

# Современные аспекты профилактики ишемического инсульта в практике интерниста

В.Н.Шишкова<sup>✉</sup>

ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации» Департамента здравоохранения г. Москвы. 109240, Россия, Москва, ул. Николаямская, д. 20  
<sup>✉</sup>veronika-1306@mail.ru

Ишемический инсульт (ИИ) является сложным многофакторным заболеванием с наследственным компонентом, биохимическими, метаболическими, воспалительными, коагуляционными и гемодинамическими факторами, а также влиянием условий окружающей среды в местах проживания. Оценка вклада разных факторов риска в прогноз развития первого и повторного ИИ может служить основой для развития персонализированных программ первичной и вторичной профилактики ИИ, особенно у пациентов с высоким риском развития данной патологии. Вопросы проведения первичной и вторичной профилактики инсульта являются общими для неврологов, кардиологов, эндокринологов, терапевтов и, конечно, врачей общей практики.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, профилактика.

**Для цитирования:** Шишкова В.Н. Современные аспекты профилактики ишемического инсульта в практике интерниста Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 80–85. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180158

## Journal Article

### Modern aspects of ischemic stroke prevention in internal medicine specialists practice

V.N.Shishkova<sup>✉</sup>

Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation of the Department of Health of Moscow. 109240, Russian Federation, Moscow, ul. Nikoloyamskaia, d. 20  
<sup>✉</sup>veronika-1306@mail.ru

#### Abstract

Ischemic stroke (IS) is a complex multifactor disease influenced by genetic component, biochemical, metabolic, inflammatory, coagulatory, and hemodynamic factors as well as environmental conditions in the place of residence. The estimation of various risk factors contribution to first and recurrent stroke development may be a basis for development of personalized primary and secondary IS prevention programs, especially in patients with high risk for this pathology development. The questions of primary and secondary stroke prevention are a concern for neurologists, cardiologists, endocrinologists, physicians and of course general practitioners.

**Key words:** ischemic stroke, prevention.

**For citation:** Shishkova V.N. Modern aspects of ischemic stroke prevention in internal medicine specialists practice. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 80–85. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180158

Ежегодно инсульт поражает от 5,6 до 6,6 млн человек и уносит 4,6 млн жизней, смертность от него уступает лишь смертности от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, достигая в экономически развитых странах 11–12% [1]. Смертность от инсультов в Российской Федерации – одна из наиболее высоких в мире: 175 на 100 тыс. населения. Наблюдается омоложение инсульта с увеличением его распространенности у лиц трудоспособного возраста – до 65 лет. Показатели заболеваемости и смертности от инсульта среди лиц трудоспособного возраста в России увеличились за последние 10 лет более чем на 30% [1]. Не менее важной медико-социальной проблемой является развитие повторных ишемических инсультов (ИИ). К сожалению, доля повторных ИИ составляет около 25–30% от общего числа всех новых случаев инсульта. Риск повторного ИИ наиболее высок в первые несколько недель от его развития. В настоящее время установлено, что у пациентов, выживших после первого ИИ, вероятность развития повторного нарушения мозгового кровообращения в течение первых 6–12 мес достигает 30%, что в 9 раз превышает таковую в общей популяции. Показано, что общий риск повторного нарушения мозгового кровообращения в первые 2 года после перенесенного инсульта составляет почти 14%, затем – около 5% ежегодно.

ИИ является сложным многофакторным заболеванием с широко обсуждаемым сегодня полифакторным наследственным компонентом, биохимическими, метаболическими, воспалительными, коагуляционными и гемодинамическими факторами, а также влияниями условий окружающей среды в местах проживания. Изучение особенно

стей возникновения ИИ в разных популяциях показало некоторые различия [2]. Традиционные модифицируемые факторы риска (ФР) ИИ – это артериальная гипертензия (АГ), фибрилляция предсердий (ФП), курение, заболевание сердца, атеросклеротический стеноз сонных и позвоночных артерий, атерогенная дислипидемия и сахарный диабет 2-го типа (СД 2). К немодифицируемым ФР относят возраст, пол, наследственность, этническую принадлежность и перенесенный инсульт [1].

Для оценки риска развития первого ИИ только для пациентов с ФП разработаны эффективные шкалы CHADS<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Известно, что ФП является причиной ИИ в 15–20% [3]. Для остальных пациентов, без ФП, оценка возможна только на основании расчета общего сердечно-сосудистого риска, включающего не только ИИ, но и другие события. Возможность взаимодействия различных модифицируемых ФР и наследственности постоянно обсуждается.

