

Профилактика инсульта

А.И. Федин

Эпидемиологические аспекты

Парадокс болезней заключается в том, что люди, жалуясь на аллергию, боятся рака или СПИДа, а умирают наиболее часто от сердечно-сосудистых заболеваний. По результатам эпидемиологических исследований, в России болезни сердечно-сосудистой системы занимают до 70% всей регистрируемой патологии, причем более 35% в этой группе приходится на цереброваскулярные заболевания. Характерно соотношение в группе сердечно-сосудистых заболеваний инфарктов миокарда и острых нарушений мозгового кровообращения. Так, по данным станции скорой медицинской помощи г. Москвы соотношение диагнозов “инфаркт миокарда/острое нарушение мозгового кровообращения” в 1980 г. равнялось 4 : 1, в 2000 г. – 1 : 2,5 (рис. 1).

Статистика инсультов весьма удручающая для нашей страны. Это касается как распространенности инсульта, так и смертности от него. На рис. 2 представлена смертность от инсульта на 100 000 мужчин и женщин в различных странах в 2000 г. В приведенном анализе смертности от инсульта в 38 странах Россия имеет самый высокий показатель среди мужчин и женщин после Киргизии. Такая же тенденция характерна для почти всех бывших советских республик.

По данным Е.И. Гусева с соавт., в 2001 г. заболеваемость инсультом в России среди лиц старше 25 лет составила 2,34 на 1000 населения, при этом у мужчин стандартизованный по возрасту показатель равнялся 2,82, у женщин – 2,05. Общая смертность при инсультах в 2001 г. в нашей стране составила 1,28 на 1000 населения.

Анатолий Иванович Федин – профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии ФУВ РГМУ.

В старших возрастных группах после 60 лет преобладает заболеваемость и смертность от инсульта у женщин по сравнению с мужчинами. Общая летальность у больных с инсультом в 2001 г. равнялась 40,3%. Инвалидность с потерей трудоспособности по разным данным составляет от 40 до 80%, но достоверной статистики по этому вопросу в нашей стране нет. Проведенное Е.Б. Белоусовым с соавт. в 2002 г. фармакоэкономическое исследование показало, что стоимость стационарного лечения больного с инфарктом мозга составляла 22 тыс. руб., а последующее реабилитационное лечение в течение 1 года – 65,4 тыс. руб. Приведенные данные подчеркивают особую актуальность проблемы профилактики инсульта.

Основные подходы к профилактике

В современной эпидемиологии и профилактике неинфекционных заболеваний различают два подхода к профилактике инсульта: популяционную стратегию и стратегию высокого риска (рис. 3). Популяционная стратегия подразумевает профилактические мероприятия по предупреждению инсульта в больших популяциях населения вне зависимости от наличия в анамнезе инсульта или других сосудистых заболеваний. Как правило, она касается формирования здорового образа жизни, правильного питания, снижения среднего артериального давления в большой популяции организованным населением. Такая стратегия требует разработки и финансирования национальных программ по профилактике инсульта.

Стратегия высокого риска направлена на выявление лиц с высокими факторами риска инсульта и проведение у них соответствующих индивидуальных лечебных мероприятий. Подобная стратегия наиболее распрост-

ранена, так как требует меньших затрат при хороших результатах.

Различают первичную и вторичную профилактику. Первичная профилактика связана с предупреждением основных системных заболеваний, таких как атеросклероз и гипертоническая болезнь. Для современной медицины это недостижимая задача вследствие того, что не выявлены непосредственные вызывающие их патогенетические механизмы. Вторичная профилактика предполагает лечебно-диагностические мероприятия, уменьшающие риск осложнений этих заболеваний, среди которых одно из основных мест занимает инсульт.

Факторы риска

Стратегия высокого риска подразумевает воздействие на факторы риска инсульта. Среди них выделяют неизменяемые факторы риска, к которым относят пол, возраст, расовую принадлежность, место проживания и экологические факторы окружающей среды. Имеются определенные взаимоотношения и зависимость заболеваемости инсультом от этих факторов,

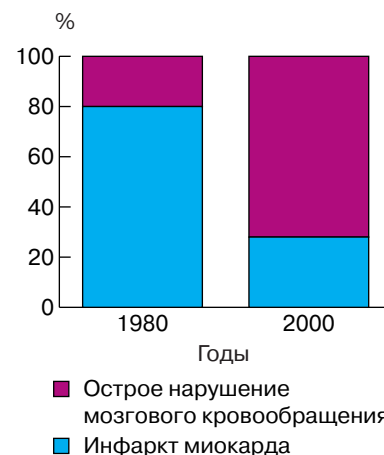


Рис. 1. Частота вызовов по поводу инфарктов миокарда и острых нарушений мозгового кровообращения по данным скорой медицинской помощи г. Москвы.

но на них повлиять нельзя, вследствие чего они получили такое название.

К изменяемым факторам риска инсульта относят артериальную гипертензию, курение, фибрилляцию предсердий, сахарный диабет, гиперхолестеринемию, снижение физической активности и ожирение, гипергомоцистеинемию, применение оральных контрацептивов, гормонозаместительную терапию в менопаузе и чрезмерное употребление алкоголя.

Роль этих факторов неоднозначна, и их изучению посвящены многочисленные корпоративные исследования.

Артериальная гипертензия

По данным Государственного научного центра профилактической медицины, в 1992–1999 годах распространенность артериальной гипертензии (АГ) в Российской Федерации в популяции мужчин составляла 39,2%, женщин – 41,1%; осведомленность о наличии у них АГ у мужчин была в 37%, у женщин – в 60%, из них среди мужчин только 20% проходили лечение. Лечение АГ было эффективным только у 6% мужчин и у 17,5% женщин.

В проведенном НИИ неврологии РАМН исследовании установлено, что АГ диагностировалась у 78,2% больных, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения. Установлена эпидемиологическая корреляция между заболеваемостью инсультом, повышением систолического (САД) и диастолического (ДАД) давления при всех его типах вне зависимости от возраста и пола. Проведенный в 1990 г. метаанализ 9 проспективных исследований, включающих 420 000 лиц в течение 10 лет, показал, что риск инсульта увеличивается на 46% при каждом увеличении ДАД на 7,5 мм рт. ст. В исследовании Multiple Risk Factor Intervention Trial (347 978 мужчин) при максимальных значениях давления САД (>151 мм рт. ст.) и ДАД (>98 мм рт. ст.) риск инсульта, связанный с увеличением САД, в 2 раза превышал риск, связанный с ростом ДАД. Несмотря на то что частота развития инсульта практически прямо пропорциональна уровню

