

<https://doi.org/10.29296/25877305-2018-07-01>

Основы профилактики инсульта в современной клинической практике

В. Шишкова¹, кандидат медицинских наук,
Т. Адашева², доктор медицинских наук, профессор,
Л. Капустина³

¹Центр патологии речи и нейрореабилитации, Москва

²Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

³Городская поликлиника №69 ДЗ Москвы

E-mail: veronika-1306@mail.ru

Ишемический инсульт (ИИ) является сложным многофакторным заболеванием с широко обсуждаемым сегодня полифакторным наследственным компонентом, биохимическими, метаболическими, воспалительными, коагуляционными и гемодинамическими факторами. На его развитие влияют также условия окружающей среды. Оценка вклада различных факторов риска в прогноз развития 1-го и повторного ИИ может служить основой для развития персонализированных программ первичной и вторичной профилактики ИИ, особенно у пациентов группы высокого риска. Вопросы первичной и вторичной профилактики инсульта являются общими для неврологов, кардиологов, эндокринологов, терапевтов и, конечно, врачей общей практики.

Ключевые слова: неврология, ишемический инсульт, генетика ишемического инсульта, предикторы инсульта, прогностическая модель.

Для цитирования: Шишкова В., Адашева Т., Капустина Л. Основы профилактики инсульта в современной клинической практике // Врач. – 2018; 29 (7): 3–12. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-07-01>

Около 9 млн человек в мире страдают цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ), среди которых основное место занимают ишемические инсульты (ИИ). Ежегодно инсульт поражает от 5,6 до 6,6 млн человек и уносит 4,6 млн жизней; смертность от ЦВЗ уступает лишь смертности от заболеваний сердца и опухолей всех локализаций и достигает в экономически развитых странах 11–12%.

Ежегодная смертность от инсультов в России – одна из наиболее высоких в мире – 175 на 100 тыс. населения. Наблюдаются омоложение инсульта, увеличение его распространенности среди 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 важная медико-социальная проблема – развитие повторных ИИ. К сожалению, доля повторных ИИ составляет около 25–30% от всех новых случаев инсульта. Риск повторного ИИ наиболее высок в первые несколько недель после его развития. Уста-

новлено, что у пациентов, выживших после 1-го ИИ, вероятность развития повторного нарушения мозгового кровообращения (НМК) в первые 6–12 мес достигает 30%, что в 9 раз выше, чем в общей популяции. Общий риск повторного НМК в первые 2 года после инсульта – почти 14%, затем – около 5%.

ИИ – сложное многофакторное заболевание, для которого характерны широко обсуждаемые сегодня полифакторный наследственный компонент, биохимические, метаболические, воспалительные, коагуляционные и гемодинамические факторы, а также влияние окружающей среды. Изучение особенностей возникновения ИИ в разных популяциях выявило некоторые различия [2]. Традиционные модифицируемые факторы риска (ФР) ИИ – артериальная гипертензия (АГ), фибрилляция предсердий (ФП), курение, заболевания сердца, атеросклеротический стеноз сонных и позвоночных артерий, атерогенная дислипидемия и сахарный диабет (СД) типа 2 (СД2). К немодифицируемым ФР относят возраст, пол, наследственность, этническую принадлежность и перенесенный инсульт [1].

С целью оценки риска развития 1-го ИИ только для пациентов с ФП разработаны эффективные шкалы CHADS2 и CHA2DS2-VASc. Известно, что ФП является причиной ИИ в 15–20% случаев [3]. У остальных пациентов, без ФП, оценка возможна только на основании расчета общего сердечно-сосудистого риска, включающего в себя не только ИИ, но и другие события. Возможность взаимодействия различных модифицируемых ФР и наследственности постоянно обсуждается.

В развитии 1-го 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, эта проблема еще далека от решения. Задача создания модели оценки риска развития 1-го ИИ, заключается в том, что должны учитываться не только многочисленные ФР и существующие заболевания, но и генетические предикторы и условия жизни (местность, урбанизация).

Вторичная профилактика, как и первичная, основана на коррекции известных ФР и учитывает патогенетический вариант развития инсульта. Она должна начинаться как можно раньше. Индивидуализированная вторичная профилактика инсульта уменьшает риск развития повторного НМК 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 ввиду инвалидности.

