

В.А. Парфенов

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Факторы риска повторного ишемического инсульта и его профилактика

*Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов vladimirparfenov@mail.ru**Contact: Vladimir Anatolyevich Parfenov vladimirparfenov@mail.ru*

Профилактика инсульта имеет не только медицинское, но и большое социальное значение, так как инсульт — третья по частоте причина смертности и одна из главных причин инвалидности [1–5]. Вероятность повторного инсульта увеличивается более чем в 10 раз у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), поэтому его профилактика особенно важна у этих пациентов [4, 5]. Риск повторного инсульта максимален в первые дни после ТИА или ишемического инсульта (ИИ), поэтому профилактику нужно начинать как можно раньше после развития первого инсульта или ТИА [4, 5]. Профилактика инсульта основывается на коррекции факторов риска его развития и включает в себя лекарственные и хирургические методы, а также изменение образа жизни.

Основные факторы риска ИИ

Возраст — один из самых существенных факторов риска развития первого и повторного инсульта. Если в возрастной группе 45–54 лет инсульт возникает ежегодно только у 1 из 1000 людей, то в 65 лет–74 года — уже у 1 из 100 человек; начиная с 55 лет через каждое десятилетие риск инсульта примерно удваивается [6].

У **мужчин** вероятность возникновения инсульта в среднем на 33% выше, чем у женщин [7]. Это различие наблюдается преимущественно в среднем возрасте: у 45–54-летних мужчин частота ИИ у почти в 2 раза выше, чем у женщин.

Курение увеличивает риск развития ИИ примерно в 2 раза, при этом вредно не только активное, но и пассивное курение [4, 5]. Риск инсульта увеличивался в зависимости от количества выкуриваемых сигарет. Относительный риск инсульта у злостных курильщиков (>40 сигарет в день) в 2 раза выше, чем у умеренно курящих (<10 сигарет в день), у женщин эта зависимость наиболее выражена [8].

Злоупотребление алкоголем (регулярное употребление более 70 г чистого этанола в день, алкогольные запои) повышает риск развития инсульта. Чем более выражено злоупотребление алкоголем, тем выше риск развития инсульта; у женщин риск развития ИИ и смертность от него возрастают при повышенном употреблении алкоголя более значительно, чем у мужчин [9]. Употребление небольших доз алкоголя несколько уменьшает риск развития первого ИИ (при отсутствии периодического употребления алкоголя в больших количествах), однако это не показано в отношении повторного ИИ [4, 5].

Избыточная масса тела (индекс массы тела — ИМТ — 25–29,9 кг/м²) и **ожирение** (ИМТ ≥30 кг/м², окружность живота >89 см у женщин и ≥102 см у мужчин) представляют собой независимый фактор риска развития артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета и ИБС, которые повышают вероятность возникновения ИИ [4, 5]. Риск ИИ возрас-

тает по мере увеличения массы тела; абдоминальное ожирение в большей степени определяет риск развития инсульта, чем общее, оцениваемое через ИМТ [10].

Низкая физическая активность также является фактором риска развития ИИ, что может быть связано с увеличением массы тела, повышением артериального давления (АД), более высокой частотой развития сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний.

АГ — один из главных факторов риска возникновения ИИ [1–5, 11]. У больных, перенесших инсульт или ТИА, риск развития повторного инсульта прямо зависит от уровня как систолического, так и диастолического АД. Повышение систолического АД на 12 мм рт. ст., а диастолического АД — на 5 мм рт. ст. ассоциируется с увеличением риска развития инсульта в среднем на 34% [12]. Такая зависимость прослеживается не только у больных АГ, но и при нормальном АД у перенесших инсульт [12].

Заболевания сердца с развитием кардиальной эмболии — причина 20–30% ИИ [1–5]. Кардиальная эмболия обычно возникает вследствие формирования эмболических фрагментов на клапанах сердца или образования внутрисердечного тромба. К доказанным кардиогенным факторам риска эмболии мозга относят фибрилляцию предсердий (мерцательную аритмию), искусственный клапан сердца, поражение клапанов сердца, недавний (до месяца) инфаркт миокарда, внутрисердечный тромб, внутрисердечное объемное образование (миксома). Возможными кардиогенными факторами риска эмболии мозга считают синдром слабости синусового узла, открытое овальное отверстие, атеросклеротические отложения в грудной аорте, инфаркт миокарда давностью 2–6 мес, гипо- или акинетический сегмент левого желудочка, кальцификацию митрального или аортального клапана.

Неревматическая фибрилляция предсердий составляет большинство случаев кардиальной эмболии в мозг; чаще всего она вызвана ИБС на фоне атеросклероза коронарных артерий и АГ. Риск развития инсульта при мерцательной аритмии достигает 4,5% в год, если больной не принимает антикоагулянты и(или) антитромбоцитарные средства.