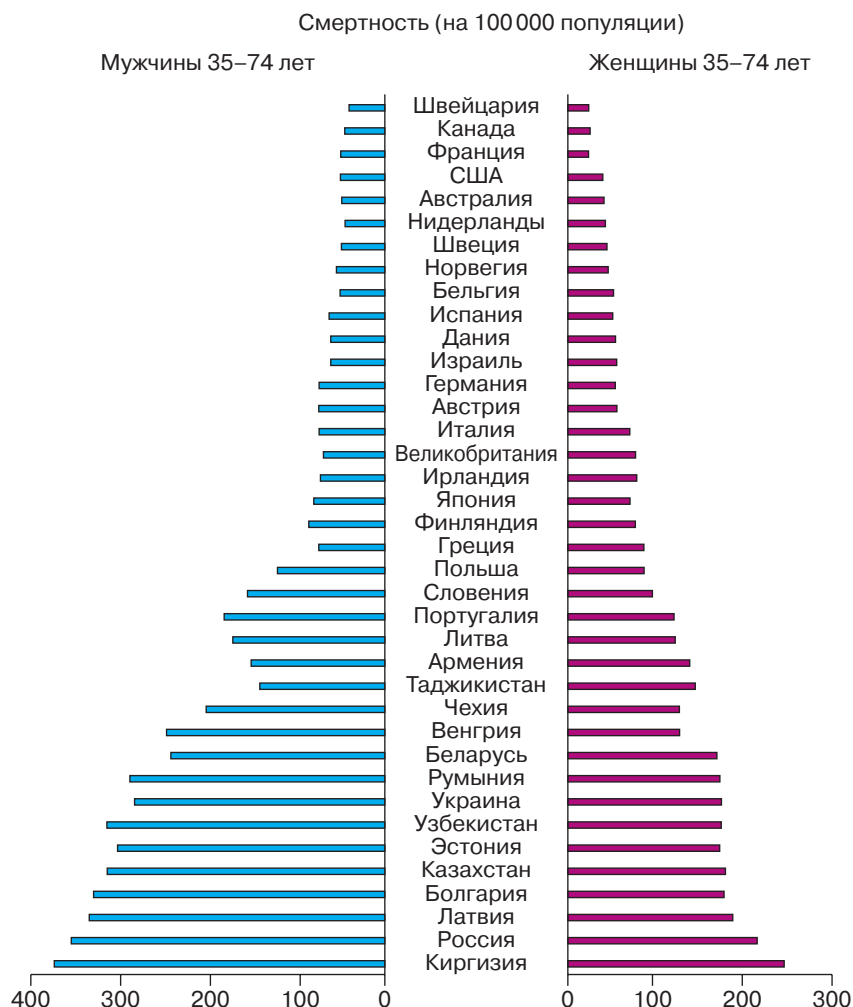


Рис. 2. Смертность (на 100 000 популяции) от инсульта среди мужчин и женщин в различных странах мира. (По Sarti et al. // Stroke. 2000. V. 31. P. 1588.)

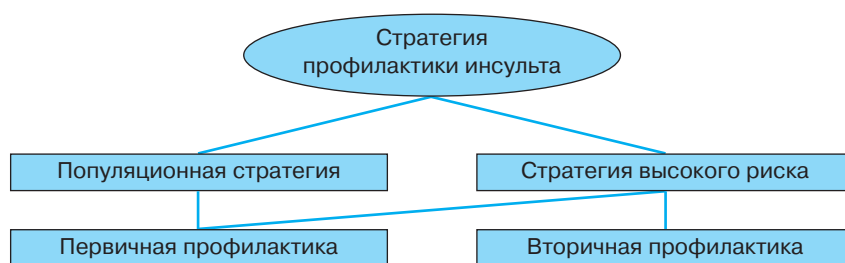


Рис. 3. Стратегия профилактики инсульта.

АД, в общей популяции значительно более часто от этого осложнения страдают больные с “мягкой” АГ (при уровне АД 140/90–159/99 мм рт. ст.), число которых значительно больше, чем лиц с умеренной и тяжелой АГ. По данным НИИ неврологии, “мягкая” АГ регистрировалась у 56,6% больных, у которых инсульт развился на фоне повышения АД.

В исследовании SHEP, направленном на лечение изолированной САД в возрасте старше 60 лет, выявлено снижение частоты инсульта на 36%. В исследовании Syst-Eur с лечением изолированной САД в возрасте старше 60 лет выявлено уменьшение частоты инсульта на 42%.

Значительное число исследований было посвящено контролю артериаль-

ной гипертензии и его влиянию на заболеваемость инсультом в пожилом возрасте. Так, в исследовании SHEP проведено лечение 4736 рандомизированных пациентов с изолированной систолической артериальной гипертензией (САД > 160 мм рт. ст. и ДАД < 90 мм рт. ст.) в возрасте старше 60 лет в течение 4,5 лет. Выявлено снижение заболеваемости инсультом на 36% при контроле артериальной гипертензии. Все приведенные данные убедительно демонстрируют роль артериальной гипертензии в заболеваемости инсультом и возможность ее эффективного уменьшения при лечении.

Учитывая ведущую роль контроля АГ во вторичной профилактике инсульта в России в 2001 г., утверждена Федеральная целевая программа "Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации", рассчитанная на 2002–2008 годы.

Тромбоэмболия и курение табака

Вместе с тем в исследовании PROGRESS было показано, что в 75% случаев инсульт развивается без повышения артериального давления (нормотензивный инсульт). Наиболее частыми причинами нормотензивного инсульта являются кардиогенная или артерио-артериальная эмболия, атеротромбоз интракраниальных артерий. На их возникновение возможное влияние оказывают другие факторы риска инсульта.

Курение, особенно курение сигарет, оказывает мультифакторное воздействие на стенки артерий (снижение их эластичности, атероматоз) и показатели крови (увеличение фибриногена, агрегации тромбоцитов и липопротеидов низкой плотности). Подчеркивается особенно высокая корреляция курения табака и развития атеросклеротического стеноза в сонных артериях. Метаанализ клинических исследований выявил при курении увеличение риска инсульта в 1,9 раза. У 90% некурящих в сыворотке обнаруживается никотин вследствие общения с курящими, что при других факторах риска повышает на 1,8% риск инсульта.

Фибрилляция предсердий является существенным фактором риска инсульта, что связано с тромбоэмболией мозговых артерий субстратами тромба в полостях левого предсердия или желудочка сердца. Наиболее часто она развивается при ишемической болезни сердца и последствиях инфаркта миокарда, реже – ревматическом митральном пороке сердца. Фибрилляция предсердий более чем в 50% случаев является причиной тромбоэмболического инсульта. Особое значение имеют "тихие", или бессимптомные эмболические инфаркты мозга (их частота составляет 1–2% среди всех случаев инфаркта мозга), которые в последующем увеличивают риск деменции или других когнитивных расстройств. Риск тромбоэмболического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий увеличивается с возрастом больных при наличии артериальной гипертензии.

