

ПЕРВИЧНАЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА



Д.м.н., профессор **Е.Б. Зуева**

Ташкентская медицинская академия, Узбекистан

За 40 лет число заболевших артериальной гипертензией увеличилось в два раза. В абсолютных цифрах динамика развития АГ выглядит следующим образом: к 1975 году в мире было выявлено 594 млн. больных, к 2015 году - более 1 млрд. «Повышение АД является основным фактором риска при развитии инсультов и других болезней сердечно-сосудистой системы (ССС), уносящих примерно 7,5 млн. жизней в год по всему миру». В соответствии с программой ВОЗ к 2025 году снижение уровня заболеваемости АГ на 25% будет возможно при условии не только повышения уровня жизни, полноценного питания, сокращения потребления соли, преобладания в рационе фруктов и овощей, но и при применении эффективных гипотензивных препаратов.

Первичная профилактика – стратегия, направленная на раннее выявление групп высокого риска и проведения им превентивного лечения. Борьба с факторами риска обусловила: снижение сердечной смертности на 50%, заболеваемости ИБС на 25%, числа инсультов более чем на 50%. По данным Национального центра статистики США: при устранении основных ССЗ продолжительность жизни может увеличиться на 9,78 года. При ликвидации всех форм рака разных локализаций – лишь на 3 года.

Экономические затраты на первичную профилактику значительно меньше, чем для лечения, реабилитации и пенсионного обеспечения по инвалидности. Парадокс профилактики: «Врачи посредством эффективного лечения мягкой артериальной гипертензии могли бы сохранить больше жизней, чем посредством эффективного лечения высокой артериальной гипертензии».

Прямые убытки мирового сообщества от ССЗ – более 400 млрд \$/год. Каждые 26 сек в мире случается 1 ИМ, каждые 40 сек - 1 инсульт. Государственные программы по профилактике и лечению ССЗ (США, Финляндия, Великобритания, Швеция) позволили снизить летальность более чем на 50%. Данные NICE свидетельствуют о том, что в Великобри-

тании программа по снижению СС риска на 1% предотвращает 25000 случаев ССЗ и сохраняет 40милл£/год.

По мнению Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой профилактике и реабилитации (EACPR) «10% снижение уровня холестерина, АД и курения в популяции сохранит в 3 раза больше жизней, чем лечение 40% пациентов высокого риска статинами, тремя антигипертензивными препаратами и АСК».

ССЗ, которые будут превалировать в последующие годы, во многом будут отличаться от сегодняшней ситуации. Вероятно развитие новых эпидемий: фибрилляции предсердий, дегенеративные заболевания клапанов сердца и сердечная недостаточность. Значительную часть заболеваний будут составлять инсульты. Необходимо своевременно оценить будущие потребности и соответственно к ним подготовиться...

По данным ВОЗ ежегодно в мире регистрируются не менее 20 миллионов инсультов, в России – 300000-400000 инсультов. 38% больных умирают от первичного ОНМК, 28% - после повторного инсульта. В Европе инсульт ежегодно убивает 650000 человек. Частота ишемического инсульта, регистрируемая в Узбекистане, составляет 60000/год на 29 млн. населения. В 45,6% случаев наблюдается летальный исход, в 11,2% - выздоровление и в 43,2% - разной степени инвалидность (М.М. Асадуллаев, Ш.И. Каримов, 2013 г).

За последние три декады, половина снижения СС летальности связана с изменением уровня факторов риска в популяции, преимущественно это снижение уровня холестерина, АД и отказ от курения. Кроме того несомненными фаворитами среди факторов риска являются ожирение и СД 2 типа, возраст популяции.

Снижение уровня холестерина с помощью статинов и улучшение контроля АД – являются самыми эффективными способами снижения высокого сердечно-сосудистого риска. Важно не просто назначить эти препараты. Но стремиться к достижению целевого уровня холестерина и АД.

Важность определения общего риска у практически здоровых людей показана в следующем примере. У человека с уровнем холестерина 7 ммоль/л риск может быть в 10 раз ниже, чем у пациентов с уровнем холестерина 5 ммоль/л при условии, что они курильщики и гипертоники.

Пол	Возраст	ОХ ммоль/л	САД ммHg	Курение	Риск (10 летний риск фатального ССЗ)
Женщины	60 лет	7	120	Нет	2%
Женщины	60 лет	7	140	Да	5%
Мужчины	60 лет	6	160	Нет	9%
Мужчины	60 лет	5	180	Да	21%

Для определения общего СС риска используют шкалу SCORE. Определение риска рекомендовано всем взрослым старше 40 лет.

Категории риска SCORE

SCORE < 1%	Низкий риск
Средний риск SCORE ≥ 1% и < 5% за 10 лет.	Большинство людей среднего возраста. Необходимо изменение образа жизни для поддержания этого статуса.
Пациенты высокого риска SCORE ≥ 5% и < 10%	Четкое повышение одного ФР: ОХ > 8 ммоль/л (> 310 мг/дл) или уровень АД ≥ 180/110 ммHg. Большинство пациентов СД (с исключением молодых пациентов с СД 1 типа и без большого ФР). ХБП: СКФ 30-59 мл/мин/1.73 м ² . Интенсивное изменение образа жизни, лекарственная терапия.
Пациенты очень высокого риска SCORE ≥ 10%	Подтвержденное ССЗ, включая предшествующий ИМ, ОКС, коронарную и другую артериальную реваскуляризацию, инсульт и ТИА, аневризму аорты и БПА. К подтверждению относится бляшка при коронарной ангиографии или каротидной ультрасонографии. К подтверждению не относится толщина интима-медиа сонных артерий. Лекарственная терапия должна быть начата незамедлительно. СД 2 типа с повреждением органов-мишеней, таких как протеинурия или с большим фактором риска, таким как курение, АГ и/или гиперхолестеринемия. Тяжелая ХБП: СКФ < 30 мл/мин/1.73 м ² .

