

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российское научное медицинское общество терапевтов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства»

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена» Министерства здравоохранения Российской Федерации

НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ПРОФИЛАКТИКА ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Рекомендации

МОСКВА 2013 г

Авторский коллектив

Бойцов Сергей Анатольевич

Доктор медицинских наук, профессор.

Директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Главный внештатный специалист по медицинской профилактике Минздрава России.

Вице-президент Российского кардиологического общества.

Чучалин Александр Григорьевич

Доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН.

Директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства».

Заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Главный внештатный специалист терапевт-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Эксперт ВОЗ, председатель регионального отделения по СНГ INTERASTHMA, член исполнительного комитета Общества православных врачей, председатель исполнительного комитета Российского респираторного общества, «золотой» член Европейского респираторного общества, Американского торакального общества.

Арутюнов Григорий Павлович

Доктор медицинских наук, профессор.

Заведующий кафедрой внутренних болезней и общей физиотерапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Вице-президент Российского научного медицинского общества терапевтов.

Заслуженный врач Российской Федерации.

Биличенко Татьяна Николаевна

Доктор медицинских наук.

Заведующая лабораторией клинической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства», член Европейской академии алергологии и клинической иммунологии, «золотой» член Европейского респираторного общества, член Российского респираторного общества.

Бубнова Марина Геннадьевна

Доктор медицинских наук, профессор кафедры эпидемиологии неинфекционных заболеваний с основами доказательной медицины ГБОУ Первого МГМУ им. И.М.Сеченова. Руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лабораторией профилактики атеросклероза и тромбоза ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России.

Вице-президент Российского общества-кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики.

Ипатов Петр Васильевич

Доктор медицинских наук, профессор.

Ведущий научный сотрудник ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России.

Заслуженный врач Российской Федерации.

Заместитель председателя Профильной комиссии по профилактической медицине Минздрава России.

Калинина Анна Михайловна

Доктор медицинских наук, профессор.

Руководитель отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России.

Каприн Андрей Дмитриевич

Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН.

И.О. Директора Московского научно-исследовательского онкологического института им.

П.А.Герцена.

Заслуженный врач Российской Федерации.

Марцевич Сергей Юрьевич

Доктор медицинских наук, профессор кафедры эпидемиологии неинфекционных заболеваний с основами доказательной медицины факультета управления и экономики здравоохранения ГБОУ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава Российской Федерации.

Руководитель отдела профилактической фармакотерапии ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России.

Председатель секции «Национальное общество доказательной фармакотерапии» РКО.

Оганов Рафаэль Гегамович

Доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН и РАЕН.

Заслуженный деятель науки Российской Федерации, Лауреат Государственной премии и премии Правительства Российской Федерации.

Руководитель отдела профилактики коморбидных состояний ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России.

Член президиума ВАК, почетный Президент Российского кардиологического общества.

Погосова Нана Вачиковна

Доктор медицинских наук, профессор.

Руководитель отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний и Федерального центра здоровья ФГБУ ГНИЦПМ Минздрава России.

Главный специалист по профилактической медицине Департамента здравоохранения города Москвы.

Вице-президент Национального научного общества Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация.

Старинский Валерий Владимирович

Доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации.

Заместитель директора по научной работе ФГБУ «МНИОИ им П.А. Герцена» Минздрава России.

Стаховская Людмила Витальевна

Доктор медицинских наук, профессор кафедры фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Директор НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Ответственный секретарь Национальной Ассоциации по борьбе с инсультом (Россия).

Ткачева Ольга Николаевна

Доктор медицинских наук, профессор.

Первый заместитель директора ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России по научной и лечебной работе, руководитель отдела комплексного снижения риска неинфекционных заболеваний.

Чиссов Валерий Иванович

Доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН.

Заслуженный деятель науки Российской Федерации, заслуженный врач Российской Федерации, Лауреат Государственной премии и премий Правительства Российской Федерации.

Главный специалист-онколог Минздрава Российской Федерации, руководитель хирургического отдела ФГБУ «МНИОИ им П.А. Герцена» Минздрава России.

Шальнова Светлана Анатольевна

Доктор медицинских наук, профессор.

Руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России.

Вице-президент Российского кардиологического общества.

Шестакова Марина Владимировна

Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН.

Директор Института диабета, заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ПРОФИЛАКТИКА ОСТРЫХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Первичная профилактика инсульта, как второй по значимости причины (после ИБС) смертности населения России, является важной проблемой профилактики ССЗ. Основы первичной профилактики инсульта практически идентичны первичной профилактике ССЗ атеросклеротического генеза (см. раздел VII рекомендаций).

Вторичная профилактика повторного инсульта представляет не менее важную медикосоциальную проблему, чем предотвращение первого острого церебрального эпизода. Эпидемиологические исследования последних лет показали, что риск развития повторного ишемического инсульта (ИИ) возрастает в 9-12 раз относительно лиц того же возраста и пола в общей популяции. Частота развития повторных нарушений мозгового кровообращения (НМК) составляет около 25-30% от общего числа всех новых случаев, причем в течение первого месяца повторный ИИ развивается у 23% выживших, в первый год – у 10-16%, затем – около 5% ежегодно. Около 20-40% повторных инсультов предшествовали ТИА или малые инсульты. Частота развития инфарктов мозга у пациентов с ТИА достигает 30-60%, причем максимум приходится на первый год после ТИА. Риск повторной ТИА или развития инсульта у этого контингента больных максимален в течение первых трех дней после первого эпизода. Известно, что повторный инсульт имеет более тяжелое течение и чаще заканчивается летальным исходом, чем первичный. Все это определяет актуальность вторичной профилактики инсульта. Поданным D.G. Nascam, J.D. Spence (2007) адекватное использование комплекса основных профилактических стратегий позволит снизить относительный риск сердечнососудистых событий у пациентов группы высокого риска, перенесших инсульт, на 94%, при этом абсолютный риск составит 2% и уменьшит риск развития повторного НМК на 28-30% [2].

