



*Школа
церебропротекции*

А. В. Фонякин, Л. А. Гераскина

ПРОФИЛАКТИКА ПОВТОРНОГО ИНСУЛЬТА ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ



**Под редакцией академика РАМН,
профессора З. А. Суслиной**

Москва 2007



Надежная защита
от инсульта
и КОГНИТИВНЫХ
нарушений

1x1

600 мг

ТЕВЕТЕН®
эпросартан



1x1

600/12,5 мг

ТЕВЕТЕН® ПЛЮС
эпросартан гидрохлоротиазид



Вместе сильнее

- Двойной механизм действия: блокада РААС и СНС
- Эффективный 24-часовой контроль АД
- Безопасное сочетание с другими лекарственными препаратами



**SOLVAY
PHARMA**

119334, Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5
Тел.: (495) 411-6911, факс: (495) 411-6910
E-mail: info@solvay-pharma.ru
www.solvay-pharma.ru

А. В. Фонякин, Л. А. Гераскина

**ПРОФИЛАКТИКА
ПОВТОРНОГО ИНСУЛЬТА
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Под редакцией академика РАМН,
профессора З. А. Суслиной

Москва 2007

УДК 616.1 (083.1)

ББК 54.10я81

Ф 77

АВТОРЫ:

ФОНЯКИН Андрей Викторович — руководитель лаборатории кардионеврологии отделения нарушений мозгового кровообращения, ведущий научный сотрудник, доктор медицинских наук.

ГЕРАСКИНА Людмила Александровна — старший научный сотрудник лаборатории кардионеврологии отделения нарушений мозгового кровообращения, кандидат медицинских наук.

СУСЛИНА Зинаида Александровна — директор Научного центра неврологии РАМН, руководитель отделения нарушений мозгового кровообращения, академик РАМН, профессор, доктор медицинских наук.

А. В. Фонякин, Л. А. Гераскина, З. А. Суслина

Профилактика повторного инсульта. Практические рекомендации.
— Москва, 2007. — 48 с.: ил., табл. — ISBN 978-5-903274-16-1

Книга издана при спонсорской поддержке фармацевтической компании «Солвей Фарма»



SOLVAY
PHARMA

© Фонякин А. В., Гераскина Л. А., Суслина З. А., 2007
ISBN 978-5-903274-16-1

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	4
Глава I. Рекомендации по модификации поведенческих факторов риска и лечению сахарного диабета.....	7
Глава II. Рекомендации по антигипертензивной терапии	12
Глава III. Рекомендации по гиполипидемической терапии.....	18
Глава IV. Рекомендации по антитромботической терапии.....	21
Глава V. Рекомендации по интервенционным подходам у пациентов с инсультом, вызванным атеросклеротическим поражением крупных артерий	40
Заключение.....	41
Список используемой литературы.....	48

Предисловие

Уважаемый коллега! К Вам на прием пришел пациент, перенесший инсульт, или Вы посетили такого пациента на дому. Острый период инсульта, проведенный в стационаре, уже закончился. Больной к этому времени мог пройти курс реабилитационных мероприятий в специализированном отделении или в санатории. Возможно, срок, прошедший после инсульта, исчисляется месяцами или даже годами. Но, как правило, человек, переживший столь грозный недуг, всерьез обеспокоен своим здоровьем. Он просит у Вас рекомендаций по дальнейшему образу жизни, лечению, чтобы избежать повторной мозговой катастрофы. Он готов выполнять врачебные назначения и следовать всем Вашим советам. Иногда можно встретиться с настойчивыми требованиями периодических внутривенных вливаний препаратов, «улучшающих мозговую кровоток», или ежегодного профилактического стационарного лечения, и врачу порой трудно не согласиться с предъявляемыми доводами. Но насколько реально необходимо курсовое лечение «церебропротективными» средствами? Как не растеряться среди множества лекарственных препаратов и пищевых добавок, активно рекламируемых в качестве «единственно надежных» средств, позволяющих избавиться от последствий инсульта и предупредить повторный мозговой удар? И, наконец, какой стратегической линии должен придерживаться врач при лечении пациента в постинсультном периоде и чем руководствоваться в своих назначениях?

В настоящее время ответы на многие из этих вопросов уже получены. Многочисленные завершившиеся мировые исследования по профи-

лактике повторного инсульта помогли создать доказательную основу для клинических рекомендаций. Здесь уместно провести аналогию с тактикой ведения больных с постинфарктным кардиосклерозом. Для врачей уже стало стандартом лечения модификация образа жизни таких пациентов, включающая отказ от курения, нормализацию массы тела и соблюдение гипохолестериновой диеты. Мы также не задумываемся о целесообразности бессрочного назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), бета-адреноблокаторов, антитромбоцитарных средств, статинов, омакора и нормализации повышенного артериального давления (АД). Известно, что подобная тактика улучшает прогноз заболевания и увеличивает продолжительность жизни. В этом, безусловно, необходимом наборе средств уже просто не остается места курсовому метаболическому лечению. Конечно, коронарная патология — монофакторное заболевание, обусловленное атеросклерозом венечных артерий, поэтому все лечебные и профилактические мероприятия могут быть унифицированы. Иное дело инсульт — гетерогенное заболевание, профилактика которого, на первый взгляд, требует особых неврологических подходов. Вместе с тем, на сегодняшний день общепризнана концепция, рассматривающая ишемический инсульт не как ишемическую болезнь головного мозга, а как синдром поражения головного мозга, являющийся, по существу, исходом различных заболеваний сосудов, сердца или крови. Поэтому вполне логичным выглядит доминирование терапевтических принципов профилактики повторного ишемического инсульта. Базовые позиции включают, прежде всего, антигипертензивную, антитромботическую и гипохолестериновую терапию, что обнаруживает тесную параллель с вторичной профилактикой коронарной патологии.

Почему в этом руководстве мы акцентируем Ваше внимание на ишемическом инсульте? Потому что на его долю приходится до 80% всех острых нарушений мозгового кровообращения и больные, перенесшие ишемический инсульт, составляют категорию пациентов с повышенным риском повторного инсульта, который является главной причиной высокой смертности и инвалидизации. Эпидемиологические исследования помогли идентифицировать факторы риска и причины

повторного инсульта, а результаты клинических испытаний послужили базой для создания рекомендаций, направленных на снижение этого риска. Существующие подходы к профилактике инсульта в полной мере применимы также и к больным, перенесшим транзиторную ишемическую атаку.

В настоящем издании мы не касались вопросов ведения больных в остром периоде инсульта и мероприятий, направленных на уменьшение госпитальной летальности, улучшение неврологического исхода и оптимизацию постинсультной реабилитации. Спектр препаратов, использующихся с этими целями, достаточно широк, однако далеко не все они являются средствами, способными предупредить повторный инсульт. Все, что сказано ниже, будет касаться исключительно вопросов вторичной профилактики, хотя многое из этих рекомендаций, несомненно, способно улучшить качество жизни больных, уменьшить риск коронарных осложнений и увеличить продолжительность жизни.

Рекомендации по профилактике повторного ишемического инсульта можно условно поделить на следующие составляющие:

- рекомендации по модификации поведенческих факторов риска и лечению сахарного диабета;
- рекомендации по антигипертензивной терапии;
- рекомендации по гиполипидемической терапии;
- рекомендации по антитромботической терапии;
- рекомендации по интервенционным подходам у пациентов с инсультом, вызванным атеросклеротическим поражением крупных артерий.

Глава I. Рекомендации по модификации поведенческих факторов риска и лечению сахарного диабета

Курение

В настоящее время имеются убедительные доказательства, что табакокурение является важным самостоятельным фактором риска ишемического инсульта, вне зависимости от возраста, пола и этнической принадлежности. Курение способствует повышению АД, ускоряет развитие и прогрессирование атеросклероза, вызывает нарушения в системе гемостаза. Частота развития ишемического инсульта в группе курильщиков в два раза выше таковой у некурящих лиц. Отказ от курения ассоциируется с уменьшением частоты госпитализаций, связанных с инсультом. Из наблюдательных исследований известно, что дополнительный сердечно-сосудистый риск после отказа от курения снижается и полностью исчезает в течение 5 лет. Накапливаются доказательства того, что и пассивное курение увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний, включая инсульт. Никотиновая зависимость — это хроническое состояние, для лечения которого в настоящее время существуют эффективные методы лечения. Среди них наиболее действенной является комбинация никотино-возмещающей терапии и программ социальной адаптации.



Алкоголь

Влияние алкоголя на риск возникновения инсульта дискутабельно. Существуют бесспорные доказательства, что хронический алкоголизм является фактором риска геморрагического инсульта. Однако в отношении ишемического инсульта существуют противоречивые мнения, и в большинстве исследований обнаружена J-образная зависимость от употребляемой дозы алкоголя. В недавнем мета-анализе данных 35 трайлов, посвященном изучению взаимосвязи риска инсульта и степени алкоголизации, употребление алкоголя было разделено на следующие категории: 0, менее 1, 1–2, 2–5 и более 5 условных порций в день. 1 порция составляет 12 г (15 мл) спирта, что соответствует 1 бутылке пива или 1 стакану вина. По сравнению с непьющими лицами у людей, употребляющих более 5 условных порций в день, риск инсульта повышается на 69%. Употребление менее 1 или 1–2 порций в день не увеличивает риск инсульта. Механизм «протективного» действия небольших доз алкоголя может быть связан с увеличением липидов высокой плотности, уменьшением агрегации тромбоцитов и плазменной концентрации фибриногена. Большие дозы алкоголя, напротив, вызывают гиперкоагуляцию, фибрилляцию предсердий и алкоголь-индуцированную гипертензию. Поэтому с целью уменьшения риска повторного инсульта рекомендуется уменьшить или исключить употребление алкоголя у пациентов, употребляющих алкоголь в больших количествах.



