



издание для врача-практика

Главная Номера Статья опубликована в номере 2 (11) ' 2009

Содержание номера 2 (11)

## Цереброваскулярные заболевания: сущность и принципы вторичной профилактики

страницы: 29-32

*С.П. Московко, Л.Н. Желиба, Г.С. Московко, Т.Г. Высочанская, С.Л. Погорельская, С.Н. Стадник, Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова*

Распространение сердечно-сосудистой патологии в обществе заставляет вновь и вновь обращаться к вопросам эффективного противостояния этому вызову, давно перешедшему границы сугубо медицинской проблемы. Так, по данным российских исследователей и прогнозам Всемирной организации здравоохранения, только в России к 2050 г. возможно сокращение населения на 30% вследствие смерти от сосудистых причин (инсульта, инфаркта миокарда и др.) [1].

В последние десятилетия наметилась тенденция доминирования цереброваскулярной патологии в общей структуре сердечно-сосудистых заболеваний. Это связано как с объективным абсолютным возрастанием числа случаев острых сосудисто-мозговых расстройств (хотя в Украине в последние годы количество новых случаев инсультов несколько стабилизировалось вокруг цифры 100 000 в год), так и с особенностями диагностической доктрины, по-прежнему отдающей предпочтение хроническим формам сосудистых заболеваний головного мозга. За счет последних, при которых диагностические критерии весьма размыты, категория больных с «цереброваскулярной недостаточностью» постоянно расширяется, вбирая в себя пациентов с обычно протекающей артериальной гипертензией, разнообразными хроническими психосоматическими расстройствами и т. п., когда врачи сугубо субъективно и умозрительно формулируют клинический диагноз на основании «церебральных» жалоб. Вместе с тем проблема заболеваемости и смертности при сосудистой неврологической патологии остается весьма острой: в странах Европы эта смертность широко варьирует от 63,5 (мужчины, Швейцария, 1992 г.) до 273,4 (женщины, Россия, 1991 г.) на 100 000 населения [2]. Столь широкие различия объясняют неодинаковой структурой населения стран Восточной и Западной Европы, с различным распределением основных факторов риска инсульта в популяциях (частота артериальной гипертензии и дислипидемии,

образ жизни и пр.).

Наиболее существенным моментом в эпидемиологической характеристике цереброваскулярных заболеваний является установленный факт: более 30% всех инсультов – повторные. Это и без того впечатляющее число, вероятно, в скором времени будет уточняться в сторону увеличения. Все большее внимание привлекает проблема так называемых немых (субклинических) инсультов, следы которых выявляют при нейровизуализации (компьютерной и магнитно-резонансной томографии) как у пациентов с впервые диагностированным острым клиническим эпизодом, так и у людей, не имеющих симптомов инсульта в анамнезе. Такие инструментальные находки подтверждают представление о сосудисто-мозговом процессе как о континууме: ничто не возникает просто так, без уже сложившейся морфологической подоплеки, в частности изменений сосудистой стенки. Однако последнее отнюдь не подтверждает представлений о «прогрессирующей сосудисто-мозговой недостаточности», некоей «хронической нехватке мозгового кровообращения», так устойчиво укоренившихся в сознании отечественного неврологического сообщества.

Безусловно, поражение сосудистой стенки – с разным патогенетическим механизмом – это хронический прогрессирующий процесс. Однако компенсаторные и ауторегулирующие механизмы мозга в совокупности с гуморальными факторами гомеостаза столь мощны и биологически целесообразны, что в каждый текущий момент могут обеспечивать адекватные потребности нервной системы и сохранять клиническое благополучие. Когда же наступает истощение этих механизмов, срыв ауторегуляции в условиях либо внезапного уменьшения просвета сосуда (тромбоз, эмболия), либо повреждения целостности сосудистой стенки, возникает клиническое событие – инсульт.

Поэтому наиболее правильной диагностической позицией (и ее поддерживает абсолютное большинство неврологов мира!) является отношение к цереброваскулярной патологии как к последовательности – событий клинически определенных или ретроспективно предполагаемых на основании находок при нейровизуализации. Эта дефиниция не просто имеет теоретическое значение, но и лежит в основе понимания сути мероприятий, направленных на предотвращение последующих повторных событий, – того, что мы называем вторичной профилактикой.

