ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА В ПРАКТИКЕ ИНТЕРНИСТА

Д.А. Напалков*, А.В. Жиленко

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова.
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Профилактика инсульта в практике интерниста

Д.А. Напалков*, А.В. Жиленко

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Обсуждаются вопросы вторичной профилактики инсульта в общей врачебной практике в соответствии с требованиями современных рекомендаций. Современная фармакотерапия включает антиагреганты или антикоагулянты, статины и антигипертензивные препараты. Выбор лекарственных средств в большинстве случаев основывается на принципах доказательной медицины, позволяющих подбирать индивидуальное лечение в зависимости от конкретной клинической ситуации. Комбинацией выбора из числа антигипертензивных препаратов в настоящее время считают сочетание периндоприла и индапамида.

Ключевые слова: инсульт, вторичная профилактика, антиагреганты, антикоагулянты, статины, артериальная гипертензия, периндоприл, индапамид.

РФК 2011;7(3):342–346

Stroke prevention in internist practice

D.A. Napalkov*, A.V. Zhilenko

I.M. Setchenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Stroke secondary prevention in internist practice is discussed in accordance with up to date guidelines. Modern pharmacotherapy includes antiaggregants or anticoagulants, statins, and antihypertensive drugs. The choice of drugs is mostly founded on the rules of evidence based medicine, which allow adjusting individual treatment depending on clinical conditions. The combination of perindopril and indapamide is a preferred nowadays combination of antihypertensive drugs.

Key words: stroke, secondary prevention, antiaggregants, anticoagulants, statins, arterial hypertension, perindopril, indapamide.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(3):342–346

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dminap@mail.ru

Введение

Инсульт является ведущей причиной смертности и инвалидизации во всем мире. В среднем ежегодно около 15 млн. человек на планете переносят инсульт и около трети из них умирает от самого инсульта или его последствий [1]. И необходимо констатировать, что данная проблема имеет тенденцию к нарастанию: только в странах Евросоюза ожидается увеличение числа инсультов с 1,1 млн. в 2000 г. до 1,5 млн. к 2025 г. [2]. А если посмотреть статистику по развивающимся странам, то проблема инсульта уже обрела характер пандемии в результате продолжающейся индустриализации и урбанизации населения [3].

Факторы риска

В настоящее время существует разделение факторов риска инсульта на модифицируемые и немодифицируемые. К немодифицируемым факторам риска относят возраст, мужской пол, принадлежность к азиатской или афроамериканской расе, а также отягощенный семейный анамнез по инсульту. Модифицируемыми (т.е. то, что можно изменить немедикаментозным и медикаментозным подходами) факторами риска считают артериальную гипертензию (АГ), курение, сахарный диабет (СД), дислипидемию, ожирение, фибрилляцию предсердий (ФП) и стенозирующий процесс

в сонных артериях. Кроме того, в последние годы появились данные о том, что гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) также является независимым фактором риска развития инсульта.

Если пациент уже перенес цереброваскулярное событие (транзиторную ишемическую атаку (ТИА) или инсульт), то риск повторного события даже в течение ближайших 3 мес возрастает примерно на 20% [4].

В настоящее время у пациентов для вторичной профилактики цереброваскулярных событий ключевыми считаются 3 медикаментозных подхода: антиромботическая терапия, статины и антигипертензивная терапия.

Антитромботическая терапия

а) Антиагреганты

1. Ацетилсалициловая кислота. Применение ацетилсалициловой кислоты (АСК) для вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий изучено достаточно подробно. Мета-анализ, включавший около 2 980 пациентов из 2 исследований, продемонстрировал снижение риска повторного инсульта или ТИА при назначении АСК на 20-30% [5]. Кроме того, в исследованиях CAST и IST раннее назначение АСК после состоявшегося инсульта приводило к снижению риска повторного ишемического инсульта на 30%, правда, при увеличении риска геморрагического инсульта на 25% [6-8]. При этом польза от применения АСК была продемонстрирована вне зависимости от наличия ФП. Таким образом, АСК в настоящее время входит в стандарты терапии острой фазы ишемического инсульта, а также ТИА. Не следует, однако, забывать о том, что у ряда пациентов цереброваскулярные события происходят на

Сведения об авторах:

Напалков Дмитрий Александрович — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Жиленко Анна Владимировна — врач клинко-диагностического отделения университетской клинической больницы № 1 Первого МГМУ имени И.М. Сеченова

фоне постоянного приема АСК. В этих ситуациях речь может идти об аспиринорезистентности, к возможным причинам которой относят низкую приверженность лечению, использование слишком малых доз, лекарственные взаимодействия, генный полиморфизм фермента циклооксигеназы-1, ускоренное разрушение тромбоцитов и активацию синтеза тромбосана [9].