Проведенные исследования показали, что в развитии первого ИИ важную роль играют генетические факторы, контролирующие процессы коагуляции и тромбообразования, обмена липидов, активацию ренин-ангиотензиновой системы, функционирование антиоксидантной системы и т.д. [4, 5]. В настоящее время ведется поиск новых генов и метаболических маркеров для оценки возможных ассоциаций с развитием ИИ [5–7]. Однако, несмотря на многочисленные работы, направленные на поиск новых сочетаний полиморфизмов генов, определяющих многофакторную предрасположенность к ИИ, проблема еще далека от завершения. Проблема создания модели оценки

риска развития первого ИИ заключается в том, что должны учитываться не только многочисленные ФР и существующие заболевания, но также и генетические предикторы, и условия жизни (местность, урбанизация).

Вторичная профилактика основывается, равно как и первичная, на коррекции известных ФР, учитывая также и патогенетический вариант развития инсульта. Ее проведение должно начинаться как можно раньше. Показано, что индивидуализированная вторичная профилактика инсульта уменьшает риск развития повторного нарушения мозгового кровообращения на 28–30% [2]. В целом экономические затраты на профилактику инсульта значительно меньше затрат, требующихся для лечения и медико-социальной реабилитации больных, перенесших инсульт, а также их пенсионного обеспечения по инвалидности.

Следует подчеркнуть, что в проведении первичной профилактики ведущая роль принадлежит врачам общей практики, терапевтам и специалистам – в первую очередь кардиологам, эндокринологам и неврологам. Важно помнить также, что у пациентов, перенесших ИИ, в 2–3 раза повышен риск развития острого коронарного события, нестабильной стенокардии или внезапной сердечной смерти [3, 4]. Поэтому в постинсультном периоде обосновано применение общетерапевтических принципов вторичной профилактики, направленной на предотвращение не только церебральных, но и кардиальных осложнений [3]. В течение последнего десятилетия было опубликовано множество клинических рекомендаций по лечению и профилактике ИИ и транзиторных ишемических атак (ТИА) или специфических аспектов помощи при разных типах инсульта как отечественными, так и зарубежными экспертами [8–15]. В целом все эти документы отражают многофакторный подход как к первичной и вторичной профилактике ИИ, так и к улучшению качества жизни пациентов после ИИ.

### Основные моменты первичной и вторичной профилактики ИИ

Модификация образа жизни и коррекция поведенческих факторов [2, 9–12]:

- уменьшение потребления натрия и повышение потребления калия рекомендуется для снижения артериального давления – АД (уровень доказательности А);
- рекомендуется Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) – диета, которая увеличивает потребление фруктов, овощей и нежирных молочных продуктов, снижает потребление продуктов, содержащих насыщенные жиры (уровень доказательности А);
- повышение физической активности рекомендуется, поскольку это связано со снижением риска инсульта (уровень доказательности В);
- взрослые должны заниматься физической нагрузкой умеренной интенсивности не менее 150 мин (2 ч 30 мин) в неделю или 75 мин (1 ч 15 мин) в неделю энергичной интенсивной аэробной физической активностью (уровень доказательности В);
- лицам с избыточной массой тела и ожирением рекомендуется снижение массы тела для уменьшения риска инсульта (уровень доказательности В);
- рекомендуются воздержание от курения для некурящих и отказ от курения для курильщиков, что подтверждено эпидемиологическими исследованиями, которые доказали отчетливую зависимость между курением и увеличением риска ИИ и геморрагического инсульта (уровень доказательности В);
- для коррекции многих ФР инсульта рекомендованы уменьшение или полное прекращение потребления алкоголя, проведение скрининга чрезмерно пьющих лиц с проведением профилактических и лечебных программ (уровень доказательности А).

### Артериальная гипертензия

Контроль АД считается одной из важнейших составляющих первичной и вторичной профилактики инсульта:

- необходимо регулярно контролировать АД; у лиц с АГ необходимы модификация образа жизни и фармакологическая терапия (уровень доказательности А);
- целевой уровень систолического АД составляет менее 140 мм рт. ст. и диастолического АД – менее 90 мм рт. ст., поскольку эти уровни связаны с более низким риском инсульта и сердечно-сосудистых событий (уровень доказательности А);
- у пациентов с АГ, страдающих СД или заболеванием почек, целевой уровень АД составляет менее 130/80 мм рт. ст. (уровень доказательности А).