Ожирение

Ожирение определяется при индексе массы тела $>30 \text{ кг/м}^2$ и является доказанным фактором риска цереброваскулярных заболеваний, а также факторов риска инсульта: артериальной гипертензии, сахарного диабета, дислипидемии. Более высокий риск инсульта ассоциирует-

Фактор риска	Рекомендация
Курение	Всем пациентам с ишемическим инсультом необходимо настоятельно рекомендовать прекратить курение и избегать пассивного курения
Алкоголь	Пациенты с инсультом, которые злоупотребляли алкоголем, должны прекратить или уменьшить его потребление. Возможно небольшое или умеренное употребление (< 2 условных порций алкоголя в день для мужчин и 1 условная порция для небеременных женщин)
Ожирение	Нормализация массы тела рекомендуется всем пациентам с инсультом. Целевой уровень индекса массы тела составляет от 18,5 до 24,9 кг/м ² . Врач должен поощрять контроль веса путем сбалансированного по калорийности питания и увеличения физической активности
Низкая физическая активность	Повышение по мере возможности двигательной активности, хотя бы до 30 минут средней по интенсивности физической нагрузки, снижает негативное воздействие факторов риска и коморбидных состояний, увеличивающих вероятность повторного инсульта. При инвалидизации вследствие ранее перенесенного инсульта рекомендуется терапевтический режим физических упражнений под наблюдением врача

ся с абдоминальным типом ожирения, которое диагностируют, если окружность талии превышает 102 см у мужчин и 88 см у женщин. Снижение веса способствует нормализации АД, углеводного и липидного обмена. Диета, обогащенная фруктами и овощами (подобная Средиземноморской диете), может помочь лучше контролировать вес и снижает риск инсульта, инфаркта миокарда и смерти.



Физическая активность

Достаточная физическая активность оказывает позитивное воздействие на различные факторы риска у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая инсульт. Отмечено снижение риска инсульта в среднем на 20% при физической активности средней интенсивности и на 27% — при высокой интенсивности физических нагрузок. Снижение риска инсульта связывают, в частности, со снижением АД, массы тела, улучшением толерантности к глюкозе. Интенсивность нагрузок определяется индивидуально. Поскольку инсульт часто приводит к инвалидизации, а неврологический дефицит ограничивает физическую активность, врач должен определить безопасный режим физических упражнений, позволяющий восстановить прединсультный уровень активности. Изменение образа жизни, повышение физической активности сокращает медикаментозные и фармакологические вмешательства.



Сахарный диабет

В популяционных исследованиях установлено, что сахарный диабет наряду с возрастом является достоверным независимым предиктором повторного инсульта. В то же время конкретные сведения о влиянии гликемического контроля во вторичной профилактике инсульта у больных с инсулинорезистентностью ограничены. Показано, что нормализация глюкозы крови способствует снижению микроваскулярных осложнений (нефропатия, ретинопатия, диабетическая полинейропатия), но в отношении повторных инсультов такая терапия обнаружила



лишь позитивные тенденции. Невзирая на это, польза от гипогликемической терапии у рассматриваемой категории больных должна приниматься a priori, и ее сложно оспаривать. Такое лечение, если и не уменьшит риск повторных мозговых событий, то, наиболее вероятно, окажется полезным в отношении других конечных точек (коронарных событий и нефропатии) и микроваскулярных осложнений. Критерием эффективности лечения сахарного диабета у больных с ишемическим инсультом и ТИА следует считать целевой уровень гликозилированного (A1c) гемоглобина, не превышающий 7%.

Фактор риска	Рекомендация
Сахарный диабет	<p>Для снижения уровня микрососудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом и ишемическим инсультом гликемия должна поддерживаться на уровне, близком к нормальному — менее 100 мг/дл (5,6 ммоль/л).</p> <p>Целевой уровень гемоглобина A1c — менее 7%.</p> <p>Должен проводиться более строгий контроль уровня АД и липидов. Для контроля АД применимы все основные классы антигипертензивных средств. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину II наиболее эффективны в плане замедления прогрессирования нефропатии и рекомендуются в качестве препаратов первого выбора у пациентов с сахарным диабетом</p>

Всем пациентам, перенесшим инсульт, необходимо настоятельно рекомендовать прекратить курение, избегать пассивного курения, нормализовать массу тела, по возможности, увеличить физическую активность и при наличии гипергликемии нормализовать уровень сахара крови

Глава II. Рекомендации по антигипертензивной терапии

Антигипертензивная терапия является основой всех рекомендаций для пациентов с перенесенным инсультом. По данным метаанализа опубликованных рандомизированных клинических испытаний с участием пациентов с ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой, терапия антигипертензивными препаратами ассоциировалась с достоверным снижением частоты всех повторных инсультов, инфарктов миокарда и всех сосудистых событий. Такие же результаты наблюдались в исследованиях, включавших пациентов вне зависимости от наличия у них гипертензии.

Однако данные об относительных преимуществах специфических антигипертензивных режимов терапии для вторичной профилактики инсультов не столь однозначны. Впервые возможность аргументированно говорить об оптимальном препарате появилась после обнародования результатов испытания PATS, которые свидетельствовали, что терапия индапамидом, приводящая к снижению систолического АД всего на 5 мм рт. ст., уменьшает риск повторного инсульта на 29% в сравнении с плацебо. Проведенное в дальнейшем исследование PROGRESS продемонстрировало, что указанный эффект наблюдался только у пациентов, получавших комбинацию ингибитора АПФ и индапамида, и отсутствовал на фоне монотерапии ингибитором АПФ. При этом лечение, базирующееся на монотерапии периндоприлом, приводило к снижению систолического АД, сопоставимому с таковым в исследовании PATS — на 5 мм рт. ст. Это позволило утверждать, что тиазидные и тиазидоподобные диуретики способны внести особый вклад в профилактику повторного инсульта. В масштабном сравнительном

проспективном клиническом исследовании MOSES было показано, что терапия больных с цереброваскулярными расстройствами, основанная на применении блокатора ангиотензиновых рецепторов **эпросартана**, имела преимущества в отношении числа повторных мозговых событий по сравнению с блокато-ром кальциевых каналов нитрендипином. При этом терапия **эпросартаном**

оказалась эффективнее за счет снижения риска ишемических осложнений — инфаркта мозга и транзиторных ишемических атак.

Существующее понятие безопасности антигипертензивной терапии особенно актуально у пациентов, перенесших ишемический инсульт. Причиной церебральной гипоперфузии и, следовательно, повышенного риска повторных сосудистых мозговых осложнений, может явиться избыточное снижение АД. Особенно это относится к пациентам с АГ 3 степени, имеющим стабильно высокое АД, превышающее 180/100 мм рт. ст. Антигипертензивная терапия у данной категории больных должна быть тщательно продуманной. В течение первого месяца от начала лечения не следует снижать АД более 15% от исходного уровня. При устойчивой компенсации неврологических расстройств возможно дальнейшее снижение АД, однако в среднем уровень систолического АД не должен быть ниже 150 мм рт. ст.

При планировании целевого уровня АД необходимо оценивать состояние проходимости сонных и позвоночных артерий. Так, в одном ретроспективном сравнительном метаанализе было установлено, что у больных с клинически симптомным односторонним окклюзиру-



ющим каротидным поражением риск инсульта повышался при снижении систолического АД ниже 130 мм рт. ст. У больных с гемодинамически значимым двусторонним стенозом сонных артерий (превышающим 70% просвета сосуда) риск развития инсульта был наименьшим при значениях систолического АД в диапазоне 150–169 мм рт. ст. и прогрессивно многократно увеличивался при более низких значениях.

Фактор риска	Рекомендации
<p>Артериальная гипертензия</p>	<p>Пациентам, перенесшим ишемический инсульт, рекомендуется назначение антигипертензивных препаратов по окончании острейшего периода заболевания с целью предупреждения повторного инсульта или других сосудистых событий. Поскольку положительный эффект распространяется на пациентов как имеющих АГ в анамнезе, так и без нее, эти рекомендации относятся ко всем случаям ишемического инсульта.</p> <p>Имеющиеся данные позволяют рекомендовать приём диуретиков, как в монотерапии, так и в сочетании с ингибиторами АПФ, а также блокаторов рецепторов к ангиотензину II (эпросартан). Оптимальный уровень АД и степень его снижения должны быть индивидуальны, с учетом степени АГ и состояния экстракраниальных артерий. Выбор специфических препаратов должен быть индивидуализирован с учетом сопутствующей патологии пациента (нарушение функций почек, заболевания сердца, сахарный диабет)</p>

И, наконец, необходимо отметить, что, **по данным исследования MOSES, минимальный риск повторных цереброваскулярных осложнений в группе эпросартана зарегистрирован при систолическом АД в диапазоне 120–140 мм рт. ст, а при более низких значениях отмечено двукратное увеличение риска. Приведенные данные позволяют**

определить порог допустимой редукции систолического АД — не ниже 120 мм рт. ст. Особо отметим, что в исследование не включались пациенты с АГ 3-й степени и каротидными стенозами > 70%, для которых безопасный минимальный рубеж систолического АД, несомненно, выше.

При проведении антигипертензивной терапии у лиц с высоким нормальным АД и АГ 1-й степени также необходим тщательный контроль показателей центральной гемодинамики.

На основании выше представленных данных, мы считаем, что для пациентов, имеющих в анамнезе ишемические церебральные события, существуют три основных целевых уровня систолического АД как наиболее прогностически значимого в отношении риска повторных сосудистых мозговых осложнений.