Ревматическое поражение сердца может привести к эмболии мозга уже в острой стадии заболевания (вследствие отрыва вегетирующих образований на клапанах сердца), но чаще вызывает кардиоэмболический инсульт в хронической стадии после появления мерцания предсердий. У больных ревматическим эндокардитом с мерцательной аритмией инфаркт мозга развивается в 30% случаев по клиническим данным и в 50% случаев по данным аутопсий. При инфекционном эндокардите примерно у 20% больных возникает эмболия сосудов мозга.

Врожденные пороки сердца могут осложняться эмболией мозговых артерий с развитием инсульта. Протезирование клапанов сердца не устраняет полностью риск инсульта — его частота составляет 2–4 случая в год на 100 больных с искусственными клапанами сердца.

Инфаркт миокарда относительно редко (в 1–2% случаев) осложняется ИИ, чаще это происходит в течение 2 нед после развития сердечного заболевания, особенно в первые 4 дня. Однако в случае образования тромба в левом желудочке ИИ возникает уже в 12% случаев.

Парадоксальная эмболия в мозг может развиться вследствие попадания эмболов из венозной системы (часто вследствие тромбозов вен нижних конечностей) или правого предсердия в случаях открытого овального окна, дефекта межпредсердной или межжелудочковой перегородки.

Сахарный диабет относится к наиболее важным факторам риска развития инсульта. В одном из эпидемиологических исследований отмечено, что сахарный диабет и увеличение возраста — единственные независимые факторы риска развития повторного инсульта, почти 9% всех повторных инсультов связаны с наличием диабета [13].

Гиперхолестеринемия повышает риск развития первого и повторного ИИ, но в меньшей степени, чем риск возникновения инфаркта миокарда [14]. Отмечена прямая зависимость между повышением уровня холестерина и риском фатального ИИ [15].

Гипергомоцистеинемия расценивается как независимый фактор риска развития ИИ, при этом вероятность возникновения ИИ ассоциируется со степенью повышения уровня гомоцистеина [16]. Генетические факторы (недостаточность ферментов, регулирующих обмен гомоцистеина) и низкое употребление витаминов группы В рассматриваются как факторы риска развития гипергомоцистеинемии [4, 5, 16].

Стеноз внечерепной и внутричерепной артерии существенно повышает риск развития повторного ИИ. Чем более выражен стеноз внутренней сонной артерии или внутричерепной мозговой артерии, тем выше риск развития первого и повторного ИИ в бассейне стенозированной артерии [17].

Гиперкоагуляционные состояния могут повышать риск развития ИИ [2]. Наследственные тромбофилии (протеин С, протеин S, дефицит антитромбина III, мутация фактора Лейдена или протромбина) встречаются как причина ИИ преимущественно в педиатрической практике [4, 5].

Антифосфолипидный синдром — фактор риска развития ИИ, как причина ИИ он значительно чаще обнаруживается у пациентов молодого (до 50 лет) возраста. У больных пожилого возраста, перенесших ИИ, наличие антифосфолипидных антител не повышает риск развития повторных ишемических событий [18].

Заболевания крови (серповидно-клеточная анемия, эритремия, тромбоцитемия, лейкоemia) могут привести к гиперкоагуляции и повышенной вязкости крови, что предрасполагает к развитию тромбозов в церебральных артериях. Серповидно-клеточная анемия сопровождается изменением структуры эритроцитов, приводящей к повышенной вязкости крови и вследствие этого к множественной окклюзии мелких сосудов, что может стать причиной ИИ уже в детском или молодом возрасте.

При **мигрени с аурой** риск развития ИИ повышается почти в 2 раза [19]. Увеличение относительного риска инсульта наиболее существенно в возрасте до 45 лет, у жен-

щин оно значительнее, чем у мужчин; если женщина с мигренью курит, то риск инсульта возрастает примерно в 9 раз, если она употребляет оральные контрацептивы, то он выше примерно в 7 раз [19].

Индивидуальный риск повторного ИИ

Риск повторного инсульта существенно варьирует в зависимости от индивидуальных факторов риска. Чем больше у пациента факторов риска, тем выше риск развития повторного ИИ [4, 5]. Например, у молодого пациента, имеющего единственный фактор риска в виде АГ, риск повторного инсульта относительно низкий. А у пожилого пациента с длительным стажем курения, заболеванием периферических артерий нижних конечностей, сахарным диабетом, ИБС и выраженным стенозом внечерепной церебральной артерии он очень высокий.

Для пациентов, перенесших некардиоэмболический инсульт, в нескольких больших многоцентровых исследованиях [20–22] показано прогностическое значение шкалы для расчета риска повторного инсульта (Essen Stroke Risk Score — ESRS), которая приведена в таблице.