Принципы вторичной профилактики инсульта. Вторичная профилактика инсульта представляет собой комплекс мероприятий, включающих модификацию образа жизни, медикаментозную терапию (антитромботическую, гипотензивную, гиполипидемическую), а также при необходимости ангиохирургическое лечение, направленное на восстановление адекватного церебрального кровотока при стенозирующем атеросклеротическом поражении каротидных артерий. Программа индивидуализированной вторичной профилактики разрабатывается в условиях стационара уже в первые 48 часов заболевания после определения патогенетического варианта инсульта. Сроки начал проведения отдельных направлений профилактических мероприятий определяются характером инсульта, особенностями его течения и тяжестью состояния пациента. Если вторичная профилактика не была начата в стационаре, то подбор терапии осуществляется на этапе амбулаторно-поликлинической помощи неврологом совместно с терапевтом и кардиологом.

Несмотря на то, что повторный инсульт чаще развивается в течение первого год; после первичного, частота повторных НМК зависит от наличия и степени выраженности сохраняющихся ФР, что указывает на необходимость пожизненного проведения вторичной профилактики инсульте [3, 4]. Наличие кардиальных нарушений, выявляемых почти у 70% больных ИИ [5], повышает риск развития повторного НМК. Риск развития инсульта двукратный при патологии коронарных артерий, трехкратный при гипертрофии левого желудочка и четырехкратный у пациентов с сердечной недостаточностью [6].

Антигипертензивная терапия после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (инсульта, ТИА)

Артериальная гипертензия (АГ) имеет место у 80-92% больных, перенесших инсульт, наличие АГ повышает риск повторного НМК на 34% [7], развитие которого находится в прямой зависимости от уровня как САД, так и ДАД. Это дает основание рекомендовать постоянный мониторинг и контроль уровня АД после инсульта или ТИА. Снижение АД высоко эффективно как в первичной, так и вторичной профилактике церебрального инсульта ишемического и геморрагического типов. Для контроля АД могут использоваться все классы АГП и их рациональные комбинации. Однако, не следует применять АГП, вызывающие ортостатическую гипотонию. Особенно осторожно следует снижать АД у больных с гемодинамически значимым атеросклерозом сонных артерий. У больных, перенесших ТИА или инсульт, АД должно снижаться с использованием этапной схемы снижения АД с учетом индивидуальной переносимости и избегая эпизодов гипотонии. Особый контроль АД необходим в ночные часы. В настоящее время нет убедительных данных о пользе снижения АД в остром периоде инсульта. Антигипертензивная терапия в этом случае начинается после стабилизации состояния пациента через несколько дней от начала инсульта. В популяционных исследованиях доказана взаимосвязь уровня АД с риском развития когнитивной дисфункции и/или деменции. Известно, что антигипертензивная терапия может отсрочить их появление.

Антигипертензивная терапия является одним из наиболее эффективных методов вторичной профилактики инсульта у пациентов с АГ. В метаанализе рандомизированных контролируемых исследований (PATS – применение диуретика индапамида, HOPE – рамиприла, PROGRESS – периндоприла с или без индапамида) продемонстрировано снижение частоты повторных инсультов после перенесенного инсульта или ТИА. В исследовании MOSES антагонист рецепторов к ангиотензину эпросартан был более эффективным по сравнению с блокатором кальциевых каналов нитрендипином [8].

Целевой уровень АД менее 140/90 мм рт. ст. У пациентов с высоким и очень высоким СС риском необходимо достичь целевого уровня АД в течение 4 недель. В дальнейшем при условии хорошей переносимости, рекомендуется снижение до 130/80 мм рт. ст. и менее.

Снижение САД менее 120 мм рт. ст. у пациентов с АГ 23 степени не рекомендуется из-за риска ухудшения кровоснабжения головного мозга и возможного развития первичных или повторных ишемических событий. Абсолютные цифры целевого уровня АД и степень его снижения после перенесенного инсульта не известны и должны быть индивидуализированы, однако положительные результаты достигаются при среднем снижении уровня АД на 10/5 мм рт. ст. Не следует значительно снижать АД у больных с предполагаемым гемодинамическим инсультом, билатеральным стенозом сонных артерий или окклюзией магистральных артерий головного мозга. Проведение активной гипотензивной терапии у них может привести к гипоперфузии мозга с риском развития повторного острого церебрального эпизода. Абсолютные цифры целевого уровня АД и степень его снижения в данной ситуации не уточнены и должны быть также индивидуализированы.

Показана безопасность и целесообразность раннего начала гипотензивной терапии, уже в первые дни после инсульта. В исследовании ACCESS назначение антагониста ангиотензиновых рецепторов кандесартана в 1ю неделю после инсульта хотя и не приводило к улучшению его исхода через 3 месяца (по сравнению с более поздним назначением препарата), но существенно снижало частоту кардиоваскулярных эпизодов и смертность в перспективе 1 года. Метаанализ 37 исследований показал, что гипотензивная терапия (со снижением САД в среднем на 14,6 мм рт. ст.), начинающаяся в первые дни после инсульта, не только не повышала показатели смертности и инвалидизации при 3месячном наблюдении, но и вызывала их достоверное снижение. В то же время, при более значительном снижении САД польза гипотензивной терапии уменьшалась [9].