Перечисленные факты показывают, насколько важно разработать адекватную систему предупреждения первых и повторных НМК у широкого круга лиц с разнообразными сочетаниями ФР. Изучение взаимосвязи клинических, биохимических, метаболических, сосудистых предикторов и полиморфизмов различных генов, которые могут быть вовлечены в патогенез инсульта, позволяет, с одной стороны, лучше понять причины и механизмы его развития, а с другой — разработать скрининговые тесты для определения риска развития 1-го и повторных ИИ и соответствующие программы профилактики.

Следует подчеркнуть, что в первичной профилактике ведущая роль принадлежит врачам общей практики, терапевтам и специалистам (кардиологам, эндокринологам, 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 последнее десятилетие как отечественными, так и зарубежными экспертами опубликовано множество клинических рекомендаций по лечению и профилактике ИИ и транзиторных ишемических атак (ТИА) или специфической помощи при разных типах инсульта [8–14]. В целом все они 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 ИНСУЛЬТА

Модификация образа жизни и коррекция поведенческих факторов:

- уменьшение потребления натрия и повышение потребления калия (рекомендуется для снижения АД; уровень доказательности А);
- рекомендуется Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) — диета, предусматривающая увеличение потребления фруктов, овощей и нежирных молочных продуктов, снижение потребления продуктов, содержащих насыщенные жиры (уровень доказательности А);
- повышение физической активности (уровень доказательности В);
- физическая нагрузка 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 активности (уровень доказательности В);

- лицам с избыточной массой тела и ожирением рекомендуется снижение массы тела (уровень доказательности В);
- воздержание от курения для некурящих и отказ от курения для курильщиков — эпидемиологическими исследованиями доказана отчетливая зависимость между курением и увеличением риска развития ишемического и геморрагического инсульта (уровень доказательности В);
- для коррекции многих ФР развития инсульта рекомендованы уменьшение или полное прекращение потребления алкоголя, скрининг 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.

Следует регулярно контролировать АД; у лиц с АГ необходимы модификация образа жизни и фармакологическая терапия (уровень доказательности А). Целевой уровень систолического АД (САД) — <140 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) — <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 — <130/80 мм рт. ст. (уровень доказательности А).

АГ страдают 70% больных, перенесших ИИ. Антигипертензивная терапия лежит в основе всех рекомендаций для пациентов с перенесенным инсультом и АГ [13, 14]. Согласно результатам метаанализов, благодаря гипотензивному лечению относительный риск повторного инсульта уменьшается на 19%, а снижение абсолютного риска составляет 25%. Так, для предотвращения 1 повторного инсульта в год с помощью антигипертензивной терапии необходимо пролечить всего 45 больных с повышенным АД. По данным метаанализа 7 проспективных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, оптимально с точки зрения вторичной профилактики использование в схеме лечения тиазидоподобных (индапамид, гидрохлортиазид, хлорталидон) диуретиков, в том числе — в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [13].

Помимо профилактики повторных инсультов, рациональное антигипертензивное лечение 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, сопровождается снижением риска кардиальных осложнений и сердечно-сосудистой смерти

[15]. Начинать антигипертензивную терапию, 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 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 его исходного уровня, так как при резком антигипертензивном эффекте существует опасность гипоперфузии мозга. При подборе гипотензивной терапии крайне важно избегать чрезмерно резкого снижения АД, особенно у пациентов с гемодинамическим инсультом или с двусторонним стенозом сонных артерий [16].

Абсолютные целевые уровни и степень снижения АД не определены и должны быть индивидуализированы, однако польза ассоциируется со снижением АД до уровня <140/90 мм рт. ст. У пациентов с недавно перенесенным лакунарным инфарктом снижение САД до уровня несколько меньше 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 с учетом фармакологических свойств и механизма действия препарата, специфических характеристик пациента (стенозы брахиоцефальных артерий, заболевания почек и сердца, СД).

Таким образом, главный аспект применения антигипертензивной терапии – эффективный контроль АД и достижение его оптимальных значений, определяемых индивидуально для каждого пациента с учетом всех имеющихся ФР и состояний.

ПЕРВЫЙ ЧЕТЫРЕХКОМПОНЕНТНЫЙ НИЗКОДОЗОВЫЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЙ ПРЕПАРАТ ГИПОТЭФ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПРЕИМУЩЕСТВА

Как известно, для лечения АГ рекомендованы 5 основных классов антигипертензивных препаратов: ИАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты кальция (АК), β -адреноблокаторы (БАБ) и диуретики, способность которых предупреждать развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО) доказана в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях. Все эти классы препаратов подходят для стартовой и поддерживающей терапии как в режиме монотерапии, так и в определенных комбинациях (уровень доказательности А) [17].