Риск развития повторного инсульта (со смертельным исходом и без него) возрастает при увеличении общего числа баллов (см. рисунок). Эти данные получены при наблюдении в течение 1 года 15 605 пациентов, перенесших ИИ или ТИА [22].

Чем больше суммарный балл по шкале риска повторного инсульта, тем более высока вероятность его развития и соответственно тем более эффективные средства требуются для его профилактики [22]. Выделение группы пациентов с высоким риском повторного ИИ может иметь и большое практическое значение, потому что у них наиболее обосновано использование эффективных и дорогостоящих методов вторичной профилактики ИИ.

Вторичная профилактика ИИ

В последние годы разработаны международные рекомендации по профилактике инсульта у пациентов, перенесших ТИА или ИИ [4, 5].

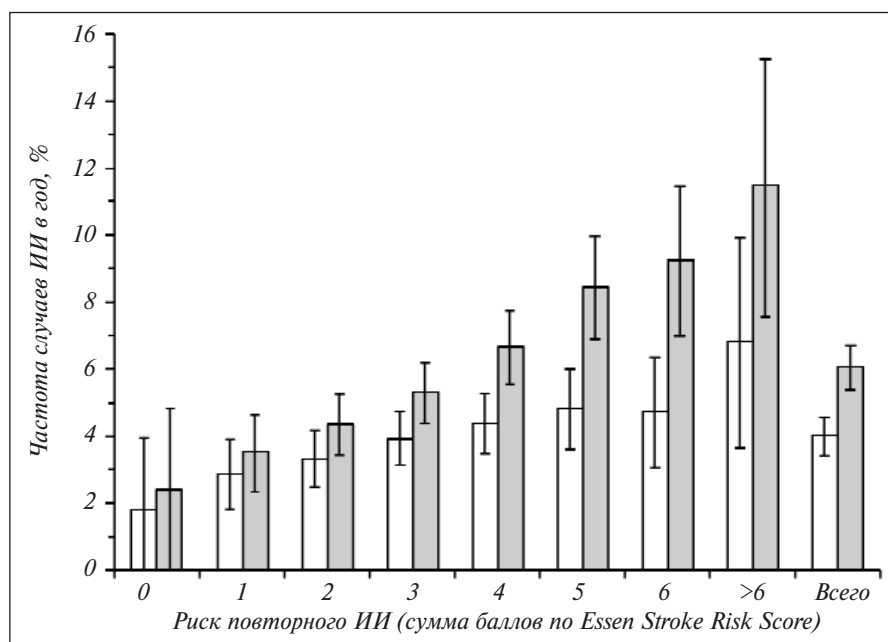
Отказ от курения сопровождается постепенным существенным снижением риска развития ИИ. Даже у пожилых людей, имеющих очень большой стаж курения, доказана эффективность прекращения курения или уменьшения числа выкуриваемых сигарет как средства предупреждения повторного инфаркта миокарда и ИИ. Следует также избегать и пассивного курения.

Прекращение злоупотребления алкоголем постепенно снижает риск развития инсульта у бывших алкоголиков. Всем больным, перенесшим ТИА или ИИ, рекомендуется отказаться от злоупотребления алкоголем. Умеренное употребление алкоголя (не более 2 стандартных доз — не более бутылки пива, 200–250 мл вина или 60–90 мл крепкого алкоголя в сутки) несколько снижает риск развития первого ИИ, однако нет больших исследований, которые показали бы, что умеренное употребление алкоголя предупреждает развитие повторного инсульта [24].

Регулярные физические нагрузки снижают риск развития повторного ИИ, что связано с их благоприятным влиянием на массу тела, уровень АД, содержание холестерина в сыворотке крови и толерантность к глюкозе. Пациентам, перенесшим инсульт, рекомендуется воздержаться от значительных физических нагрузок, особенно в течение 1-го месяца заболевания, однако постепенное увеличение умерен-

Шкала для расчета риска развития повторного некардиоэмболического ИИ (с изменениями из [22])

Фактор риска	Баллы
Возраст <65 лет	0
Возраст 65–75 лет	1
Возраст >75 лет	2
АГ	1
Сахарный диабет	1
Перенесенный инфаркт миокарда	1
Другие сердечно-сосудистые заболевания (кроме инфаркта миокарда и фибрилляции предсердий)	1
Заболевание периферических артерий	1
Повторная ТИА или ИИ	1
Максимально возможное число баллов	9



Частота повторного инсульта (со смертельным исходом — белый столбик, без смертельного исхода — заштрихованный столбик) в зависимости от суммарного балла риска развития повторного инсульта (с изменениями из [22])

ных нагрузок, регулярные пешие прогулки на свежем воздухе не противопоказаны и могут служить профилактикой повторного ИИ. Регулярные физические упражнения, направленные на тренировку сердечно-сосудистой системы и(или) силу мышц, не связаны с риском осложнений и улучшают функциональное состояние пациента.