Прием ранее назначенных АГП может быть возобновлен после того, как в течение 24 ч состояние пациента станет стабильным. Целесообразно, по-видимому, в эти сроки начинать и регулярную пероральную гипотензивную терапию в том случае, если она ранее не проводилась [10].

Важным является не выбор лучшего АГП какого-либо конкретного фармакологического класса, даже имеющего значительные дополнительные положительные эффекты воздействия на сосудистую стенку или гемореологию, а эффективное снижение показателей АД, которое достигается, как правило, с помощью комбинированной терапии АГ [11].

Комбинированная терапия является наиболее эффективной, обеспечивая усиление антигипертензивного эффекта за счет разнонаправленного действия на патогенетические механизмы развития АГ, при этом также уменьшается частота возникновения побочных эффектов.

Рекомендации по гипотензивной терапии пациентов после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (инсульта, ТИА):

- регулярно контролировать уровень АД;
- перед назначением антигипертензивной терапии провести дуплексное сканирование магистральных артерий головы пациентам с АГ;

- назначать регулярную антигипертензивную терапию уже со вторых суток от начала развития инсульта у больных с наличием АГ; индивидуально подбирать эффективные комбинации и дозы гипотензивных препаратов на основе результатов суточного мониторинга АД (СМАД) и контроля субъективного состояния, постепенно снижать АД на 10/5 мм рт.ст. ниже исходного уровня в течение 23 месяцев;
- стремиться при лечении больных АГ к достижению целевого уровня АД – менее 140/90 мм рт.ст. У пациентов с высоким и очень высоким риском сердечнососудистых осложнений стремиться снизить АД до 140/90 мм рт.ст. и менее. В дальнейшем, при условии хорошей переносимости, целесообразно обеспечить снижение АД до 130/80 мм рт.ст. и менее. Не следует снижать показатели САД ниже 120 мм рт.ст.;
- избегать быстрого темпа снижения показателей АД у пациентов, имеющих окклюзирующее или выраженное стенозирующее поражение магистральных артерий головы, с целью уменьшения риска развития гемодинамического инсульта;
- для контроля АД для первичной и вторичной профилактики острых нарушений мозгового кровообращения в настоящее время могут использоваться все классы АГП и их рациональные комбинации.

Антитромботическая терапия в целях вторичной профилактики нарушений мозгового кровообращения

Антитромботическая терапия (АТТ) представляет собой наиболее доказанное направление в медикаментозной профилактике ИИ (класс рекомендаций I, уровень доказательности A).

В отличие от ИМ, механизмы развития ИИ более разнообразны. Для выбора адекватной АТТ необходимо, прежде всего, выделить некардиоэмболический и кардиоэмболический варианты инсульта.

В сосудах с быстрым артериальным кровотоком решающее значение имеет тромбогенез, индуцированный тромбоцитами [12]. Тромб может формироваться на месте (*in situ*) с постепенным развитием стеноза просвета сосуда вплоть до его окклюзии, и попадать в более мелкие сосуды при атеротромботическом поражении крупных артерий головы, аорты по типу артерио-артериальной эмболии, приводя к развитию атеротромботического патогенетического варианта ИИ. Причиной каждого шестого инсульта является тромбоэмболия из полостей сердца, развивающаяся на фоне мерцательной аритмии – кардиоэмболический патогенетический вариант.

При наличии патологии в артериальной системе головного мозга и шеи с развитием *некардиоэмболического патогенетического варианта ИИ* применяется антитромбоцитарная (антиагрегационная) терапия. Систематизированный обзор исследований антиагрегантов дал четкие доказательства ее эффективности: длительный прием антиагрегантных средств уменьшает риск развития острых сосудистых эпизодов (инфаркта миокарда, инсульта, сосудистой смерти) на 25% у пациентов, перенесших инсульт или ТИА [2].

В большинстве рекомендаций представлены по 34 ведущих антиагрегантных препарата: ацетилсалициловая кислота (АСК), клопидогрел, комбинация дипиридамола замедленного высвобождения с ацетилсалициловой кислотой, которые имеют высший класс I пользы и уровень А доказательности. АСК относится к наиболее изученным анти тромبوцитарным средствам, уменьшающим риск развития повторного ИИ. АСК снижает риск сосудистых событий независимо от дозы (от 50 до 1300 мг в сутки), хотя высокие дозы (более 150 мг) увеличивают риск побочных эффектов [13, 14]. Если пациент страдает ИБС – минимальная доза АСК составляет 75 мг в сутки. Показано преимущество средних доз АСК (75-150 мг) для снижения риска сердечнососудистых событий (на 32%) по сравнению с другими дозами, высокие дозы уменьшали риск на 19%, низкие – на 13% [15]. Существует простая схема подбора дозы АСК – 1мг/кг веса. Используют специальные лекарственные формы АСК: покрытые кишечнорастворимой оболочкой, комбинацию АСК с антацидом (с гидроксидом магния, карбонатом кальция и др.).

Эффективность дипиридамола в снижении риска повторных инсультов близка к АСК. Препарат назначается при наличии непереносимости АСК в дозе 75-400 мг в сутки. Показано, что при уменьшении дозы дипиридамола не теряется его профилактический эффект, улучшается переносимость, повышается приверженность к лечению [4, 16]. Его назначают при высоком риске геморрагических осложнений, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, нестабильном течении АГ, склонности к гипертоническим кризам [17-19]. Относительным противопоказанием для назначения этого препарата является нестабильная стенокардия и недавно перенесенный инфаркт миокарда [12].