Однако учитывая сопутствующие риски, пациентам часто уже на старте терапии требуется комбинированное лечение. Рассмотрим, какие комбинации антигипертензивных препаратов являются рацио-

нальными, хорошо изученными и наиболее часто назначаемыми в современной терапии. Начнем с БАБ – препаратов, которые широко используются в клинической практике у больных с АГ и сосудистой коморбидностью. БАБ действуют на сосудистую систему, стимулируя β -адренорецепторы. Благодаря этому они снижают частоту сердечных сокращений (ЧСС), удлиняя диастолу и улучшая кровоснабжение миокарда, так как сердце получает необходимые для его функционирования вещества из крови только в период диастолы.

Независимые рандомизированные исследования подтверждают снижение ЧСС и увеличение продолжительности жизни пациентов при длительном приеме БАБ [16]. Наиболее популярные БАБ с доказанным улучшением прогноза, в том числе у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), – метопролол, бисопролол, карведиол.

Не менее широко, чем БАБ, в клинической практике лечения АГ используются АК. Они блокируют вход кальция в клетки гладкой мускулатуры сосудов и кардиомиоциты, что сопровождается вазодилатацией, но одновременно и ослаблением сократительной способности миокарда. Кроме того, АК снижают активность синусового узла, а при падении АД могут вызывать тахикардию.

Гипотензивные препараты из группы диуретиков снижают нагрузку на миокард, уменьшая объем циркулирующей крови (ОЦК). Снижение ОЦК под действием диуретиков достигается вследствие ускоренного выведения жидкости из организма. Петлевые диуретики снижают реабсорбцию Na^+ , K^+ , Cl^- в толстой восходящей части петли Генле, уменьшая реабсорбцию (обратное всасывание) воды. Они оказывают достаточно выраженное и быстрое действие и, как правило, применяются только для экстренной помощи (для форсированного диуреза при отеке легких, гипергидратации и т.д.). Наиболее известный препарат данной группы – фуросемид. Тиазидоподобные диуретики (гипотиазид, индапамид, хлорталидон) относятся к Ca^{2+} -сберегающим мочегонным. Уменьшая реабсорбцию Na^+ и Cl^- в толстом сегменте восходящей петли Генле и начальном отделе дистального канальца нефрона, тиазидные диуретики активно снижают реабсорбцию мочи. При их систематическом приеме у больных АГ снижается риск ССО. Существуют особенности применения диуретиков разных классов у пациентов с разными формами АГ. Индапамид не вызывает нарушений липидного обмена, в связи с чем дислипидемия, даже если она имеет место у пациента с АГ, не должна расцениваться как противопоказание (хотя и относительное) для назначения этого тиазидного диуретика.

ИАПФ блокируют образование ангиотензина II из ангиотензина I, препятствуя спазму сосудов, что обеспечивает поддержание целевых цифр АД. В клиниче-

ской практике чаще всего применяются такие препараты, как эналаприл, лизиноприл, каптоприл [16]. Эналаприл имеет наиболее обширную доказательную базу по уменьшению общей смертности – 7 исследований (12 791 пациент) [17]. Отдельно следует подчеркнуть, что в современной терапии именно эналаприлу принадлежит первенство в лечении и профилактике хронической сердечной недостаточности.

Таким образом, краткое обсуждение препаратов, наиболее часто назначаемых в режиме моно- или комбинированной терапии с учетом данных доказательной медицины, дополнительных свойств и, конечно, экономической составляющей, позволило выявить лидеров. Так была создана современная низкодозовая нейропротективная гипотензивная комбинация – Гипотэф (производитель – компания «ЕСКО ФАРМА»). Гипотэф, в состав которого входят эналаприл, индапамид, метопролола тартрат и винпоцетин, оказывает комплексное действие, влияя на все этапы развития повреждений органов-мишеней при АГ, что особенно важно у пациентов, перенесших ТИА или ИИ. Особенностью Гипотэфа является не только уникальная комбинация препаратов 3 наиболее востребованных антигипертензивных классов, обеспечивающих многогранную органопротективную поддержку и улучшающую прогноз, но и входящий в состав препарата ноотроп – винпоцетин, потенцирующий антигипертензивное действие и обладающий мощной доказательной базой по улучшению состояния мозгового кровообращения [18].