Избыточный вес и ожирение

Ожирение, определяется как превышение индекса массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² и является установленным фактором риска для ССЗ и преждевременной летальности. Эпидемиологические исследования показали, что начиная с ИМТ 20 кг/м², увеличение ИМТ на 1 кг/м² связано с 5%-ным увеличением риска инсульта.

ИМТ = 25-29 кг/м² и ожирение ИМТ > 30 кг/м². Снижение веса необходимо для снижения АД (I; A) и снижения риска инсульта (I; B).

Целевой уровень основных сердечно-сосудистых факторов риска

Курение	Полное исключение
Диета	Снижение потребления соли (<5 г/сут) и увеличение потребления калия показано для снижения АД (I; A). Диета DASH, значительное количество фруктов и овощей (≥ 200 г/сут) и большим содержанием калия, продукты с низким содержанием жира (< 10% от энергетических потребностей) и уменьшение насыщенных жиров, рекомендуется для снижения АД (I; A) и снижения риска инсульта (I; B). Средиземноморская диета (рыба, оливковое масло) и орехи (30 г/сут) могут играть роль в снижении риска инсульта.
Физическая активность	150 мин/нед средней аэробной нагрузки (30 мин 5 д/нед) или 75 мин/нед интенсивной нагрузки (15 мин 5 д/нед) или комбинация. Интенсивности физической активности. Легкая: ходьба < 4,7 км/час. %маж ЧСС – 50-63. (% от установленного мажЧСС (220-возраст). Средняя: быстрая ходьба (4,8-6,5 км/час). Езда на велосипеде (15 км/ч). Водная аэробика. % маж ЧСС 64-76. Дыхание быстрое, но позволяет говорить полными предложениями. Значительная: бег, езда на велосипеде > 15 км/ч. Плавание. Теннис. % маж ЧСС 77-93. Тяжелое дыхание, несовместимое с поддержанием разговора
ИМТ, ОТ	20-25 кг/м ² . ОТ < 94 см у мужчин, < 80 см у женщин
АД	< 140/90 ммHg
ХЛНП	Очень высокий риск: < 1.8 ммоль/л (< 70 мг/дл) или снижение на 50% от исходного уровня между 1.8-3.5 ммоль/л (70-135 мг/дл). Высокий риск: < 2.6 ммоль/л (< 100 мг/дл) или снижение на 50% от исходного уровня между 2.6-5.1 ммоль/л (100-200 мг/дл) Низкий и средний риск: < 3.0 ммоль/л (< 115 мг/дл).
ХЛВП	Нет целевого уровня, но выше > 1.0 ммоль/л (> 40 мг/дл) у мужчин и > 1.2 ммоль/л (> 45 мг/дл) у женщин – показатель низкого риска.
Триглицериды	Нет целевого уровня, но ниже чем < 1.7 ммоль/л (< 150 мг/дл)
СД 2 типа	HbA1c < 7%

Метаболический синдром

Диагностические критерии метаболического синдрома. Наличие любых 3 из следующих показателей: увеличение ОТ, повышение уровня триглицеридов ≥ 150 мг/дл (1.7 ммоль/л), снижение ХЛВП < 40 мг/дл (1.0 ммоль/л) для мужчин или < 50 мг/дл (1.3 ммоль/л) для женщин, САД/ДАД ≥ 130/85 ммHg, ВГН ≥ 5.6 ммоль/л. Среди пациентов с инсультом, распространенность метаболического синдрома – 30-50%. Метаболический синдром сильно связан с увеличенным риском СД (RR, 3-4) и менее значительно с риском для ССЗ (RR, 2-3) и летальностью от всех причин (RR, 1.5-2.0). Риск ишемического инсульта при метаболическом синдроме составляет RRs, 2.0-2.5.

У пациентов с метаболическим синдромом, необходимо сосредоточиться на модификации образа жизни (диета, снижение веса, физическая активность) для снижения сосудистого риска (I; C).

Необходима тщательная коррекция АД и дислипидемии, как факторов риска инсульта (I; A).

Дислипидемия

Коррекция уровня ХЛНП – важный компонент вторичной профилактики инсульта. AdultTreatmentPanel III выделила 4 группы пациентов, для которых статины эффективны в уменьшении прогрессирования ССЗ, обусловленных атеросклерозом (АТССЗ). 1) Пациенты с собственно клиническими проявлениями атеросклероза. 2) Пациенты с повышением ХЛНП ≥ 190 мг/дл. 3) Пациенты СД в возрасте 40-75 лет с уровнем ХЛНП 70-189 мг/дл и без клинических проявлений АТССЗ. 4) Пациенты без клинических проявлений АТССЗ и СД и уровнем ХЛНП 70-189 мг/дл и 10-летний риском АТССЗ ≥ 7.5 %.

Клинические проявления АТССЗ включает пациентов с ИИ или ТИА, пациентов, имеющих в анамнезе ОКС, ИМ, стабильную или нестабильную стенокардию, коронарную или иную реваскуляризацию.

Высокие уровни триглицеридов связаны с риском атеросклеротического инсульта крупных артерий. Низкий уровень ХЛВП ассоциируется с риском ИИ.

1. Интенсивная терапия статинами рекомендуется для снижения риска инсульта или других СС событий у пациентов с ИИ или ТИА атеросклеротического генеза и уровнем ХЛНП ≥ 100 мг/дл с или без признаков других клинических АТССЗ (I; B).

2. Интенсивная терапия статинами рекомендуется для снижения риска инсульта или других СС событий у пациентов с ИИ или ТИА атеросклеротического генеза и уровнем ХЛНП < 100 мг/дл, и без признаков других АТССЗ (I; C).