2. АСК+дипиридамол замедленного высвобождения. В исследовании ESPS-2, включавшем 6600 пациентов, перенесших ранее инсульт или ТИА, было продемонстрировано достоверное снижение риска повторного инсульта на 37% у пациентов, получавших комбинацию АСК и пролонгированного дипиридамола, по сравнению 18%-ным снижением риска на монотерапии АСК и 16%-ным снижением риска на монотерапии дипиридамолом [10]. В исследовании ESPRIT снижение риска повторного инсульта при назначении комбинации АСК+дипиридамо

3. Клопидогрел. В исследовании CAPRIE клопидогрел в дозе 75 мг/сутки снижал риск развития комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, госпитализация вследствие развития ишемического события или кровотечения) на 8,7% в большей степени, чем АСК в дозе 325 мг/сутки у пациентов, имеющих в анамнезе ИМ, инсульт или заболевания периферических сосудов [13]. При этом в группах клопидогрела и АСК частота побочных эффектов (в т.ч. кровотечений) была сопоставима. Однако результаты исследования в плане их экстраполяции на вторичную профилактику инсульта рекомендуется оценивать с осторожностью, т.к. данная терапия не назначалась в «острый период» и, кроме того, не проводилось исследований по эффективности клопидогрела у пациентов, перенесших ТИА.

4. АСК+клопидогрел при длительном приеме. В исследовании MATCH у пациентов, ранее перенесших ТИА или инсульт, добавление клопидогрела к терапии АСК не приводило к достоверному снижению риска [14]. Результаты исследования CHARISMA (15 603 пациента, рандомизированных в группы «клопидогрел+АСК» и

«плацебо+АСК») также не продемонстрировали преимущества применения комбинации антиагрегантов в сравнении с монотерапией аспирином в отношении профилактики сосудистых событий при росте числа геморрагических осложнений [15]. Если говорить о кардиогенных эмболиях, то в исследовании ACTIVE-A было показано, что комбинация клопидогрела и АСК на 28% превосходила по эффективности плацебо в отношении профилактики инсульта у пациентов с ФП, что в случае невозможности назначения пероральных антикоагулянтов делает данную комбинацию целесообразной в подобной клинической ситуации [16].

б) Антикоагулянты

Профилактика инсульта при ФП в большей части клинических ситуаций требует назначения непрямых антикоагулянтов. В соответствии с современными рекомендациями:

– **при отсутствии факторов риска** рекомендуется терапия АСК в дозе 81-325 мг/сут;

– **при наличии 1 фактора умеренного риска** клиническое решение основывается на альтернативном выборе между АСК 81-325 мг/сутки и варфарином (целевое МНО 2-3);

– **при наличии 1 фактора высокого риска или более 2 факторов умеренного риска** необходима терапия варфарином (целевое МНО 2-3).

К факторам умеренного риска относят возраст старше 75 лет, наличие АГ, ХСН или СД, а также снижение фракции выброса левого желудочка менее 40%. Факторами высокого риска считаются ТИА, инсульт и эмболии любой локализации в анамнезе [17].

Ключевые позиции по профилактике кардиогенных эмболий антикоагулянтами приведены в табл. 1.

Однако проблема клинического применения пероральных антикоагулянтов (чаще всего варфарина) заключается в том, что, по эпидемиологическим данным, только 15% пациентов, имеющих показания к приему данного класса препаратов и реально принимающих варфарин, находятся в пределах целевых значений МНО, у 6% МНО находится выше целевого уровня (повышенный риск геморрагических осложнений), у 13% МНО ниже целевого уровня (неадекватная терапия). Но еще более впечатляет тот факт, что 65% из тех, кому необходим прием препаратов, вовсе не получают варфарин по различным причинам [18].