Целевой уровень АД	Клиническая ситуация
150–160 мм рт. ст.	АГ 3-й степени и/или двусторонний каротидный стеноз \geq 70%
135–140 мм рт. ст.	АГ 2-й степени и/или односторонний каротидный стеноз \geq 70%
120–135 мм рт. ст.	АГ 1-й степени, высокое нормальное АД и отсутствие выраженного поражения магистральных артерий головы

Антигипертензивную терапию необходимо начинать с препаратов, доказавших свой церебропротективный эффект, который определяется не только уменьшением вероятности повторного инсульта, но снижением риска когнитивных расстройств (рис. 1). К таковым относится **эпросартан**, а также тиазидоподобные диуретики: индапамид в монотерапии или в сочетании с периндоприлом. После начала лечения необходима оценка гипотензивной активности препарата в отношении достижения целевого уровня АД и исключения гипотонических эпизодов. Если достигнут целевой уровень АД (что возможно при высоком нормальном АД или АГ 1-й и 2-й степени), то следует ограничиться монотерапией. В случае сохранения АД выше целевых

значений (чаще при АГ 2-й и 3-й степени) требуется комбинированная антигипертензивная терапия. К лечению **эпросартаном** рационально присоединить диуретики. Если же лечение начато с диуретика, то целесообразно добавление эпросартана или ингибитора АПФ. При необходимости включения 3-го препарата нужно ориентироваться на клиническую ситуацию. Так, у пациентов, страдающих ИБС, нарушениями ритма сердца, увеличением частоты сердечных сокращений, различными проявлениями хронической сердечной недостаточности, показано назначение бета-адреноблокаторов. Если у пациента исходно имеется редкий пульс, нарушения проводимости сердца или бронхообструктивный синдром, целесообразно присоединение пролонгированных антагонистов кальция дигидропиридинового ряда. При наличии метаболического синдрома оправдано назначение препаратов центрального действия, к которым относится моксонидин. Альфа-адреноблокаторы предпочтительны при аденоме предстательной железы.

Всем пациентам, перенесшим ишемический инсульт, (за исключением страдающих артериальной гипотонией) необходимо осуществлять лечение антигипертензивными средствами. В схему антигипертензивной терапии следует включать препараты, доказавшие свои церебропротективные свойства. Планирование целевого уровня АД проводится с учетом степени АГ и состояния проходимости сонных и позвоночных артерий

I ЭТАП — определение целевого уровня АД		
II ЭТАП — монотерапия (нормальное АД и АГ 1–2 степени)	Назначаемые препараты	
	Диуретики (гидрохлортиазид, индапамид)	Блокаторы ангиотензиновых рецепторов 1-го типа (эпросартан, теветен®)
III ЭТАП — комбинированная терапия (АГ 2–3 ст. и при недостаточном эффекте от монотерапии)	Диуретик в сочетании с блокаторами ангиотензиновых рецепторов 1-го типа или ингибиторами АПФ	
IV ЭТАП — усиление комбинированной терапии	<ul style="list-style-type: none"> • Бета-адреноблокаторы (ИБС, хроническая сердечная недостаточность, аритмии) • Пролонгированные антагонисты кальция дигидропиридинового ряда (бронхообструктивные заболевания, брадикардии) • Препараты центрального действия (метаболический синдром) • Альфа-адреноблокаторы (аденома предстательной железы) 	

Рисунок 1. Алгоритм проведения антигипертензивной терапии у больных, перенесших ишемический инсульт.

Глава III. Рекомендации по гиполипидемической терапии

В отличие от заболеваний сердца гиперхолестеринемия и гиперлипидемия не являются четко установленным фактором риска инсульта, что отражает принципиальные различия между патогенезом коронарной и цереброваскулярной патологии. ИБС представляет собой монофакторное заболевание, обусловленное коронарным атеросклерозом, тогда как ишемический инсульт гетерогенен. Поэтому, снижение риска повторного инсульта при лечении гиполипидемическими препаратами теоретически можно ожидать, в первую очередь, при инсульте, ассоциированном с каротидным атеросклерозом. В недавних руководствах при ишемическом инсульте назначение статинов рекомендовалось отобранному пациентам с повышенным уровнем холестерина, сопутствующей ишемической болезнью сердца и другими клиническими проявлениями атеросклероза с целью уменьшить риск не только повторных цереброваскулярных событий, но и всех сосудистых осложнений.

В 2006 году завершилось первое плацебо-контролируемое исследование (SPARCL), основной целью которого явилось изучение риска повторного инсульта на фоне лечения статинами и агрессивного снижения уровня холестерина. В течение 4,9 лет под наблюдением находились 4730 пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку и не страдавших ИБС. Помимо антитромботической, антигипертензивной терапии больные получали аторвастатин (в дозе 80 мг в сутки) либо плацебо. При включении в исследование уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) участников варьировал от 73 до 129 мг/дл. К концу периода наблюдения уровень

холестерина ЛПНП снизился на 38% в группе статина и на 7% — в группе плацебо. В результате, в группе активного лечения статистически значимо (на 16%) снизилась частота первичной конечной точки — повторного инсульта. Кроме того, в группе аторвастатина была достоверно ниже частота ишемического, фатального и нефатального инсульта. На фоне приема аторвастатина также на 26% снизилась частота вторичных конечных точек (транзиторные ишемические атаки, основные коронарные события), а основных коронарных событий — на 35%. Вместе с тем в группе статина отмечено увеличение риска геморрагических инсультов (в 1,66 раза по сравнению с плацебо). Это увеличение риска наблюдалось преимущественно у больных старшего возраста, ранее перенесших геморрагический инсульт, страдавших артериальной гипертензией. Важно подчеркнуть, что риск геморрагических осложнений не зависел ни от исходного уровня общего ХС и ХС ЛПНП, ни от достигнутого в процессе лечения. Единичные случаи рабдомиолиза регистрировались со сходной частотой в группе лечения и плацебо. Повышение печеночных аминотрансфераз наблюдалось у 2,2% больных.

Данные, полученные в исследовании SPARCL, позволяют рассматривать ишемический инсульт как самостоятельное показание к назначению статинов с целью профилактики повторного инсульта. Исходя из этого, терапию статинами необходимо рекомендовать подавляющему большинству больных, перенесших ишемический инсульт. Следует учесть еще и то, что у многих пациентов данной категории имеется коронарная патология, сахарный диабет, визуализируются признаки атеросклероза, а 10-летний риск фатальных осложнений сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE превышает 5%, что подразумевает независимое назначение гиполипидемической терапии. Более того, повышенный уровень холестерина не должен считаться обязательным параметром для назначения гиполипидемической терапии. Можно предположить, что помимо снижения уровня холестерина польза от терапии статинами определяется множественностью их действия: улучшением эндотелиальной функции, умеренным антигипертензивным и антиагрегантным эффектами. В отличие от коронарной болезни сердца при ишемическом инсульте целевые уровни

липидов крови еще не определены, но на основании рекомендаций по вторичной профилактике ИБС и результатов исследования SPARCL целесообразно достижение следующих значений липидов крови.

Показатель	Значения: ммоль/л (мг/дл)
Общий ХС	< 4,5 (<175)
ХС ЛПНП	< 2,5 (<100)
ХС ЛПВП	Муж. > 1,0 (> 40), женщ. > 1,2 (> 46)
Триглицериды	< 1,7 (< 150)

Исключение для назначения статинов могут составить пациенты молодого возраста, перенесшие кардиоэмболический инсульт на фоне врожденной патологии сердца (пролапс митрального клапана, открытое овальное окно и т.п.) или сосудистых поражений неатеросклеротического генеза (диссекция артерий, артерио-венозная мальформация).

Подавляющему большинству пациентов, перенесших инсульт, следует рекомендовать терапию статинами, стремясь к достижению и поддержанию целевых уровней липидов крови

глава IV. Рекомендации по антитромботической терапии

С целью профилактики повторного ишемического инсульта в терапевтической практике используется широкий спектр антитромботических препаратов, составляющих две основные группы: непрямые (пероральные) антикоагулянты и тромбоцитарные антиагреганты. Выбор того или иного класса средств зависит от ряда факторов: наиболее вероятный состав эмбола/тромба, окклюзирующего приводящий сосуд, риск повторного церебрального инсульта, наличие коморбидных состояний, переносимость и наличие противопоказаний к применению того ли иного лекарства. В настоящее время в основу выбора класса антитромботического средства положено деление больных по предполагаемому патогенетическому механизму инсульта: кардиоэмболический и некардиоэмболический (включая атеротромботический, лакунарный и другие, в том числе криптогенный). Подобный подход обеспечивает учет ведущих факторов, определяющих тактику антитромботической терапии.

Антитромботическое лечение пациентов с кардиогенной эмболией

Кардиогенная церебральная эмболия, на долю которой приходится 20–30% среди всех ишемических инсультов, является следствием разнообразных заболеваний сердца. Примерно в половине случаев в анамнезе больных имеется неревматическая мерцательная аритмия, в четверти случаев — патология сердечных клапанов, в трети —

указания на пристеночный тромбоз левого желудочка. Желудочковые тромбы характерны как для пациентов с острым инфарктом миокарда, так и с хронической желудочковой дисфункцией в результате коронарного поражения, артериальной гипертензии и дилатационной кардиомиопатии.

В целом, пациенты с заболеванием сердца и инфарктом головного мозга имеют повышенный риск рецидива церебрального события и в большинстве случаев должны получать антикоагулянтную терапию для предупреждения повторного нарушения мозгового кровообращения.