Нарушения метаболизма глюкозы и сахарный диабет

К основным нарушениям метаболизма глюкозы относятся СД 1 типа, преддиабет и СД 2 типа. СД 1 типа встречается около 5% среди взрослых. Преддиабет включает повышенную глюкозу натощак (ВГН), нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ) и промежуточное повышение гликированного гемоглобина HbA1c 5.7-6.4%. Преддиабет обычно предшествует развитию СД 2 типа (до 95% случаев).

В норме глюкоза натощак – < 5.6 ммоль/л. ВГН – 5,6-6.9 ммоль/л. НТГ диагностируется в случае, когда глюкоза через 2 часа после еды ≥ 7.8 -11.0 ммоль/л при проведении пробы с 75 гр. глюкозы. СД 2 типа – уровень HbA1c ≥ 6.5 %, ВГН ≥ 7.0 ммоль/л, глюкоза через 2 часа ≥ 11.1 ммоль/л при проведении теста НТГ, или случайная плазменная глюкоза ≥ 11.1 ммоль/л на фоне симптомов, относящихся к гипергликемии.

ВГН, НТГ и преддиабет увеличивают риск первичного инсульта. Нарушения метаболизма глюкозы распространены среди пациентов с установленной цереброваскулярной болезнью. 28% пациентов с ишемическим инсультом имеют

преддиабет, и у 25-45% есть явный СД 2 типа. СД связан с существенным увеличением риск ИИ и может быть ответственным более чем за 8% первичного ишемического инсульта. У пациентов с первичным ИИ наличие СД 2 типа увеличивает риск повторного инсульта на 60%.

1. Изменение образа жизни, включая диету, аэробную физическую активность, исключение курения (IA). Для снижения СС риска и микрососудистых осложнений СД 1 и 2 типа целевой уровень HbA1c $< 7.0\%$ (IA).

2. Целевой уровень АД у пациентов СД 2 типа $< 140/85$ mmHg. У молодых пациентов с повышенным риском осложнений и добавочным риском инсульта, ретинопатии и альбуминурии целевой уровень АД $< 130/80$ mmHg. Терапию начинают с ИАПФ или БРА. При СД 1 типа целевой уровень АД $< 130/80$ mmHg (I; A).

3. Статины рекомендуются для снижения СС риска и снижения риска первичного инсульта всем пациентом СД 2 типа и пациентам СД 1 типа старше 40 лет (IA).

4. Терапия антиагрегантами (в том числе АСК) не рекомендуется пациентам СД без ССЗ (IIb; B).

4. После перенесенного ТИА или ишемического инсульта, все пациенты должны быть проверены на наличие СД 2 типа, преддиабета или НТГ. Самым точным параметром для выявления скрытой формы заболевания является HbA1c.

Инсульт – лидирующее заболевание по инвалидности. У пациентов старше ≥ 65 лет, через 6 месяцев после инсульта, 26% зависимы в повседневной активности и 46% имеют когнитивный дефицит. Риск повторного события для конкретного пациента будет зависеть от возраста, типа события и качества и количества профилактической терапии. Главным достижением профилактической медицины является среднее снижение риска повторного ишемического инсульта (ИИ) или ТИА до 3-4%. Этот, исторически самый нижний уровень, является результатом эффективной стратегии лечения артериальной гипертензии, МА и дислипидемии.

Важно – вторичная профилактика ИИ начинается с момента постановки диагноза ИИ или ТИА.

Различие между ТИА и ИИ стало менее важным в последние годы, потому что профилактические подходы одинаковы в обоих случаях. ТИА и ИИ различаются патофизиологическими механизмами; прогноз может меняться в зависимости от их тяжести и причины, от времени и степени диагностической оценки. Обычно, если клинические центральные неврологические симптомы длятся менее 24 часа, то состояние определяется как ТИА. Однако при использовании визуализирующих методик показано, что у одной трети пациентов с длительностью симптомов < 24 часа, определяется инфаркт мозга. Это привело к новому определению ТИА: переходный эпизод неврологической дисфункции, вызванной ишемией головного мозга, спинного мозга, или сетчатки глаза, без образования острого инфаркта (Easton JD. et al., 2009).

В отличие от ТИА, инфаркт мозга определяется как «некроз головного мозга, спинного мозга, или сетчатки глаза, вызванный ишемией и доказанный визуализирующими методиками/или постоянными клиническими признаками» (Sacco RL. et al., 2013). Если визуализация невозможно клинически ИИ признается в случае постоянства симптомов в

течение 24 часов. Ишемический инсульт классифицируется на основе предполагаемого механизма его развития, типа и локализации сосудистого поражения. Классические категории определены как атеросклерозбольших экстра- и интракраниальных артерий; кардиоэмболия; болезнь малых сосудов; диссекция сосудов, гиперкоагуляция, серповидно-клеточная анемия; инфаркты неизвестной этиологии.

Данная классификация ИИ далека от идеала, не всегда возможно визуализировать закрытую артерию или выявить источник эмболии. Но как минимум у всех пациентов, перенесших инсульт, должны быть выполнено КТ или МРТ для выявления ишемического/геморрагического события и ТИА и для пациентов с ИИ необходимо четко оценить такие модифицируемые факторы риска ИИ как каротидный стеноз или МА – главные причины ишемических симптомов.

Экстракраниальный каротидный стеноз. К хирургическим методам лечения относятся: каротидная эндартерэктомия (СЕА), каротидная ангиопластика и стентирование (CAS). Главное показание СЕА: симптоматические пациенты с высокодифференцированным ($> 70\%$ ангиографический стеноз) атеросклеротическим каротидным стенозом. СЕА рекомендуется, если послеоперационный риск заболеваемости и летальности оценивается < 6 % (I; A). Роль СЕА при симптоматическом стенозе 50-69% не ясна.