АГ присутствует у 70% больных, перенесших ИИ. Антигипертензивная терапия (АГТ) лежит в основе всех рекомендаций для пациентов с перенесенным инсультом и АГ [14, 15]. Согласно результатам метаанализов благодаря гипотензивному лечению относительный риск повторного инсульта уменьшается на 19%, а снижение абсолютного риска составляет 25%. Так, для предотвращения одного повторного инсульта в год с помощью АГТ необходимо пролечить всего 45 больных с повышенным АД. По данным метаанализа 7 проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, оптимальным с точки зрения вторичной профилактики является использование в схеме лечения тиазидоподобных (индапамид, гидрохлоротиазид, хлорталидон) диуретиков, в том числе в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [14]. Помимо профилактики повторных инсультов рациональная АГТ способствует замедлению прогрессирования сосудистых когнитивных расстройств и уменьшению риска коронарных осложнений. По данным систематического обзора проспективных исследований, применение тиазидоподобных диуретиков, в том числе в комбинации с ИАПФ, сопровождалось уменьшением риска кардиальных осложнений и сердечно-сосудистой смерти [16]. Начинать АГТ, если она не была назначена раньше, рекомендуется у всех пациентов, перенесших инсульт или ТИА, с уровнем АД > 140/90 мм рт. ст., однако следует помнить, что польза от антигипертензивных препаратов у больных с уровнем АД < 140/90 мм рт. ст. не доказана. Следует учесть, что эти рекомендации даются с указанием на необходимость индивидуального подхода к снижению АД с учетом исходного уровня, так как при резком антигипертензивном эффекте существует опасность гипоперфузии мозга. При подборе гипотензивной терапии крайне важно избегать чрезмерного резкого снижения АД, особенно у пациентов с гемодинамическим инсультом или у пациентов с двусторонним стенозом сонных артерий [17]:

- Абсолютные целевые уровни и степень снижения АД не определены и должны быть индивидуализированы, однако польза ассоциируется со снижением АД < 140/90 мм рт. ст. У пациентов с недавно перенесенным лакунарным инфарктом снижение систолического АД несколько менее 130 мм рт. ст. может иметь дополнительные преимущества.
- Оптимальный медикаментозный режим не определен из-за ограниченного количества сравнительных исследований. Имеющиеся данные указывают на преимущества назначения диуретиков и их комбинаций с ИАПФ.
- Выбор препарата и определение целевых уровней АД должны быть индивидуализированы на основании фармакологических свойств и механизма действия препарата, специфических характеристик пациента (стенозы брахиоцефальных артерий, заболевания почек и сердца, СД).

Таким образом, главным моментом применения АГТ остаются эффективный контроль АД и достижение оптимальных значений, определяемых индивидуально для каждого пациента с учетом всех имеющихся ФР и состояний.

## Гиполипидемическая терапия

Установлено, что инсульт имеет гетерогенную этиологию, включая тромбоземболию, атеросклероз сонных артерий и проксимального отдела аорты, а также тромбоземболию, поражение мелких сосудов головного мозга и внутричерепное кровоизлияние (включая внутримозговое и субарахноидальное кровоизлияние). Дислипидемия играет различную роль в патогенезе инсульта в соответствии с его этиологией. Взаимосвязь между наличием дислипидемии и развитием атеротромботических явлений, включая ИИ и ТИА, достоверно установлена; в то время как связь дислипидемии с другими типами инсульта неоднозначна. Несмотря на это, сопутствующий контроль других ФР, таких как АГ, имеет первостепенное значение.

Лечение дислипидемии и атеросклероза у всех пациентов проводится, согласно современным требованиям, с применением рекомендованных препаратов в комплексе с коррекцией режима питания и образа жизни [18]. Основные моменты, связанные с гиполипидемической терапией и профилактикой инсульта:

- статины, а также меры по нормализации диеты и образа жизни рекомендуются для первичной профилактики ИИ пациентам с ишемической болезнью сердца или определенным группам высокого риска, в частности пациентам с СД (уровень доказательности А);
- статины рекомендуются назначать пациентам, перенесшим ИИ или ТИА некардиоэмболической этиологии в качестве вторичной профилактики инсульта (уровень доказательности А);
- пациентам с другими проявлениями сердечно-сосудистых заболеваний рекомендуется назначение гиполипидемической терапии в качестве первичной профилактики инсульта (уровень доказательности А);
- фибраты могут быть рассмотрены для пациентов с гипертриглицеридемией, но их эффективность в профилактике ИИ не установлена (уровень доказательности С);
- никотиновая кислота может рассматриваться для пациентов с низким значением холестерина липопротеинов высокой плотности или при повышенном липопротеине (а), но ее эффективность в профилактике ИИ у пациентов с этими условиями не установлена (уровень доказательности С);
- гиполипидемическая терапия с использованием фибратов, секвестрантов желчных кислот, ниацина, эзетимиба может рассматриваться у пациентов, которые не достигают целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности при приеме статинов или при непереносимости статинов, но эффективность этих видов лечения в снижении риска инсульта не установлена (уровень доказательности С).

## Сахарный диабет 2-го типа

СД приобрел в последние десятилетия эпидемический характер распространения в популяции: к 2025 г., по данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, в мире предполагается увеличение числа больных с данной патологией до 380 млн человек, из которых более 90% приходится на СД 2 [19]. СД – наиболее важный ФР развития ИИ и ТИА. Относительный риск развития инсульта выше у лиц с СД 2 в 1,8–6,0 раза по сравнению с лицами без СД [20]. В исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) риск смерти от инсульта среди пациентов с СД был в 2,8 раза выше по сравнению с пациентами без СД, при этом риск смерти от ИИ был выше в 3,8 раза, от субарахноидального кровоизлияния – в 1,1 раза и от внутримозгового кровоизлияния – в 1,5 раза [21]. СД является ФР развития нарушений мозгового кровообращения независимо от наличия других ФР (АГ и повышение уровня холестерина). У большинства (72–75%) больных СД отмечается нетромботический характер инсульта, что