Мерцательная аритмия

Как постоянная, так и пароксизмальная форма мерцательной аритмии являются доказанными предикторами первого и повторного инсультов. Частота данной аритмии увеличивается с возрастом и является ведущей формой нарушений сердечного ритма у лиц пожилого возраста. Результаты клинических испытаний показывают, что помимо возраста, среди пациентов с мерцательной аритмией группу высокого риска развития артериальной тромбоэмболии определяют наличие сердечной недостаточности, АГ, сахарного диабета и системной тромбоэмболии в анамнезе.

В многочисленных клинических исследованиях продемонстрирован высокий терапевтический эффект варфарина (по сравнению с плацебо) в отношении профилактики тромбоэмболических осложнений среди пациентов с неревматической мерцательной аритмией: достигнуто снижение относительного риска на 68% и абсолютное снижение ежегодной частоты инсульта с 4,5% в группе контроля до 1,4% у пациентов, получавших варфарин. Применение варфарина считается относительно безопасным: ежегодная частота больших кровотечений составила 1,3% в сравнении с 1% при приеме плацебо или аспирина. Уровень антикоагулянтной защиты принято оценивать по международному нормализованному отношению (МНО). С целью эффективной профилактики инсульта у пациентов с мерцательной аритмией оптимальная гипокоагуляция достигается при показателе МНО от 2,0

до 3,0. Результаты ряда исследований свидетельствуют о существенном снижении эффективности пероральных антикоагулянтов при показателе МНО ниже 2,0. К сожалению, достаточно значительная доля пациентов имеет субтерапевтические уровни МНО, что указывает на неадекватность проводимой профилактической терапии.

Доказательства эффективности аспирина при мерцательной аритмии менее убедительны по сравнению с варфарином. Анализ результатов трех испытаний показал снижение относительного риска на 21% по сравнению с плацебо.

В силу вышеуказанных причин, за исключением случаев абсолютных противопоказаний, пациенты с недавно перенесенным инсультом должны получать длительную антикоагулянтную терапию, которая является более необходимой, чем антиагрегантная. Каких-либо доказательств в пользу большей эффективности сочетанной терапии антикоагулянтными и антиагрегантными препаратами по сравнению с назначением только антикоагулянтной терапии в отношении уменьшения риска инсульта не получено. Более того, комбинированная терапия связана с увеличением риска кровотечения.

Острый инфаркт миокарда и тромб левого желудочка

Инсульт или системная эмболия нечасто развиваются при неосложненном инфаркте миокарда, но встречаются у 12% пациентов с острым инфарктом миокарда, осложненным тромбозом левого желудочка. Частота этого осложнения выше при поражении передней стенки (по сравнению с поражением нижней стенки) и может достигать 20% среди пациентов с обширным передне-верхушечным инфарктом. Вероятность эмболии наиболее высока в течение периода активного формирования тромба — в первые 1–3 месяца, хотя риск эмболии остается существенным даже после острой фазы инфаркта миокарда у пациентов с сохраняющейся дисфункцией миокарда, сердечной недостаточностью или мерцательной аритмией. С целью профилактики повторного ишемического инсульта у пациентов с инфарктом миокарда рекомендуется одновременное использование аспирина и пероральных антикоагулянтов.

Фактор риска	Рекомендации
Мерцательная аритмия	<p>Пациентам с ишемическим инсультом и постоянной или пароксизмальной мерцательной аритмией рекомендуется антикоагулянтная терапия подобранными дозами варфарина. Целевой уровень МНО 2,5 (диапазон 2,0–3,0).</p> <p>Для пациентов, которые не могут применять пероральные антикоагулянты, рекомендуется прием аспирина в суточной дозе 100–325 мг</p>
Острый инфаркт миокарда или тромб левого желудочка	<p>Для пациентов с ишемическим инсультом, вызванным острым инфарктом миокарда, при котором пристеночный тромб левого желудочка идентифицирован методом эхокардиографии или другими визуализирующими методами, показано назначение пероральных антикоагулянтов продолжительностью от 3 месяцев до 1 года. Целевой уровень МНО от 2,0 до 3,0.</p> <p>При острой коронарной патологии одновременно с пероральной антикоагулянтной терапией должен применяться аспирин в дозе 100–162 мг/день, преимущественно в кишечнорастворимой форме</p>
Кардиомиопатия	<p>Пациентам с ишемическим инсультом и дилатационной кардиомиопатией для предотвращения повторного ишемического инсульта можно рекомендовать терапию антитромбоцитарными препаратами либо варфарином (МНО 2,0–3,0)</p>

Кардиомиопатия

При нарушении систолической функции левого желудочка и сниженном ударном объеме создаются условия для относительного стаза крови в полости левого желудочка, активации коагуляционного процесса, что повышает риск тромбоза эмболических осложнений. Причи-

ной кардиомиопатии могут быть как ишемия или инфаркт вследствие поражения коронарных артерий, так и неишемические процессы, обусловленные генетическими или приобретенными дефектами структуры клеток миокарда или его метаболизма. Среди пациентов с неишемической дилатационной кардиомиопатией инсульт развивается с той же частотой, что и при кардиомиопатии, формирующейся в результате ишемической болезни сердца.

На сегодняшний день мы не располагаем результатами завершенных клинических испытаний, доказывающих преимущество антикоагулянтной терапии перед антитромбоцитарной. Поэтому существует согласованная позиция, допускающая индивидуализацию антитромботического лечения в зависимости от клинической ситуации.

Патология сердечных клапанов

Антитромботическая терапия может уменьшить, но не исключить вероятности развития повторного инсульта и системных тромбоэмболических осложнений у пациентов с клапанным поражением сердца. Как и во всех случаях применения антитромботической терапии, риск тромбоэмболии при различных формах патологии клапанов сердца, включая протезированные клапаны, должен соотноситься с риском ятрогенных кровотечений. Поскольку частота и последствия тромбоэмболических событий превышают по моральным и материальным затратам геморрагические осложнения, при клапанном поражении, в целом, рекомендуется антикоагулянтная терапия, особенно в случаях сочетания с мерцательной аритмией.

Ревматическое поражение митрального клапана. Повторные эмболии возникают у 30–65% пациентов с ревматическим поражением митрального клапана, имеющих в анамнезе предшествующее эмболическое событие. От 60 до 65% этих повторных событий отмечаются в течение первого года, большая часть — в течение 6 месяцев после первого случая. В многочисленных обсервационных исследованиях обнаружена эффективность длительной антикоагулянтной терапии в снижении риска системной эмболии, связанной с ревматическим

поражением митрального клапана. У пациентов с предсердным тромбозом, идентифицированным посредством трансэзофагеальной эхокардиографии, показана действенность непрямых антикоагулянтов в отношении исчезновения тромба.

Пролапс митрального клапана. Пролапс митрального клапана является самой частой формой клапанной патологии среди взрослых. Как правило, это сердечное нарушение не опасно, но иногда может сопровождаться клинической симптоматикой и серьезными осложнениями. В специальной литературе есть сведения о тромбоэмболических инсультах у пациентов с пролапсом митрального клапана, у которых иного эмбологенного источника не было обнаружено. Рандомизированных исследований эффективности антитромботической терапии в этой специфической группе пациентов на сегодняшний день нет, поэтому для рекомендаций используются доказательства эффективности антиагрегантных препаратов для больных с ишемическим инсультом в целом.

Фактор риска	Рекомендации
Ревматическое поражение митрального клапана	<p>Для пациентов с ишемическим инсультом и ревматическим поражением митрального клапана, вне зависимости от наличия мерцательной аритмии, рекомендуется длительная терапия варфарином. Целевой уровень МНО 2,5 (диапазон 2–3).</p> <p>Антитромбоцитарные препараты не должны рутинно добавляться к варфарину во избежание дополнительного риска кровотечений.</p> <p>Пациентам с ишемическим инсультом и ревматическим поражением митрального клапана вне зависимости от наличия мерцательной аритмии в случае повторных эмболических событий, развившихся на фоне оптимальной антикоагулянтной терапии и достигнутом рекомендованном уровне МНО, целесообразно дополнительное назначение аспирина в дозе 75–100 мг/день</p>

Фактор риска	Рекомендации
Пролапс митрального клапана	У пациентов с пролапсом митрального клапана, являющимся единственной причиной ишемического инсульта, целесообразна длительная антиромбоцитарная терапия

Кальцификация митрального кольца. Кальцификация митрального кольца представляет собой дегенеративное поражение фиброзного кольца, преобладает у женщин и иногда ассоциируется со значительной митральной регургитацией. Пациенты с кальцификацией митрального кольца предрасположены к возникновению эндокардита, нарушений сердечного ритма и эмболических осложнений, хотя частота системной и церебральной эмболии четко не установлена. При аутопсии обнаруживались тромбы в участках грубого кальциноза ткани кольца, а также участки измененной экзогенности в выходящем тракте левого желудочка у пациентов с кальцификацией митрального кольца, перенесших ишемический инсульт. Кроме тромбоемболии возможна эмболия фиброкальцинированным материалом митрального кольца. Поскольку очень мало оснований считать, что антикоагулянтная терапия может оказывать эффективную профилактику эмболии кальцифицированными частицами, показания для антиромботической терапии определяются сопутствующими условиями. Так, если митральное поражение умеренное или эмболическое событие наиболее вероятно идентифицировано как кальцификатное, риск осложнений от медикаментозной гипокоагуляции может превысить ожидаемую пользу. Однако в случае повторных эмболических осложнений на фоне проводимой антиромбоцитарной терапии целесообразно начинать лечение антикоагулянтами. Аналогичное решение принимается при наличии мерцательной аритмии.

В случае повторных эмболических эпизодов идентифицированными кальцификатными эмболами (верифицированными с помощью компьютерно-томографического исследования головы) у больных, принимающих варфарин, рассматривается вопрос о хирургической замене клапана.