К упомянутому концептуальному положению касательно понимания сущности цереброваскулярной патологии в настоящее время вплотную примыкает еще одно – понятие о **сосудистых когнитивных расстройствах** (сосудистой деменции и мягкой когнитивной недостаточности). Это сложный вопрос, в отношении которого пока не достигнуто консенсуса. С одной стороны, нельзя отрицать факта значительной частоты когнитивных нарушений, в том числе и деменции, возникающих внезапно в связи с перенесенным острым сосудистым событием (инсультом), так же как и быстро прогрессирующей деменции в структуре гипертонической лейкоэнцефалопатии (синдром Бинсвангера, с лейкоараиозом при нейровизуализации). Здесь причинно-следственные связи более или менее очевидны, хотя и нет четкого представления о зависимости между размерами, локализацией или количеством очагов поражения мозга и развитием когнитивной дисфункции (не говоря об особенностях ее типологии). С другой стороны, диагностические критерии и границы между дегенеративными формами возрастной деменции (слабоумие Альцгеймеровского типа, фронтотемпоральная лобарная деменция, деменция с диффузными тельцами Леви) и сосудистой деменцией достаточно размыты и взаимно перекрываются. Даже на морфологическом уровне нет полной определенности: при болезни Альцгеймера в большинстве случаев обнаруживают признаки перенесенных инсультов (лакунарных или территориальных), а в случаях, казалось бы, определенной сосудистой деменции – гистологические доказательства специфических дегенеративных изменений. По крайней мере половина или даже более всех случаев деменции имеют морфологические признаки обоих типов поражения [3, 4].

Сказанное выше – попытка в упрощенной форме обрисовать контуры исходной проблемы, обуславливающей понятие вторичной профилактики.

То есть при постановке диагноза сосудистого события (инсульт, транзиторная ишемическая атака, случайное обнаружение признаков перенесенного события при нейровизуализации) должно приниматься решение о профилактике как последующих событий, так и сосудистых когнитивных (в конечном счете – деменции).

По нашему мнению, критерии принятия такого решения должны быть расширены за счет дополнительных находок при нейровизуализации (признаков лейкоараииоза и атрофии мозгового вещества, превышающей возрастные нормы) и основательных находок при ультразвуковом исследовании магистральных сосудов головы (асимптомные стенозы более 50% просвета, гетерогенная эхо-плотность атеросклеротической бляшки в сонных артериях). Это касается пациентов с установленным соматическим диагнозом из группы риска – с сахарным диабетом, гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца, а также имеющих дополнительные факторы риска (ожирение, курение). Последнее положение дискуссионно, однако накапливающиеся в настоящее время доказательства рано или поздно расширят показания к комплексу вторичной профилактики.

Каковы же принципы вторичной профилактики и в чем заключается рациональность подобной терапии?

Еще раз подчеркнем, что с точки зрения развития конечного результата цереброваскулярной патологии (будь то нарастающий двигательный дефект или деменция) вторичная профилактика и есть лечение этих заболеваний, с учетом рациональных компонентов терапии, ее длительности и непрерывности.

Три составляющих вторичной профилактики обрели достаточную доказательную базу: антиагреганты, антигипертензивные препараты и статины (это положение относится к подавляющему патогенетическому варианту инсульта – ишемическому, охватывающему до 85% всех случаев).

**Применение антиагрегантов** продемонстрировало снижение риска серьезных сосудистых событий (нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта и смерти от сосудистых причин) на 25% у больных, ранее перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку, по данным метаанализа результатов 287 клинических испытаний [5]. Европейские рекомендации 2006 г. [2] таким образом формулируют правила выбора назначаемых антиагрегантов:

- соответствующая антитромбоцитарная терапия должна быть назначена для предотвращения повторного инсульта и последующих сосудистых событий;
- аспирин в суточной дозе 50-325 мг должен быть назначен для снижения риска повторного инсульта (уровень доказательности I);
- в случаях, когда это возможно, комбинация аспирина (50 мг) и дипиридамола длительного высвобождения (200 мг 2 раза в день) может быть назначена как терапия выбора для снижения риска повторного инсульта (уровень доказательности I);
- клопидогрель является немного более эффективным, чем аспирин, в профилактике последующих сосудистых событий (уровень доказательности I). Кроме того, он может применяться как препарат выбора при плохой переносимости аспирина и дипиридамола (уровень доказательности IV), а также у пациентов с высоким риском повторных сосудистых событий (уровень доказательности III);
- пациенты с транзиторной ишемической атакой, или ишемическим инсультом и нестабильной стенокардией, или не-Q-инфарктом миокарда должны получать комбинацию клопидогреля (75 мг) и аспирина (75 мг) (уровень доказательности III).