превышает стандартные показатели среди населения в целом. Также отмечено, что у пациентов с СД хуже протекает процесс восстановления после инсульта. Рассматривая связь СД с увеличением частоты возникновения постинсультной деменции, исследователи подчеркивают, что причиной этого может быть характерное для СД поражение церебральных сосудов, что ухудшает восстановление после инсульта, а также обусловленный гипергликемией тканевой ацидоз, усиливающий повреждение нейронов в острую фазу [22]. Учитывая такой характер взаимосвязи ИИ и СД, современные международные рекомендации советуют у всех пациентов, перенесших ИИ, определять уровень гликемии натощак, уровень гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) или проводить тест на толерантность к глюкозе [9–15].

Современная диабетология располагает данными нескольких больших клинических исследований, где было установлено, что строгий контроль гликемии с достижением целевых уровней HbA<sub>1c</sub> < 6–6,5% обеспечивает некоторые преимущества в профилактике нефатального инфаркта миокарда по сравнению с предлагавшимися ранее целевыми значениями HbA<sub>1c</sub> < 7–8%. Однако это не привело к снижению общей смертности и частоты инсультов. Более того, интенсивная сахароснижающая терапия у больных СД удваивала риск гипогликемических осложнений и комы [19–21]. Поэтому современные международные и отечественные рекомендации в рамках вторичной профилактики инсульта у пациентов с СД предписывают придерживаться таких целевых значений HbA<sub>1c</sub> (см. таблицу). Таким образом, контроль и самоконтроль гликемии приобретают решающее значение не только для отслеживания изменений в углеводном обмене, но и для предотвращения развития серьезных заболеваний, таких как ИИ, и, следовательно, оказывают серьезное влияние на улучшение качества жизни. В связи с этим современные средства, используемые больными СД для самоконтроля, должны отвечать необходимым требованиям: обладать хорошей измерительной точностью и быть максимально простыми в использовании. Этим необходимым и достаточным требованиям полностью соответствует качественный глюкометр Контур Плюс (Contour Plus), который появился на российском рынке еще в 2015 г. За это время глюкометр Контур Плюс зарекомендовал себя как один из современных и недорогих глюкометров. Инновационная мультимпульсная технология повышает точность измерения за счет многократной оценки одного образца крови, что делает точность глюкометра сопоставимой с лабораторной. По своим параметрам глюкометр Контур Плюс соответствует Международному стандарту ISO 15197:2013. Согласно стандарту ISO 15197: 2013 глюкометр признается точным, если при сахаре крови менее 5,6 ммоль/л отклонение от истинного составляет не более 0,8 ммоль/л в большую или меньшую сторону, а при сахаре 5,6 ммоль/л или больше – отклонение не превышает 15% в большую или меньшую сторону [23].

Многие современные модели глюкометров требуют кодирования, это усложняет работу с ними и приводит к ошибкам измерения. Использование глюкометра Контур Плюс позволяет свести количество ошибок к минимуму, поскольку в этом приборе используется технология «без кодирования» и код тест-полоски считывается автоматически при введении ее в прибор. Для проведения анализа требуется маленькая капля крови – всего 0,6 мкл, причем получить ее можно не только из пальца руки, но и из альтернативных мест, например из ладони. Контур Плюс обладает высокой точностью измерения при широком диапазоне гематокрита (0–70%) и отсутствии влияния мальтозы на результаты измерения. Прием парацетамола, витамина С и употребление ряда других препаратов и продуктов также практически не влияет на точность результа-

Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA <sub>1c</sub> [20]			
	Возраст		
	Молодой	Средний	Пожилой и/или ожидаемая продолжительность жизни <5 лет
Нет тяжелых макрососудистых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии	<6,5%	<7,0%	<7,5%
Есть тяжелые макрососудистые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии	<7,0%	<7,5%	<8,0%

та. В случае недобора крови глюкометр попросит повторить забор, так как имеет функцию определения «недозаполнения», и в течение 30 с можно добавить кровь на ту же полосу – это технология «Второй шанс», которая позволяет более экономно использовать полоски. Помимо перечисленных преимуществ, к характеристикам глюкометра Контур Плюс относятся:

- мультиимпульсная технология и новый патентованный алгоритм повышения точности измерений;
- использование фермента флавинадениндинуклеотид-глюкозодегидрогеназы, устойчивого к действию неглюкозных сахаров и кислорода;
- высокая скорость измерения (5 с);
- память на 480 результатов;
- два режима измерений – основной и расширенный, позволяющий рассчитывать средние цифры гликемии за 7, 14, 30 дней, ставить отметки выполнения исследования до или после еды.