Сахарный диабет

Имеются существенные доказательства, что сахарный диабет является важным фактором риска инсульта. Его относительный риск составляет 1,5–3,0 в зависимости от типа и тяжести инсульта. В исследовании Copenhagen City Heart Study наличие сахарного диабета сформулировано как риск инсульта, имеющий самостоятельное значение. В британском исследовании мужчин показано, что риск инсульта при сахарном диабете увеличивается у пожилых больных с АГ. Лечение сахарного диабета как 1-го, так и 2-го типа с нормализацией уровня глюкозы в крови уменьшает риск микроваскулярных осложнений – ретинопатии, нефропатии и нейропатии, но не уменьшает риск макроваскулярных осложнений, в том числе и инсульта. Однако в ряде исследований отмечено, что интенсивное лечение диабета 2-го типа, сочетающегося с АГ, приводит к уменьшению риска инсульта до 44%.

Дислипидемия

В многочисленных исследованиях выявлена сильная корреляция риска

развития коронарной патологии и дислипидемии (ДЛП), в то время как степень подобной связи с риском инсульта до настоящего времени точно не установлена. К липидам плазмы относят холестерин (ХС), триглицериды (ТГ) и фосфолипиды. Холестерин выполняет важные биохимические функции в человеческом организме. Он необходим для синтеза стероидных и половых гормонов, образования желчи, входит в состав всех клеточных мембран организма. ТГ – это эфиры жирных кислот и спирта глицерина, которые входят в состав различных липопротеидов (ЛП). Липиды транспортируются в крови в составе сложных надмолекулярных комплексов – ЛП. ЛП представляют собой водорастворимые липидно-белковые глобулярные структуры, состоящие из молекул белков, свободного ХС, эфиров ХС и фосфолипидов. Белки, входящие в состав ЛП-частиц, называют аполипопротеинами, или апобелками. Апобелки выполняют структурную и адресную функции. Благодаря высокоспецифичному взаимодействию между апобелками ЛП и белками-рецепторами на клеточной мембране осуществляется рецепторопосредованное связывание ЛП с клетками. Основными ЛП в зависимости от их плотности, размеров и состава входящих липидов и апобелков являются: хиломикроны (ХМ), липопротеиды очень низкой плотности (ЛОНП), липопротеиды низкой плотности (ЛНП) липопротеиды высокой плотности (ЛВП). ЛОНП синтезируются в печени, в основном состоят из эндогенных ТГ и в меньшей степени из эфиров ХС, поэтому их повышенное содержание в плазме крови проявляется гипертриглицеридемией (ГТГ). ГТГ часто диагностируется у больных с инсулиннезависимым сахарным диабетом, гипотиреозом, ожирением. ГТГ в сочетании с низким уровнем ЛВП служит фактором риска развития атеросклероза.

По данным Н.В. Перовой и других авторов, повышенное содержание в плазме ЛНП отчетливо связано с развитием коронарного, каротидного и периферического атеросклероза. Од-

нако для того чтобы ЛНП стали атерогенными, они должны подвергнуться модификации. Причиной модификации чаще всего служит процесс перекисного окисления ЛНП. Окисленные ЛНП изменяют свои свойства в двух направлениях: сначала нарушается их взаимодействие с рецепторами печени, потом они становятся активными раздражителями для моноцитов. Активированные моноциты крови проникают в субэндотелиальное пространство сосуда, превращаясь в макрофаги, которые фагоцитируют модифицированные ЛНП и превращаются в пенистые клетки, т.е. клетки, переполненные эфирами ХС. Активированные макрофаги и пенистые клетки высвобождают биологически активные вещества: факторы роста, провоспалительные цитокины, молекулы адгезии. В результате в большей мере усиливаются процессы проницаемости эндотелия и роста атеросклеротической бляшки, что в конечном итоге ведет к сужению просвета сосуда и разрыву покрышки бляшки с образованием внутрисосудистого тромба. Именно ХС ЛНП, учитывая его важную роль в формировании атеросклеротической бляшки, является главной мишенью гиполипидемической терапии.

ЛВП – антиатерогенные ЛП-частицы, которые осуществляют обратный транспорт ХС из сосудистой стенки и макрофагов в печень, откуда он выводится из организма в составе желчных кислот. Уровень ХС ЛВП в плазме имеет обратную зависимость с развитием атеросклероза: чем ниже содержание ХС ЛВП, тем выше вероятность развития атеросклероза.

В исследовании Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) у мужчин выявлена зависимость между летальностью от ишемического инсульта и высоким уровнем ХС. Honolulu Heart Program продемонстрировала прогрессивное одновременное увеличение уровня ХС и частоты тромбоэмболического инсульта. В то же время проведенный в 1995 г. метаанализ, включавший 13000 инсультов среди 450000 наблюдавшихся лиц в 45 проспективных исследованиях, не под-

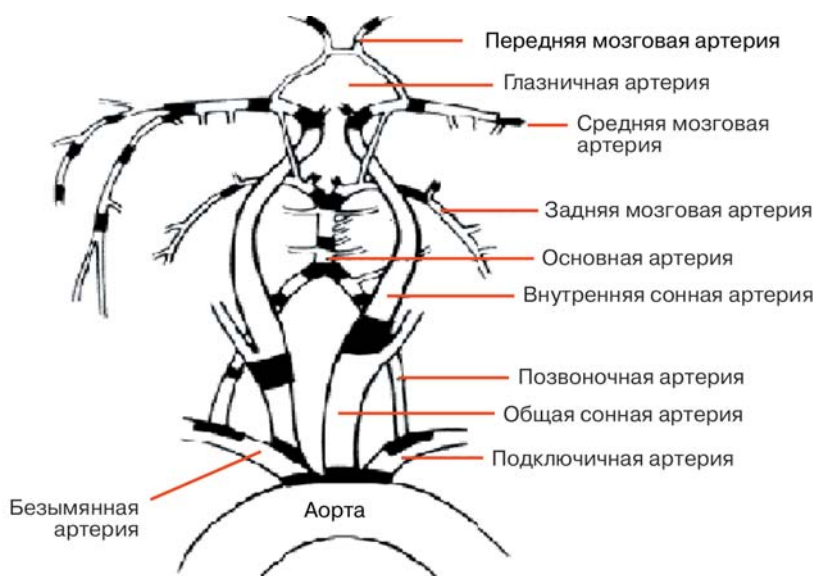


Рис. 4. Локализация атеросклеротических бляшек в мозговых артериях.

твердил взаимосвязь уровня ХС и частоты инсульта.