Эффективность винпоцетина неоднократно подтверждена в широкомасштабных исследованиях. Так, показано, что терапия винпоцетином способствует уменьшению выраженности таких неврологических симптомов, как головная боль, головокружение, шум в ушах у пациентов с АГ, а также достоверное улучшение настроения и памяти. У пациентов после ИИ использование винпоцетина больше, чем в группе контроля, способствовало регрессу речевых, двигательных расстройств и нарушений памяти [19]. Учитывая многофакторность патогенеза инсульта у пациентов с АГ, когда большую роль играют микроциркуляторные и гемореологические изменения, у них весьма уместно применение комплексного антигипертензивного препарата винпоцетина, который не только действует на метаболизм ишемизированной ткани мозга, но и улучшает регионарный кровоток, микроциркуляцию и гемореологию в патологическом очаге [18, 19]. Гипотэф дает равномерный, длительный антигипертензивный эффект с достижением целевых значений АД, сравнимый с действием 20 мг эналаприла или 50 мг метопролола [20]. Плавное снижение АД хорошо переносилось пациентами, без симптомов гипотонии, даже при значительном снижении АД (максимально на 31,3/16 мм рт. ст. за 12 нед лечения) [20].

Сравнительное исследование ФОРСАЖ с современными гипотензивными комбинациями показало такую же органопротективную эффективность препарата Гипотэф в отношении почек и сердца и более высокую эффективность в уменьшении сосудистого возраста (в 1,5 раза), жесткости артерий (в 1,5 раза) и толщины комплекса интима–медиа (в 1,7 раза) [21, 22]. Гипотэф нормализует суточную вариабельность: в группе больных, принимавших препарат Гипотэф, число «дипперов» выросло на 32%, а в группе принимавших другие современные комбинации – только на 25%; при этом в группе пациентов, принимавших другие современные комбинации, возросло число лиц с избыточным ночным снижением АД (овер-дипперов) [23]. При сопоставимом гипотензивном эффекте Гипотэф хорошо переносился пациентами, не было ни одного случая гипотонии, приверженность пациентов лечению была выше, чем в группах сравнения [20, 21].

Таким образом, представляется возможным говорить о действительно эффективном и рациональном решении множества проблем у пациента с АГ с помощью 1 уникального четырехкомпонентного препарата Гипотэф, что может значительно повысить качество жизни и избежать небезопасной полипрагмазии.

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Установлено, что инсульт имеет гетерогенную этиологию, включая тромбоэмболию, атеросклероз сонных артерий и проксимального отдела аорты, а также тромбоэмболию, поражение мелких сосудов головного мозга и внутричерепное кровоизлияние (включая внутримозговое и субарахноидальное кровоизлияние). Дислипидемия играет разную роль в патогенезе инсульта в зависимости от его этиологии. 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 [24]. 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 ИБС или лицам из определенных групп высокого риска, в частности пациентам с СД (уровень доказательности А);
- статины рекомендуется назначать пациентам, перенесшим ИИ или ТИА некардиоэмболической этиологии в качестве меры вторичной профилактики инсульта (уровень доказательности А);

- пациентам с другими проявлениями сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) рекомендуется назначение гиполипидемической терапии в качестве меры первичной профилактики инсульта (уровень доказательности А);
- применение фибратов может быть рассмотрено у пациентов с гипертриглицеридемией, но их эффективность в профилактике ИИ не установлена (уровень доказательности С);
- применение никотиновой кислоты может рассматриваться у пациентов с низким уровнем холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности или при его повышенном уровне, но ее эффективность в профилактике ИИ у пациентов с этими факторами не установлена (уровень доказательности С);
- возможность гиполипидемической терапии с использованием фибратов, секвестрантов желчных кислот, ниацина, эзетимиба, может рассматриваться у пациентов, у которых не достигнут целевой уровень ХС липопротеидов низкой плотности при приеме статинов или при непереносимости статинов, но эффективность этого вида лечения в снижении риска инсульта не установлена (уровень доказательности С).

СД2

Распространенность СД приобрела в последние десятилетия характер эпидемии: к 2025 г., по данным экспертов ВОЗ, в мире предполагается увеличение числа больных с данной патологией до 380 млн человек, из которых у >90% – СД2 [25]. СД – наиболее важный ФР развития ИИ и ТИА. Относительный риск развития инсульта у лиц с СД2 в 1,8–6,0 раза выше, чем у лиц без СД [26]. В исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) риск смерти от инсульта среди пациентов с СД был в 2,8 раза выше, чем у пациентов без СД; при этом риск смерти от ИИ выше в 3,8 раза, от субарахноидального кровоизлияния – в 1,1 раза и от внутримозгового кровоизлияния – в 1,5 раза [27].