В дополнение к этому, для больных с высоким риском инсульта кардиоэмболической природы (при фибрилляции предсердий и наличии искусственных клапанов сердца) рекомендации предусматривают следующее:

- пероральная антикоагуляция (при международном нормализованном отношении [МНО] 2,0-3,0) показана после ишемического инсульта, связанного с фибрилляцией предсердий (уровень доказательности I). Применение пероральных антикоагулянтов не рекомендуется больным с такими коморбидными состояниями, как синкопы, эпилепсия, тяжелая деменция или желудочно-кишечные кровотечения;
  - лица с искусственными клапанами сердца должны получать длительную антикоагулянтную терапию для достижения целевого МНО 2,5-3,5 и выше (уровень доказательности II);
  - пациенты с доказанным кардиоэмболическим инсультом должны подвергаться антикоагуляции, если риск повторных сосудистых событий высокий, с целевым МНО 2,0-3,0 (уровень доказательности III).
- Эти правила кажутся достаточно простыми и понятными, но существует несколько практических моментов, чрезвычайно важных для конечного результата. Во-первых, это **комплаенс пациента** – его приверженность данной терапии и добросовестность в выполнении рекомендаций. Подобные назначения должны быть очень тщательно и подробно обсуждены с больным и его родственниками, с разъяснениями как сути терапии, так и возможных рисков. Польза от этого лечения существенно превышает риск. В то же время его прерывание не просто возвращает риск повторного сосудистого события на прежний уровень, но и может резко увеличить его в ближайшее время, поскольку в течение нескольких дней стремительно возрастает потенциал коагуляции, а следовательно, и вероятность повторного инсульта. Это ежедневно подтверждается клинической практикой.

Второе – это **длительность, вернее, постоянство терапии**, поскольку совокупность всех факторов риска, уже вызвавших первичное сосудистое событие, сохраняется и с течением времени может только

усиливать свое действие.

Наконец, правила смены терапии, для которой имеются две причины. Первая – появление непосредственных осложнений при применении препаратов: обострение гастрита или язвенной болезни (чаще при использовании аспирина), что заставляет либо усиливать гастропротекцию (назначать ингибиторы протонной помпы), либо переходить с аспирина на клопидогрель. Вторая причина – развитие сосудистого события на фоне приема антиагреганта или антикоагулянта. Это очевидный сигнал о недостаточности применяемых мер или о своеобразии ответной реакции факторов коагуляции на избранный препарат. Предсказать такую индивидуальную реакцию практически невозможно. Не в последнюю очередь по этой причине в качестве терапии выбора рекомендуется сочетание аспирина с дипиридамом замедленного (контролируемого) высвобождения (например, зарегистрированный в Украине препарат Агренокс®). Сочетание двух механизмов блокады адгезии тромбоцитов повышает ожидаемую эффективность, к тому же дипиридабол оказывает фибринолитическое действие за счет высвобождения плазминогена (профибринолизина) из сосудистой стенки. Не исключается и эффект мягкого релаксирующего действия дипиридамола на сосудистую стенку, что особенно полезно при патологии мелких сосудов (гипертоническая болезнь).

При развитии повторного церебрального ишемического события у больных, находящихся на антикоагулянтной терапии, необходимо добавлять антиагрегант. Хотя это и увеличивает риск геморрагии, но факт повторного ишемического события подтверждает необходимость усиления защиты мозга от последствий гиперкоагуляционных состояний.

Почему же антиагреганты обеспечивают недостаточную защиту от повторных событий (по данным текущих испытаний, не более чем на треть)? Очевидно, результаты рандомизированных исследований нивелируются за счет гетерогенности инсульта, и было бы целесообразно испытывать разные препараты на хорошо отобранных гомогенных группах пациентов, с одним типом инсульта. Тогда, возможно, появились бы рекомендации по предпочтительному применению того или иного препарата при определенном типе инсульта. Однако причина, как нам кажется, в ином. Существующие на сегодняшний день антиагреганты практически по максимуму выполняют свою функцию – вызывают блокаду агрегации тромбоцитов в допустимом физиологическом диапазоне, предотвращая, насколько это возможно, спонтанную гиперкоагуляцию. Превышение же верхней границы допустимой блокады тромбоцитарной функции может привести к нарушению гемостаза и развитию кровоточивости. По-этому ни один из препаратов явно не превосходит другой. К тому же роль и место тромбоцитарного компонента тромбообразования не абсолютна, а вполне определенная, сочетающаяся с другими факторами: характеристиками внутрисосудистого кровотока, механическими и гуморальными свойствами сосудистой стенки и эндотелия и т. д. (включая общее состояние гомеостаза, уровень стрессовых гормонов, характеристики белков крови и др.). Таким образом, можно заключить, что в этом вопросе мы достигли оптимального предела и «закрываем» тромбоцитарный сегмент практически полностью. Остальные же составляющие развития закупорки сосуда и нарушения кровотока нуждаются в других дополнительных подходах.

