Средствами выбора являются статины [6, 7].

Курение. Доказано, что курение ускоряет развитие атеросклероза сосудов сердца и мозга и в 2 раза увеличивает риск возникновения инсульта. У курящих чаще, чем у некурящих, повышается АД, увеличивается частота сердечных сокращений, изменяются функции и активность тромбоцитов, что приводит к нарушениям свертываемости и развитию тромбозов, снижается содержание липопротеидов высокой плотности [8]. Через 2 года после прекращения курения риск развития инсульта снижается в 2 раза [9].

Сахарный диабет. Установлено, что риск инсульта у мужчин, страдающих СД типа 2, в 3 раза, а у женщин – в 5 раз выше, чем у людей того же возраста без диабета [10]. Атеросклеротические изменения в сосудах у больных СД возникают на 10–12 лет раньше, чем у людей с нормальными показателями сахара в крови.

Лечение СД предусматривает строгое соблюдение диеты и систематический прием сахароснижающих средств.

Малоподвижный образ жизни. Многочисленными исследованиями было установлено, что у физически активных лиц риск развития ишемического инсульта ниже, чем у лиц с низкой физической активностью. Лечебная физкультура способствует снижению уровня АД, улучшает сердечную деятельность, кровообращение мозга, повышает физическую работоспособность, уменьшает проявления заболевания и улучшает качество жизни [11].

Злоупотребление алкоголем. Показано, что среди лиц, злоупотребляющих алкоголем, риск развития субарахноидального и внутримозгового кровоизлияния в 3 раза выше, чем у непьющих [12].

Оральные контрацептивы. Регулярный прием оральных контрацептивов с высоким содержанием эстрогенов представляет определенный риск развития ишемического инсульта у женщин. Повышает риск инсульта и заместительная гормональная терапия в постменопаузе.

Профилактика повторных инсультов

В течение первого года повторный инсульт развивается у 5–25% больных [13]. Смертность при повторных инсультах значительно выше, чем при первичных [13]. В большинстве случаев повторный инсульт развивается по тому же патогенетическому механизму, что и первичный инсульт.

Все перечисленные меры профилактики первичного инсульта с учетом факторов риска необходимо проводить и для профилактики повторных инсультов. В основе профилактики повторных инсультов лежит учение о гетерогенности ишемического инсульта, сформулированное учеными Научного центра неврологии РАМН [14].

Различают следующие подтипы ишемического инсульта:

- атеротромботический;
- гемодинамический;
- кардиоэмболический;
- лакунарный;
- гемореологическая микроокклюзия.

Атеротромботический инсульт. В основе атеротромботического инсульта лежит развитие тромба в месте расположения атеросклеротической бляшки. Как правило, одних местных условий для развития тромба бывает недостаточно, и возникновению тромбоза способствуют такие дополнительные факторы, как гиперагрегация тромбоцитов и гиперкоагуляция. В основе профилактического лечения больных, перенесших атеротромботический инсульт, должны ле-

жать постоянный прием антиагрегантов и антисклеротической терапии.

Гемодинамический инсульт. Возникает при наличии двух неблагоприятных факторов:

- 1) стеноза магистрального сосуда головы, или клинически немой его закупорки, или эшелонированного стеноза магистрального сосуда на шее и стеноза мозгового сосуда;
- 2) резкого (часто кратковременного) падения АД. Для профилактики повторных гемодинамических инсультов проводятся реконструктивные операции на магистральных артериях головы, из медикаментозных средств применяются антиагреганты и кардиотонические средства. Для профилактики повторных нарушений мозгового кровообращения при гемодинамических инсультах проводятся следующие виды операций: эндартерэктомия, транслуминальная ангиопластика со стентированием, экстраинтракраниальное микрошунтирование.