Патология аортального клапана. Реальность системной эмболии при изолированной аортальной патологии доказана прижизненным и посмертным обнаружением микротромбов или кальцинированных эмболов, наиболее часто в сердце и почках. Кальцинированные микроэмболы из грубо кальцинированного стенозированного аортального кольца или измененных створок, обладающие малым размером, визуализировались также в артериях сетчатки глаза. Тем не менее, при отсутствии сопутствующего поражения митрального клапана или мерцательной аритмии системная эмболия у пациентов с патологией аортального клапана — явление редкое. Рандомизированных исследований у больных с инсультом и поражением аортального клапана не проводилось, поэтому рекомендации базируются на общих данных по профилактике повторного ишемического инсульта.

Фактор риска	Рекомендации
Кальцификация митрального кольца	<p>Пациентам с ишемическим инсультом и кальцификацией митрального кольца, можно рекомендовать антиагрегантную терапию.</p> <p>Пациентам с митральной регургитацией, обусловленной кальцификацией митрального кольца, и не имеющим мерцательной аритмии, можно рекомендовать терапию либо антиагрегантами, либо варфарином</p>
Поражение аортального клапана	<p>Пациентам с ишемическим инсультом и поражением аортального клапана, без указаний на наличие мерцательной аритмии, рекомендуется проведение антитромбоцитарной терапии</p>

Искусственные клапаны сердца. На сегодняшний день в клинической практике используются разнообразные искусственные механические протезы клапанов сердца. Объединяет их одно — необходимость антитромботического лечения с целью профилактики эмболических осложнений. Наиболее убедительные доказательства эффективности антикоагулянтов у пациентов с протезированными клапанами сердца получены в рандомизированном исследовании, в котором в течение 6 месяцев пациенты получали лечение варфарином или одним из двух

аспирин-содержащих антиагрегантных режимов терапии. Тромбоэмболические осложнения чаще отмечались в группе антиагрегантной терапии, но частота кровотечений была выше в группе варфарина. Сравнительное рандомизированное исследование комбинированной терапии аспирином (1 г в день) и варфарином против монотерапии варфарином у больных с протезированными сердечными клапанами обнаружило значительно меньшее число эмболических событий в группе двойной терапии, но сопровождалось увеличением геморрагических осложнений. В другом исследовании дополнительное назначение аспирина в дозе 100 мг в день к варфарину (МНО от 3 до 4,5) повышало эффективность этой комбинации по сравнению с монотерапией варфарином. Подобная комбинация аспирина в низкой дозировке и варфарина (на уровне высокого МНО) приводила к снижению смертности от разных причин, смертности от сердечно-сосудистых причин, инсульта, и в то же время к значительному увеличению малых кровотечений. Частота серьезных кровотечений, включая кровоизлияние в мозг, также была выше в группе комбинированной терапии, однако различие не достигло уровня статистической значимости.

Фактор риска	Рекомендации
Искусственные клапаны сердца	<p>Пациентам с ишемическим инсультом, которым имплантированы современные механические искусственные клапаны сердца, рекомендуются пероральные антикоагулянты. Целевой уровень МНО 3,0 (диапазон 2,5–3,5).</p> <p>Пациентам с механическими искусственными клапанами сердца, у которых, несмотря на адекватную терапию пероральными антикоагулянтами, развивается ишемический инсульт или системная эмболия, целесообразно добавление аспирина в дозировке от 75 до 100 мг в день.</p> <p>Пациентам с ишемическим инсультом и биопротезированными (тканевыми) клапанами сердца можно рекомендовать применение антикоагулянтной терапии варфарином. Целевой уровень МНО 2,5 (диапазон 2,0–3,0)</p>

Открытое овальное окно. В последние годы все больший интерес исследователей вызывает проблема парадоксальной эмболии как причины ишемического инсульта. Особое внимание к себе привлекает открытое овальное окно (ООО) — основной путь реализации парадоксальной эмболии. По данным различных исследователей, в целом, ООО выявляется у 27–35% населения во всех возрастных группах. При этом у лиц в возрасте до 55 лет с криптогенным инсультом ООО обнаружено в 46–47% случаев.

ООО представляет собой клапанное сообщение между предсердиями, обеспечивающее в эмбриональном периоде прохождение артериальной крови в левое предсердие из правого, минуя нефункционирующие сосуды легких. Данный механизм обеспечивает снабжение эмбриона кислородом, и преждевременное внутриутробное закрытие овального окна ведет к гибели плода. У большинства людей после рождения овальное окно закрывается на 1–2 году жизни, однако у 27–35% лиц в популяции оно остается открытым. Вместе с тем наличие клапана над овальной ямкой препятствует сбросу крови слева направо, поскольку давление в левом предсердии больше, чем в правом. Однако, при определенных условиях (кашель, физические нагрузки, натуживание) давление в правом предсердии увеличивается и возникает так называемый «право-левый шунт», играющий важную роль в возникновении парадоксальной эмболии. Источником эмболов при этом чаще всего является система нижней полой вены, преимущественно, вены нижних конечностей, а также вены малого таза, что более характерно для женщин. При некоторых формах ООО («слепой мешок») тромбы могут образовываться в просвете самого отверстия.

Аспекты вторичной профилактики ишемического инсульта, ассоциированного с ООО, на современном этапе остаются не только актуальными, но и весьма спорными. Дискуссии разворачиваются вокруг консервативной терапии (применение антиагрегантов и антикоагулянтов) и хирургического вмешательства, заключающегося в чрескожном закрытии ООО при помощи специальных окклюдеров. Несмотря на то, что полное интервенционное закрытие ООО наблюдается у 80–95% пациентов, по различным литературным данным, оно может происхо-

дять не в течение первых суток, а до полугода. У некоторых больных описано существование так называемого резидуального (функционально не значимого) шунта. Кроме того, возможны осложнения оперативного закрытия ООС: эмболизация частями окклюдера, эрозия ткани в месте его установки, перикардит, тромбообразование на поверхности устройства, инфекционные осложнения, смещение окклюдера, его поломка, аритмии, боль в груди. По разным данным, их частота составляет всего 1–4% всех манипуляций.

До настоящего времени не проводилось рандомизированных исследований, оценивающих риск развития повторного цереброваскулярного события при применении антиагрегантов и антикоагулянтов и при закрытии ООС. Вместе с тем известно, что риск развития повторного инсульта у больных, применяющих антитромботическую терапию, составляет от 4% в год и выше. В то же время риск развития инсульта у пациентов, подвергшихся транскатетерной окклюзии ООС, составляет менее 4%. Операция позволяет избежать длительного приема варфарина, увеличивающего риск серьезных кровоизлияний, особенно, в молодом возрасте. Кроме того, пациенты психологически чувствуют себя лучше после закрытия ООС. Однако до сих пор не существует убедительных данных, свидетельствующих в пользу хирургического вмешательства по сравнению с длительным приемом антиагрегантов, антикоагулянтов или комбинации этих средств.

Приверженцы консервативной терапии, ссылаясь на отдельные ретроспективные исследования, утверждают, что в группе, получавшей плацебо, риск развития повторного инсульта был выше по сравнению с пациентами, получавшими варфарин или аспирин. Высказывания в пользу применения антиагрегантов и антикоагулянтов основываются также на окончательно не доказанной связи криптогенного инсульта и ООС. Помимо этого, даже если есть подозрение на парадоксальную эмболию как на причину инсульта, нет исследований, сравнивающих эффективность консервативной терапии и хирургического вмешательства. По согласованному мнению, к транскатетерному закрытию ООС следует прибегать при наличии ассоциированных гиперкоагуляционных состояний и при повторном криптогенном инсульте, состоявшемся, несмотря на применение антикоагулянтов или антиагрегантов.

Фактор риска	Рекомендации
Открытое овальное окно	<p>Пациентам с ишемическим инсультом и открытым овальным окном с целью предотвращения повторных церебральных событий показана антиромбоцитарная терапия.</p> <p>Варфарин приемлем для пациентов высокого риска, у которых имеются показания для приема пероральных антикоагулянтов (гиперкоагуляционное состояние или доказательства венозного тромбоза).</p> <p>Транскатетерное закрытие овального отверстия можно рассматривать у пациентов с повторным криптогенным инсультом, развившемся на фоне антиромботической терапии</p>

Все пациенты, перенесшие кардиоэмболический инсульт, должны получать антиромботическую терапию. У большинства из них препаратом выбора является варфарин, назначаемый длительно при мерцательной аритмии, остром инфаркте миокарда (до 6 мес.), ревматических пороках митрального клапана, кальцификации митрального кольца (с выраженной регургитацией), искусственных клапанах сердца и открытым овальным окном (при сочетании с гиперкоагуляционным состоянием и доказанным венозным тромбозом).

У больных с изолированным поражением аортального клапана, пролапсом митрального клапана, кальцификацией митрального кольца (без выраженной регургитации), кардиомиопатией, открытым овальным окном без дополнительных факторов риска предпочтительными являются антиромбоцитарные препараты. Комбинированное назначение варфарина и аспирина допускается только при остром инфаркте миокарда, а также повторных эмболических событиях на фоне адекватной терапии варфарином при ревматическом поражении митрального клапана и искусственных клапанах сердца

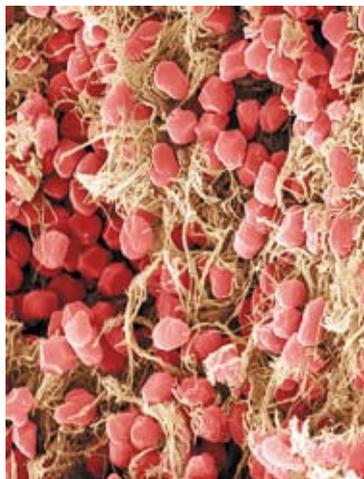
Антитромботическая терапия при некардиоэмболическом ишемическом инсульте

Антитромбоцитарные препараты

В результате многочисленных исследований установлено, что четыре антитромбоцитарных препарата — аспирин, тиклопидин, клопидогрель и дипиридамол — способны снижать риск повторного ишемического инсульта. Результаты мета-анализа данных рандомизированных исследований, сравнивавших антиагрегантную терапию с плацебо у 18–270 пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, показали, что антиагрегантная терапия приводит к снижению относительного риска развития нефатального инсульта на 28% и снижению риска фатального инсульта на 16%.