Клопидогрел (75 мг 1 раз в день) оценивался в ряде клинических исследований, посвященных профилактике повторного инсульта (CAPRIE, MATCH, PRoFESS). У пациентов с полисосудистым атеросклеротическим поражением артерий (коронарных, каротидных, периферических), высоким сосудистым риском, включая и больных с сахарным диабетом, он оказывается более эффективным, обладая мощным поливалентным антиагрегантным действием [20-24]. Клопидогрел достигает своего максимума антитромبوцитарной активности в течение 4-5 дней, эффект сохраняется в течение недели после прекращения приема, что необходимо учитывать при планировании оперативного лечения.

Комбинация АСК (25 мг) и дипиридамола (200 мг) замедленного высвобождения (для лучшей биодоступности) рекомендуется ведущими профессиональными ассоциациями [24-26], считается терапией первого выбора во вторичной профилактике некардиоэмболического инсульта. Если на фоне приема АСК у пациента развивается повторный инсульт или ТИА, одной из рекомендаций по его лечению может быть применение комбинации АСК (25 мг) и дипиридамола (200 мг) замедленного высвобождения [27].

Комбинация клопидогреля с АСК не была рекомендована для вторичной профилактики инсульта из-за более высокого риска развития геморрагических осложнений. В рекомендациях ESO (2008) [24] отмечено, что для нее имеются лишь специальные показания: перенесенный ИИ с

подъемом и без подъема сегмента ST или недавнее стентирование коронарных артерий (класс I пользы рекомендации, уровень A доказательств).

Различные антиагрегантные препараты обладают примерно одинаковым профилактическим действием, что позволяет выбирать для конкретного больного оптимальный лекарственный препарат, учитывая индивидуальные особенности церебральной и системной гемодинамики, сосудистой реактивности, состояния сосудистой стенки, при неэффективности или плохой переносимости заменять один препарат другим.

Весьма важно, что антиагрегантные препараты снижают риск развития не только ИИ, но и других сосудистых событий (инфаркта миокарда, сосудистой смерти), что доказано при их назначении более, чем 130 тысячам пациентов [28].

Антитромбоцитарные препараты должны назначаться в соответствии с клиническими показаниями в дозах, эффективность и безопасность которых документирована в крупных контролируемых исследованиях.

Рекомендации по антиагрегантной терапии после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (инсульта, ТИА):

- информировать пациента о том, что антиагрегантная терапия должна проводиться постоянно (пожизненно), что повысит приверженность к лечению;
- при ишемическом некардиоэмболическом инсульте с целью вторичной профилактики продолжать, начатую в острый период, терапию АСК, как препарата первого выбора в дозе 75/150 мг в день, или комбинации АСК 25 мг с дипиридамолом замедленного высвобождения 200 мг по 1 капсуле 2 раза в день;
- начинать терапию с клопидогреля в дозе 75 мг/сутки, как препарата первого выбора при наличии непереносимости АСК и дипиридамола или при высоком риске развития ИИ, когда у пациента имеется несколько факторов риска: ИБС и/или атеротромботическое поражение периферических артерий, сахарный диабет.
- проводить комбинированную терапию, включающую АСК (75/150 мг в сутки) и клопидогрел (75 мг в сутки) при развитии у больного инсультом или с ТИА острого коронарного синдрома с подъемом или без подъема сегмента ST или при наличии у пациента недавнего стентирования коронарных артерий;
- применять клопидогрел, как препарат первого выбора в дозе 75 мг/сутки, или комбинацию АСК (25 мг) и дипиридамола (200 мг) замедленного высвобождения 2 раза в день у пациентов после повторных ишемических событий (ТИА, инсульт, ОКС, инфаркт миокарда), возникших на фоне терапии АСК;
- не назначать комбинацию АСК 75/150 мг и клопидогреля 75 мг в рутинной практике, так как риск развития угрожающих жизни кровотечений превышает таковой при монотерапии каждым из препаратов;

- не назначать АСК одновременно с нестероидными противовоспалительными препаратами (увеличивается риск развития геморрагических осложнений);
- не назначать пациентам, перенесшим не кардиоэмболический ишемический инсульт и не имеющим кардиальных источников эмболии, с целью вторичной профилактики антикоагулянты, так как они по эффективности не превосходят терапию АСК, но приводят к большому количеству осложнений (ESO, 2008).

Кардиоэмболический инсульт

Основной причиной кардиоэмболического варианта ИИ является фибрилляция предсердий (ФП) (синоним ФП – мерцательная аритмия), при которой сократимость левого предсердия нарушается, что способствует стазу крови в ушке предсердия и формированию «красных» тромбов. Эмбологенная опасность существенно выше при пароксизмальных формах мерцательной аритмии (МА), по сравнению с постоянной формой. Условия для тромбоза ушка левого предсердия сохраняются в течение 4 недель после восстановления синусового ритма [5, 29].

Пациентам с мерцательной аритмией, а также с искусственным клапаном сердца и другой патологией, сопряженной с опасностью развития кардиоэмболического ишемического инсульта, рекомендуется с целью вторичной профилактики прием непрямых антикоагулянтов. Эффективность анти агрегантных препаратов у этой категории больных ниже в сравнении с непрямыми антикоагулянтами, при этом риск развития геморрагических осложнений сопоставим. Препаратами выбора в этих случаях являются непрямые пероральные антикоагулянты: антагонист витамина К варфарин (4-гидроксикумарин), прямой ингибитор тромбина (дабигатран) и прямые ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан). В отличие от антагонистов витамина К, блокирующих образование нескольких активных витамин «зависимых факторов свертывания крови (факторы II, VII, IX и X), последние препараты блокируют активность одного этапа коагуляции.