Рациональное питание имеет большое значение для предупреждения повторного ИИ. Больной, перенесший инсульт или ТИА, должен употреблять достаточное количество фруктов и овощей, растительного масла, ограничить в рационе продукты, богатые холестерином. При сахарном диабете необходимы строгий контроль уровня глюкозы в

крови, диета, использование препаратов сульфонилмочевины или инсулина. При гипергомоцистеинемии целесообразно применение витаминов группы В и фолиевой кислоты для снижения содержания гомоцистеина в сыворотке крови [16].

Снижение избыточной массы тела рекомендуется пациентам, перенесшим ИИ или ТИА. Для этого уменьшают калорийность питания, увеличивают физическую активность [4, 5]. Нет ни одного большого исследования, в котором была бы доказана эффективность этой рекомендации, но она обоснована тем, что снижение массы тела может привести к снижению АД, уровня глюкозы и холестерина в сыворотке крови.

Антитромботическая терапия

При некардиоэмболическом инсульте (атеротромботическом, лакунарном и инсульте с неясной причиной) рекомендуются антитромботические средства, в случае кардиоэмболического инсульта — не прямые антикоагулянты (варфарин) [1–5]. Если при кардиоэмболическом инсульте противопоказан прием варфарина, то используются антитромботические средства.

Антитромботическая терапия — ведущее направление вторичной профилактики ИИ [1–5, 24]. Антитромботические средства снижают агрегационные способности тромбоцитов, предупреждая тем самым развитие ИИ и других сердечно-сосудистых заболеваний.

Для вторичной профилактики ИИ среди средств, используемых в нашей стране, доказана эффективность ацетилсалициловой кислоты (аспирин), клопидогреля и комбинации дипиридамола замедленного высвобождения (ЗВ) и аспирина. Метаанализ исследований, посвященных оценке эффективности антитромботических средств у больных, перенесших ИИ или ТИА, показал, что длительный (в течение 3 лет) прием антитромботических средств снижает риск развития повторного инсульта, инфаркта миокарда и острой сосудистой смерти в среднем на 20% [24].

Аспирин (ацетилсалициловая кислота) является наиболее известным и широко применяемым антитромботическим средством. Аспирин для вторичной профилактики ИИ рекомендуется использовать в дозе 75–325 мг/сут [4, 5, 25]. Метаанализ нескольких рандомизированных исследований показал, что регулярный прием аспирина снижает риск развития инсульта, инфаркта миокарда или сосуди-

стой смерти в среднем на 13% [24]. При использовании малых (75–160 мг), средних (160–325 мг) и высоких (500–1500 мг) доз аспирина не отмечено существенных различий в частоте развития инсульта, но применение малых доз реже осложнялось желудочно-кишечными расстройствами и кровотечениями, поэтому они рекомендуются в настоящее время. В среднем лечение аспирином 1000 больных в течение 2,5 года позволяет предотвратить 36 повторных ишемических событий [24].

Клопидогрель (плавикс) — производное тииенопиридина, химически сходное с тиклопидином, но имеющее меньше побочных эффектов, поэтому в настоящее время только клопидогрель рекомендуется для вторичной профилактики ИИ в Европейских рекомендациях [4]. В исследовании CAPRIE показано, что прием 75 мг клопидогреля более значительно, чем прием 325 мг аспирина, снижает частоту инсульта, инфаркта миокарда или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [20]. Проспективное наблюдение почти 20 тыс. больных, перенесших ИИ, инфаркт миокарда или имеющих заболевание периферических артерий, показало, что в группе получавших 75 мг/сут клопидогреля инсульт, инфаркт миокарда или смерть от сердечно-сосудистых заболеваний возникают достоверно реже (5,32% в год), чем в группе больных, получавших 325 мг аспирина (5,83%). Анализ показывает, что при лечении 1000 пациентов в течение 3 лет прием аспирина предупреждает 19 новых событий, а клопидогреля — 24 новых события (снижение на 26%). Если использовать клопидогрель вместо аспирина у 1000 больных в течение 2 лет, то удастся предотвратить 10 новых ишемических событий.

Клопидогрель сравнительно безопасен при длительном приеме и хорошо переносится больными. При использовании клопидогреля по сравнению с аспирином несколько реже встречались осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (1,99% против 2,66%) и кровотечения (15% против 17,6%) [20].

Дипиридамола — еще одно антитромбоцитарное средство, используемое для вторичной профилактики ИИ. В исследовании ESPS-2 6602 больных, перенесших ИИ или ТИА, методом рандомизации получали: 1) 25 мг аспирина в сочетании с 200 мг дипиридамола 3В 2 раза в сутки; 2) 50 мг аспирина; 3) 200 мг дипиридамола 3В 2 раза в сутки или 4) плацебо [21]. Результаты этого исследования показали, что по сравнению с плацебо риск инсульта уменьшился на 18% при приеме аспирина, на 16% при использовании дипиридамола 3В и на 37% при приеме комбинации аспирина и дипиридамола 3В. Комбинация дипиридамола 3В и аспирина приводила к снижению риска развития повторного инсульта на 23% по сравнению с приемом одного аспирина.