Кардиоэмболический инсульт. Кардиоэмболический инсульт является одной из основных причин ишемического инсульта. На первом месте среди причин кардиогенной эмболии стоит ФП (мерцательная аритмия). Помимо нарушений ритма причиной кардиоэмболии могут быть и другие заболевания сердца, способствующие образованию тромба в полостях сердца: острый инфаркт миокарда, постинфарктная аневризма сердца, ревматическое поражение клапанов сердца и т.д. Если среди больных с мерцательной аритмией ежегодный риск развития инсульта составляет 5%, то у больных, перенесших кардиоэмболический инсульт, он повышается до 12%. Больным с кардиоэмболическим инсультом необходимо назначение оральных антикоагулянтов. Препаратом выбора является варфарин. Доза варфарина подбирается под контролем МНО, целевое значение 2–3. Доказано, что прием варфарина у больных с мерцательной аритмией снижает риск развития инсульта на 70%, в то время как прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) – только на 20% [8]. Комбинированное назначение варфарина и АСК допускается при остром инфаркте миокарда, повторных эмболических событиях на фоне адекватной терапии варфарином. В последние годы для профилактики повторных инсультов широко применяется дабигатран. В отличие от варфарина при лечении этим препаратом не требуется подбор дозы, контроль МНО, нет ограничений в приеме пищевых продуктов [15]. Препарат назначается в фиксированной дозе по 150 или 110 мг 2 раза в день.

Лакунарный инсульт. Основной причиной лакунарных инсультов являются характерные для длительно существующей АГ с резкими колебаниями АД деструктивные изменения стенок мелких сосудов с сужением, а иногда и с полной закупоркой их просвета. Лакунарные инфаркты имеют небольшой размер и обычно располагаются в глубоких отделах полушарий большого мозга. Основой профилактики лакунарных инфарктов являются нормализация АД, постоянный прием антиагрегантов и препаратов, улучшающих мозговой кровоток.

Гемореологический инсульт. Гемореологические инсульты возникают на фоне заболеваний, которые сопровождаются нарушением гемореологических свойств крови: ангиокоагулопатии, ассоциируемые с антифосфолипидным синдромом, эритремия, врожденная недостаточность ряда противосвертывающих факторов и т.д. В эту группу включают те случаи, когда отсутствуют признаки основного сосудистого заболевания, например атеросклероза, АГ, но имеются выраженные изменения гемореологических свойств крови. Основу профилактики гемореологического инсульта составляет постоянный прием антиагрегантов и антикоагулянтов.

Антиагрегантная терапия

Повышение агрегации тромбоцитов (гиперагрегация) наблюдается в той или иной степени при всех видах ишемического инсульта. Поэтому снижение вероятности развития повторных ишемических инсультов должно предусматривать снижение агрегации тромбоцитов – постоянный прием антиагрегантов.

Впервые антиагрегационный эффект был обнаружен у АСК, которая необратимо ингибирует циклооксигеназу тромбоцитов, вследствие чего уменьшается синтез тромбоксана А₂, который обладает агрегационными свойствами.

По данным многочисленных плацебо-контролируемых исследований (AICLA, 1983; CAPRIE, 1996; ESPS-2, 1996; ATC, 2002; AA-ASPS, 2003 и др.), назначение АСК уменьшает риск инсульта, инфаркта, сосудистой смерти на 25% независимо от дозы.

Ученые Научного центра неврологии РАМН доказали эффективность малых доз АСК (в среднем 1 мг на 1 кг массы тела больного) [16]. То есть в профилактических целях большие в зависимости от массы тела должны принимать от 50 до 150 мг АСК в день. Принимать АСК следует 1 раз в день, лучше утром. Антиагрегационный эффект АСК развивается уже в первые часы после приема препарата. Однако длительный прием АСК у некоторых больных угрожает развитию язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, эрозивному гастриту, в связи с чем лучше его принимать в виде препаратов, которые проходят через желудок и двенадцатиперстную кишку и растворяются в кишечнике. Препаратом выбора является Тромбо АСС – специально созданная кишечнорастворимая лекарственная форма АСК. За счет кишечнорастворимой оболочки АСК не взаимодействует со слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки.

У 20% больных АСК не оказывает необходимого антиагрегационного эффекта, что можно установить при проведении определенных тестов (проводятся в Научном центре неврологии РАМН). Желательно определение агрегации тромбоцитов до начала и через несколько дней после проведения антиагрегационной терапии. Определение агрегации тромбоцитов в динамике позволит установить индивидуальную чувствительность пациента к тому или иному лекарственному средству, вовремя заменить лекарственный препарат на более эффективный.