Преимущества CAS – менее инвазивная процедура, более короткий период выздоровления. CAS указывается как альтернатива СЕА для симптоматических пациентов со средним или низким риском осложнений, связанных с эндоваскулярным вмешательством, когда диаметр ВСА $> 70\%$ при неинвазивных методах или $> 50\%$ на катетерных или неинвазивной технике с ожидаемым уровнем перипроцедурного инсульта или смерти < 6 % (IIa; B).

При стенозе $< 50\%$, хирургическое вмешательство не требуется. На первый план выходит лекарственная терапия: статины, оптимизированный контроль АД, антитромбоцитарная терапия (АСК, клопидогрель или дипиридамола замедленного высвобождения), прекращение курения.

Интракраниальный атеросклероз – одна из наиболее распространенных причин инсульта во всем мире, связанная с особенно высоким риском повторного инсульта. Для пациентов с инсультом или ТИА, связанным с 50-99% стенозом главной внутричерепной артерии, уровень САД должен быть < 140 mmHg и требуется терапия статинами в больших дозах (I; B). У пациентов с инсультом или ТИА, вызванным 50-99% стенозом главной внутричерепной артерии, в предпочтении к АСК 325 мг/сут рекомендуется Варфарин (I; B).

Антиагрегантная терапия. В исследовании проведенном в Японии (Ikeda Y. et al., 2014) пациенты в возрасте 60-85 лет имеющие АГ, дислипидемию и СД получали АСК 100 мг/сут или плацебо. За 5 лет наблюдения первичная конечная точка (смерть от сердечно-сосудистой причины) не различалась в обеих группах. Но в группе пациентов, получающих АСК, значительно увеличился риск экстракраниальных кровотечений, требующий переливаний крови или госпитализация (P=0.004). В исследовании CHARISMA у пациентов с множественным риском назначение «Клопидогрель \pm АСК» также не было показано значимых результатов по первичной профилактике.

В отсутствии ССЗ антиагрегантная терапия в качестве первичной профилактики не рекомендуется.

У пациентов с некардиоэмболическим ИИ или ТИА в качестве профилактики может использоваться монотерапия АСК, Клопидогрель или комбинированная терапия АСК + Дипиридамола продленного действия (IA).

У пациентов в острой стадии церебральной ишемии, АСК снижает риск новых сосудистых эпизодов в течение 2-4 недель и предотвращает 4 вторичных инсульта и 5 сосудистых смертей на 1000 пролеченных пациентов. АСК предотвращает инсульт среди пациентов с недавним инсультом или ТИА. При применении низких доз АСК ≤ 325 мг/сут ежедневный риск серьезных желудочно-кишечных кровотечений составляет 0.4 %.

Комбинированная терапия АСК + Клопидогрель дает некоторый прирост эффективности и может быть рекомендована в течение 90 дней после перенесенного острого инсульта или ТИА.

У пациентов с перенесенным некардиоэмболическим ишемическим инсультом, может быть использована двойная терапия «АСК+Дипиридамола».

Для пациентов с некардиоэмболическим ишемическим инсультом или ТИА, использование антиагрегантов позволяет уменьшить риск повторного инсульта и других СС событий (I; A).

Терапия пациентов с кардиогенной эмболией. Основное неблагоприятное последствие МА – ишемический инсульт. Риск инсульта среди людей с МА может быть оценен при помощи шкалы CHA2DS2-VASc. Риск инсульта увеличивается ежегодно согласно сумме баллов: 1.9% (0 баллов), 2.8% (1 балл), 4.0% (2 балла), 5.9% (3 балла), 8.5% (4 балла), 12.5% (5 баллов), и 18.2% (6 баллов).

Факторы риска CHA2DS2-VASc	Баллы
Инсульт, ТИА или артериальная эмболия в анамнезе	2
Возраст ≥ 75 лет	1
Артериальная гипертензия	1
Сахарный диабет	1
Застойная СН/Дисфункция ЛЖ (ФВ $\leq 40\%$)	1
Сосудистое заболевание (ИМ, БПА, бляшки в аорте)	1
Возраст 65-74 лет	1
Женский пол	1

Приблизительно у 10% пациентов с ИИ или ТИА обнаруживают вновь выявленную МА в стационаре. И еще у 11% пациентов могли бы обнаружить МА, если бы в течение 30 дней до инсульта проводили постоянный контроль ЭКГ.

Лечение МА среди пациентов с предшествующим ишемическим инсультом – главный акцент профилактики вторичного инсульта в неврологии. К счастью, большое количество РКИ продемонстрировало, что антикоагуляционная терапия очень эффективна в профилактике первичного и вторичного инсульта при МА. Эффективность антитромбоцитарных препаратов очень низка.

В РКИ доказан превосходный терапевтический эффект Варфарина в профилактике тромбоземболии у пациентов с МА. Анализ 5 РКИ попервичной профилактики инсульта показал снижение относительного риска RR на 68% (95% CI, 50-79%) и абсолютное снижение ежегодной частоты инсульта с 4.5% для пациентов группы плацебо до 1.4%, у больных, принимающих Варфарин. Абсолютное снижение риска указывает, что можно предотвратить каждый год 32 ишемических инсульта на каждые 1000 пациентов, принимающих Варфарин.

Эффективность Варфарина была доказана и для вторичной профилактики инсульта. В сравнении с плацебо Варфарин существенно уменьшал основной результат (сосудистая смерть, ОИМ, инсульт, системная эмболия; HR, 0.53; 95% CI, 0.36–0.79). Ежегодный риск инсульта был снижен с 12% до 4% (HR, 0.34; 95%-ый CI, 0.20–0.57). В целом, использование Варфарина, было относительно безопасным: ежегодная частота большого кровотечения составила 1.3%, по сравнению с 1% у пациентов, получающих плацебо или АСК. Оптимальный уровень антикоагуляции для профилактики инсульта у больных с МА – МНО 2.0-3.0.