Преимущество комбинации дипиридамола 3В и аспирина перед приемом одного аспирина было также показано в исследовании ESPRIT [25]. Больные, перенесшие ТИА или малый инсульт, принимали аспирин (1376 больных) или комбинацию дипиридамола 3В и аспирина (1363 больных) от 3 до 5 лет. Основные сердечно-сосудистые события (инсульт, инфаркт миокарда, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний) развились у 216 (16%) больных, леченных аспирином, и значительно реже наблюдались у получавших комбинацию дипиридамола и аспирина — у 173 (13%) больных.

В исследовании **PROFESS** сравнивали эффективность комбинации 200 мг дипиридамола 3В и 25 мг аспирина по 2 раза в сутки и 75 мг клопидогреля в отношении профилактики повторного инсульта (первичная конечная цель), всех сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от них (вторичная конечная цель) у 20 232 больных, перенесших ТИА или ИИ [26]. В течение в среднем 2,5 года повторный ИИ развился у 916 (9,0%) больных, принимавших комбинацию дипиридамола 3В и аспирина, и у 889 больных, леченных клопидогрелем (8,8%), что свидетельствовало об отсутствии достоверных различий. Инсульт, инфаркт миокарда или смерть от сердечно-сосудистых заболеваний зарегистрированы в 13,1% случаев в каждой группе больных. Все большие геморрагические осложнения, включая внутричерепное кровоизлияние, чаще встречались у принимавших комбинацию дипиридамола 3В и аспирина (4,1%), чем у леченных клопидогрелем (3,6%). Побочные эффекты, приводившие к прекращению лечения, чаще отмечались при лечении комбинацией дипиридамола 3В и аспирина (16,4%), чем при терапии клопидогрелем (10,6%). Прекращение лечения часто было связано с развитием головной боли — 5,9% больных в группе лечения комбинацией дипиридамола 3В и аспирина и только в 0,9% случаев в группе лечения клопидогрелем. Результаты проведенного исследования указывают на одинаковую эффективность комбинации дипиридамола 3В и аспирина и клопидогреля в отношении вторичной профилактики ИИ, но свидетельствуют о лучшей переносимости клопидогреля и меньшей частоте внутричерепных кровоизлияний при его использовании.

Наиболее эффективными антитромбоцитарными средствами для профилактики повторного ИИ согласно Европейским рекомендациям по предупреждению инсульта у больных, перенесших ТИА или ИИ, считаются клопидогрель и комбинация дипиридамола 3В и аспирина, а прием одного аспирина рассматривается как альтернатива этим средствам в случае, если нет возможности их длительного применения [4]. Применение клопидогреля целесообразно у пациентов, имеющих высокий риск развития повторного инсульта (4 балла и более по шкале расчета риска инсульта, приведенной в таблице). В этой группе пациентов преимущество клопидогреля перед аспирином становится более существенным, поэтому оправдывает более дорогостоящее лечение. В тех случаях, когда аспирин не переносится, препарат выбора — клопидогрель.

Комбинация клопидогреля с аспирином рекомендуется пациенту, который перенес не только ТИА или ИИ, но и стентирование коронарных артерий, мелкоочаговый инфаркт миокарда (без образования зубца Q) или имеет нестабильную стенокардию. В этих случаях показан прием в течение не менее 9 мес комбинации клопидогреля (Плавикса) и аспирина по 100 мг/сут [4].

Использование не прямых антикоагулянтов (варфарин 2,5–10 мг/сут) показано больным с мерцательной аритмией, внутрисердечным тромбом, искусственным клапаном сердца и другой патологией, опасной повторением кардиоэмболического ИИ. Почти 20 лет назад установили, что у больных, перенесших ИИ или ТИА на фоне фибрилляции предсердий, использование аспирина снижает относительный риск развития инсульта на 19%,

применение варфарина — значительно существеннее (68%), при этом, чтобы предотвратить 1 инсульт, необходимо лечить варфарином в среднем в течение года 12 больных [27].

Дозу варфарина подбирают постепенно, ориентируясь на международное нормализованное отношение, которое сохраняют на уровне 2–3. Длительное время в нашей стране в качестве непрямого антикоагулянта использовался фенилин (фенидоин) по 30–180 мг/сут, однако варфарин существенно превосходит фенилин по переносимости, более длительному периоду полувыведения и поддержанию постоянной концентрации в крови, поэтому в качестве непрямого антикоагулянта в настоящее время рекомендуется преимущественно варфарин.