Таким образом, в глюкометре Контур Плюс пациент может настроить под себя ряд параметров, например индивидуальные показатели низких и высоких значений глюкозы крови, а также настроить напоминание о времени измерения сахара крови, что может существенно улучшить контроль за течением заболевания и улучшить прогноз пациента.

Сахароснижающая терапия для пациентов с СД после инсульта сегодня остается не вполне изученным аспектом в плане как безопасности развития гипогликемических осложнений, так и профилактики повторных цереброваскулярных событий. На сегодняшний день лишь два препарата среди большого спектра всей сахароснижающей терапии показали свою защитную роль в снижении риска повторных сердечно-сосудистых событий – это эмпаглифлозин и пиоглитазон, последний был включен в Европейские рекомендации по ведению пациентов с СД после перенесенного ИИ с 2008 г. [11]. Обобщенные рекомендации по профилактике инсульта у пациентов с СД:

- у пациентов с СД 1 или СД 2 рекомендован контроль АД с целевым уровнем 140/90 мм рт. ст. (уровень доказательности А);
- лечение взрослых, страдающих СД, статинами, особенно с дополнительными ФР, рекомендуется для снижения риска (уровень доказанности А);
- польза ацетилсалициловой кислоты (АСК) для первичной профилактики инсульта у пациентов с СД, но низким 10-летним риском сердечно-сосудистых заболеваний неясна (уровень доказанности В);
- добавление фибратов к статинам у людей с диабетом не является полезным для снижения риска инсульта (уровень доказательности В).

### Фибрилляция предсердий

ФП является наиболее распространенной аритмией в клинической практике, составляя примерно 1/3 госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца. Частота встречаемости ее в общей популяции составляет 1–2%, а у людей старше 70 лет – примерно 5–10% случаев и повышается риск развития ИИ в 3–4 раза [24]. При ФП происходит замедление тока крови и образование тромбов, преимущественно в ушке левого предсердия, что способно вызвать

эмболию сосудов головного мозга (кардиоэмболический инсульт) и других органов. Между многими ФР развития ИИ существует взаимовлияние, что приводит к значительному повышению вероятности развития ИИ при их комбинации. У пациентов с неклапанной ФП риск развития ИИ возрастает с увеличением возраста, при наличии сердечной недостаточности, АГ, СД, тромба в левом предсердии, перенесенных ИИ или ТИА либо тромбоэмболии других органов [24].

В последние годы для оценки риска инсульта при ФП наиболее широко используется шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, которая включает несколько основных независимых ФР инсульта. Аббревиатура CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc происходит от первых букв англоязычных названий ФР инсульта; чем выше балл по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, тем выше риск инсульта. На основании результатов последних исследований Российским кардиологическим обществом и Европейской кардиологической ассоциацией даны рекомендации по профилактике инсульта и других тромбоэмболических осложнений у больных с ФП с использованием шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [24, 25].

Для оценки риска возможного кровотечения при назначении антикоагулянтов применяется шкала оценки риска кровотечения у пациентов с ФП HAS-BLED: превышение суммы баллов по этой шкале 3 и более будет свидетельствовать о повышенном риске кровотечений при назначении антикоагулянтов. Вместе с тем оценка риска кровотечений по шкале не должна служить основанием для отказа врача от назначения антикоагулянтов. Шкала позволит предусмотреть развитие осложнений антикоагулянтной терапии и скорректировать дозировку препаратов. Таким образом, пациентам с неклапанной ФП, пароксизмальной или постоянной формой для профилактики повторного инсульта показана терапия антагонистом витамина К (АВК) или новые оральные антикоагулянты (НОАК). Сегодня во всем мире у пациентов, перенесших ИИ или ТИА на фоне ФП, многие врачи предпочитают АВК варфарину НОАК вследствие их эффективности и безопасности, отсутствия взаимодействия с рядом пищевых продуктов и необходимости регулярного лабораторного контроля крови. Основным ограничением широкого применения НОАК может быть их более высокая стоимость, однако следует учитывать расходы на лабораторные исследования (контроль международного нормализованного отношения – МНО) и лечение возможных геморрагических осложнений при использовании АВК [24–26]. Преимущество НОАК над АВК существенно также в тех регионах, где плохо налажен лабораторный контроль МНО при лечении АВК.

Таким образом, выбор антитромботического средства должен быть индивидуальным, основанным на ФР, данных доказательной медицины, подтвержденных данными реальной клинической практики, переносимости и стоимости препарата, предпочтений пациента, взаимодействия с другими препаратами и другими клиническими характеристиками, в том числе функцией почек и терапевтическим диапазоном МНО, если пациент принимает АВК:

- для пациентов с клапанной формой ФП с высоким риском развития инсульта (оценка по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 2 баллов) и низким риском геморрагических

осложнений рекомендован варфарин с достижением целевого уровня МНО от 2,0 до 3,0 (уровень доказательности А);

- пациентам с неклапанной формой ФП (оценка по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 2 баллов) и низким риском геморрагических осложнений рекомендуется прием пероральных антикоагулянтов (уровень доказательности А): варфарина (МНО 2,0–3,0), дабигатрана, апиксабана, ривароксабана;
- для пациентов с неклапанной формой ФП (оценка по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 1) и низким риском геморрагических осложнений рекомендовано рассмотреть назначение пероральных антикоагулянтов (уровень доказательности В);
- пациентам с неклапанной формой ФП (оценка по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 0) разумно не назначать антиагрегантную или антикоагулянтную терапию (уровень доказательности В).