По-видимому, преодоление данной клинической проблемы в будущем ляжет «на плечи» новых антикоагулянтов, таких как апиксабан и особенно дабигатран. Последний препарат в ходе исследования RE-LY продемонстрировал аналогичную безопасность, а в своей максимальной дозе и большую эффективность в плане профилактики кардиогенных инсультов по сравнению с варфарином. Очевидным достоинством

препарата является также короткий период полувыведения и отсутствие необходимости в мониторинговании параметров коагуляции.

Статины

Вторым ключевым звеном во вторичной профилактике инсульта является назначение статинов. Доказанные и возможные механизмы их влияния на снижение риска развития инсульта приведены в табл. 2.

Исследования по статинам в настоящее время насчитывают в общей сложности более 90 000 пациентов, имеющих высокий сердечно-сосудистый риск. В большинстве этих исследований инсульт был вторичной конечной точкой и в среднем снижение относительного риска инсульта составляет 21 %. В отношении фатальных инсультов этот показатель скромнее – около 9%. Однако в связи с тем, что в данных исследова-

ниях инсульт не был основным объектом изучения, интерпретировать такие результаты необходимо с осторожностью.

Одним из ключевых исследований, продемонстрировавших эффективность статинов для вторичной профилактики инсульта, стало исследование SPARCL. В данном крупном рандомизированном исследовании сравнивалось влияние аторвастатина в дозе 80 мг/сутки и плацебо на развитие повторного (фатального или нефатального) инсульта у 4 371 пациентов, уже перенесших ТИА или инсульт в течение 1-6 мес до момента включения в исследование [20]. Через 5 лет наблюдения и проводимой терапии инсульт произошел у 265 пациентов в группе аторвастатина (11,2%) и у 311 пациентов в группе плацебо (13,1%) с достоверными различиями между группами ($p=0,003$). В сравнении с группой плацебо на фоне лечения аторвастатином снижался риск развития любого инсульта на 16%, фа-

Таблица 1. Профилактика кардиогенных эмболий

Клиническая ситуация	Рекомендуемая терапия
Постоянная или пароксизмальная форма фибрилляции предсердий	Пероральные антикоагулянты (МНО 1,5-2,5); при противопоказаниях – аспирин 325 мг/сутки; начало терапии через 2 нед после сосудистого события (при наличии большого очага в мозге или плохо контролируемой АГ – через 1 мес)
Тромб в полости левого предсердия	Пероральные антикоагулянты (МНО 1,5-2,5) в течение 3-12 мес + аспирин 162 мг/сут (класс IIa, доказательный уровень А)
Инсульт или ТИА на фоне клапанного порока сердца вне зависимости от наличия фибрилляции предсердий	Пероральные антикоагулянты длительно (МНО 2,0-3,0); добавление аспирина НЕЦЕЛЕСООБРАЗНО (класс III, доказательный уровень С)
Повторные эмболии на фоне приема варфарина	Добавление аспирина в дозе 80 мг/сутки (класс IIa, доказательный уровень С)
Инсульт или ТИА при наличии искусственного механического клапана сердца	Пероральные антикоагулянты (МНО 2,5-3,5) – класс I, доказательный уровень В; при неэффективности – добавление аспирина в дозе 75-100 мг/сутки (класс IIa, доказательный уровень В)
Инсульт/ТИА при наличии искусственного биологического клапана сердца	Пероральные антикоагулянты (МНО 2,0-3,0) – класс IIb, доказательный уровень С

Таблица 2. Механизмы влияния статинов на снижение риска развития инсульта [по 19]

Доказанные	Возможные
<ul style="list-style-type: none"> Снижение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛНП) Уменьшение выраженности атеросклероза сонных артерий 	<ul style="list-style-type: none"> Снижение частоты инфарктов и образования пристеночных тромбов в левом желудочке Стабилизация атеросклеротической бляшки Противовоспалительный эффект Антитромботический эффект Непрямой антигипертензивный эффект Улучшение эндотелиальной функции Нейропротективное действие (улучшение мозгового кровотока опосредованно через продукцию оксида азота эндотелием сосудов)

тального — на 43%, нефатального — на 13%, ишемического — на 22%, в то время как риск геморрагического инсульта несколько возрастал. Тем не менее, ключевым фактором, по-видимому определяющим вероятность повторных цереброваскулярных событий, у пациентов является степень контроля уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, что было доказано в таких крупных исследованиях, как PROVE-IT, TNT, IDEAL и ALLIANCE. Именно поэтому в новых рекомендациях по профилактике инсульта ASA/ANA (2010) сказано о необходимости снижения уровня ЛНП на 50% от исходного или до уровня менее 70 мг/дл, однако у данной рекомендации средний уровень доказательной базы (класс — IIa, уровень доказанности — B).