Если имеются противопоказания к лечению прямыми антикоагулянтами или больной отказывается от их приема, то назначают антитромбоцитарные средства. В настоящее время показано, что у больных с мерцательной аритмией, которые не могут или не хотят принимать прямые антикоагулянты, комбинация клопидогреля и аспирина более эффективно, чем прием одного аспирина, снижает риск развития ИИ при небольшом увеличении числа геморрагических осложнений [28].

Нормализация АД — одно из наиболее эффективных направлений вторичной профилактики ИИ [1–5, 11, 12]. В качестве нелекарственных методов снижения АД рекомендуется уменьшение потребления соли с пищей, а при избыточной массе тела — достижение и поддержание идеального веса, что требует снижения общей калорийности пищи и регулярных физических нагрузок, интенсивность которых индивидуальна.

Анализ 7 рандомизированных контролируемых исследований, включивших 15 527 пациентов, которые перенесли ТИА или инсульт и наблюдались в течение 2–5 лет, показал, что лечение антигипертензивными средствами приводит к достоверному снижению всех типов повторных инсультов (на 24%), инфаркта миокарда (на 21%) с тенденцией к снижению частоты смертельного инсульта и смерти от всех сосудистых заболеваний [29]. При этом отмечается, что снижение частоты инсульта установлено при использовании диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), комбинации ингибиторов АПФ с диуретиком, но оно не получено при применении β -адреноблокаторов [29]. Чем более значительно снижалось АД на фоне лечения, тем более существенно снижалась частота развития инсульта [29].

Первым значительным исследованием влияния антигипертензивных препаратов на риск развития повторного инсульта у больных, перенесших инсульт или ТИА, было исследование PATS, результаты которого опубликованы еще в 1995 г. [30]. В исследовании установлено, что прием 2,5 мг диуретика индапамида в течение 2 лет приводит к уменьшению риска развития повторного инсульта в среднем на 29%.

В исследовании HOPE ингибитор АПФ рамиприл (Тритаце) привел к снижению на 24% риска развития инсульта, инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у 1013 больных, перенесших ТИА или инсульт [31].

Результаты исследования PROGRESS показали, что у больных, перенесших инсульт или ТИА, прием комбинации ингибитора АПФ периндоприла 4 мг/сут и индапа-

мида 2,5 мг/сут в течение 4 лет уменьшает риск развития повторного инсульта в среднем на 28% [32]. Снижение относительного риска развития повторного инсульта у больных АГ составило 33%, у больных с нормальным АД — 22%. Риск повторного инсульта уменьшился на 24% у больных, перенесших ИИ, и значительно больше — на 48% — у больных, перенесших геморрагический инсульт. В подгруппе больных, получавших периндоприл в комбинации с индапамидом, снижение риска инсульта было наиболее значительным.

В исследовании MOSES проведено сравнение эффективности блокатора кальциевых каналов нитрендипина и блокатора рецепторов ангиотензина II (АТ II) эпросартана у больных АГ, перенесших инсульт [33]. Оба режима лечения привели к достаточно быстрому стабильному и сопоставимому снижению АД. Уже через 3 мес лечения у большинства больных в группе эпросартана (76%) и в группе нитрендипина (78%) достигнута нормализация АД. В конце многолетнего наблюдения уровень АД составил соответственно 137/80,7 и 136/80,2 мм рт. ст. Однако при лечении эпросартаном установлены достоверное снижение частоты развития повторных инсультов на 25%, а также снижение общей смертности и всех сосудистых событий в среднем на 20% [9].

Оптимальный (целевой) уровень АД, который должен быть достигнут после перенесенного ТИА или ИИ, не определен; вероятно, он тем выше, чем более значительной и длительной была АГ. В среднем рекомендуют постепенное снижение АД на 10/5 мм рт. ст. и достижение нормального АД на уровне 120/80 мм рт. ст. Однако у больных со значительными стенозами внечерепных и внутричерепных артерий (особенно при двустороннем стенозе сонных артерий) нормализация АД остается спорной, рекомендуется поддержание АД на более высоком уровне. С учетом индивидуальных особенностей (заболевание сердца, сахарный диабет, другие заболевания, переносимость лекарственных средств) могут быть использованы различные классы антигипертензивных средств, при этом во многих случаях требуется их комбинация. В определенной степени предпочтение имеют диуретики, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов к АТ II, положительное действие препаратов двух последних классов может быть связано и с их вероятным антиатерогенным действием.

Статины в настоящее время рекомендуются пациентам, перенесшим некардиоэмболический ИИ или ТИА [4, 34]. Среди средств, влияющих на обмен липидов, лишь статины эффективны в отношении снижения риска развития повторного ИИ и инфаркта миокарда.