### Рекомендации по применению антитромбоцитарной терапии

Антитромбоцитарная терапия (АТТ) является ключевым звеном в лечении больных, перенесших ТИА или ИИ. Таким образом, всем пациентам после ИИ или ТИА, которым не показаны антикоагулянты, или тем, кто категорически отказывается их принимать, необходимо назначать АТТ [8]. Четыре антитромбоцитарных препарата: АСК, комбинация АСК + дипиридамола медленного высвобождения, клопидогрел и тиклопидин – одобрены Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США для профилактики сосудистых событий у больных с ИИ или ТИА. В среднем АТТ снижают относительный риск ИИ, острого инфаркта миокарда и смертность на 22%. Анализ более 19 тыс. больных, перенесших ИИ или ТИА, показал, что АТТ способна предотвратить рецидив у 36 из 1 тыс. больных, получавших данную терапию на протяжении 2 лет [8]. К настоящему времени не разработано дифференцированной тактики назначения АТТ в зависимости от клинического варианта ИИ (лакунарный, атеротромботический и др.), поэтому важен индивидуальный подход к выбору препарата исходя из знаний о его особенностях, клинической картины заболевания, приверженности больного к лечению. При назначении АТТ следует учитывать коморбидность сердечно-сосудистых заболеваний, степень риска осложнений, переносимость препарата, предпочтения больного, экономические факторы [8–15]:

- АТТ показана всем пациентам, перенесшим инсульт или ТИА. Выбор между антикоагулянтами и тромбоцитарными антиагрегантами осуществляется на основании патогенетического подтипа инсульта: кардиоэмболический или некардиоэмболический (атеротромботический, лакунарный, криптогенный); уровень доказательности А).
- У пациентов с некардиоэмболическим инсультом препаратом выбора являются тромбоцитарные антиагреганты (уровень доказательности А).
- Препаратами выбора для профилактики повторного инсульта являются АСК (50–325 мг/сут; уровень доказательности А), комбинация АСК 25 мг и дипиридамола медленного высвобождения 200 мг 2 раза в сутки (уровень доказательности В), клопидогрел 75 мг/сут (уровень доказательности В). Выбор препарата осуществляется индивидуально на основе профиля ФР, стоимости, переносимости а также других клинических и фармакологических свойств препарата.

Рекомендации Американской ассоциации кардиологов/Американской ассоциации инсульта, обновленные в 2014 г., впервые вводят различия в тактике АТТ в подостром периоде ИИ или в течение 30 дней после ТИА в зависимости от степени стеноза крупных внутричерепных артерий. Для больных с выраженными стенозами (70–99%) это двойная АТТ (АСК + клопидогрел). Пациентам с умерен-

ным стенозированием внутричерепных артерий (50–69%) может быть назначен клопидогрел в качестве монотерапии или комбинация АТТ или цилостазол (первый цилостазол, Плетакс, выйдет на российский рынок в августе-сентябре 2018 г.) [14].

Российские рекомендации поддерживают АСК как основу АТТ у пациентов после ИИ или ТИА. Рациональная комбинация двух антитромбоцитарных препаратов (за исключением дипиридамола медленного высвобождения в сочетании с АСК) имеет определенные преимущества при нестабильных проявлениях атеротромбоза, т.е. у пациентов с высокой вероятностью повторных атеротромботических осложнений, превышающей риск кровотечений. Сочетание клопидогрела с АСК предпочтительно у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), инфарктом миокарда или недавним коронарным либо каротидным стентированием. Для пациентов с некардиоэмболическим инсультом или ТИА использование АТТ предпочтительнее, чем пероральных антикоагулянтов, и рекомендуется для снижения риска повторного инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений. Тактика ведения больных, перенесших некардиоэмболический инсульт, вероятно, ассоциированный с атеротромбозом, обобщена в российских рекомендациях: АСК 75–150 мг в день, комбинация АСК 25 мг с дипиридамолом медленного высвобождения 200 мг дважды в день или клопидогрел 75 мг в день приемлемы для первоначальной терапии. Терапия клопидогрелом или дипиридамолом медленного высвобождения плюс АСК может быть предпочтительнее монотерапии АСК. При непереносимости АСК всегда рекомендуется клопидогрел [8].