Иные данные получены в исследованиях, изучавших связь развития инсульта не только с гиперхолестеринемией, но и с другими показателями липид-транспортной системы. В программе Oxfordshire Community Study продемонстрирована обратная зависимость между значительным снижением уровня ЛВП и риском транзиторных ишемических атак и “малого” инсульта. В исследовании Northern Manhattan выявлена протективная роль ЛВП в заболеваемости ишемическим инсультом. В то же время в программе MRFIT показано парадоксальное увеличение заболеваемости инсультом при низком содержании в плазме ХС. Американская образовательная программа холестерина (NCEP) рекомендует при концентрации ЛВП ниже 40 мг/дл (1,03 ммоль/л) начинать проведение гиполипидемической терапии.

Атеросклеротические бляшки в мозговых артериях

Значимыми для риска инсульта осложнениями атеросклероза являются атеросклеротические бляшки в магистральных мозговых артериях. Впервые в 1905 г. Chiari на основании 400 аутопсий показал, что в 4 из 7 случаев атеросклеротических тромбов в

бифуркации общей сонной артерии обнаружены эмболии в интракраниальных артериях. С этого времени имеются многочисленные публикации о роли эмболий из атеросклеротических бляшек в патогенезе тромбоэмболического инсульта. В отечественной литературе первую фундаментальную работу по этой проблеме “Стеноз и тромбоз сонных артерий и нарушения мозгового кровообращения” опубликовал в 1963 г. Е.В. Шмидт. На рис. 4 показана схема кровообращения головного мозга и наиболее частые локализации атеросклеротических бляшек. Как видно, наиболее типичными для их локализации являются участки бифуркации и устья артерий как на экстракраниальном, так и на интракраниальном уровнях. Наиболее часто процесс образования атеросклеротических бляшек начинается с бифуркации общей сонной артерии или устья внутренней сонной артерии.

По данным А.В. Покровского, частота атеросклероза в развитии стенозов и окклюзий прецеребральных артерий (термин, рекомендованный для применения в МКБ-10, ранее применялись термины “брахиоцефальные артерии и магистральные артерии головы”) составляет более 80% при среднем возрасте больных 50–60 лет. Частота случаев у мужчин в 4 раза выше, чем у женщин. Более чем у 50%



Рис. 5. Дуплексное сканирование гетерогенной атеросклеротической бляшки и ее морфологическое исследование после эндартериектомии.

патология ветвей дуги аорты сочетается с артериальной гипертензией. Атеросклероз в прецеребральных артериях чаще всего локализуется в бифуркации общей сонной артерии. Изолированные поражения артерий встречаются гораздо реже, чем множественные. Частота поражения прецеребральных артерий примерно такова: бифуркация сонной артерии – 80%, подключичный сегмент – 10–15%, брахиоцефальный ствол и устье левой сонной артерии – 5–10%.

По мнению многих авторов, для уточнения показаний к каротидной эндартериектомии необходимо провести исследования, включающие изучение строения и топографии атеросклеротической бляшки в корреляции со степенью стеноза и динамикой церебральной перфузии. Уточнению этого вопроса способствовало внедрение в клиническую практику нового метода ультразвукового исследования сосудов – дуплексного сканирования, которое позволило не только выявлять атеросклеротическую бляшку на раннем этапе ее развития, но и исследовать ее морфологию. Атеросклеротические бляшки по своей морфологии могут быть плоскими и кальцинированными или мягкими, рыхлыми, с участками изъязвления. Последние бляшки называют гетерогенными. На рис. 5 представлены данные дуплексного сканирования гетерогенной бляшки во внутренней сонной артерии и морфологического ис-

следования после каротидной эндартериектомии.

Наибольшую опасность для эмболического инсульта представляют гетерогенные бляшки, в связи с чем при их выявлении должна быть обязательной консультация ангиохирурга.

Помимо этого данные Роттердамского исследования показали, что при применении дуплексного сканирования увеличение толщины интимы–медии сонных артерий в диапазоне даже в пределах нормальных значений (от 0,75 до 0,91 мм) сопровождается увеличением относительного риска первого инсульта в 4,8 раза. Этот фактор риска был самостоятельным и независимым от других факторов риска инсульта (мужской пол, возраст, масса тела, курение, сахарный диабет и дислипидемия).

Гиподинамия

Уменьшение физической активности является важным, но неоднозначным фактором риска инсульта. Гиподинамия часто приводит к избыточному весу. Для оценки этого фактора используется показатель “индекс массы тела” (ИМТ). $ИМТ = \text{вес (в кг)} / \text{рост}^2 \text{ (в м}^2\text{)}$. В норме ИМТ находится в пределах 18,5–24,9 кг/м². Для оценки избыточного веса прибегают также к измерению объема талии (ОТ). В норме у мужчин ОТ не должен превышать 94 см, у женщин – 80 см. Превышение ОТ у мужчин свыше 102 см, а у женщин – 88 см является показателем абдоми-

нального ожирения. В многочисленных исследованиях показано, что постоянная и хорошая физическая активность уменьшает риск ишемической болезни сердца. В ряде программ исследовалось влияние физической активности на риск инсульта. Так, во Фремингемском исследовании и исследовании Осло у лиц в среднем возрасте 65 лет выявлено, что постоянная физическая активность приводит к уменьшению риска инсульта у мужчин и в то же время отсутствие таковой статистически значимо не влияет на заболеваемость инсультом женщин в этом возрасте. В большом проспективном исследовании ARIC показано протективное влияние различных видов регулярной физической активности на риск ишемического инсульта.

Активные физические упражнения уменьшают риск инсульта через их влияние на артериальную гипертензию, снижение веса и выраженность ишемической болезни сердца. В ряде работ показано, что с физической активностью связаны такие биологические факторы, как содержание в крови фибриногена, агрегация тромбоцитов, концентрация липопротеидов высокой плотности и уровень гомоцистеина (ГЦ).

Нарушения метаболизма гомоцистеина

В последние годы стала изучаться взаимосвязь между возникновением тромбоза в интрацеребральных артериях и нарушением метаболизма ГЦ. В физиологических условиях происходящие в клетках реакции реметилирования восстанавливают гомоцистеин до метионина, что обеспечивается ферментом 5-метилтетрагидрофолатом при участии витамина В₁₂. При функциональной недостаточности этого фермента или снижении количества витамина В₁₂ ГЦ элиминируется в межклеточное пространство и кровоток. Учитывая его низкую экскрецию почками, концентрация ГЦ в этих случаях нарастает.

Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) может быть самостоятельным началом патологического состояния или следствием развившейся патологии. К пер-

вой группе относятся врожденные состояния дефицита ферментной системы клеток. Ко второй – заболевания внутренних органов, некоторые общие состояния организма или продолжительное и неблагоприятное воздействие ряда медикаментов, в том числе трициклических антидепрессантов, дифенина и никотиновой кислоты.