Новые пероральные антикоагулянты (НОАК)

Дабигатран – первый прямой ингибитор тромбина. В исследовании RE-LY более 18 000 пациентов МА были рандомизированы на группы: Дабигатран 150 мг 2 р/сут, Дабигатран 110 мг 2 р/сут, или Варфарин (Connolly S.J. et al., 2010). Дабигатран 150 мг 2 р/сут снижал частоту инсульта и системной эмболии на 35% по сравнению с Варфарином без значительного увеличения частоты больших кровотечений. Дабигатран 110 мг 2 р/сутне превосходил Варфарин в профилактике инсульта или системной эмболии, но частота больших кровотечений была на 20% ниже (Southworth MR., 2013).

В РКИ ARISTOTLE участвовали 18201 пациентов с неклапанной МА, которые получали ингибитор фактора Ха Аликсабан 5 мг 2 р/сут или Варфарин. Аликсабан 5 мг 2 р/сут снижал частоту инсульта и системной эмболии на 21% по сравнению с Варфарином на фоне 31% снижения частоты больших кровотечений и 11% снижения риска смерти от всех причин. Частота желудочно-кишечного кровотечения была одинаковой.

Выбор времени терапевтического иницирования. Риск раннего рецидива ишемического инсульта при МА может составлять 8% в течение 14 дней. По рекомендациям АССП терапию НОАК начинают в течение 2 недель после перенесенного кардиоэмболического инсульта, за исключением пациентов с ИМ или другими факторами риска кровотечения.

При ТИА НОАК назначаются через день после острого эпизода. При мягком инсульте (NIHSS < 8) – через 3 дня после острого эпизода. При инсульте средней тяжести (NIHSS 8-15) – через 5 суток. При тяжелом инсульте (NIHSS ≥ 16) – через 12 дней после острого эпизода (Kirchhoff et al. 2016).

Для профилактики первичного и вторичного инсульта всем пациентам с МА (пароксизмальной или постоян-

ной) и количеством баллов по CHA2DS2-VASc ≥ 2 рекомендуется терапия пероральными антикоагулянтами: Аликсабан (I; A), Дабигатран (I; A), Варфарин (I;A). НОАК предпочтительнее Варфарина. МНО на фоне Варфарина – 2.5 (диапазон, 2.0-3.0) (I; A).

Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия – самый важный модифицируемый фактор риска как ишемического, так и геморрагического инсульта. Риск первого ИИ непосредственно связан с кровяным давлением АД, начиная с САД 115 mmHg (Lewington S. et al., 2003; Lawes C.M. et al., 2004). Повышение АД на 10 mmHg на 43% увеличивает добавочный риск (увеличение размеров атеромы, ульцерация бляшек) ишемического инсульта.

Независимо от возраста, включая пациентов старше ≥ 80 лет, профилактическая роль АГТ абсолютно ясна. Между уровнем АД и риском инсульта установлены четкие взаимосвязи. Чем выше уровень АД, даже в пределах нормальных значений, тем выше риск инсульта. Модификация образа жизни рекомендована всем пациентам с цифрами АД, относящимся к предгипертонии САД/ДАД 120-139/80-89 mmHg.

В современных Европейских рекомендациях терапию АГТ 1 ст. начинают только при наличии поражения органов-мишеней, сердечно-сосудистого заболевания или ХБП (Mancia G. et al., 2013). В JNC8 остается принцип – активная терапия с АГТ 1 ст. всем пациентам (Go AS. et al., 2014).

Мета-анализ 23 РКИ показал, что антигипертензивная терапия (АГТ) снижает риск инсульта на 32% (95% CI, 24–39; P=0.004) по сравнению с нефармакологической коррекцией (Psaty BM, 2003). В мета-анализе, включающем 16 исследований и 70664 пациентов с прегипертензией, было показано значительное снижение риска инсульта на 22% в сравнении с плацебо (P<0.0001). (Sipahil. et al. 2012).

У пациентов без инсульта в анамнезе снижение АД связано с 30-40% снижением риска инсульта (Turnbull F. et al., 2003).

Несколько мета-анализов были посвящены церебропротективным свойствам различных классов АГТ (Law M.R. et al., 2009; Wright J.M., 2009; Fretheim A. et al. 2012). У пациентов с уровнем АД >140/90 mmHg, снижение риска инсульта по сравнению с плацебо при использовании тиазидоподобных диуретиков составило RR, 0.63; 95% CI, 0.57–0.71; бета-блокаторов – RR, 0.83; 95% CI, 0.72–0.97, ИАПФ – RR, 0.65; 95% CI, 0.52–0.82 и антагонистов кальция – RR, 0.58; 95% CI, 0.41–0.84.

Тиазидоподобные диуретики (Хлорталидон, Индапамид) по своим церебропротективным свойствам превосходят ИАПФ и антагонисты кальция.

Позиции бета-блокаторов, как препаратов первого выбора в профилактике инсульта, находятся под вопросом. Мета-анализ 147 РКИ показал, что способность бета-блокаторов к профилактике инсульта составляет 17%, тогда как в среднем для других групп АГТ – 29% (Law MR. et al., 2009). При этом эффективность в профилактике ИБС

и СН аналогична другим классам ЛС. Бета-блокаторы высоко эффективны при ПИКС. Однако бета-блокаторы отрицательно воздействуют на метаболизм липидов и увеличивают риск новых случаев СД, ожирение и повышение глюкозы натощак. Все эти побочные эффекты отсутствуют у бета-блокаторов с вазодилиатирующими свойствами – Карведилол и Небиволол. Эти препараты не обладают дисметаболическими эффектами, и снижают частоту появления новых случаев СД в сравнении с традиционными бета-блокаторами.

Тиазидовые диуретики также вызывают развитие дислипидемии и обладают диабетогенным эффектом, особенно в больших дозах.