Еще одним обязательным компонентом вторичной профилактики является **антигипертензивная терапия**.

Количество контролируемых рандомизированных клинических испытаний по вопросу о пользе приема антигипертензивных препаратов для профилактики повторных сосудистых событий не так велико, как посвященных антиагрегантам. Однако этот вопрос всегда подразумевал значительный вклад артериальной гипертензии в общий риск цереброваскулярных заболеваний, и основные доказательства получены именно в отношении первичной профилактики [6]. Снижение артериального давления демонстрирует существенное пропорциональное снижение риска инсульта [7]. Большинство исследований не подтверждают преимуществ той или иной терапии, за исключением данных о преимуществе лосартана над атенололом и хлорталидона над амлодипином [7-9]. Это кажется понятным и очевидным, если учитывать широкое индивидуальное разнообразие механизмов патогенеза артериальной гипертензии и, соответственно, индивидуальных реакций на разнообразную терапию.

После развития первого серьезного сосудистого события (в частности, инсульта) ситуация меняется.

Завершенные к текущему моменту испытания по профилактике повторных сосудистых событий демонстрируют защитный эффект приема антигипертензивных препаратов вне зависимости от уровня артериального давления, степени его снижения, а также типа перенесенного инсульта.

Соответствующие рекомендации формулируются таким образом:

- после инсульта или транзиторной ишемической атаки артериальное давление (независимо от его уровня) необходимо снижать с помощью диуретиков и/или ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) с учетом индивидуальной переносимости такой терапии (уровень доказательности I);
- эффективность других групп антигипертензивных препаратов пока еще не доказана в контролируемых

испытаниях.

Предполагается, что ИАПФ возвращают кривую ауторегуляции мозгового кровотока в нормальные пределы. В целом антигипертензивная терапия снижает относительный риск развития повторного инсульта на треть (индапамид – на 29%, периндоприл [4 мг] вместе с индопамидом [2-2,5 мг] – на 43%) [10].

Подход в виде назначения антигипертензивных препаратов всем больным, перенесшим инсульт, даже в случае исходно нормальных уровней артериального давления, на первый взгляд кажется не вполне оправданным.

Однако если помнить, что в основе развития мозговых сосудистых событий и, в частности, прогрессирования цереброваскулярной патологии лежит именно нарушение ауторегуляции мозгового кровотока, то использование плейотропного эффекта гипотензивных препаратов (ИАПФ или прямых антагонистов рецепторов ангиотензина) в долгосрочной перспективе представляется вполне оправданным.

Хорошим примером может служить постепенное развитие лейкоараииоза при гипертонической болезни, в основе которого, предположительно, лежит нарушение ауторегуляторных свойств кровотока в белом веществе полушарий мозга с постепенной демиелинизацией и дегенерацией проходящих здесь волокон [11].

Залогом рациональной антигипертензивной терапии является комплаенс больного. Его невозможно добиться, если единственным методом контроля будет редкое «офисное» измерение артериального давления или практика реагирования на отдельные колебания (кризовое повышение давления, чаще ситуационное).

Пациент обязан регулярно выполнять измерения артериального давления (здесь важна не частота измерений, а их документированность).

Только на основе анализа записей о течении артериальной гипертензии можно сделать правильные выводы и адекватные назначения, произвести изменения в схеме лечения или, наоборот, не производить таковых, ориентируясь на общую картину, а не на единичные случаи. На наш взгляд, это ключевой момент практики ведения больных, с разумным распределением ответственности за достижение конечного результата.

Третьим компонентом вторичной профилактики инсульта признано **снижение уровня холестерина в крови**. За последнее десятилетие в контролируемых испытаниях убедительно продемонстрировано, что при использовании статинов вышеуказанная мера снижает риск повторного мозгового события в среднем на 24% [9, 12].