СД является ФР развития НМК независимо от наличия других ФР (АГ и повышение уровня ХС). У большинства (72–75%) больных СД отмечается тромботический характер инсульта, что превышает стандартные показатели среди населения в целом. Отмечено также, что у пациентов с СД тяжелее 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 тканевый ацидоз, усиливающий повреждение нейронов в острую фазу [28]. Учитывая такой характер взаимосвязи ИИ и СД, современные

международные рекомендации советуют у всех пациентов, перенесших ИИ, определять уровень гликемии натощак, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) или проводить тест на толерантность к глюкозе [9–14].

Современная диабетология располагает данными нескольких больших клинических исследований, в которых установлено, что строгий контроль гликемии с достижением целевых уровней HbA1c <6% или <6,5% обеспечивает некоторые преимущества в профилактике нефатального инфаркта миокарда (ИМ) в сравнении с таковыми при предлагавшихся ранее целевых значениях HbA1c <7–8%. Однако это не приводило к снижению общей смертности и частоты инсультов. Более того, интенсивная сахароснижающая терапия у больных СД удваивала риск гипогликемических осложнений и комы [25]. Поэтому современные международные и отечественные рекомендации в рамках вторичной профилактики инсульта у пациентов с СД предписывают придерживаться таких целевых значений HbA1c, которые безопасны для пациента.

Терапия пациентов с СД после инсульта также остается не вполне изученной в плане как безопасности развития гипогликемических осложнений, так и профилактики повторных цереброваскулярных событий. На сегодняшний день лишь 2 препарата из большого спектра всех средств сахароснижающей терапии показали свою защитную роль в снижении риска повторных сердечно-сосудистых событий – эмпаглифлозин и пиоглитазон; последний был включен в европейские рекомендации по ведению пациентов с СД после ИИ с 2008 г. [11].

ОБЩЕНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ С СД:

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

ФП

ФП – наиболее распространенный вид аритмии (примерно 1/3 случаев госпитализации по поводу нарушений ритма сердца). Частота ее встречаемости в общей популяции – 1–2%, а у людей старше 70 лет – примерно 5–10%; ФП повышает риск развития ИИ

в 3–4 раза [29]. 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. Многие ФР развития ИИ влияют друг на друга, что приводит к значительному повышению вероятности развития ИИ при их сочетании. 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 [29]. В последние годы для оценки риска инсульта при ФП наиболее широко используется шкала CHA₂DS₂-VASc, которая включает в себя несколько основных независимых ФР развития инсульта. В аббревиатуру CHA₂DS₂-VASc входят первые буквы англоязычных названий ФР развития инсульта; чем выше балл по шкале CHA₂DS₂-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 CHA₂DS₂-VASc [30, 31].

Для оценки риска кровотечения у пациентов с ФП при назначении антикоагулянтов применяется шкала оценки риска кровотечения HAS-BLED: сумма баллов по этой шкале ≥ 3 свидетельствует 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 позволяет предусмотреть развитие осложнений антикоагулянтной терапии и скорректировать дозировку препаратов. Таким образом, пациентам с неклапанной ФП, ее пароксизмальной или постоянной формой для профилактики повторного инсульта показана терапия антагонистом витамина К (АВК) или новыми пероральными антикоагулянтами (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 [29–31]. Преимущество НОАК перед АВК существенно также в тех регионах, где плохо налажен лабораторный контроль МНО при лечении АВК.

В августе 2017 г. были опубликованы результаты исследования RE-DUAL PCI [32], в котором изучена

безопасность двойной терапии дабигатрана этексилатом (150 мг 2 раза в сутки или 110 мг 2 раза в сутки) в комбинации с клопидогрелом или тикагрелором, в сравнении с тройной антитромботической терапией, включающей в себя АСК (от 1 до 3 мес в зависимости от типа стента), клопидогрел или тикагрелор и варфарин у 2725 пациентов с ФП, перенесших стентирование коронарных артерий. Исследование продемонстрировало, что двойная комбинация дабигатрана (110 или 150 мг) + ингибитор P2Y₁₂-рецепторов (клопидогрел или тикагрелор) была ассоциирована со статистически значимым снижением риска больших и небольших клинических значимых кровотечений в сравнении с таковым на фоне тройной терапии варфарин + ингибитор P2Y₁₂ (клопидогрел или тикагрелор) + АСК. При этом двойная терапия с дабигатраном не уступала тройной терапии с варфарином в отношении смертности, тромбоэмболических событий и незапланированной реваскуляризации.