В исследовании SPARCL показано, что назначение аторвастатина в дозе 80 мг/сут эффективно и безопасно даже у больных, перенесших некардиоэмболический ТИА или инсульт и не имеющих ни ИБС сердца, ни высокого уровня холестерина в сыворотке крови [34]. При приеме аторвастатина уменьшилась частота развития инсульта в среднем на 16%, ИИ и ТИА — на 23%, больших сердечно-сосудистых событий — на 20%.

В настоящее время широко используется назначение статинов уже в остром периоде ИИ или сразу после развития ТИА, при этом такое лечение хорошо переносится и быстро приводит к существенному снижению уровня холесте-

рина липопротеидов низкой плотности. При этом применение статинов в больших дозах по сравнению со стандартными, например 80 мг аторвастатина вместо 20 мг, может привести к дополнительному снижению риска развития инсульта, что особенно важно у пациентов с высоким риском возникновения повторного ИИ [35].

Каротидная эндартерэктомия обсуждается при выявлении стеноза внутренней сонной артерии у больного, перенесшего ТИА или ИИ с незначительной степенью инвалидности или без нее. В настоящее время каротидная эндартерэктомия показана при выраженном стенозе (сужении 70–99% диаметра) внутренней сонной артерии на стороне перенесенных ТИА или ИИ [4, 5]. Она может быть проведена и при умеренной степени (сужении 50–69% диаметра) стеноза внутренней сонной артерии при наличии дополнительных факторов риска развития атеротромботического инсульта, например у мужчин [4, 5]. Каротидную эндартерэктомию следует проводить только в специализированной клинике, в которой уровень осложнений при этой операции не превышает 6%. Эффективность операции зависит от сроков ее выполнения: она максимальна в ранние сроки (до 2 нед с момента ТИА или ИИ), затем постепенно снижается и отсутствует через 6 мес [36]. Чтобы предотвратить 1 инсульт в течение 5 лет, достаточно прооперировать в среднем 5 больных в течение 2 нед с момента заболевания, но если операция проводится через 3 мес и более, то необходимо прооперировать уже 125 пациентов [36].

Каротидное стентирование не имеет преимуществ перед каротидной эндартерэктомией у больных, перенесших ТИА или ИИ и имеющих стеноз внутренней сонной артерии [4]. При стентировании сонных артерий лучшие результаты отмечаются в тех случаях, когда при стентировании используется устройство (ловушка) для предупреждения возможной артерио-артериальной эмболии.

Каротидное стентирование рекомендуется лишь в особых случаях: 1) расположение стеноза в месте, плохо доступном для проведения каротидной эндартерэктомии; 2) наличие сочетанных заболеваний, при которых высок риск осложнений при проведении каротидной эндартерэктомии; 3) радиационный стеноз внутренней сонной артерии; 4) рестеноз после каротидной эндартерэктомии; 5) расслоение внутренней сонной артерии; 6) фибро-

маскулярная гиперплазия; 7) артериит Такаясу [4]. В остальных случаях, которых большинство, рекомендуется проведение каротидной эндартерэктомии. Каротидное стентирование должны проводить опытные хирурги, чтобы периоперативная заболеваемость и смертность не превышали 4%.

Комбинированный подход, включающий лекарственные, нелекарственные и в части случаев хирургические методы лечения, имеет ведущее значение для профилактики повторного инсульта. Использование всех имеющихся эффективных методов позволяет существенно снизить вероятность повторного ИИ даже у пациентов, имеющих очень высокий риск его развития. Больному, перенесшему ТИА или ИИ, в большинстве случаев требуется постоянное лечение, его прекращение или даже прерывание может привести к развитию повторного инсульта или других сердечно-сосудистых заболеваний.

К сожалению, вторичная профилактика инсульта не получила необходимого распространения в нашей стране. Очень небольшая часть пациентов получают лечение в соответствии с международными рекомендациями. Даже у пациентов с очень высоким риском развития повторного ИИ крайне редко используется клопидогрель. Статины назначают больным, перенесшим ИИ или ТИА, преимущественно кардиологи при наличии сопутствующей ИБС. Каротидную эндартерэктомию редко выполняют в ранние сроки после развития ТИА или ИИ. Значительная часть больных регулярно (или курсами) принимают препараты, улучшающие мозговое кровообращение и метаболические процессы в головном мозге, но при этом не используют антиагрегационные средства и другие эффективные методы вторичной профилактики инсульта.