Антигипертензивная терапия

В современных рекомендациях по профилактике инсульта ASA/ANA отмечается, что нормализация АД у пациентов с АГ может привести к 30-40%-ному снижению риска инсульта [21]. Проведенный мета-анализ, включивший 7 рандомизированных исследований (4 крупных — Dutch TIA trial; PATS; HOPE; PROGRESS; и 3 небольших) и в общей сложности 15 527 пациентов, показал, что проводимая антигипертензивная терапия позволяет снизить риск повторного инсульта на 24%, ИМ — на 21% и сердечно-сосудистых событий — на 21%. Ключевые позиции рекомендаций в отношении лечения АГ у пациентов представлены в табл. 3.

Несмотря на два крупных исследования по сартанам (MOSES и ProFESS), польза от применения сартанов для вторичной профилактики инсульта в настоящее время

является неочевидной.

Как видно из табл. 3, в настоящее время диуретики и ингибиторы АПФ обладают наиболее мощной доказательной базой в отношении уменьшения риска повторных цереброваскулярных событий. Эти данные были получены на основе исследований PATS (индапамид), HOPE (рамиприл) и PROGRESS (комбинация периндоприл+индапамид).

Исследование PROGRESS (Perindopril pROtection aGainst REccurent Stroke Study) продолжалось 4 года и было двойным слепым рандомизированным контролируемым исследованием. Его основной целью явилось определение влияния антигипертензивной терапии на частоту развития инсульта у больных с цереброваскулярными событиями в анамнезе [22].

Результаты показали, что терапия периндоприлом и индапамидом приводила к снижению относительного риска повторного инсульта на 28% по сравнению с группой плацебо ($p < 0,0001$), при этом данное снижение было более выраженным у пациентов с АГ (на 33%), чем без повышения АД (на 22%). Терапия была эффективна как у пациентов с СД (снижение на 33%), так и без диабета (на 28%). У пациентов с ишемическим инсультом в анамнезе относительный риск повторного развития нарушения мозгового кровообращения уменьшился на 24%, с геморрагическим инсультом — на 48%, с ТИА — на 34%; относительный риск фатального/инвалидизирующего инсульта снизился на 38%, ишемического — на 24%, геморрагического — на 50%. Было также выявлено достоверное снижение относительного риска когни-

Таблица 3. Антигипертензивная стратегия для профилактики инсульта у пациентов с АГ [по 21]

Снижение АД рекомендуется для профилактики повторного инсульта и профилактики других сосудистых событий у пациентов с перенесенным ишемическим инсультом или ТИА спустя сутки после события	Класс I, доказательный уровень А
Поскольку польза от снижения АД не зависит от наличия в анамнезе АГ, антигипертензивная терапия целесообразна для всех пациентов для нормализации АД, перенесших ишемический инсульт или ТИА	Класс IIa, доказательный уровень В
Целевые уровни АД не определены и должны устанавливаться индивидуально, но польза от снижения АД возникает при его количественном снижении на 10/5 мм рт.ст.	Класс IIa, доказательный уровень В
Немедикаментозные мероприятия по изменению образа жизни должны дополнять медикаментозную антигипертензивную терапию. К ним относятся ограничение потребления соли, снижение веса, диета с большим содержанием фруктов, овощей и низким содержанием жиров, регулярные физические нагрузки и ограничение употребления алкоголя	Класс IIa, доказательный уровень С
Оптимальный медикаментозный режим не определен. Имеющиеся данные позволяют говорить о преимуществе снижения АД при помощи диуретиков и ингибиторов АПФ. (Возможен индивидуальный подбор лечения в зависимости от сопутствующих заболеваний)	Класс I, доказательный уровень А

тивных нарушений (у пациентов с инсультом в анамнезе на 45%, без инсульта — на 9%) и сосудистой деменции (на 34% у больных с инсультом в анамнезе, на 1% у больных без инсульта).