Гипотеза о том, что ГГЦ является фактором риска мозгового инсульта, была сформулирована в 1969 г. McCully, который впервые выявил признаки атеросклероза у детей с ГГЦ. В последующие годы интерес к ГГЦ был обусловлен повышенным риском развития у больных мозгового инсульта, кардиоваскулярных заболеваний и венозного тромбоза. В одном ретроспективном исследовании ГГЦ средней степени была выявлена у 42% больных с цереброваскулярной болезнью в возрасте до 55 лет. Увеличение риска инсульта в 4,1 раза при ГГЦ средней степени отмечено в проспективном британском исследовании мужчин в возрасте 40–59 лет. Проведенный в научных центрах метаанализ показал увеличение в 2,5 раза в общей популяции риска развития цереброваскулярных заболеваний.

По данным этих исследований, состояние ГГЦ для цереброваскулярных заболеваний оказалось независимым фактором риска их развития. С меньшей частотой тромботические поражения развивались также в коронарных сосудах, периферических венах и артериях. Особо выделялись в этой возрастной группе риска с умеренной ГГЦ лица, подверженные частым стрессам, курящие и ведущие малоподвижный образ жизни.

Выявлена статистически значимая связь ГГЦ с риском инсульта и уровнем содержания витаминов. Так, в США в эпидемиологическом исследовании показано, что снижение поступления фолиевой кислоты при ГГЦ увеличивает риск развития инсульта в 1,4 раза.

Взаимосвязь ГГЦ и атеросклероза прослежена при ультразвуковом дуплексном сканировании сонных артерий в случаях повышения ГЦ более 10,5 мкмоль/л. Во Фремингемском

проспективном исследовании выявлено статистически значимое увеличение частоты стенозов в сонной артерии более 25% ее диаметра при ГГЦ более 14,4 мкмоль/л, при этом одновременно была снижена концентрация фолиевой кислоты и пиридоксина фосфата. Таким образом, ГГЦ лежит в основе развития тромботических цереброваскулярных заболеваний, особенно при высоких значениях концентрации гомоцистеина.

Применение эстрогенсодержащих препаратов у женщин

Применение эстрогенсодержащих оральных контрацептивов и терапия эстрогенами женщин в менопаузе приводит к увеличению в плазме крови ЛВП и уменьшению ЛНП, что имеет протективное значение для развития атеросклероза. Однако при этом одновременно возможна активация гемостаза и гиперкоагуляция крови. Эстрадиол, содержащийся в оральных контрацептивах, увеличивает содержание фибриногена и VII, VIII и X факторов свертывания крови, а также уменьшает уровень физиологических антикоагулянтов (антитромбин III, протеин S). Эти эффекты ухудшают артериальную и венозную гемоциркуляцию. Другой компонент контрацептивов – прогестерон – увеличивает атерогенный потенциал липидов крови. Этим объясняется увеличение риска инсульта у женщин детородного возраста при применении оральных контрацептивов и в менопаузе – при терапии эстрогенами.

По данным ряда исследований, риск инсульта при применении оральных контрацептивов увеличивается у женщин в возрасте старше 35 лет при курении, артериальной гипертензии и сахарном диабете, при этом наиболее неблагоприятно сказывается содержание дозы эстрогенов в контрацептиве в 50 мг (Nurses Health Study). В исследовании RCGP показано отсутствие увеличения риска инсульта при применении оральных контрацептивов в дозе эстрогенов менее 50 мг у некурящих женщин без АГ.

За последние 20 лет проведено 18 многоцентровых исследований по

изучению роли гормонозаместительной терапии у женщин в менопаузе. Показано уменьшение степени гиперхолестеринемии, но без влияния на риск инсульта (Nurses Health Study). Риск ишемического инсульта у женщин в менопаузе увеличивается в 2,6 раза, при этом эффект гормонозаместительной терапии статистически незначимый (Framingham Heart Study). По данным некоторых проспективных исследований, возможно увеличение тромбообразования при длительных курсах этой терапии.

В ряде исследований показан нейпропротективный эффект малых доз алкоголя (80 мл в день крепких напитков), связанный с увеличением в крови ХС ЛВП и эндогенного активатора тканевого плазминогена. Выявлен дозозависимый эффект алкоголя на риск геморрагического инсульта (Honolulu Heart Program), при этом дозы крепких напитков более 200 мл в день увеличивают риск инсульта. Причинами этого являются гиперкоагуляция, аритмии, артериальная гипертензия, вызываемые частым употреблением больших доз алкоголя.

Основные профилактические мероприятия по предупреждению инсульта

Представленные факторы риска инсульта имеют различную распространенность и относительный риск, что сказывается на воздействии профилактических мероприятий по предупреждению инсульта (таблица).

Как видно из таблицы, самый высокий риск развития инсульта отмечается при фибрилляции предсердий, однако он имеет наименьшее распространение в популяции. Наибольший эффект профилактики инсульта при высокой распространенности оказывают мероприятия по контролю АГ и отказ от курения.

Антигипертензивная терапия

В лечении АГ у практикующих врачей существует культ диастолического артериального давления (ДАД) и до-

Эффективность профилактики инсульта при различных факторах риска

Факторы риска	Распространенность	Относительный риск, %	Относительное воздействие профилактических мероприятий
Артериальная гипертензия	18% – мужчины 14% – женщины	2,4–8,0	Высокое
Фибрилляция предсердий	>40 лет – 2,3% >60 лет – 4,7%	2,0–5,8	Низкое
Курение	24% – мужчины 21% – женщины	1,4–5,7	Высокое
Гиперхолестеринемия	16% – мужчины 14% – женщины	1,3	Низкое
Сахарный диабет	4%	1,5–4,0	Низкое
Алкоголизм	2,4%	2,2–2,4	Низкое

минирует мнение, что это давление “легче контролировать”. Отношение к систолическому артериальному давлению (САД) заключается в том, что его трудно стабилизировать, так как оно подвержено большим колебаниям. В то же время в исследовании SHEP, направленном на лечение в возрасте более 60 лет, выявлено снижение частоты инсульта на 42%.

Для лечения АГ применяют диуретики, β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты кальция, α -адреноблокаторы и антагонисты рецепторов ангиотензина. Интересные данные получены в первом российском фармакоэпидемиологическом исследовании АГ (рис. 6). Как выяснилось, наиболее часто для контроля АГ отечественными врачами применяются иАПФ, β -блокаторы и диуретики, реже – антагонисты кальция и препараты других фармакологических групп.