Альфа-блокаторы, препараты центрального действия (агонисты α2-адренорецепторов и имидазолиновых рецепторов), антиальдостероновые препараты и ингибитор ренина Алискирен эффективны в снижении АД, но данных об их влиянии на СС риск и улучшение СС статуса недостаточно. Эти препараты могут использовать в качестве дополнения к основной АГТ.

Важно отметить, что интенсивный контроль САД <130 mmHg значительно больше снижает риск инсульта, чем стандартный контроль (САД 130-139 mmHg). В 11 исследованиях с 42572 участниками, было показано дополнительное снижение относительного риска инсульта RR 0.80 (95% CI, 0.70–0.92), у пациентов с интенсивным контролем САД <130 mmHg (Lee M. et al., 2012).

В РКИ ACCORD и SPRINT было показано, что интенсивное снижение АД (САД <120 mmHg) по сравнению со стандартным контролем (САД <140 mmHg) давало значительное снижение как первичного, так и вторичного инсульта (HR, 0.59; 95% CI, 0.39–0.89).

В мета-анализе 32 исследований с участием 73913 пациентов сахарным диабетом, было показано, что более интенсивный контроль АД значительно снижает риск инсульта, но инфаркта миокарда (Reboldi G. et al., 2011). Снижение САД на каждые 5 mmHg снижает риск инсульта на 13% (95% CI, 5–20).

ИСАГ увеличивает СС смертность в 2-5 раз и общую смертность на 51% по сравнению с таковой у лиц, имеющих нормальные показатели АД. Снижение САД хотя бы на 12-13 mmHg приводит к снижению риска развития инсульта на 37% и смертности от инсульта на 26%. В исследовании SHEP у пациентов с ИСАГ было продемонстрировано снижение риска инсульта на 36% (95% CI, 18–50; P=0.003) на фоне терапии, базирующейся на основе тиазидоподобного диуретика.

В исследованиях Syst-Eur и Syst-China больные пожилого возраста с ИСАГ получали активную терапию Нитрендипином, при необходимости добавляли ИАПФ (Эналаприл в Syst-Eur или Каптоприл в Syst-China).

В Syst-Eur в группе активной терапии средняя доза Нитрендипина – 28±12 мг/сут, Эналаприла – 13±6 мг/сут. Исследование было прекращено досрочно в связи с явными преимуществами терапии АК Нитрендипином ± Эналаприл. Риск инсульта уменьшился на 42% (p=0,003), нефатального инсульта – на 44% (p=0,007), сердечно-сосудистой смертности – на 27% (p=0,07). Количество

инсультов в Syst-China уменьшилось на 38% (p=0,01), смертность от инсультов снизилась на 58% (p=0,02), сердечно-сосудистая смертность и общая смертность – на 39% (p=0,03).

Субанализ клинических исходов в подгруппе больных СД (n=462) в исследовании Syst-Eur выявил еще более значительное снижение риска инсульта, чем в общей группе – 69% (p=0,02), а также риска всех сердечно-сосудистых событий (на 62%; p=0,002) и сердечно-сосудистой смертности (на 70%); p=0,001.

По результатам Syst-Eur и Syst-China было подсчитано, что лечение 1000 пациентов с АГ на протяжении 5 лет при помощи комбинированной терапии «Нитрендипин + ИАПФ + Диуретик» можно предупредить 55 смертей, 34 инсульта и 56 серьезных сердечно-сосудистых событий.

Результаты исследования Syst-Eur свидетельствуют о высокой эффективности комбинированной терапии Нитрендипин + Эналаприл в профилактике инсульта у пожилых пациентов с ИСАГ, особенно при наличии СД.

В исследовании HUYET принимали участие 3845 очень пожилых пациентов старше ≥80 лет с уровнем САД ≥160 mmHg. Пациенты получали Индапамид ± Периндоприл или плацебо. Целевой уровень АД составлял <150/80 mmHg. Через 2 года САД снизилось на 15 mmHg, что ассоциировалось с 30% снижением риска инсульта (P=0.06), 39% снижением фатального инсульта (P=0.046) и 21% снижением общей летальности (P=0.02).(257).

Первым главным исследованием, которое продемонстрировало эффективность лечения АГ, для вторичной профилактики инсульта было PATS. В нем участвовало 5665 пациентов с недавним ТИА или малым инсультом (геморрагический или ишемический), которые получали Индапамид или плацебо. Относительное снижение риска повторный инсульт в группе Индапамида составило 30%.

Эффективность лечения АД для вторичной профилактики инсульта была впоследствии подтверждена в РКИ PROGRESS, в котором было рандомизировано 6105 пациентов в анамнезе с ТИА или инсультом. Пациенты, входящие в группу активного лечения, получали Периндоприл±Индапамид. В течение 4 лет лечения на фоне Периндоприла снижение САД/ДАД составило 9/4 mmHg по сравнению с плацебо. В группе Периндоприл +Индапамид – 12.3/5.0 mmHg по сравнению с плацебо. Активная терапия снижала частоту инсульта на 28% (95%-ый CI, 17%-38%). Комбинированная терапия была связана с большим снижением риска (RRR, 43%; 95%-ый CI, 30%-54%).

У пациентов без поражения органов-мишеней целевое АД должно составлять <135/85 mmHg; при наличии поражения органов-мишеней целевое АД должно быть <130/80 mmHg. Для пациентов, у которых необходимо снизить АД до целевого уровня менее чем на 10 mmHg, достаточно монотерапии тиазидоподобным диуретиком индапамидом (ИНДАП, PRO.MED.CS Praha a.s., Чехия) или антагонистами кальция. Если для достижения целевого АД, АД пациента надо снизить более чем на >15/10 mmHg, необходима терапия 2 препаратами.

Комбинированная терапия

В большинстве случаев для контроля АД необходима комбинированная терапия. Комбинация из 2 препаратов приблизительно в 5 раз эффективнее, чем удвоении дозы при монотерапии. В многочисленных РКИ показано, что наиболее оптимальными являются комбинации тиазидоподобных диуретиков (Хлорталидон, Индапамид) с ИПАФ, БРА или антагонистами кальция.