Аспирин. Доказано, что аспирин в дозах от 50 до 1300 мг в день эффективен для профилактики повторного ишемического инсульта. Два рандомизированных контролируемых исследования сравнивали дозы аспирина у пациентов с транзиторной ишемической атакой или инсультом (1200 против 300 мг в день и 283 против 30 мг в день). В обоих исследованиях аспирин в высокой и низкой дозировке оказался эффективным для профилактики ишемических эпизодов. Однако высокие дозы аспирина были связаны с более высоким риском желудочно-кишечных кровотечений.

Тиклопидин. Тиклопидин оценивался в 3 рандомизированных испытаниях пациентов с цереброваскулярной патологией. По сравнению с плацебо тиклопидин в дозе 250 мг дважды в день приводил к снижению относительного риска повторного инсульта (CATS). Сравнение эффективности тиклопидина и аспирина у пациентов с недавно перенесенным малым инсультом (TASS) показало 21% снижение относительного риска возникновения инсульта на протяжении 3-летнего на-



блюдения, а также незначительное 9% снижение риска наступления конечных событий (инсульт, инфаркт миокарда, смерть, обусловленная сосудистой патологией) при назначении тиклопидина. И, наконец, в третьем исследовании (AASPS) включавшем больных, недавно перенесших некардиоэмболический ишемический инсульт и получавших тиклопидин или аспирин, не выявлено различий по риску наступления комбинации событий (инсульт, инфаркт миокарда, смерть из-за сосудистой патологии) на протяжении 2 лет. Однако, в группе тиклопидина отмечались частые побочные эффекты: диарея (приблизительно в 12%), другие желудочно-кишечные симптомы и сыпь. Частота геморрагических осложнений оказалась сопоставимой с таковой при приеме аспирина. Нейтропения встречалась у 2% пациентов, принимавших тиклопидин, но была обратимой при отмене препарата. Кроме того, зарегистрирована тромбоцитопеническая пурпура.

Клопидогрель. Эффективность клопидогреля по сравнению с аспирином оценивалась в исследовании CAPRIE. Более 19 000 пациентов с инсультом, инфарктом миокарда или патологией периферических сосудов были рандомизированы для приема аспирина в дозе 325 мг в день или клопидогреля 75 мг в день. Суммарное конечное событие, а именно ишемический инсульт, инфаркт миокарда, смерть вследствие сосудистой патологии, наступало с частотой на 8,7% ниже у пациентов, получавших клопидогрель, по сравнению с группой аспирина ($p=0,04$). Однако прицельный анализ пациентов, ранее перенесших инсульт, показал, что риск повторного инсульта при приеме клопидогреля был сопоставим с группой аспирина. Тем не менее, прием клопидогреля отличался большей безопасностью по сравнению с аспирином и, особенно, с тиклопидином. Подобно тиклопидину, клопидогрель по сравнению с аспирином чаще вызывал диарею и сыпь, но реже — симптоматику со стороны желудочно-кишечного тракта и кровоизлияния. Нейтропения не отмечалась совсем, единичными были сообщения о возникновении тромбоцитопенической пурпуры.

Дипиридамола и аспирин. Комбинированное назначение дипиридамола и аспирина оценивалось в ряде небольших исследований, включавших пациентов, перенесших ишемический инсульт. Внимания

заслуживает испытание ESPS-2, где были рандомизированы 6602 пациента с предшествующим инсультом или транзиторной ишемической атакой. Лечебные группы были следующими: первая — аспирин по 50 мг в день плюс дипиридамолом с медленным высвобождением в дозе 400 мг в день; вторая — аспирин; третья — дипиридамолом с медленным высвобождением; четвертая — плацебо. Риск инсульта достоверно снизился на 18% при приеме аспирина, на 16% — дипиридамола, и на 37% при использовании комбинации этих двух препаратов. Показатель риска смерти не различался при любом терапевтическом подходе. Эффективность комбинированной терапии в снижении риска повторного инсульта превосходила эффективность аспирина на 23% и на 25% была выше, чем при приеме одного дипиридамола.

Комбинация клопидогреля и аспирина. В испытании MATCH пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку и имеющих дополнительные факторы риска, включали либо в группу терапии клопидогрелем в дозе 75 мг, либо в группу больных, получавших комбинированную терапию клопидогрелем 75 мг и аспирином 75 мг в день. Первичным конечным событием считалось сочетание событий: инсульт, инфаркт миокарда, смерть вследствие сосудистой патологии или повторная госпитализация, связанная с ишемическими эпизодами. Существенного преимущества комбинированной терапии перед монотерапией клопидогрелем в снижении частоты первичных конечных событий или повторных ишемических эпизодов не отмечено. В группе комбинированной терапии риск больших кровотечений был достоверно выше, в том числе кровотечений, угрожающих жизни, — на 1,3%. Хотя комбинация клопидогреля и аспирина при остром коронарном синдроме более эффективна, нежели монотерапия аспирином, результаты исследования MATCH не показывают подобного преимущества в отношении снижения рисков для пациентов, перенесших инсульт. В исследовании CHARISMA, сравнивавшем эффективность комбинации клопидогреля с аспирином против монотерапии клопидогрелем, получены сходные результаты, на основании которых в настоящее время полагают, что рутинное использование комбинации этих двух тромбоцитарных антиагрегантов не оправдано.

Выбор пероральной антитромбоцитарной терапии

При выборе антиагрегантных препаратов после перенесенного ишемического инсульта следует учитывать влияние нескольких факторов. Коморбидные заболевания, побочные эффекты, а также стоимость лечения — все это имеет значение при принятии решения о назначении аспирина, комбинации аспирина с дипиридамолом или клопидогреля. Аспирин более дешевый препарат, что может влиять на его долгосрочную привлекательность для пациентов. Однако, даже небольшое преимущество в плане снижения риска сосудистых событий по сравнению с аспирином может делать комбинацию последнего с дипиридамолом или применение клопидогреля экономически более выгодным в широкой социальной перспективе. Пациентам с непереносимостью аспирина (аллергия или побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта) следует рекомендовать клопидогрель. Сочетанное назначение аспирина и клопидогреля может быть приемлемым у пациентов, недавно перенесших острый коронарный синдром или операцию сосудистого стентирования. Таким образом, на сегодняшний день выбор антитромбоцитарной терапии после инсульта должен быть строго индивидуализирован.

Тиклопидин вследствие относительно большего количества побочных эффектов по сравнению с клопидогрелем обычно не упоминается в распространенных рекомендациях по антитромботической терапии. Однако при наличии доказательной базы его профилактической противоишемической эффективности и должном индивидуальном контроле, этот препарат, по-видимому, может использоваться в клинической практике, чему способствует появление его генерических копий, обуславливающих снижение стоимости лечения.

Пероральные антикоагулянты

Ни в одном исследовании, посвященном профилактике повторных нарушений мозгового кровообращения у пациентов с некардиоэмболическим инсультом, включая инсульт, вызванный экстракраниальным и интракраниальным стенозом крупных артерий, лакунарный и крип-

тогенный инсульт, не продемонстрировано преимуществ варфарина перед аспирином. Более того, ряд исследований прервано из соображений безопасности в связи с увеличением геморрагических событий на фоне использования антикоагулянтной терапии.

Для пациентов с некардиоэмболическим инсультом с целью снижения риска повторного инсульта более показаны антитромбоцитарные препараты, чем пероральные антикоагулянты. Аспирин (50–325 мг в день), комбинированная терапия аспирином и дипиридамолом медленного высвобождения и клопидогрель приемлемы в качестве начальной терапии.

По сравнению с монотерапией аспирином и комбинация аспирина с дипиридамолом медленного высвобождения и клопидогрель одинаково безопасны. Комбинация аспирина и дипиридамола медленного высвобождения по сравнению с монотерапией аспирином является более предпочтительной.

Клопидогрель можно рассматривать в качестве замены аспирина в случае сопутствующей коронарной патологии или ишемии нижних конечностей. Клопидогрель рекомендуется пациентам с непереносимостью аспирина.

Присоединение аспирина к терапии клопидогрелем увеличивает риск кровотечений и в рутинной практике не рекомендуется для пациентов с ишемическим инсультом.

В настоящее время не существует данных о целесообразности и эффективности повышения дозы аспирина, либо замены его другим тромбоцитарным антиагрегантом или их комбинацией у пациентов, перенесших повторные ишемические цереброваскулярные события на фоне лечения аспирином

Диссекция артерий

Единственной причиной некардиоэмболического инсульта, при которой оправдано назначение антикоагулянтов, является диссекция сонных и позвоночных артерий, развивающаяся относительно часто

у молодых пациентов. Цели терапии у больных с диссекцией и ишемическим инсультом включают профилактику повторных ишемических инсультов и «заживление» расслоившегося сосуда (восстановление просвета). В настоящее время рассматриваются несколько подходов к лечению: антикоагулянтная и антиагрегантная терапия, эндоваскулярное вмешательство (стентирование) и хирургическое восстановление просвета сосуда.