Как показала И.Е. Чазова, суммарные результаты рандомизированных исследований свидетельствуют об уменьшении риска развития инсульта примерно на 38% при приеме традиционных гипотензивных средств, при этом основные преимущества такой терапии становятся заметными в течение 1–2 лет от ее начала. Исследование HOT установило, что наименьшей частоте развития инсультов соответствует снижение ДАД до 82,6 мм рт. ст. и САД – до 138,5 мм рт. ст.

Однако, по мнению Е.В. Ощепковой, у больных с АГ и имеющейся цереброваскулярной патологией планирование желаемого уровня снижения АД должно строиться с учетом компенсаторных возможностей церебральной гемодинамики. В работах З.А. Суслиной показано, что у больных с последствиями инсульта и хронической ишемии мозга ориентиром выраженного нарушения церебральной гемодина-

мики и гипореактивности сосудов мозга могут служить маркеры в виде экстрапирамидного или псевдобульбарного синдрома, наличие очаговых или диффузных изменений вещества мозга по данным КТ/МРТ головы, стенозы и окклюзии магистральных артерий головы по данным их дуплексного сканирования и ишемическая болезнь сердца. При наличии у больного перечисленных маркеров снижение САД на первоначальном этапе лечения не должно превышать 15%, а ДАД – 10% от стартового уровня. В практике столь незначительная, на первый взгляд, степень снижения АД составляет ощутимую величину, и в случаях длительного (в течение 3–5 лет) и стабильного снижения АД можно ожидать значительно-го улучшения отдаленного прогноза.

Это еще раз было доказано в ходе международного многоцентрового исследования PROGRESS, результаты которого опубликованы в 2001 г. В исследовании были включены пациенты, перенесшие инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) на фоне АГ, а также лица с нормальным АД. В течение 4 лет испытуемые принимали иАПФ периндоприл (престариум) в сочетании с диуретиком индапамидом. В целом частота повторного инсульта уменьшилась на 28%, ишемического – на 24%, а геморрагического – на 50% по сравнению с группой плацебо. При этом АД снизилось всего на 9,7/4,0 мм рт. ст. от исходного уровня – 147/86 мм рт. ст.

Клиническими критериями эффективности антигипертензивной терапии у больных АГ с сосудистой мозговой патологией являются стабильность АД в течение суток, включая и ранние утренние часы, отсутствие гипертонических кризов и достижение устойчивой компенсации имеющихся цереброваскулярных расстройств.

Антиагрегантная терапия

В значительном числе работ показана положительная роль антиагрегантной терапии в предотвращении нарушений мозгового кровообращения, профилактике тромбозов и эмболий при стенозах прецеребральных

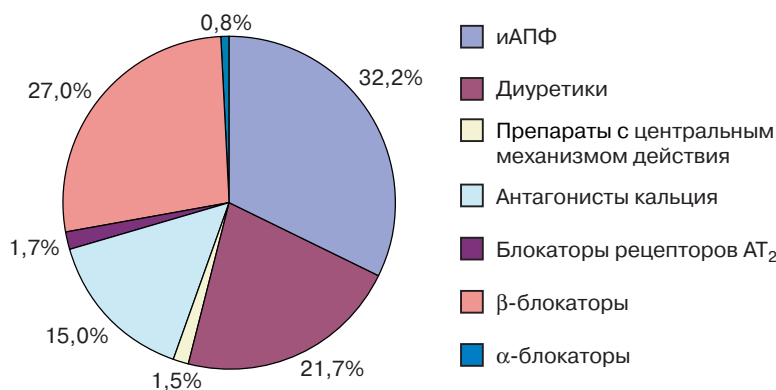


Рис. 6. Общая структура применяемых антигипертензивных препаратов врачами России. (По Леонова М.В., Белоусов Ю.Б. // Качественная клиническая практика. 2002. № 3. С. 47.)

артерий, уменьшении рестенозов после хирургических операций на мозговых артериях. В 1994 г. проведен анализ 145 исследований по применению антиагрегантной терапии у 100 000 пациентов с риском сердечно-сосудистых заболеваний, из них 11 707 пациентов имели в анамнезе инсульт или ТИА. Метаанализ в этой подгруппе показал уменьшение заболеваемости нефатальным инсультом на 23% и отсутствие статистически достоверного эффекта на заболеваемость инсультом с летальным исходом.

В современной клинической фармакологии представлены три класса антиагрегантных препаратов (рис. 7). Среди антиагрегантов наиболее широко известна ацетилсалициловая кислота. Основным механизмом ее действия связан с необратимой блокадой циклооксигеназы-1. Дипиридамо́л блокирует обратный захват аденозина (мощного ингибитора агрегации тромбоцитов) и подавляет фосфодиэстеразу, увеличивая локальную концентрацию в клетках циклической АМФ. Тиенопиридины (тиклопидин и клопидогрель) блокируют АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов и связывание фибриногена.

В рекомендациях Европейского совета по инсульту, Европейского неврологического общества и Европейской федерации неврологических обществ (2003 г.) содержатся сведения о том, что при вторичной профилактике инсультов применение ацетилсалициловой кислоты уменьшает на 13% риск развития повторных инсультов. Дипиридамо́л в сочетании с ацетилсалициловой кислотой снижает риск повторных инсультов на 23% (исследования ESPS и ESPS 2).

Одним из важнейших вопросов применения ацетилсалициловой кислоты остается вопрос о величине ее дозировок. В настоящее время доказано, что не существует достоверных отличий в эффективности высоких (500–1500 мг), средних (160–325 мг) и низких (50–75 мг) доз ацетилсалициловой кислоты. Эти данные отражаются на различных подходах практикующих неврологов к назначению дозы

- 1-й класс: Ингибиторы циклооксигеназы-1**
(снижают синтез тромбоксана A₂, приводящего к агрегации тромбоцитов)
Ацетилсалициловая кислота
- 2-й класс: Активаторы аденилциклазы**
(блокируют обратный захват аденозина и подавляют фосфодиэстеразу, повышая образование циклической АМФ)
Дипиридамо́л
- 3-й класс: Антагонисты аденозиновых рецепторов**
(блокируют АДФ-индуцируемую агрегацию и связывание фибриногена)
Тиклопидин/клопидогрель

Рис. 7. Классы антиагрегантов и их фармакологическое действие.

аспирина. В проведенном в 1998 г. анализе (Masuhr et al.) было показано, что в Западной Европе половина неврологов назначает для профилактики повторных инсультов низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (от 30 до 175 мг/сут), а другая половина – средние (200–400 мг/сут). В Северной Америке около 60% врачей назначают средние дозы и около 40% – высокие ее дозы (500–1300 мг/сут).

Серьезным является вопрос о побочных действиях ацетилсалициловой кислоты, самыми тяжелыми из которых являются язвы и кровотечения в желудочно-кишечном тракте. В ряде проспективных исследований и их метаанализе выявлена частота этих серьезных побочных действий от 2 до 3%. При этом показано отсутствие дозозависимого действия препарата на частоту геморрагий и осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (рис. 8).