Назначения комбинации «Бета-блокаторы + Тиазиды» необходимо избегать, во избежание резкого увеличения частоты новых случаев СД.

Комбинация ИПАФ и БРА между собой не рекомендуется.

Около 20% пациентов с АГ нуждаются в комбинации 3 антигипертензивных препаратов. Наиболее рациональная комбинация «Тиазидоподобные диуретики + ИПАФ/БРА + ДАК» в эффективных дозах.

Антигипертензивная терапия и деменция. Согласно Global Burden of Disease, деменция занимает первое место как причина инвалидизации людей в возрасте старше 60 лет (11,2%), за ней идут инсульт (9,5%) и мышечно-скелетные нарушения (8,9%). Деменция лишает человека самостоятельности, повышает стоимость лечения, ухудшает качество жизни и ассоциируется с серьезным повышением заболеваемости и смертности, причем не только среди пациентов, но и среди лиц, осуществляющих уход за дементными больными. В связи с увеличением продолжительности жизни современного человека, всемирная распространенность деменции, как ожидается, будет расти. Препаратов и методов, обеспечивающих лечение деменции с хорошим результатом, в арсенале современных врачей пока нет. Основной акцент в борьбе с деменцией делается на ее профилактике.

В группу высокого риска когнитивных нарушений входят не только пожилые пациенты, но и лица среднего возраста, наличие АГ у которых является неблагоприятным прогностическим фактором. Когнитивные нарушения являются нередким следствием неконтролируемой АГ, гипертонических кризов, инсультов (в том числе «немых» лакунарных инсультов), диффузного и очагового поражений белого вещества головного мозга. В the Göteborg Study, период наблюдения в котором составлял 15 лет, было установлено, что наличие повышенного АД в возрасте 70 лет достоверно влияет на факт возникновения деменции в возрасте 79-85 лет.

Снижения риска когнитивных нарушений при помощи АГТ удалось достичь лишь в немногих исследованиях. Защита от деменции при АГ связана не только с реализацией стратегии контроля АД в целом, но с приемом отдельных ЛС из различных групп АГТ, обладающих нейропротекторным эффектом. Из четырех РКИ по оценке влияния различных АГТ на заболеваемость деменцией (Syst-Eur, SCOPE, SHEP и PROGRESS) только в двух (Syst-Eur – Нитрендипин, PROGRESS – Периндоприл +Индапамид) АГТ была связана с уменьшением риска деменции и когнитивных нарушений по сравнению с плацебо. Максимальную эффективность в этом отношении продемонстрировал Нитрендипин.

В исследовании Syst-Eur количество случаев деменции за все время наблюдения достигло 64, из которых 41 случай был представлен болезнью Альцгеймера. По сравнению с группой контроля (АГТ без Нитрендипина) долгосрочный прием Нитрендипина снизил риск развития деменции на 55% – с 7,4 до 3,3 случаев на 1000 пациенто-лет (43 vs 21, p<0,001). По подсчетам, 5-летняя АГТ на основе Нитрендипина, проведенная у 1000 пациентов, может предотвратить развитие 20 случаев деменции (95% ДИ 7–33). При оценке типов деменции было обнаружено, что в группе активной терапии было зафиксировано меньше случаев деменции вследствие болезни Альцгеймера (12 случаев против 29 случаев в контрольной группе). Эти данные предполагают, что АГТ может повлиять на развитие не только сосудистой, но и дегенеративной деменции, а комбинированная терапия, базирующаяся на Нитрендипине – обеспечивает защиту от деменции у пожилых пациентов с ИСАГ.

Для антагонистов кальция характерен ряд церебропротективных эффектов. К ним, в частности, относится умеренная вазодилатация артерий, регулирующих церебрососудистое сопротивление, благоприятна для профилактики генерализованной или избыточной цереброваскулярной дилатации, которая может сопровождаться нарушениям перфузии головного мозга при АГ. Способность уменьшать толщину комплекса интима-медиа артерий и улучшать эндотелиальную функцию сосудов с увеличением синтеза NO.

При АГ увеличивается количество амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков. β-амилоид (Аβ), пептид, повреждающий белое вещество мозга. Сосудистая дисфункция при АГ препятствует транспорту Аβ из мозга в плазму. АГ взаимодействует с АроЕ4, стимулирующим депозиты амилоида. Увеличение концентрации Аβ в паренхиме мозга и кровеносных сосудах увеличивает сосудистую и синаптическую дисфункцию. Эффективность влияния ДАК на транспорт бета-амилоида через ГЭБ: Нитрендипин>Никардипин = Лерканидипин>Нимодипин>Нилвадипин. Амлодипин, Фелодипин, Исрадипин, Нифедипин не влияют на транспорт бета-амилоида через ГЭБ

Церебропротективные эффекты ДАК представляют собой особенно отчетливыми именно для Нитрендипина. Нейропротектор Нитрендипин (Нитресан, PRO. MED.CS Praha a.s., Чехия) ингибирует вход Ca²⁺ в нейроны, предупреждая кальциевые механизмы гибели нейронов. Накапливается в коре, таламусе, гиппокампе, где возникает апоптоз, вследствие накопления цитозольного Ca²⁺. Восстановление гомеостаза Ca²⁺ снижает нейротоксичность синильных бляшек. Нитрендипин снижает концентрацию β-Амилоида в коре головного мозга и увеличивает клиренс β-Амилоида. Увеличивает синтез нейротрансмиттеров, количество которых уменьшается при деменции.

Таким образом, комбинация «Индапамид + ИПАФ + Нитрендипин» у пациентов АГ – патогенетически обоснована для первичной и вторичной профилактики цереброваскулярных осложнений.