В марте 2018 г. результат исследования RE-DUAL PCI был включен в обновленную версию практического руководства Европейской ассоциации в отношении нарушений сердечного ритма (EHRA) по применению НОАК у пациентов с ФП [33]. Для практического применения крайне значимо, что обе дозы препарата дабигатрана этексилат, которые изучались в исследовании RE-DUAL PCI, имеют полноценную доказательную базу в отношении эффективности и безопасности применения для профилактики инсульта у пациентов с ФП, полученную в исследовании RE-LY.

Таким образом, выбор антитромботического средства должен быть индивидуальным, основанным на ФР, данных доказательной медицины, подтвержденных данными реальной клинической практики, переносимости и стоимости препарата, предпочтениях пациента, данных о взаимодействии 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 CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 балла) 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 CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 балла) и низким риском геморрагических осложнений – прием пероральных антикоагулянтов (уровень доказательности А): варфарина (МНО – 2,0–3,0), дабигатрана, аписабана, ривароксабана;
- для пациентов с неклапанной формой ФП (оценка по шкале CHA₂-DS₂-VASc=1) и низким риском геморрагических осложнений целесообразно рассмотреть назначение пероральных антикоагулянтов (уровень доказательности В);

- пациентам с неклапанной формой ФП (оценка по шкале CHA₂-DS₂-VASc=0) разумно не назначать антиагрегантную или антикоагулянтную терапию (уровень доказательности В).

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ

Антитромбоцитарная терапия (АТ) 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 АТ [26]. Четыре антитромбоцитарных препарата – АСК, комбинация АСК + дипиридамола медленного высвобождения (МВ), клопидогрел и тиклопидин – одобрены FDA для профилактики сосудистых событий у больных с ИИ или ТИА. В среднем АТ снижает относительный риск ИИ, острого ИМ и смертность на 22%. Анализ более 19 тыс. больных, перенесших ИИ или ТИА, показал, что АТ способна предотвратить рецидив у 36 из 1000 больных, получавших данную терапию на протяжении 2 лет [26]. К настоящему времени не разработано дифференцированной тактики назначения АТ в зависимости от клинического варианта ИИ (лакунарный, атеротромботический и др.); поэтому важен индивидуальный подход к выбору препарата, исходя из знаний его особенностей, клинической картины заболевания, приверженности больного лечению. При назначении АТ следует учитывать коморбидность ССЗ, степень риска осложнений, переносимость препарата, предпочтения больного, экономические факторы [8–14]:

- АТ показана всем пациентам, перенесшим инсульт или ТИА; выбор между антикоагулянтами и тромبوцитарными антиагрегантами осуществляется на основании патогенетического подтипа инсульта: кардиоэмболический или некардиоэмболический – атеротромботический, лакунарный, криптогенный (уровень доказательности А);
- у пациентов с некардиоэмболическим инсультом препаратами выбора являются тромبوцитарные антиагреганты (уровень доказательности А);
- препараты выбора для профилактики повторного инсульта – АСК (50–325 мг/сут; уровень доказательности А); комбинация АСК – 25 мг – и дипиридамола МВ – 200 мг 2 раза в сутки (уровень доказательности В); клопидогрел – 75 мг/сут (уровень доказательности В). Выбор препарата осуществляется индивидуально, исходя из профиля ФР, стоимости, переносимости, а также других клинических и фармакологических свойств препарата.

Рекомендации АНА/ASA, обновленные в 2014 г., впервые вводят различия в тактику АТ 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 АТ (АСК + клопидогрел). Пациентам с умеренным стенозированием внутричерепных артерий (50–69%) может быть назначен клопидогрел в режиме монотерапии или комбинация АТ, или цилостазол (первый цилостазол – Плетакс – выйдет на российский рынок в августе–сентябре 2018 г.) [13]. Российские рекомендации поддерживают АСК как основу АТ у пациентов после ИИ или ТИА. Рациональная комбинация 2 антитромбоцитарных препаратов (за исключением дипиридамола МВ) 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, ИМ или недавним коронарным либо каротидным стентированием. Для пациентов с некардиоэмболическим инсультом или ТИА использование АТ предпочтительнее, чем пероральных антикоагулянтов, и рекомендуется для снижения риска повторного инсульта и других ССО. 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 МВ – 200 мг дважды в день или клопидогрел 75 мг в день – приемлема для первоначальной терапии. Терапия клопидогрелом или дипиридамолом МВ + 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 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 ее на другой антиагрегант либо от комбинации 2 средств. Другие варианты комбинированной АТ 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 быть АТ. 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 АТ оказалась эффективнее монотерапии (со-

ответственно 3,3 и 2,4% в год; $p < 0,001$). В то же время отмечено некоторое увеличение частоты больших кровотечений, составивших 2,2% в группе двойной АТ, по сравнению с 1,3% на фоне монотерапии. Кумулятивный анализ «риск-польза» показал, что различия между группами недостоверны ($p = 0,54$). Из этого сделано заключение, что добавление клопидогрела дает небольшой, но положительный эффект [8, 9, 13].