Длительное время кардинальным решением этой проблемы считалось использование кишечнорастворимых форм ацетилсалициловой кислоты. Но дальнейшие исследования показали, что применение этих форм ацетилсалициловой кислоты не приводило к рубцеванию возникших язв в желудочно-кишечном тракте, в то время как у 90% больных после отмены этих препаратов язвы рубцевались.

В 1989 и 1993 годах проведено два больших рандомизированных исследования с изучением эффективности тиклопидина по предупреждению повторного ишемического инсульта, в которых выявлено уменьшение риска нефатального инсульта на 23% и отсутствие его статистически значимого влияния на фатальный инсульт. Однако одновременно было показано в 1%

случаев развитие тяжелой нейтропении, реже – тромбоцитической тромбоцитопенической пурпуры и других серьезных побочных действий. В связи с этим стал изучаться новый производный тиенопиридина, схожий с тиклопидином, но лишенный его побочных действий, – клопидогрель (Плавикс™, Санофи Синтелабо).

В 1996 г. опубликованы результаты большого проспективного исследования CAPRIE, включившего 19 815 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, из них 6431 перенес ишемический инсульт. Из исследования были исключены больные с кардиоэмболическим инфарктом мозга. Сравнивалось действие клопидогреля с аспирином. Исследование показало, что клопидогрель так же эффективен в отношении уменьшения повторных случаев инфаркта миокарда. Клопидогрель в отличие от аспирина не вызывал осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, не было случаев

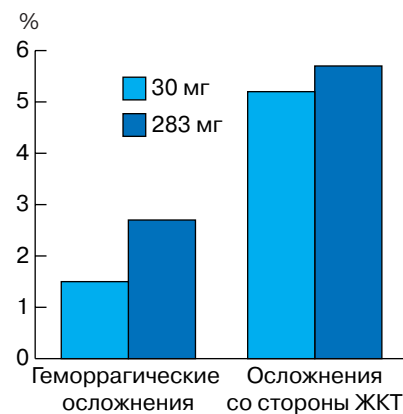


Рис. 8. Частота побочных действий различных доз ацетилсалициловой кислоты. n = 3131, длительность лечения – 2,6 года. (По Derry S., Loke Y.K. // Br. Med. J. 2000. V. 321. P. 1183.)

нейтропении в отличие от тиклопидина. Эти данные в дальнейшем были подтверждены в ряде других исследований. Фармакоэкономический анализ, проведенный в 2001 г., показал, что стоимость лечения клопидогрелем сопоставима со стоимостью рекомендованного в исследовании ESPS 2 сочетанного лечения аспирином и дипиридамолом. Вместе с тем серьезные побочные действия при лечении клопидогрелем отсутствовали.

В исследовании CURE рекомендовано совместное применение клопидогреля и аспирина у больных нестабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда или инсульт. Риск повторных инфарктов миокарда и инсульта в этом случае уменьшился на 20%. На основании приведенных данных можно сделать вывод о том, что клопидогрель показан больным, перенесшим инсульт или имеющим ТИА в анамнезе, особенно при признаках нестабильной стенокардии, а также больным, у которых ацетилсалициловая кислота вызывает нежелательные побочные действия. Препарат Плавикс™ рекомендован в однократном приеме разовой дозы 75 мг/сут.

Гиполипидемическая терапия

Эффективность гиполипидемической терапии на уменьшение действия факторов риска инсульта была показана в 2000 г. при метаанализе 41 рандомизированного исследования, включавшего 80 000 обследуемых. 4-летнее наблюдение выявило при применении гиполипидемической терапии снижение на 16% заболеваемости как фатальным, так и нефатальным инсультом по сравнению с контрольной группой. В других метаанализах при назначении статинов отмечено уменьшение риска инсульта от 23 до 30%.

Наиболее значимое было Скандинавское исследование симвастатина по вторичной профилактике инсульта, где в течение 5,4 лет наблюдали 4444 больных с уровнем холестерина 5,5–8,0 ммоль/л. Симвастатин назначался по 20–40 мг/сут. В результате получено снижение риска инсульта по сравнению с группой контроля на 30%.

В соответствии с российскими рекомендациями, разработанными в 2004 г. Комитетом экспертов Всероссийского общества кардиологов, терапия ДЛП должна включать немедикаментозные мероприятия по снижению массы тела и назначение гиполипидемических препаратов. Немедикаментозная терапия предусматривает назначение диеты, коррекцию веса, повышение физической активности и прекращение курения.

Основные требования гиполипидемической терапии заключаются в снижении потребления жира до 30% общего количества потребляемых калорий (2000 калорий). Соотношение полиненасыщенных жиров к насыщенным должно составлять 1,5. Рекомендовано включение в диету морской рыбы, содержащей большое количество полезных ω_3 -ненасыщенных жирных кислот, овощей и фруктов.

Американский Национальный институт здоровья рекомендует всем лицам, особенно в пожилом возрасте, совершать интенсивные физические упражнения каждый день в течение 30 мин.

К наиболее часто применяемым гиполипидемическим средствам относятся статины (ингибиторы синтеза ХС в печени), фибраты и никотиновая кислота. В настоящее время в России используются следующие препараты из группы статинов: ловастатин, симвастатин, правастатин, аторвастатин и флувастатин.

Одним из наиболее эффективных и безопасных статинов является симвастатин, что доказано многими крупномасштабными многоцентровыми контролируруемыми клиническими исследованиями (HPS, 4S и др.). Кроме вышеперечисленных достаточно дорогих оригинальных статинов, на рынке существует много генериков, выгодно отличающихся по соотношению цена/качество. Проблема возможности эффективной и безопасной замены оригинальных статинов их генерическими копиями при лечении ДЛП активно обсуждается. В качестве примера можно сослаться на фундаментальный обзор Н.В. Перовой (Атмосфера. Кар-

диология. 2004. № 1) по использованию генериков симвастатина для лечения атерогенных ДЛП. Одновременно с продолжающейся дискуссией и клиническими исследованиями продолжается и выпуск новых генериков симвастатина. Например, уже в октябре в российских аптеках будет представлен хорошо зарекомендовавший себя в Германии препарат СимваГЕКСАЛ (Hexal AG). За первые 9 мес продажи составили 60 млн. евро и в настоящее время на немецком рынке составляют 50% всего генерического сегмента статинов. СимваГЕКСАЛ выпускается с широким выбором дозировок, в том числе имеются таблетки с содержанием симвастатина 30 мг, что признано оптимальным для эффективного титрования дозы и достижения целевого уровня холестерина.