В проспективных исследованиях доказано, что риск повторного инсульта и диссекции низкий и составляет от 1 до 4% в последующие 2–5 лет. Анатомическое заживление диссекции с реканализацией встречается у 72–100% пациентов. При этом связи между не полностью зажившей диссекцией и повышенным риском повторного инсульта не отмечается.

В настоящее время существует предположение, что внутривенное введение гепарина может быть эффективным для предотвращения повторной эмболизации при диссекции артерий на шее. Гепарин способствует рассасыванию интрамурального тромбоза, способствуя заживлению стенки сосуда. При этом связанный с гепарином риск геморрагической трансформации инфаркта мозга довольно низкий (< 5%). Небольшие серии случаев использования антитромбоцитарных препаратов (аспирин) у больных диссекциями показали результаты, в целом сравнимые с применением антикоагулянтов. Мета-анализ, в котором проводили сравнение частоты смерти и инвалидизации, также не выявил каких-либо различий при проведении терапии антикоагулянтами и антиагрегантами.

Популярность эндоваскулярного стентирования в последние годы все более возрастает. При использовании стентов снижается степень сосудистого стеноза, может предотвращаться распространение диссекции и предупреждается образование аневризмы. Как и в случае с разнообразной медикаментозной терапией, профилактическая эффективность эндоваскулярного лечения в рандомизированных исследованиях еще не оценивалась. При хирургическом лечении пораженный сосуд восстанавливается путем замены его новым или с помощью трансплантата в виде заплаты на дефект сосудистой стенки. Однако такое лечение имеет высокую частоту фатальных осложнений (включая инсульт, смерть), достигающую 10–12%.

Для пациентов с ишемическим инсультом и экстракраниальной артериальной диссекцией приемлемо использование варфарина или антитромбоцитарных препаратов сроком от 3 до 6 месяцев. Продолжение антитромбоцитарной терапии после 3 или 6 месяцев показано большинству пациентов с ишемическим инсультом. Для больных с повторными ишемическими эпизодами целесообразно продолжить антикоагулянтное лечение более 6 месяцев.

Пациентам, у которых развилось повторное ишемическое событие, несмотря на адекватную антитромботическую терапию, можно рекомендовать эндоваскулярное вмешательство (стентирование). При неудачной его попытке или невозможности выполнения рекомендуется хирургическое лечение

Глава V. Рекомендации по интервенционным подходам у пациентов с инсультом, вызванным атеросклеротическим поражением крупных артерий

Поражение экстракраниального отдела сонных артерий

В настоящее время по результатам трёх основных проспективных рандомизированных исследований (NASCET, ECST, кооперированная исследовательская программа по делам ветеранов) выявлено преимущество эндартерэктомии при стенозе сонных артерий более 70% в сочетании с медикаментозным лечением над консервативной тактикой ведения таких пациентов с целью уменьшения риска повторного ишемического инсульта. При стенозе сонных артерий менее 50% в этих исследованиях не обнаружено достоверного преимущества хирургического лечения перед медикаментозной терапией. Показано также, что пациенты после эндартерэктомии продолжают нуждаться в антитромбоцитарной терапии.

В отношении пациентов с симптомным каротидным стенозом средней степени (50–69%) остается некоторая неопределенность. Снижение абсолютного и относительного рисков при оперативном вмешательстве было менее выраженным, чем у больных с выраженным стенозом сонных артерий. Более отчетливая польза от оперативного лечения наблюдалась в группе мужчин в возрасте 75 лет и старше, перенесших полусферный инсульт и тех, кто был рандомизирован в исследование в период 2-х недель после последнего ишемического события.

Хирургическое создание экстракраниально-интракраниальных анастомозов у пациентов с окклюзией сонных артерий пока не продемонстрировало каких-либо преимуществ по сравнению с консервативной медикаментозной тактикой. Однако в настоящее время продолжается изучение дополнительных маркеров повышенного риска повторных це-

ребральных осложнений с целью выделения категорий пациентов, которым краниоцеребральное шунтирование могло бы принести пользу. Данные по баллонной ангиопластике и стентированию каротидных артерий у симптомных пациентов со стенозами внутренней сонной артерии с целью профилактики повторного инсульта состоят, в основном, из ряда публикаций небольших серий и нескольких рандомизированных мультицентровых исследований, содержащих неоднозначные выводы. В настоящий момент стентирование является методом выбора в том случае, когда проведение каротидной эндартерэктомии затруднительно, например, у пациентов с труднодоступным для эндартерэктомии стенозом или повышенным интраоперационным риском. Кроме того, стентирование используют в специфических случаях, например, при артериальной диссекции, фибромускулярной дисплазии, артериите Такаясу.

Фактор риска	Рекомендация
Атеросклеротическое поражение сонных артерий	<p>Пациентам с ишемическим инсультом не позднее 6 месяцев от его развития и ипсилатеральным тяжелым (от 70 до 99%) стенозом сонной артерии рекомендуется каротидная эндартерэктомия.</p> <p>Пациентам с ишемическим инсультом не позднее 6 месяцев от его развития и ипсилатеральным умеренным (от 50 до 69%) стенозом сонной артерии рекомендуется каротидная эндартерэктомия с учетом специфических для пациента факторов, таких как возраст, пол, сопутствующие заболевания и тяжесть исходных симптомов.</p> <p>При степени стеноза менее 50% операция не показана. У пациентов с симптоматическим тяжелым стенозом (>70%) при затрудненном хирургическом доступе, наличии повышенного хирургического риска или других обстоятельствах может рекомендоваться стентирование.</p> <p>Для пациентов с симптоматической окклюзией сонных артерий анастомоз (шунтирование) внутренней и наружной сонных артерий в рутинной практике не рекомендуется.</p>

Поражение экстракраниального отдела позвоночных артерий и интракраниальный атеросклероз

У пациентов с экстракраниальным стенозом позвоночных артерий и повторными инсультами или транзиторными ишемическими атаками в вертебральнобазиллярной системе, развившимися на фоне адекватной консервативной (медикаментозной) терапии, целесообразно проведение реваскуляризации. Оперативное вмешательство предполагает выполнение как простой ангиопластики, так и стентирования с последующей медикаментозной терапией. Данные долгосрочного наблюдения ограничены, поэтому более точные рекомендации в подобных случаях давать затруднительно.

Пациенты с симптоматическим атеросклеротическим поражением интракраниальных артерий имеют повышенный риск повторных инсультов, частота которых уменьшается на фоне приема антитромбоцитарных препаратов. Интракраниальная ангиопластика и/или стентирование приводят к быстрому улучшению мозгового кровотока. Подобные вмешательства выполняли у пациентов, имеющих гемодинамически значимые интракраниальные стенозы и повторные церебральные события, несмотря на медикаментозную терапию. Есть указания, что в этом случае ангиопластика может уменьшить риск повторных инсультов в большей степени, чем продолжающаяся антитромбоцитарная терапия.

Фактор риска	Рекомендация
<p>Поражение экстракраниального отдела позвоночных артерий</p>	<p>Эндоваскулярное лечение пациентов с клинически симптомным экстракраниальным стенозом позвоночных артерий может быть рекомендовано в случае продолжающихся сосудистых церебральных эпизодов, несмотря на медикаментозную терапию (антитромботические препараты, статины)</p>
<p>Интракраниальный атеросклероз</p>	<p>Эндоваскулярная терапия (ангиопластика и/или стентирование) может быть полезна пациентам с гемодинамически значимым интракраниальным стенозом, у которых, несмотря на медикаментозную терапию (антитромботические препараты, статины), развиваются повторные церебральные ишемические события</p>

Заключение

К сожалению, возможности точной диагностики причин инсульта могут быть весьма ограниченными вследствие как субъективных, так и объективных факторов. Больной, перенесший инсульт даже в прошлом, может быть обследован не полно. Более того, завершённое обследование больного с целью поиска причины произошедшего инсульта в амбулаторной практике нередко затруднено вследствие относительной нетранспортабельности пациента или недостаточной оснащённости местных учреждений здравоохранения необходимой диагностической аппаратурой. Тем не менее, даже при таких условиях ожидаемое снижение риска повторного инсульта может достичь значимого уровня благодаря использованию антигипертензивных препаратов (вне зависимости от характера состоявшегося инсульта и наличия АГ), тромбоцитарных антиагрегантов и статинов при подтвержденном ишемическом происхождении церебральной катастрофы, а также оральных антикоагулянтов — у больных с фибрилляцией предсердий и протезированными клапанами сердца (с обязательным поддержанием целевого уровня МНО).

Ниже мы предлагаем алгоритмы медикаментозной профилактики инсульта, которые учитывают различную степень информированности о пациенте и которые могут помочь врачу осуществить профилактику инсульта даже при минимуме сведений о причине заболевания (рис. 2–4). В этих алгоритмах содержатся данные о профилактике не только ишемического, но и геморрагического инсульта. В сущности, профилактика повторного геморрагического инсульта сводится к модификации всех поведенческих факторов риска, антигипертензивной терапии с участием ранее перечисленных антигипертензивных препаратов и пролонги-

рованных антагонистов кальция, хирургического лечения (клипирование внутричерепных аневризм) и специального лечения коагулопатий.

В заключение необходимо отметить, что практическое внедрение данных медицины, основанной на доказательствах, является не меньшим трудом, чем кропотливый сбор и анализ информации. По существу, научно-медицинская проблема становится социальной, более того — общегосударственной, и требует разработки специальных образовательных программ, в конечном итоге, нацеленных на снижение риска первичного инсульта и частоты повторных нарушений мозгового кровообращения.

Инсульт, не уточненный как инфаркт мозга или кровоизлияние

Антигипертензивная терапия (АГТ): при стойком повышении АД (АГ 3-й степени) – с первых суток; при высоком нормальном АД и АГ 1–2 степени – со 2-й недели инсульта (по окончании острейшей фазы).