Если в стратегиях первичной профилактики ИИ или ТИА АСК остается «золотым стандартом», то вторичная профилактика требует более агрессивной АТ, и это — ведущая тенденция последних лет. Так, для современных рекомендаций характерно более частое применение комбинированной АТ, предлагается шире применять клопидогрел. В британских рекомендациях по ведению больных с ИИ, опубликованных в 2012 г., клопидогрелу отдается предпочтение в наиболее распространенных клинических ситуациях:

- у больных с ИИ или ТИА с синусовым ритмом клопидогрел должен стать стандартной АТ;
- клопидогрел должен применяться в дозе 75 мг в день;
- больным с непереносимостью клопидогрела предлагается его замена на АСК 75 мг/сут в комбинации с дипиридамолом МВ 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 МВ 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.

Указанные преимущества препарата связывают с его высокой эффективностью и меньшей частотой случаев самовольного прекращения его приема, чем при использовании других средств АТ [14].

Британский национальный институт качества медицинской помощи (NICE) рекомендует назначение дженериков клопидогрела для уменьшения стоимости лечения при сохранении его эффективности. ВОЗ выдвинула тезис, согласно которому ни в одной стране нет достаточных средств на здравоохранение. С целью снижения стоимости фармакотерапии рекомендуется принять в медицинской практике политику замены оригинальных препаратов на дженерики. Для обеспечения надлежащей безопасности дженериков FDA ввело специальные требования к их качеству. Препараты категории А — это лекарства, эффективность которых сходна с таковой у оригинальных лекарств с доказанной биоэквивалентностью, т.е. дженерик должен быть фармацевтически идентичен оригиналу и

терапевтически эквивалентен ему по результатам клинических исследований. Препарат, относящийся к категории А, производится на заводе, соответствующем правилам GMP, т.е. требованиям ВОЗ к производству, регламентирующим жесткие стандарты в отношении помещений, оборудования, сырья, персонала, методов контроля и многого другого, соблюдение которых предполагает в конечном счете высокое качество продукции.

Таким дженерикам клопидогрела категории А полностью соответствует Клапитакс (компания «ЕСКО ФАРМА») с широким выбором дозировок; помимо традиционных 75 мг, клопидогрел выпускается в дозе 150 и 300 мг. Он производится по стандартам GMP на заводах, сертифицированных ВОЗ, биоэквивалентен оригинальному препарату и, согласно результатам проведенных клинических исследований, эквивалентен ему терапевтически [34]. При этом стоимость 1 мес лечения Клапитаксом в 4–5 раз меньше, чем лечение оригинальным препаратом. В России на сегодня насчитывается >20 дженериков клопидогрела. Сравнение инструкций по применению дженерических препаратов показало, что таблетки Клапитакса в сравнении с другими дженериками наиболее эквивалентны оригиналу по составу вспомогательных веществ. Клапитакс имеет такой же срок годности, как у оригинала — 3 года, а не 2 года, как у некоторых других дженериков. Доступная стоимость и качество позволяют широко применять его как в кардиологии, так и в неврологии.

Сегодня вопросы первичной и вторичной профилактики инсульта являются общими для неврологов, кардиологов, эндокринологов, терапевтов и, конечно, врачей общей практики. Оценка вклада разных ФР в прогноз развития 1-го и повторного ИИ может служить основой для развития персонализированных программ первичной и вторичной профилактики ИИ, особенно у пациентов с высоким риском развития данной патологии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Инсульт. Руководство для врачей. Под ред. С.В. Котова, Л.В. Стаховской / М.: Издательство МИА, 2013.
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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60834-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60834-3)
3. Christiansen C., Gerdts T., Olesen J. et al. Atrial fibrillation and risk of stroke: a nationwide cohort study // *Europace*. — 2016; 18: 1689–97. <https://doi.org/10.1093/europace/euv401>
4. Авдоница 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. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова*. — 2012; 112 (2): 51–4.