У пациентов с ишемическим инсультом или транзиторными ишемическими атаками в анамнезе в первую очередь должна быть рассмотрена целесообразность назначения терапии статинами (симвастатином) (уровень доказательности I). Эта рекомендация Европейского консенсуса интересна прежде всего тем, что не учитывает исходный уровень холестерина и не предполагает целевых уровней его снижения. Это объясняется как отсутствием необходимых сведений на современном этапе развития науки, так и результатами последних клинических исследований, которые демонстрируют профилактический эффект статинов вне зависимости от указанных факторов и даже более того – их дозозависимый эффект: агрессивное применение статинов (80 мг аторвастатина) непосредственно после острого периода инсульта дает очевидный больший профилактический результат, не вполне коррелирующий со степенью снижения уровня холестерина в крови. Вероятно, имеет значение опять-таки плейотропное действие статинов – их противовоспалительные эффекты, реализующиеся в области атеросклеротических бляшек, приводящие к стабилизации последних. Роль воспаления в атерогенезе и особенно в запуске процесса дестабилизации бляшки с последующим присоединением тромбоза уже не вызывает сомнений. Поэтому эффекты терапии статинами так важны в ближайшее после мозгового события время, когда риски повторных событий максимальны. Со временем риск повторного мозгового события снижается (пик – в 1-3-й месяцы, затем – в 2 раза реже к концу 1-го года, далее плавно спускается к популяционному уровню в течение 2-5 лет). Этот ранний период повышенного риска можно вполне соотнести с характеристиками воспалительного процесса в сосудистой системе, его природным течением. В этот период применение статинов кажется достаточно адекватным даже без особого контроля за уровнем холестерина (это не относится к обязательному контролю функций печени в процессе такой терапии). Назначение 20 мг/сут аторвастатина, симвастатина или розувастатина обеспечивает целевое профилактическое действие этих препаратов.

В заключение еще раз подчеркнем, что перечисленные принципы терапии после инсульта (вторичная профилактика повторных инсультов и/или деменции) составляют комплексный подход к пониманию

основных патогенетических механизмов развития цереброваскулярных заболеваний. В подавляющем большинстве случаев этого вполне достаточно для достижения перспективного результата. Следует помнить, что больной, уже перенесший одно мозговое сосудистое событие, качественно отличается от популяции людей, только имеющих набор факторов риска. Эту группу пациентов характеризуют иные механизмы патогенеза, иное состояние головного мозга и процессов ауторегуляции мозгового кровотока. С учетом долгосрочности этих процессов терапия «прикрытия» также должна быть длительной. В этом залог пусть и скромных, но успехов в ведении описываемой популяции больных. Назначение же коротких курсов терапии «улучшения мозгового кровообращения» (независимо от применяемых ЛС с разными механизмами действия) не является альтернативой изложенной выше базовой стратегии. Это должны понимать и принимать как врачи, так и пациенты. Усилия в достижении такого консенсуса, безусловно, будут оправданы.

#### **Литература**

1. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Пряникова Н.А. и др. Как правильно выбрать антиагрегант для вторичной профилактики ишемического инсульта // *Consilium medicum (Ukraina)*. – 2008. – Т. 2, № 11. – С. 30-33.
2. Hacke W., Kaste M., Bogousslavsky J., et al. Acute stroke. In: *European Handbook of Neurological Management* (Eds.: R. Hughes, M. Brainin, N.E. Gilhus). – Blackwell Publishing, Oxford, 2006. – P. 123-158.
3. Nolan K.A., Lino M.M., Seligmann A.W., Blass J.P. Absence of vascular dementia in an autopsy series from a dementia clinic. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46 (5): 597-604.
4. Панина Е.Ф., Билык В.Д., Московко С.П., Петрова Т.И. Морфологические аспекты сосудистой деменции // *Неврология и психиатрия*. – 1990. – Вып. 19. – С. 102-104.
5. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Brit Med J* 2002; 324: 71-86.
6. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one millions adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-1991.
7. Staessen J.A., Wang J.G., Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 1305-1315.
8. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 358: 995-1003.
9. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolaemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs. usual care: The antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288: 2998-3007.
10. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-1041.
11. O'Sullivan M. Leukoaraiosis. *Practical Neurology* 2008; 8: 26-38.
12. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 360: 7-22.