У больных с АГ в анамнезе в острейший период инсульта оптимальный уровень АД составляет 150–180/80–100 мм рт.ст.

В дальнейшем целевой уровень АД определяется с учетом степени повышения АД и проходимости сонных артерий:

у больных с высоким нормальным АД, АГ 1–2 степени при отсутствии гемодинамически значимых стенозов целевой уровень систолического АД составляет 120–130 мм рт.ст., при одностороннем гемодинамически значимом стенозе сонной артерии (свыше 70% просвета сосуда) – 130–140 мм рт.ст., при АГ 3 степени, двустороннем гемодинамически значимом стенозе сонных артерий – 150–160 мм рт.ст.

Геморрагический инсульт

В острейшем периоде оптимальное АД 140–160/80–100 мм рт.ст.

В дальнейшем необходимо снижение АД до 140/90 мм рт.ст. и ниже при условии хорошей переносимости

Средствами первой линии длительной базисной АГТ являются тиазидные и тиазодоподобные диуретики, комбинация их с ингибитором АПФ, антагонисты АТ1-рецепторов (эпросартан), антагонисты кальция.

Для достижения целевого уровня АД при необходимости и с учетом клинической ситуации в схему включают антигипертензивные препараты других классов.

Рисунок 2. Алгоритм медикаментозной профилактики повторного инсульта у больных, перенесших ОНМК неустановленного или геморрагического характера

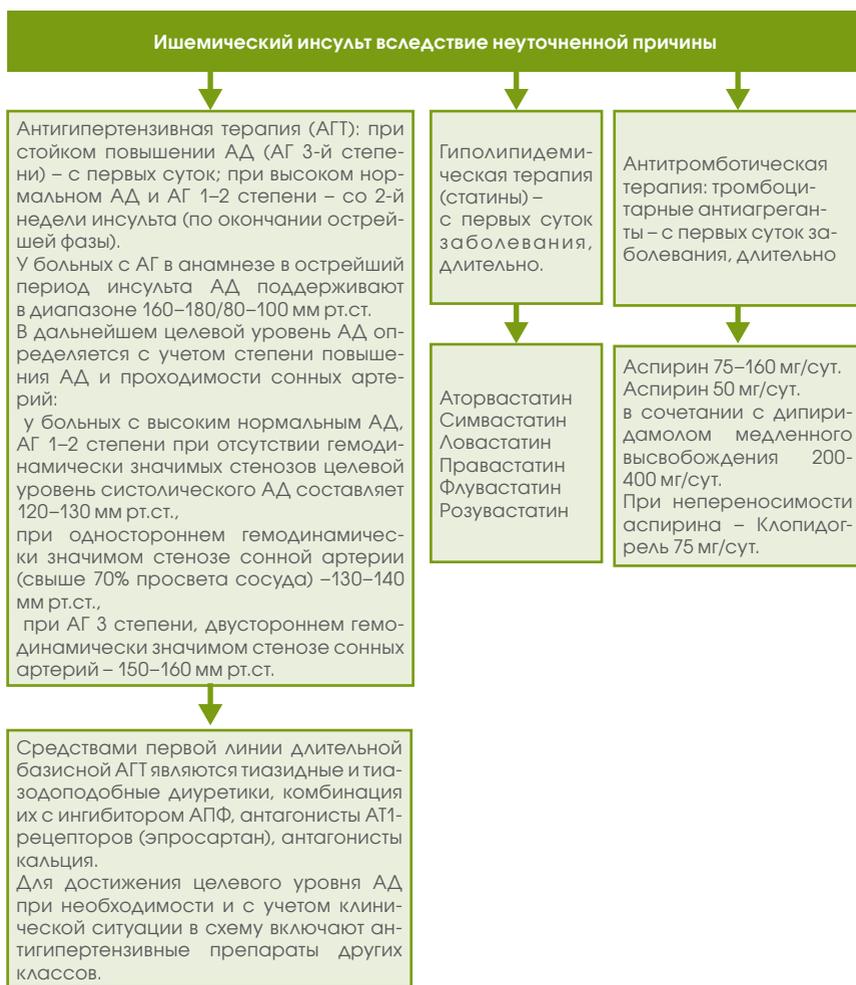


Рисунок 3. Алгоритм медикаментозной профилактики повторного инсульта у больных, перенесших ишемический инсульт вследствие неуточненной причины

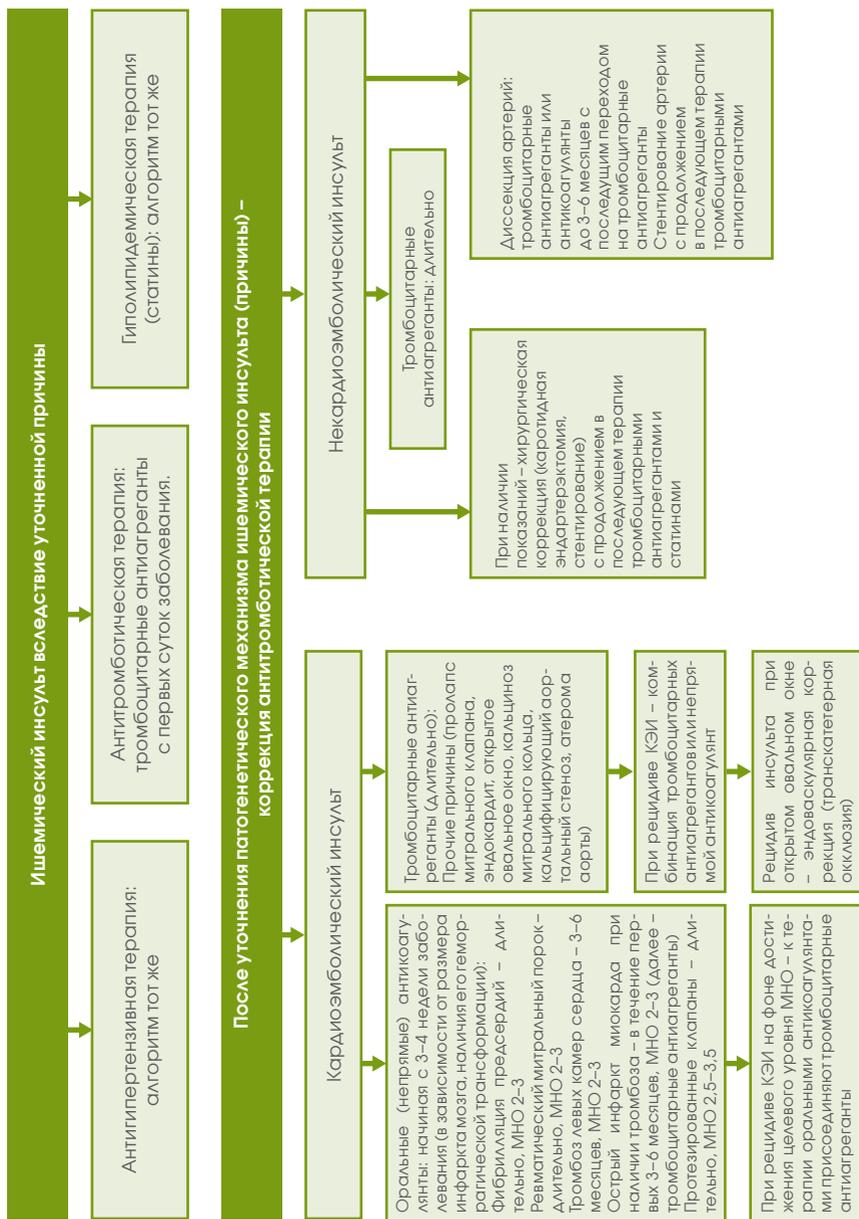


Рисунок 4. Алгоритм медикаментозной профилактики повторного инсульта у больных, перенесших ишемический инсульт вследствие уточненной причины

Список используемой литературы

1. Гераскина Л. А., Фонякин А. В. Алгоритмы медикаментозной профилактики повторного инсульта. Атмосфера. Нервные болезни 2006. 4: 6–10.
2. Суслина З. А., Гераскина Л. А., Фонякин А. В. Артериальная гипертония, сосудистая патология мозга и антигипертензивное лечение. Москва, 2006.
3. Суслина З. А., Танашян М. М., Ионова В. Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. Москва: Медицинская книга, 2005.
4. Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A. 3rd et al.; for the SPARCL investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2006; 355: 549–559.
5. Cremonesi A., Setacci C., Bignamini A. et al. Carotid artery stenting: First consensus document of the ICCS-SPREAD Joint Committee. Stroke 2006; 37: 2400-2409.
6. Rashid R., Leonardi-Bee J., Bath Ph. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events. A systematic review. Stroke 2003; 34: 2741-2749.
7. Rothwell P. M., Howard S. C., Spence J. D. Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease. Stroke 2003; 34: 2583-2592.
8. Sacco R. L., Adams R., Albers G. et al. Guidelines for preventing of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. Stroke 2006; 37: 577-617.
9. Schrader J. S., Luders S., Kulschewski A. et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). Stroke 2005; 36: 1218-1226.

Научное издание
Фонякин Андрей Викторович
Гераскина Людмила Александровна
Суслина Зинаида Александровна

ПРОФИЛАКТИКА ПОВТОРНОГО ИНСУЛЬТА
Практические рекомендации

Сдано в набор 18.09.2007. Подписано в печать 23.10.2007.

Формат 60x90/16. Бумага мелованная 115 г/м².

Гарнитура AvantGardeGothic. Печать офсетная.

Тираж 500 экз.

Предпечатная подготовка и печать РА «4te Art»