Таким образом, в настоящее время установлены факторы риска развития повторного ИИ и разработаны эффективные средства его профилактики. Большое значение имеет выделение пациентов группы высокого риска развития повторного ИИ, у которых обосновано использование дорогостоящих и высокоэффективных методов вторичной профилактики. Широкое использование международных рекомендаций по ведению пациентов, перенесших ИИ или ТИА, способно привести к существенному снижению заболеваемости повторным ИИ и смертности от него в нашей стране.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А. и др. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: Болезни нервной системы. Рук-во для врачей. Под ред. Н.Н. Яхно. Т.1. М.: Медицина, 2005;232–303.
2. Суслина З.А., Танашян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антиагрегационная терапия. М., 2005;248 с.
3. Фейгин В., Виберс Д., Браун Р. Инсульт: Клиническое руководство. М.: Бином; СПб.: Диалект, 2005;608 с.
4. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. Cerebrovasc Dis 2008;25:457–507.
5. Sacco R.L., Adams R., Albers G. et al. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Stroke 2006;37:577–617.
6. Brown R.D., Whisnant J.P., Sicks J.D. et al. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. Stroke 1996;27:373–80.
7. Appelros P., Stegmayr B., Terent A. Sex Differences in Stroke Epidemiology. Stroke 2009;40:1082–90.
8. Bhat V.M., Cole J.W., Sorkin J.D. et al. Dose-response relationship between cigarette smoking and risk of ischemic stroke in young women. Stroke 2008;39:2439–43.
9. Patra J., Taylor B., Irving H. Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types — a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health 2010;10:258.
10. Suk S.H., Sacco R.L., Boden-Albala B. et al. For the Northern Manhattan Stroke Study. Abdominal obesity and risk of ischemic stroke:

- the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 2003;34:1586—92.
11. Lawes C.M.M., Bennett D.A., Feigin V.L. et al. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke* 2004;35:776—85.
 12. Chalmers J., MacMahon S., Anderson C. et al. *Clinician's Manual on Blood Pressure & Stroke Prevention*. 2nd ed. London: Science Press, 2000;78.
 13. Hillen T., Coshall C., Tilling K. et al. For the South London Stroke Register. Cause of stroke recurrence is multifactorial: patterns, risk factors, and outcomes of stroke recurrence in the South London Stroke Register. *Stroke* 2003;34:1457—63.
 14. Ebrahim S., Sung J., Song Y.-M. et al. Serum cholesterol, haemorrhagic and ischaemic stroke: the Korean National Health Service prospective cohort study. *Cerebrovasc Dis* 2005;19 (Suppl. 2):1—6.
 15. Horenstein R.B., Smith D.E., Mosca L. Cholesterol predicts stroke mortality in the Women's Pooling Project. *Stroke* 2002;33:1863—8.
 16. Saposnik G., Ray J.G., Sheridan P. et al. Homocysteine-Lowering Therapy and Stroke Risk, Severity, and Disability. *Stroke* 2009;40:1365—72.
 17. Caplan L.R., Wong K.S., Gao S. et al. Is Hypoperfusion an Important Cause of Strokes? If So, How? *Cerebrovasc Dis* 2006;21:145—53.
 18. Levine S.R., Brey R.L., Tilley B.C. et al. For the APASS Investigators. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004;291:576—84.
 19. Schürks M., Rist P.M., Bigal M.E. et al. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b3914.
 20. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329—39.
 21. Diener H.C., Cunha L., Forbes C. et al. European Stroke Prevention Study, 2: dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1—13.
 22. Weimar C., Diener H.C., Alberts M.J. et al. The Essen Stroke Risk Score Predicts Recurrent Cardiovascular Events A Validation Within the REDuction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Stroke* 2009;40:350—7.
 23. Reynolds K., Lewis B., Nolen J.D. et al. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2003;289:579—88.
 24. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Antithrombotic Trialists' Collaboration. *BMJ* 2002;324:71—86.
 25. The ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665—73.
 26. Sacco R.L., Diener H.C., Yusuf S. et al. Aspirin and Extended-Release Dipyridamole versus Clopidogrel for Recurrent Stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1238—51.
 27. EAFT Group Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255—62.
 28. The ACTIVE Investigators Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066—78.
 29. Rashid P., Leonardi-Bee J., Bath P.P. Blood Pressure Reduction and Secondary Prevention of Stroke and Other Vascular Events. *Stroke* 2003;34:2741—8.
 30. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. PATS Collaborating Group. *Chin Med J* 1995;108:710—7.
 31. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145—53.
 32. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033—41.
 33. Schrader J., Luders S., Kulschewski A. et al. Mortality and morbidity after stroke, Eprosartan compared with Nitrendipine for secondary prevention. Principal results of a prospective randomised controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36:1218—26.
 34. Amarenco P., Bogousslavsky J., Amarenco P. et al. High dose atorvastatin after stroke or transient ischaemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549—59.
 35. Fernandez de Bobadilla J., Moreno R., Fernandez C. et al. Effect of intensive treatment with atorvastatin versus standard doses of statins on the risk of stroke. A meta-analysis from five randomized trials including 25,709 patients. *Rev Neurol* 2009;48:561—5.
 36. Rothwell P.M., Eliasziw M., Gutnikov S.A. et al. Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915—24.