5. Шишкова В.Н., Ременник А.Ю., Валяева В.Н. и др. Изучение ассоциаций полиморфных вариантов генов липидного и углеводного обменов, сосудисто-воспаления и нейротрансмиссивных систем с развитием первого ишемического инсульта // Кардиоваск. тер. и профилактик. – 2017; 16 (5): 27–33. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-5-27-33>
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. неврол. и психиат. – 2018; 2: 4–11.
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
8. Фоякин А.В., Гераскина Л.А.. Профилактика ишемического инсульта. Рекомендации по антитромботической терапии. Под ред. З.А. Суслиной / М.: Има-Пресс, 2014.
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; 120 p. <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.
13. 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.
14. Intercollegiate Stroke Working Party. National clinical guideline for stroke, 4th ed. / London: Royal College of Physicians, 2012.
15. 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.
16. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» Российского медицинского общества по артериальной гипертонии, 2013.
17. Корзун А.И., Кириллова М.В. Сравнительная характеристика ингибиторов АПФ / СПб: ВМедА, 2003; 24 с.
18. Чуканова Е.И. Современные аспекты эпидемиологии и лечения хронической ишемии мозга на фоне артериальной гипертензии (результаты программы КАЛИПСО) // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2011; 3 (1): 38–42.
19. Путилина М.В., Баранова О.А. Результаты многоцентровой клинко-эпидемиологической наблюдательной программы «ГЛОБУС» // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. – 2014; 5: 33–8.
20. Евдокимова А.Г. и др. Клиническая эффективность комбинированной антигипертензивной терапии в фиксированных дозах: фокус на Гипотэф // Терапия. – 2016; 6 (10): 68–78.
21. Скотников А.С., Хамурзова М.А. Органопротективные свойства гипотензивной терапии как профилактика развития «сосудистой» коморбидности // Лечащий врач. – 2017; 7: 16–24.
22. Скотников А.С., Юдина Д.Ю., Стахнев Е.Ю. Гипотензивная терапия коморбидного больного: на что ориентироваться в выборе лекарственного средства // Лечащий врач. – 2018; 2: 24–30.
23. Скотников А.С., Хамурзова М.А. Новые комбинации для комплексного лечения артериальной гипертензии в помощь врачу общей практики // Поликлиника. Кардиолог сегодня. Спецвыпуск. – 2017/2018; 1: 47–55.
24. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016 // Рос. кардиол. журн. – 2017; 5 (145): 7–77.
25. International Diabetes Federation, Diabetes Atlas, 5th ed. International Diabetes Federation, 2011.
26. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет / М: Медицинское Информационное Агентство, 2005; 677 с.
27. 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.
28. Шишкова В.Н. Взаимосвязь развития метаболических и когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом, предиабетом и метаболическим синдромом // Consilium Medicum (Неврология/ревматология). – 2010; 1: 36–43.
29. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in atrial fibrillation: a systematic review // Neurology. – 2007; 69 (6): 546–54.
30. 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.
31. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, 2017.
32. Cannon Ch., Bhatt D., Oldgren J. et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation // N. Engl. J. Med. – 2017; 377: 1513–24.
33. Steffel J. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation // Eur. Heart J. – 2018; 39 (16): 1330–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136
34. Скотников А.С. и др. Сравнение влияния на агрегацию тромбоцитов оригинального препарата (Плавикс) и его дженерика (Клапиптакс): Результаты наблюдательного исследования // Рос. кардиол. журн. – 2018; 4 (156): 75–81. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-75-81>

THE FOUNDATION FOR STROKE PREVENTION IN CURRENT CLINICAL PRACTICE

V. Shishkova¹, Candidate of Medical Sciences; Professor **T. Adasheva²**, MD; **L. Kapustina³**

¹Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation, Moscow

²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

³City Polyclinic Sixty-Nine, Moscow Healthcare Department

Ischemic stroke (IS) is a complex multifactorial disease with a now widely discussed polyfactor hereditary component and biochemical, metabolic, inflammatory, coagulation, and hemodynamic factors. Its development is also influenced by environmental conditions. The assessment of the contribution of various risk factors to the prognosis of a first and recurrent IS can serve as the basis for developing personalized programs for primary and secondary IS prevention, especially in high-risk group patients. The issues of primary and secondary stroke prevention are common for neurologists, cardiologists, endocrinologists, therapists, and, of course, general practitioners.

Key words: neurology; ischemic stroke; genetics of ischemic stroke; stroke predictors; prognostic model.

For citation: Shishkova V., Adasheva T., Kapustina L. The foundation for stroke prevention in current clinical practice // *Vrach.* – 2018; 29 (7): 3–12. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-07-01>