У больных, перенесших ТИА или ИИ на фоне мерцательной аритмии, при приеме варфарина и поддержании международного нормализованного отношения (МНО) на уровне 2,0-3,0 ишемические события ежегодно развиваются только в 8% случаев при относительно низкой частоте больших кровотечений (до 3% в год). Применение варфарина требует тщательного контроля параметров коагуляции и соответствующей коррекции дозы, которую подбирают постепенно, ориентируясь на МНО, которое поддерживают на уровне 2,0-3,0. Антагонисты витамина К считаются высокоэффективным средством профилактики инсульта. Однако взаимодействие препарата с пищей и другими лекарственными средствами влияет на его эффективность, заставляет часто определять параметры коагуляции и корректировать дозу. Для многих пациентов такие требования делают лечение антагонистами витамина К трудновыполнимым.

В трех недавно завершенных исследованиях (RELY, ROCKETAF и ARISTOTLE) продемонстрирована как минимум сравнимая с варфарином эффективность новых пероральных антикоагулянтов в отношении профилактики инсульта и артериальных тромбоемболий, преимущество в безопасности в виде снижения риска развития геморрагического инсульта, а также тенденции к снижению смертности. Дабигатрана этексилат (110 и 150 мг 2 раза/сут) в исследовании RELY сравнивался с варфарином с целевым значением МНО 2,0-3,0 в отношении профилактики ИИ и артериальных тромбоемболий у больных с фибрилляцией предсердий (ФП). В исследовании ROCKET AF проведено сравнение эффективности профилактики инсульта и системной эмболии у больных с ФП и риском инсульта от высокого до умеренного с помощью ривароксабана (пероральный ингибитор фактора Ха) в фиксированной дозе 20 мг 1 раз в сутки и варфарина в индивидуально подобранной дозе. Апиксабан был изучен в рандомизированном, двойном слепом исследовании ARISTOTLE, в котором сравнивался с варфарином в отношении профилактики инсульта и артериальных тромбоемболий у больных ФП или трепетанием предсердий. По эффективности в отношении снижения совокупной частоты инсульта и артериальных тромбоемболий апиксабан и дабигатрана этексилат в дозе 150 мг 2 раза/сут превосходят варфарин, а эффективность дабигатрана этексилата в дозе 110 мг 2 раза/сут и ривароксабана сравнима с варфарином. Преимущество перед варфарином в отношении снижения общего риска ИИ/ инсульта неуточнённой этиологии отмечено только у дабигатрана этексилата в дозе 150 мг 2 раза/сут. При учете совокупной частоты крупных кровотечений безопасность дабигатрана этексилата в дозе 150 мг 2 раза/сут и ривароксабана сравнима с варфарином, а апиксабана и дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза/сут имеет преимущество перед варфарином. При сравнении с варфарином использование обеих доз дабигатрана, ривароксабана и апиксабана сопряжено с более низким общим риском геморрагического инсульта и внутричерепных кровотечений; наряду с этим при использовании дабигатрана этексилата в дозе 150 мг 2 раза/сут и ривароксабана повышается общий риск крупных кровотечений из желудочно-кишечного тракта.

Рекомендации по антикоагулянтной терапии:

- назначать пациентам сразу же после установления диагноза ТИА или малый инсульт кардиоэмболического подтипа с целью вторичной профилактики инсульта оральные антикоагулянты:
варфарин (класс I, уровень А доказательности), или
дабигатран (класс I, уровень В доказательности), или
апиксабан (класс I, уровень В доказательности), или
ривароксабан (класс Па, уровень В доказательности);
- назначать оральные антикоагулянты не ранее, чем через несколько недель от начала ишемического кардиоэмболического инсульта (вопрос решается индивидуально в каждом

конкретном случае) в случае тяжелого его течения с признаками обширного инфаркта по данным нейровизуализации (очаг поражения более 1/3 бассейна средней мозговой артерии);

- осуществлять выбор орального антикоагулянта индивидуально с учетом факторов риска, предпочтений пациента, возможных лекарственных взаимодействий, стоимости препарата;
- осуществлять назначение варфарина 1 раз в сутки, перед началом терапии определить МНО, под контролем которого обеспечивается индивидуальный подбор дозы препарата, дальнейший контроль МНО осуществляется каждые 48 недель. Если больной переносит ИИ или ТИА на фоне приема варфарина, следует увеличивать дозу непрямого антикоагулянта с достижением уровня МНО 3,03,5, а не присоединять к терапии антитромбоцитарный препарат;
- эффективной альтернативой варфарину могут быть новые пероральные антикоагулянты (класс Па, уровень А доказательности) [2012 focused update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation]:

дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут. для большинства больных; в дозе 110 мг 2 раза/сут. для пациентов в возрасте >80 лет, а также при совместном использовании с препаратами, влияющими на фармакодинамику, для лиц с высоким риском кровотечений (HASBLED >3), при клиренсе креатинина 30-49 мл/мин; у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин дабигатран противопоказан;

ривароксабан в дозе 20 мг 1 раз в сут. для большинства больных; в дозе 15 мг 1 раз в сутки для пациентов с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин, для лиц с высоким риском кровотечений (HASBLED>3); у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин ривароксабан противопоказан;

апиксабан 5 мг 2 раз в сут для большинства больных; в дозе 2,5 мг 2 раз/сут. для пациентов в возрасте >80 лет, при весе <60 кг, при уровне креатинина >133 мкмоль/л; препарат не следует использовать, если клиренс креатинина менее 30 мл/мин.