Рекомендации по артериальной гипертензии

Постоянный скрининг АД и изменение образа жизни рекомендовано для пациентов с регипертензией (САД/ДАД 120-139/80-89 mmHg) и АГ (I;A),
Все главные классы антигипертензивных ЛС (тиазидоподобные диуретики (Хлорталидон и Индапамид), ИПАФ, антагонисты кальция, БРА и бета-блокаторы) не различаются по их способности снижать АД и рекомендуются в качестве препаратов выбора (I;A).
Лекарственная терапия рекомендована всем пациентам с 3 ст. АГ независимо от СС риска (I; B).
Лекарственная терапия рекомендована всем пациентам с 1-2 ст. АГ при очень высоком и высоком СС риске (I; B)
Для пациентов с низким и средним СС риском при 1-2 ст. АГ рекомендуется серьезное изменение образа жизни. Если модификация образа жизни не снижает АД, начинается лекарственная терапия (IIa; B)
САД/ДАД<140/<90 mmHg рекомендовано для всех пациентов < 60 лет. (I; B).
У пациентов старше > 60 лет с САД ≥ 160 mmHg, рекомендовано снижение САД между 140-150 mmHg (I; B).
У пациентов младше < 80 лет, целевое САД <140 mmHg, если оно хорошо переносится. В некоторых случаях возможен целевой уровень САД <120 mmHg, если пациент имеет очень высокий и высокий риск и хорошо переносит терапию (IIb; B)
У пациентов старше > 80 лет и с начальным САД ≥160 mmHg, рекомендовано снижать САД между 140-150 mmHg, если они сохраняют хороший физический и ментальный статус (I; B).
Начальная терапия АГ 2 препаратами используются у пациентов со значительным повышением АД или высоким СС риском (IIb; B).
Бета-блокаторы и тиазидовые диуретики не могут быть рекомендованы пациентам АГ с множественными метаболическими факторами риска вследствие повышенного риска развития СД (III;B)
Для первичной профилактики инсульта снижении АД более важно для снижения риска инсульта, чем выбор специфического препарата (I; A). Оптимальная схема приема препаратов: монотерапия тиазидоподобными диуретиками или их комбинация с ИПАФ (I; A).
Для вторичной профилактики инициация терапии АД для ранее не леченных пациентов с ИИ или ТИА, кто, в течение первых нескольких дней имеет установленное САД/ДАД ≥ 140/90 mmHg (I; B).
Возобновление терапии АД для всех пациентов с АГ для профилактики повторного инсульта или ТИА в течение первых несколько дней (I; A).
Целевое АД должно быть индивидуализировано, но обоснованно достижение САД/ДАД <140/90 mmHg (IIa; B). Для пациентов с недавним лакунарным инсультом лучше САД <130 mmHg (IIb; B).

Список литературы

1. Boden-Albala B. et al. Metabolic syndrome and ischemic stroke risk: Northern Manhattan Study. Stroke. 2008;39:30–35.
2. Connolly SJ. et al. Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. N Engl J Med. 2010;363:1875–1876.
3. Faraco G., Iadecola C. Hypertension A Harbinger of Stroke and Dementia. // Hypertension. 2013;62:810-817.
4. Fretheim A. et al. Comparative effectiveness of antihypertensive medication for primary prevention of cardiovascular disease: systematic review and multiple treatments meta-analysis. BMC Med. 2012;10:33.

5. Goff DC Jr, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the ACC/AHA Force on Practice Guidelines Circulation. doi:10.1161/01.cir.0000437741.48606.98.
6. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. // European Heart Journal (2016)37, 2315–2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106
7. Ikeda Y. et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. // JAMA 2014;312:2510-2520
8. Kernan W.N. et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the AHA/ASA. // Stroke. 2014; 45:00-00.
9. Kirchhof P. et al. 2016 ESC AF Guidelines. // EHJ doi:10.1093/eurheartj/ehw210
10. Law MR. et al. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. // BMJ. 2009;338:b1665.
11. Lee M. et al. Effect of pre-diabetes on future risk of stroke: meta-analysis. BMJ.2012;344:e3564.
12. Lee M. et al. Does achieving an intensive versus usual blood pressure level prevent stroke? Ann Neurol. 2012;71:133–140.
13. Meschia J.F. et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. A Statement for Healthcare Professionals From the AHA/ASA. // Stroke. 2014;45:00-00.
14. Mottillo S. et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2010;56:1113–1132.
15. Paris D. et al. Selective Antihypertensive Dihydropyridines Lower Aβ Accumulation by Targeting both the Production and the Clearance of Aβ across the Blood-Brain Barrier. // MOL MED 2011;17(3-4):149-162.
16. Reboldi G. et al. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. J Hypertens. 2011;29:1253–1269
17. Selvin E. et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. N Engl J Med. 2010;362:800–811.
18. de la Sierra A. et al. Effectiveness and tolerability of fixed-dose combination enalapril plus nitrendipine in hypertensive patients: results of the 3-month observational, post-marketing, multicentre, prospective CENIT study. Clin Drug Investig. 2009;29(7):459-69. doi: 10.2165/00044011-200929070-00004.
19. Sipahi I. et al. Effect of antihypertensive therapy on incident stroke in cohorts with pre-hypertensive blood pressure levels: a meta-analysis of randomized controlled trials. Stroke. 2012;43:432–440
20. Staessen J.A. et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment or older patients with isolated systolic hypertension. // Lancet 1997;350:757-764.
21. Thijs L. et al. How well can blood pressure be controlled? Progress report on the Systolic Hypertension in Europe Follow-Up Study (Syst-Eur 2). // Curr Control Trials Cardiovasc Med 2001;2:298-306.
22. Turnbull F. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. // Lancet. 2003;362:1527–1535.
23. Wiysonge CS. et al. Beta-blockers for hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2012;8:CD002003.
24. Wright JM, Musini VM. First-line drugs for hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2009;CD001841.