Выбор препарата должен быть осуществлен индивидуально с учетом сопутствующих ФР, цены, переносимости и других клинических характеристик. Добавление АСК к клопидогрелу увеличивает риск геморрагических осложнений и в обычной практике для вторичной профилактики инсульта не рекомендуется. Для пациентов, перенесших повторный инсульт на фоне приема АСК, нет доказательств пользы от увеличения дозировки АСК или замены на другой антиагрегант либо комбинацию двух средств. Другие варианты комбинированной АТТ находятся в стадии изучения [8].

В профилактике кардиоэмболического ИИ ведущее место занимает антикоагулянтная терапия. АВК и НОАК при назначении адекватных доз эффективно предупреждают повторные эпизоды кардиоцеребральной эмболии у больных с ФП. Однако в отдельных случаях, когда прием антикоагулянтов невозможен, альтернативой может выступать АТТ. АСК снижает риск ИИ на 21% по сравнению с плацебо. Согласно исследованию SPAF 1, наиболее безопасными и эффективными считаются дозы АСК 75–100 мг/сут. В исследовании ACTIVE A в течение 3,6 года сравнивали эффективность АСК и АСК + клопидогрел у 7550 больных с ФП. Двойная АТТ оказалась эффективнее монотерапии (3,3 и 2,4% в год;  $p < 0,001$ ). В то же время было отмечено некоторое увеличение числа больших кровотечений, составивших 2,2% в группе двойной АТТ по сравнению с 1,3% на монотерапии. Кумулятивный анализ «риск–польза» показал, что различия между группами не достоверны ( $p = 0,54$ ). Исходя из этого сделано заключение, что добавление клопидогрела дает небольшой, но положительный эффект [8, 9, 14]. Если в стратегиях первичной профилактики ИИ или ТИА АСК остается «золотым стандартом», то вторичная профилактика требует более агрессивной АТТ, и это ведущая тенденция последних лет. Так, для современных рекомендаций характерно более частое применение комбинированной АТТ, более широко предлагается применение клопидогрела. В Британских рекомендациях по ведению больных с ИИ, опубликованных в 2012 г., клопидогрелу отдается предпочтение в наиболее распространенных клинических ситуациях:

- Больным с ИИ или ТИА с синусовым ритмом клопидогрел должен стать стандартной АТТ.
- Клопидогрел должен применяться в дозе 75 мг/сут.
- Больным с непереносимостью клопидогрела предлагается замена на АСК 75 мг/сут в комбинации с дипиридамолом медленного высвобождения 200 мг 2 раза в день.
- Если клопидогрел и дипиридамолом противопоказаны или к ним существует невосприимчивость, предлагается АСК 75 мг/сут.
- Если клопидогрел и АСК противопоказаны или к ним существует невосприимчивость, предлагается дипиридамолом медленного высвобождения 200 мг 2 раза в день.
- Комбинация АСК с клопидогрелом не рекомендуется для длительной профилактики после ИИ/ТИА и имеет другие показания, такие как острый коронарный синдром или процедура коронарного стентирования. Такие преимущества связываются с высокой эффективностью препарата и меньшей частотой случаев самовольного прекращения его приема по сравнению с другими АТТ [15]. На сегодняшний день вопросы проведения первичной и вторичной профилактики инсульта являются общими для неврологов, кардиологов, эндокринологов, терапевтов и, конечно, врачей общей практики. Оценка вклада различных ФР в прогноз развития первого и повторного ИИ может служить основой для развития персонализированных программ первичной и вторичной профилактики ИИ, особенно у пациентов с высоким риском развития данной патологии.