- не использовать комбинированную терапию дабигатраном, ривароксабаном или апиксабаном с антиагрегантами, безопасность и эффективность которой не установлена (класс ИБ, уровень доказательности С).
- при фибрилляции предсердий клапанной этиологии и у пациентов после имплантации искусственных клапанов сердца в качестве антикоагулянтов использовать варфарин, т.к. применение дабигатрана у таких больных запрещено FDA и другими контрольными органами, а другие новые антикоагулянты в данных клинических ситуациях не изучались.

Гиполипидемическая терапия в целях вторичной профилактики нарушений мозгового кровообращения

В настоящее время для вторичной профилактики инсульта у пациентов с проявлениями атеросклероза, с наследственными и вторичными дислипидемиями показаны препараты,

снижающие уровень общего ХС, ХС ЛПНП и повышающие уровень ХС ЛПВП. Наиболее эффективными из них являются статины.

Эффективность назначения статинов для вторичной профилактики инсульта показана в ряде рандомизированных клинических исследований. Исследования 4S, PROSPER показали снижение риска развития инсульта при использовании симвастатина в дозе 40 мг/сутки около 45 лет и правастатина в дозе 40 мг/сутки, который уменьшал риск развития инсульта на 31%. В исследовании SPARCL показано, что назначение аторва статина в дозе 80 мг/сутки эффективно и безопасно даже у больных, перенесших ТИА или инсульт и не имеющих ни ИБС, ни высокого уровня ХС в сыворотке крови [30].

Ориентировочная схема подбора дозы статинов у пациентов с различными клиническими состояниями представлена в Приложении 3.

Назначая статины, следует помнить о возможности развития побочных эффектов. Могут отмечаться боли в животе, метеоризм, запоры. Асимптомное повышение уровня печеночных трансаминаз более, чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы, на фоне терапии статинами встречается не более, чем у 3 больных из 1000, печеночная недостаточность – не более чем у 1 пациента из 1 миллиона, довольно редко (0,1-0,5%) наблюдаются миопатия и миалгия.

Рекомендации по гиполипидемической терапии:

- для первичной профилактики инсульта у лиц с высоким кардиоваскулярным риском назначают статины, при этом целевые уровни общего ХС <4,5 ммоль/л (<175 мг/дл), предпочтительнее <4 ммоль/л (<155 мг/дл), ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л (<100 мг/дл);
- всем пациентам после перенесенного ишемического некардиоэмболического инсульта или ТИА показаны статины, независимо от уровня ХС ЛПНП. Целевой уровень ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) и/или снижение на 50% от исходного уровня при невозможности достижения целевого уровня;
- терапия статинами должна быть назначена как можно раньше после начала развития инсульта или ТИА [11];
- не отменять принимаемые статины в остром периоде инсульта, так как это может быть связано с увеличением риска смерти и инвалидизации [24];
- с осторожностью применять терапию статинами у пациентов, перенесших геморрагический инсульт (по мнению ряда экспертов возможно развитие повторного внутримозгового кровоизлияния), решение о необходимости данной терапии принимается с учетом всех факторов риска и сопутствующих заболеваний;
- при терапии статинами и повышении активности трансаминаз печени более 3х верхних пределов нормальных значений нужно повторить анализ крови, если уровень хотя бы одного из печеночных ферментов при двух последовательных измерениях превышает в 3 раза верхние пределы нормальных значений, прием статинов следует прекратить; в случаях умеренного

повышения ферментов достаточно снизить дозу препарата. Обычно в течение короткого времени уровни ферментов возвращаются к норме и лечение можно возобновить с меньшей дозы либо с назначением другого статина.

Хирургическая профилактика острых нарушений мозгового кровообращения

Окклюзирующая патология сонных артерий является ведущей причиной атеротромботического и гемодинамического подтипов инсульта. При стенозе внутренней сонной артерии более 70% по европейской методике оценки стеноза и более 50% по североамериканской методике (см. рисунок 10.1) вероятность развития ИИ составляет от 2% до 5% в течение года. С появлением ТИА риск развития ИИ увеличивается с 12% за первый год до 30-37% в течение последующих 5 лет. По обобщенным данным окклюзия внутренней сонной артерии приводит к развитию инсульта с частотой до 40% в течение 1го года, а затем с частотой около 7% в год [31-33].