Таким образом, в результате исследования PROGRESS появился еще один подход к лечению пациентов, приводящий не только к нормализации АД, но и к выраженному снижению риска инсульта — применение комбинации периндоприл+индапамид.

Недавно на российский фармацевтический рынок вышел дженерический комбинированный препарат периндоприла и индапамида компании КРКА (Словения) с названием «Ко-Перинева». Удобство клинического применения данного препарата заключается в том, что он может назначаться в дозах, обеспечивающих различный антигипертензивный эффект в зависимости

от клинической ситуации: при нормальном или нормальном повышенном АД — периндоприл 2 мг+индапамид 0,625 мг, а при повышенном АД — периндоприл 4 мг+индапамид 1,25 мг или периндоприл 8 мг+индапамид 2,5 мг.

Заключение

Успех современной профилактики инсульта — это комплекс мероприятий (немедикаментозных и медикаментозных), направленных на снижение риска у пациентов, для чего современному практикующему врачу необходимо быть в курсе лечебных стратегий в соответствии с международными рекомендациями по данному вопросу.

Литература

1. WHO atlas of heart disease and stroke. Available on: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_15_burden_stroke.pdf. Accessed July 8, 2009.
2. Truelsen T., Piechowski-Jy wiak B., Bonita R., Mathers C., Bogousslavsky J., Boysen G. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol* 2006; 13(6): 581–598.
3. Paul S.L., Srikanth V.K., Thrift A.G. The large and growing burden of stroke. *Curr Drug Targets* 2007; 8(7): 786–793.
4. Coull A.J., Lovett J.K., Rothwell P.M. Oxford Vascular Study. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. *BMJ* 2004; 328(7435): 326.
5. Weisman S.M. and Graham D.Y. Evaluation of the benefits and risks of low-dose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. *Archives of Internal Medicine* 2002; 162 (19): 2197–2202.
6. Chen Z.M. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349 (9066): 1641–1649.
7. Chen Z., Sandercock P., Pan H. et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: a combined analysis of 40 000 randomized patients from the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. *Stroke* 2000; 31 (6): 1240–1249.
8. International Stroke Trial collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349 (9065): 1569–1581.
9. Patrono C. and Rocca B. Aspirin: promise and resistance in the new millennium. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2008; 28 (3): s25–s32.
10. Diener H.C., Cunha L., Forbes C., Sivenius J., Smets P. and Lowenthal A. European stroke prevention study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neur Sci* 1996; 143 (1-2): 1–13.
11. Halkes P.H., van Gijn J., Kappelle L.J., Koudstaal P.J. and Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*, 2006; 367: 1665–1673.
12. Sacco R.L., Diener H.-C., Yusuf S. et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *New Engl J Med* 2008; 359 (12): 1238–1251.
13. Gent M. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348 (9038): 1329–1339.
14. Diener H.C., Bogousslavsky J., Brass L.M. et al. MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004; 364 (9431): 331–337.
15. Bhatt B.L. and Topol E.J. Clopidogrel added to aspirin versus aspirin alone in secondary prevention and high-risk primary prevention: rationale and design of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Am Heart J* 2004; 148 (2): 263–268.
16. Connolly S.J., Pogue J., Hart R.G. et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2009; 360 (20): 2066–2078.
17. Fuster V., Rydén L.E., Cannom D.S. et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2007; 116 (6): e138.
18. Samsa G.P., Matchar D.B., Goldstein L.B. et al. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities. *Arch Intern Med* 2000; 160: 967–73.
19. Amarenco P., Lavallée P.C., Mazighi M., Labreuche J. Statins in stroke prevention. *Future Lipidology* 2008; 3(3): 319–325.
20. 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 (6): 549–555.
21. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J. et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42:00–00.
22. PROGRESS Management Committee. Blood pressure lowering for the secondary prevention of stroke: rationale and design for PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study). *J Hypertens Suppl* 1996; 14 (2): 41–45.

Поступила 24.05.2011
Принята в печать 10.06.2011