При недостаточной эффективности или непереносимости АСК рекомендуется прием клопидогрела или дипиридамола. Клопидогрел быстро метаболизируется в печени, а его активные метаболиты связываются с молекулой цистеина рецептора аденозиндифосфата, подавляя активность тромбоцитов. Средняя доза клопидогрела составляет 75 мг/сут.

Дипиридамол медленного высвобождения представляет собой производное пиридопиримидина. Известны два механизма действия дипиридамола: первый – повышение содержания в тромбоцитах циклического аденозинмонофосфата за счет ингибирования фосфодиэстеразы – фермента, превращающего циклический аденозинмонофосфат в 5-аденозинмонофосфат; второй – блокада захвата аденозина и стимуляция аденилатциклазного механизма. Суточная доза дипиридамола – 400 мг/сут в два приема. При приеме дипиридамола встречаются такие побочные действия, как головная боль и головокружение.

Общие принципы антикоагулянтной терапии при сосудистых заболеваниях головного мозга [17]:

- постоянный, практически пожизненный прием;
- индивидуальный выбор антиагреганта с учетом его эффективности (желательно исследовать чувствительность по методике, предложенной в Научном центре неврологии РАМН) и переносимости препарата;

- динамическое наблюдение за больным: исследование в динамике эффективности (чувствительности) и переносимости;
- при необходимости для повышения эффективности комбинация антиагрегантов: например, АСК и дипиридамола, АСК и пентоксифиллин, клопидогрел и пентоксифиллин.

Литература

1. Скворцова В.И. Медицинская и социальная значимость проблемы ишемического инсульта. *Качество жизни. Медицина.* 2004; 4 (7): 2–6.
2. Spieler JF, Lanoie JL et al. Costs of stroke care according to handicap levels and stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17 (2–3): 134–42.
3. Sesbadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M et al. The lifetime risk of stroke: estimates from the Framingham study. *Stroke* 2006; 37 (2): 345–50.
4. Парфенов В.А. Одиннадцатое Европейское совещание по артериальной гипертензии. *Неврол. журн.* 2001; 6 (6): 60–1.
5. Кистенев БА., Манвелов Л.С., Смирнов В.Е. и др. Профилактика сосудистых заболеваний головного мозга при артериальной гипертензии в условиях промышленного предприятия. *Сов.мед.* 1987; 5: 52–4.
6. Аронов Д.М. Статины снижают смертность и улучшают течение атеросклеротических заболеваний. *Cons. Med.* 2001; 3 (10): 456–63.
7. Fisher M, Davalos AE. Emerging therapies for cerebrovascular disorders. *Stroke* 2004; 35 (2): 367–9.
8. Kool MJ, Hoeks AP, Struijker BHA et al. Short- and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1881–6.
9. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ et al. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 312–8.
10. Goldstein LD, Adams R, Becker K et al. Primary prevention of ischemic stroke. *Stroke* 2001; 32: 280–99.
11. Lee IM, Hennekens CY, Berger K et al. Exercise and risk of stroke in male physicians. *Stroke* 1999; 30: 1–6.
12. Donabue RP, Abbott RD, Dwayne MR, Yano K. Alcohol and hemorrhagic stroke: the Honolulu heart program. *JAMA* 1986; 255: 2311–4.
13. Гехт А.Б. Ишемический инсульт: вторичная профилактика и основные направления фармакотерапии в восстановительном периоде. *Cons. Med.* 2001; 3 (5): 227–32.
14. Суслина ЗА., Верецагин Н.В., Пирадов М.А. Подтипы ишемических нарушений мозгового кровообращения: диагностика и лечение. *Cons. Med.* 2001; 3 (5): 218–21.
15. Reddy P, Atay JK et al. Dabigatran: a review of clinical and pharmacoeconomic evidence. *Crit Pathw Cardiol* 2011; 10: 117–27.
16. Суслина ЗА, Танашиян М.М. Антитромботическая терапия в ангионеврологии. *Медицина.* 2004; с. 108.
17. Суслина ЗА, Вафракин Ю.Я., Максимова М.Ю., Ощеткова М.Ю. Концептуальные основы профилактики сосудистых заболеваний головного мозга. *Клин. фармакология и терапия.* 2005; 5: 35–43.