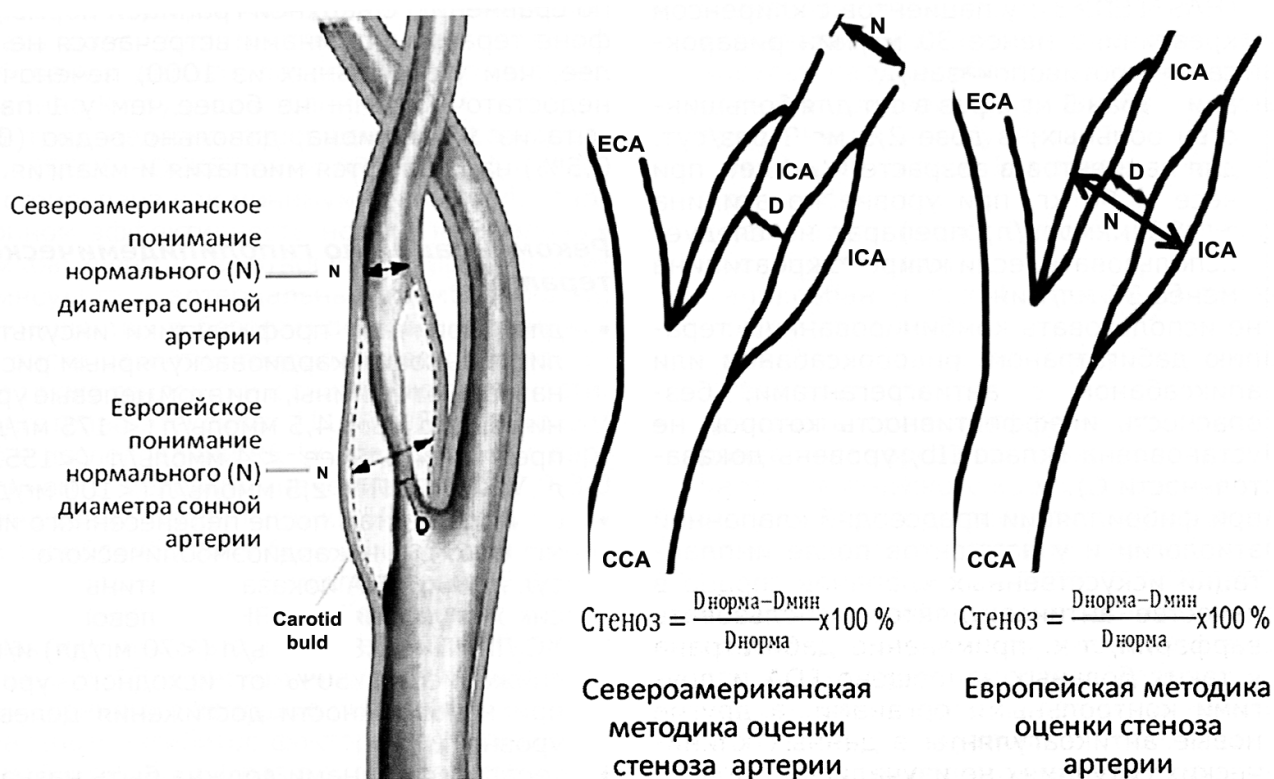


Рис. 10.1. Североамериканская и Европейская методики оценки стеноза сонной артерии.

Эндоваскулярное вмешательство применяется в следующих случаях: когда проведение КЭАЭ затруднено в связи с особым расположением стеноза (локализация стеноза с неудобным доступом для КЭАЭ); имеется высокий риск проведения общей анестезии у пациентов с соматической патологией (тяжелая сердечнолегочная недостаточность, осложненный сахарный диабет, неконтролируемая артериальная гипертензия и др.); имеется расслоение или радиационный стеноз внутренней сонной артерии; предшествующее облучение или радикальное хирургическое вмешательство на шее; рестеноз после КЭАЭ; фибромаскулярная гиперплазия; артериит Такаясу и др.

Важным компонентом лечения является антитромботическое сопровождение оперативных вмешательств. Рекомендовано назначение комбинированной терапии, включающей АСК (75-150 мг в сутки) и клопидогрел (75 мг в сутки), у пациентов, перенесших стентирование сонной артерии (до операции и в течение минимум 3х месяцев после оперативного лечения). Пациентам, которым проведена каротидная эндартерэктомия, перед проведением операции и после нее показано назначение АСК (75-150 мг в сутки).

Рекомендации по хирургической профилактике острых нарушений мозгового кровообращения:

- проводить ультразвуковое исследование прецеребральных артерий для выявления окклюдующих атеросклеротических поражений у всех пациентов, перенесших ИИ и ТИА;
- при выявлении окклюдующего атеросклеротического стеноза внутренней сонной артерии от 70 до 99% по европейской методике оценки стеноза и от 50 до 99% по североамериканской методике направлять пациента на консультацию ангиохирурга с целью определения дальнейшей тактики ведения;
- проведение каротидной эндартерэктомии пациентам со стенозом внутренней сонной артерии 70-99% (по европейской методике оценки стеноза) (класс I пользы рекомендации, уровень A доказательств), при условии их проведения в сосудистых центрах с показателем послеоперационных осложнений (любой инсульт или смерть) менее 6% (класс I пользы рекомендации, уровень A доказательств);
- при выявлении у пациентов, перенесших ишемический некардиоэмболический инсульт, стеноза внутренней сонной артерии от 50 до 99% по европейской методике оценки стеноза и от 30 до 99% по североамериканской методике направлять их на консультацию ангиохирурга с целью определения дальнейшей тактики ведения;
- осуществлять проведение каротидной эндартерэктомии в наиболее оптимальные сроки от 2 до 4 недель от начала проявлений ТИА или малого инсульта;
- направлять пациентов, нуждающихся в хирургической профилактике инсульта, но имеющих противопоказания к операции каротидной эндартерэктомии (например, расположение стеноза в хирургически недоступном месте, рестеноз артерии после операции, отказ от операции пациента и др.) на консультацию специалиста по эндоваскулярной диагностике и лечению с целью определения целесообразности и возможности эндоваскулярного вмешательства;
- проводить антитромбоцитарную терапию до и после операции на сонных артериях (класс I, уровень A);
- назначать пациентам перед операцией каротидной эндартерэктомии и после ее проведения АСК (75-150 мг в сутки);
- осуществлять комбинированную терапию включающую АСК (75-150 мг в сутки) и клопидогрел (75 мг в сутки), у пациентов, перенесших стентирование сонной артерии (до операции и в течение минимум 3х месяцев после оперативного лечения).