Статины назначаются при ДЛП IIa, IIb и III типов, они снижают ХС ЛНП на 20–60%, ТГ – на 10–40% и повышают уровень ХС ЛВП на 5–15%. Лечение начинают с небольшой дозы препарата (5–10 мг), постепенно повышая ее до оптимальной суточной дозы (20 мг/сут). При высоких значениях ХС дозу повышают до 40 мг, при этом возможны серьезные побочные действия (миопатия, рабдомиолиз).

Фибраты и никотиновая кислота показаны при выраженной гипертриглицеридемии с нормальными или незначительно повышенными показателями ХС. Фибраты применяют в следующих дозах: гемфиброзил 600 мг 2–3 раза в день, безафибрат 200 мг 2–3 раза в день, ципрофибрат 100 мг и фенофибрат М – 200 мг в день. Фибраты снижают уровень ТГ на 30–50%, ХС ЛНП – на 10–15% и повышают концентрацию ХС ЛВП на 10–20%.

Никотиновая кислота в повышенных дозах (3–5 г в день) обладает гиполипидемическим действием, уменьшая в равной степени содержание ХС и ТГ. Ее применение часто сопровождается побочными явлениями в виде резкого покраснения лица и верхней половины туловища. При приеме препарата эндурацин (100–200 мг/сут) подобные явления наблюдаются редко.

Уменьшение действия ГГЦ

Для уменьшения действия такого фактора риска, как ГГЦ, умеренное повышение содержания в крови гомоцистеина (до 25 мкмоль/л) может быть снижено на 50–60% ежедневным приемом 2,5 мг фолиевой кислоты, 25 мг витамина B₆ и 40 мкг витамина B₁₂. При тяжелой ГГЦ рекомендуется добавление к этой комбинации бетаина 6 г/сут.

Ангиохирургия

Первая успешная реконструкция общей и внутренней сонной артерии была выполнена в 1951 г. в Аргентине. Стандартизация хирургии сонных артерий стала возможной после разработки техники тромбэндартеризэктомии (ЭАЭ), предложенной португальским хирургом Сантосом в 1951 г.

За 50 лет хирургия сонных артерий претерпела бурное развитие. Выполнены сотни тысяч операций на сонных артериях. По данным Томпсона, в США каротидная ЭАЭ считается наиболее частым видом всех операций, в том числе и сосудистых операций. Однако почти одновременно с началом внедрения хирургического метода лечения сонных артерий возникла дискуссия между его сторонниками и противниками, которая продолжается до настоящего времени.

Ведущие неврологи и ангиохирурги решают два основных вопроса: показания к проведению каротидной ЭАЭ и определение ее эффективности в отношении профилактики инфаркта мозга.

При решении вопроса показаний к каротидной ЭАЭ учитываются такие факторы риска, как наличие ИБС, выраженной АГ, риск диагностической ангиографии и, конечно, риск самой операции.

Патология коронарных артерий, по данным некоторых авторов, обнаруживается у больных со стенозом сонных артерий в 25–40%. Это служит обоснованием необходимости тщательного выявления и лечения патологии сердца у лиц, подлежащих каротидной ЭАЭ. Анализ литературных данных, посвященных результатам каротидной ЭАЭ, показал, что в 50–70% случаев смерть больных после операции обусловлена патологией сердца и

только в 13–20% – нарушением мозгового кровообращения.

Целесообразность проведения каротидной ЭАЭ определяется степенью стеноза внутренней сонной артерии и клиническими проявлениями заболевания. Большинство клиницистов склоняются в пользу хирургического лечения транзиторных ишемических атак (ТИА). Обращают внимание на тип, локализацию ТИА, считая, что приступы с нарушением остроты зрения имеют лучший прогноз, чем другие виды ТИА.

По некоторым данным, у больных с ТИА удачная операция снижает риск инсульта до 1–2% в год. С другой стороны, данные анамнеза больных с ТИА свидетельствуют, что без хирургического вмешательства риск инсульта равняется 10% в течение года после возникновения симптоматики и 5–6% через год. Длительные наблюдения показали, что после каротидной ЭАЭ у 85–95% пациентов ТИА прекращаются или наблюдаются значительно реже.

Имеются данные о том, что у больных со стенозом внутренней сонной артерии, перенесших инсульт, частота повторного его развития без хирургической коррекции каротидного стеноза достигает 5–20% в год. У больных, которым проводилось хирургическое лечение, этот показатель снижается до 1–2% в год.

В сосудистой хирургии нет проблемы, которая вызывала бы большую дискуссию, чем активная хирургическая тактика при асимптомных поражениях сонных артерий. Безусловно, ни в одном из исследований не отвергается тот очевидный факт, что естественное течение бессимптомных поражений имеет тот или иной риск развития инсульта. Однако ряд авторов полагают, что в большинстве случаев инсульту предшествуют ТИА. На этом основании обосновывается выжидательная тактика – развитие ТИА при исходно бессимптомном течении является показанием к хирургическому лечению. Вместе с тем, по данным НПЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, в 5,2% случаев эмболический инсульт при бессимптомном стенозирующем поражении сон-

ной артерии возник, минуя ТИА. Это ставит под сомнение целесообразность выжидательной тактики.

В наиболее полной степени на вопрос о показаниях к каротидной ЭАЭ отвечают международные корпоративные исследования, результаты которых основаны на большом, статистически достоверном и однородном клиническом материале. В двух больших подобных исследованиях – американском (NASCET) и европейском (ECST) – при стенозах внутренней сонной артерии сравнивались результаты каротидной ЭАЭ и медикаментозного лечения. Было показано в 70% случаев стенозов с церебральной симптоматикой преимущество хирургического лечения в плане профилактики ТИА и инсультов.

В работах А.В. Покровского сформулированы безусловные показания для хирургического лечения патологии прецеребральных артерий:

- 1) стеноз артерии более 70% (даже при бессимптомном течении);
- 2) гетерогенная атеросклеротическая бляшка в бифуркации сонной артерии при любой степени стеноза и выраженности хронической ишемии мозга;
- 3) вертебробазилярная недостаточность, обусловленная синдромом обкрадывания головного мозга (ретроградный кровоток по позвоночной артерии при окклюзии или резком стенозе устья подключичной артерии).

В этом номере журнала (с. 13–21) опубликованы результаты многолетнего исследования эффективности хирургических вмешательств при множественных атеросклеротических окклюзирующих поражениях магистральных артерий головы, проведенного в НИИ неврологии РАМН.

В заключение можно констатировать, что при внедрении национальных программ профилактики инсульта, прежде всего касающихся лечения АГ, формировании здорового образа жизни и медицинской культуры населения, правильном методическом подходе врача к оценке и воздействию на индивидуальные факторы риска профилактика инсульта становится во многих случаях вполне реальной. ●