#### Литература/References

1. Инсульт. Руководство для врачей. Под ред. С.В.Котова, Л.В.Стаховской. М.: Издательство МИА, 2013. / Insult'. Rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. S.V.Kotova, L.V.Stakhovskoi. M.: Izdatel'stvo MIA, 2013. [in Russian]
2. O'Donnell M, Xavier D, Liu L et al. INTERSTROKE Investigators. Risk factors for ischemic and intracerebral hemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; 376: 112–23.
3. Christiansen C, Gerdts T, Olesen J et al. Atrial fibrillation and risk of stroke: a nationwide cohort study. *Europace* 2016; 18: 1689–97.
4. Авдонина М.А., Наседкина Т.В., Иконникова А.Ю. и др. Исследование ассоциации полиморфных маркеров генов F12, PON1, PON2, NOS2, PDE4D, HIF1a, GPIIb, CYP11B2 с ишемическим инсультом среди русского населения Центральной России. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2012; 112 (2): 51–4. / Avdonina M.A., Nasedkina T.V., Ikonnikova A.Yu. i dr. Issledovanie assotsiatsii polimorfnykh markerov genov F12, PON1, PON2, NOS2, PDE4D, HIF1a, GPIIb, CYP11B2 s ishemicheskim insult'om sredi russkogo naseleniia Tsentral'noi Rossii. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2012; 112 (2): 51–4. [in Russian]
5. Шишкова В.Н., Ременник А.Ю., Валяева В.Н. и др. Изучение ассоциаций полиморфных вариантов генов липидного и углеводного обменов, сосудистого воспаления и нейротрансмиттерных систем с развитием первого ишемического инсульта. *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2017; 16 (5): 27–33. / Shishkova V.N., Remennik A.Yu., Valiaeva V.N. i dr. Izuchenie assotsiatsii polimorfnykh variantov genov lipidnogo i uglevodnogo obmenov, sosudistogo vospaleniia i neurotransmitternykh sistem s razvitiem pervogo ishemicheskogo insult'a. *Kardiovask. terapiia i profilaktika*. 2017; 16 (5): 27–33. [in Russian]
6. Шишкова В.Н., Адашева Т.В., Ременник А.Ю. и др. Прогностическая значимость клинико-антропометрических, биохимических, метаболических, сосудисто-воспалительных и молекулярно-генетических маркеров в развитии первого ишемического инсульта. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2018; 2: 4–11. / Shishkova V.N., Adasheva T.V., Remennik A.Yu. i dr. Prognosticheskaia znachimost' kliniko-anthropometricheskikh, biokhimicheskikh, metabolicheskikh, sosudisto-vospalitel'nykh i molekuliarno-geneticheskikh markerov v razvitiu pervogo ishemicheskogo insult'a. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2018; 2: 4–11. [in Russian]
7. Шишкова В.Н., Адашева Т.В., Ременник А.Ю. и др. Предикторы развития повторного ишемического инсульта. *Врач*. 2018; 29 (2): 38–44. DOI: 10.29296/25877305-2018-02-10 / Shishkova V.N., Adasheva T.V., Remennik A.Yu. i dr. Prediktory razvitiia povtornogo ishemicheskogo insult'a. *Vrach*. 2018; 29 (2): 38–44. DOI: 10.29296/25877305-2018-02-10 [in Russian]
8. Фонякин А.В., Гераскина Л.А. Профилактика ишемического инсульта. Рекомендации по антиромботической терапии. Под ред. З.А.Суслиной. М.: ИМА-Пресс, 2014. / Foniakin A.V., Geraskina L.A. Profilaktika ishemicheskogo insult'a. Rekomendatsii po antitromboticheskoi terapii. Pod red. Z.A.Suslinoi. M.: IMA-Press, 2014. [in Russian]
9. Furie K, Kasner S, Adams R et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *AHA/ASA Guideline*. *Stroke* 2011; 42: 227–76.
10. Goldstein L, Bushnell Ch, Adams R et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 517–84.
11. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack. The European Stroke Organization (ESO), 2008. <http://www.eso-stroke.org>
12. Jauch E, Saver J, Adams H et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2013; 44: 870–947.
14. Kernan W et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 2160–236.
15. Intercollegiate Stroke Working Party. National clinical guideline for stroke, 4th ed. London: Royal College of Physicians, 2012.
16. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke* 2003; 34 (11): 2741–8.
17. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, 2013. / Klinicheskie rekomendatsii "Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii" Rossiiskogo meditsinskogo obshchestva po arterial'noi gipertonii, 2013. [in Russian]
18. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016. *Рос. кардиол. журн.* 2017; 5 (145): 7–77. / Rekomendatsii EOK/EOA po diagnostike i lecheniiu dislipidemii 2016. *Ros. kardiol. zhurn.* 2017; 5 (145): 7–77. [in Russian]
19. International Diabetes Federation, *Diabetes Atlas*, 5th ed. International Diabetes Federation, 2011.
20. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой, А.Ю.Майорова. 8-й вып. *Сахарный диабет*. 2017; 20 (1S): 1–112. / Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovoi, A.Yu.Maiorova. 8-i vyp. *Sakharnyi diabet*. 2017; 20 (1S): 1–112. [in Russian]
21. Stamler J, Vaccaro O, Neaton J et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16 (2): 434–44.
22. Шишкова В.Н. Взаимосвязь развития метаболических и когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом, предиабетом и метаболическим синдромом. *Неврология и Ревматология (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2010; 1: 36–43. / Shishkova V.N. Vzaimosviaz' razvitiia metabolicheskikh i kognitivnykh narushenii u patsientov s sakharnym diabetom, prediabetom i metabolicheskim sindromom. *Neurology and Rheumatology (Suppl. Consilium Medicum)*. 2010; 1: 36–43. [in Russian]
23. Caswell M, Frank J, Viggiani MT et al. Accuracy and User Performance Evaluation of a Blood Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17 (3).
24. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007; 69 (6): 546–54.
25. Camm A, Lip G, de Caterina R et al. 2012 focused up date of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2719–47.
26. Диагностика и лечение фибрилляций предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, 2017. / Diagnostika i lechenie fibrillatsii predserdii. Rekomendatsii RKO, VNOA i ASSKh, 2017. [in Russian]

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Шишкова Вероника Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ГБУЗ ЦПРиН. E-mail: veronika-1306@mail.ru