Список использованных источников информации

1. *Hackam D.G., Spence J.D.* Combining Multiple Approaches for the Secondary Prevention of Vascular Events After Stroke: A Quantitative Modeling Study// *Stroke*. 2007; 38: 1881-1885
2. *Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И., Гехт А.Б.* Неврология. Национальное руководство. М., «ГЭОТАР Медиа», 2009, 10-40с.
3. *Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Пряникова Н.А.* и др. Как правильно выбрать антиагрегант для вторичной профилактики ишемического инсульта. // *Consiliummedicum*, 2007, 9, №2, 68-72.
4. *Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Пряникова Н.А., Мешкова К.С.* Вторичная профилактика инсульта взгляд невролога. // *Нові стратегії в неврології (Матеріали XI Міжнародної конференції 26-29 квітня 2009 року, м. Судак) під редакцією С.М. Кузнецової - Київ, 2009. с. 195-200.*
5. *Фонякин А.В., Гераскина Л.А.* Кардиогенные инсульты. // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2009, №1, с.23-28
6. *Инсульт: Клиническое руководство/Хеннерици М.Г, Богуславски Ж., Сакко Р.Л.; Пер. с англ.; Под общ.ред. чл.корр. РАМН Скворцовой В.И. 2е изд. М.: МЕДпрессинформ, 2008. 224 с*
7. *Загидуллин Н.Ш., Загидуллин Ш.З.* Особенности лечения больных, перенесших инсульт, в терапевтической практике // *Справочник поликлинического врача* 2010. № 8. С.29-32
8. *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; 36:121-826.
9. *Geeganage CM, Bath PMW.* Relationship Between Therapeutic Changes in Blood Pressure and Outcomes in Acute Stroke: A Metaregression. *Hypertension* 2009; 54: 77-581
10. *Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ et al.* Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. *Stroke* 2007; 38: 165-5711
11. *Brainin M., Heiss W.* *Stroke medicine*, Cambridge UP, 2010, 327 p
12. *Тул Дж.Ф., Гусев Е.И.* Сосудистые заболевания головного мозга /Перевод с англ./ Под ред. Акад. РАМН Е.И. Гусева, проф. А.Б. Гехт / Руководство для врачей: 6 изд. М.: ГЭОТАР Медиа, 2007. С.73-102
13. *Algra A., van Gijn j.* Aspirine at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischemia. // *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 1996; 60: 197-199
14. *Campbell C., Smyth S., Montalescot G., Steinhubl S.* Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: Asystematicreview. *JAMA* 2007; 297:2018-2024
15. *Antithrombotic Trialists' Collaboration.* Collaborative metaanalysis 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
16. *Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В.* Вторичная профилактика инсульта. М.: ПАГРИ, 2002, 118с

17. Белоусов Ю.Б. Оценка эффективности и безопасности длительной профилактики артериальных тромбозов // Международный медицинский журн. 1999. №8. С. 11-12
18. Стаховская Л.В. Атиагреганты: вопросы эффективности и безопасности профилактики ишемического инсульта// Международный медицинский журнал 1999, № 5. с.11-12
19. Барышникова Г.А. Дипиридабол в общетерапевтической практике // Проблемы женского здоровья 2007.Т. 2.№1. С. 15
20. Танашиян М.М., Умарова Р.М., Гераскина Л.А., Фоякин А.В. Гемангиокорректорная эффективность Плавикса у больных с церебральной ишемией. Атмосфера. Нервные болезни. 2005. 3. С.27
21. Фоякин А.В., Гераскина Л.А. Роль антитромботической терапии во вторичной профилактике ишемического инсульта у пациентов с сочетанным поражением сосудистых бассейнов. // Атмосфера. Нервные болезни, 2010, №1, с. 25
22. Bhatt D., Fox K., Hacke W. et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 2006; 354: 1706-1717
23. Guidelines for management of ischemic stroke and transient ischemic attack. 2008
24. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischemic stroke and transient ischemic attack. Cerebrovasc Dis 2008; 25: 457-507
25. Sacco R.L., Sivenius., Diener H.C. Efficacy of aspirin plus extended release dipyridamole in preventing recurrent stroke in high risk populations. ArchNeurol 2005;62(3):403-408
26. Luijckx G., de Keyser J.H. The combination of acetylsalicylic acid and dipyridamole is more effective in secondary prevention following transient ischemic attack or cerebral infarction: the debate is closed. Ned Tijdschr Geneesk 2006; 150(33): 1812-1814
27. Lenz T.L., Hilleman D.A. Aggrenox: a fixed dose combination of aspirin and dipyridamole. Ann Pharmacother 2000;34(11): 1283-1290
28. Sacco R.L., Diener H., Yusuf S. et al., for the PROFESS Study Group. Aspirin and extended release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. N Engl J Med. 2008; 359: 1238-1251.
29. Gladstone D.J., Bui E., Fang J. et al. Potentially preventable strokes in high risk patient with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. Stroke. 2009; 40: 235-240
30. Paciaroni M., Bogousslavsky J. Primary and Secondary Prevention of Ischemic Stroke EurNeurol 2010;63:267-278
31. Coull A.J., Lovett J.K., Rothwell P.M. Population based study of early risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke: implications for public education and organization of services. BMJ 2004; 328:326-328
32. Johnston S.C., Rothwell P.M., NguyenHuynh M.N. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischemic attack. Lancet 2007; 369: 283-292
33. Selvarajah R., Smith C. J., Hulme S. Prognosis in patients with transient ischaemic attack (TIA) and minor stroke attending TIA services in the North West of England: The NORTHSTAR Study // Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 2008; 79: 38-43.