

**Л. М. Ена, Т. В. Лысенко**

*Государственное учреждение "Институт геронтологии  
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114 Киев*

## **ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ОСТРЫХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ (обзор литературы)**

Вторичная профилактика острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) имеет как медицинское, так и социальное значение, так как эта патология является частой причиной инвалидности и смерти. Особенно актуальны профилактические мероприятия у людей старших возрастных групп, что связано с наличием у них многочисленных факторов риска, коморбидных состояний и с более неблагоприятным прогнозом каждого последующего церебро-васкулярного события. Риск повторных ОНМК определяется немодифицируемыми (возраст, пол, ОНМК в анамнезе) и модифицируемыми (артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, фибрилляция предсердий, ожирение, вредные привычки) факторами. Для их коррекции рекомендованы немедикаментозные методы: нормализация массы тела, умеренные физические нагрузки, рациональное питание, отказ от вредных привычек. В качестве медикаментозной терапии во вторичной профилактике ОНМК доказана эффективность гипотензивных средств, статинов, антиагрегантов (антикоагулянтов при мерцательной аритмии) и сахароснижающих препаратов при сахарном диабете. Профилактические мероприятия необходимо начинать как можно раньше у всех пациентов после инсульта или транзиторной ишемической атаки. Комплекс профилактических мер подбирается с учетом типа ОНМК, сопутствующей патологии, индивидуальных особенностей пациента и позволяет снизить кумулятивный риск повторных ОНМК приблизительно на 80 %.

**Ключевые слова:** инсульт, вторичная профилактика, факторы риска, антигипертензивные препараты, антиагреганты, антикоагулянты, статины, пиоглитазон.

На сегодняшний день острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) являются одной из наиболее актуальных медицинских и социальных проблем. Инсульт занимает второе место в структуре смертности и первое среди причин стойкой потери трудоспособности и инвалидности в мире. В Украине за год регистрируется около 110 тыс. ОНМК, из них 40 тыс. заканчивается летально. Из тех, кто выживает, возвращается к труду, только 10 %, у 48 % наблюдаются инвалидизирующие гемипарезы, у 30 % — психоорганический синдром [1]. Вероятность развития повторных инсультов достигает 30 % (из них в первый год — 8–15 %), что в 9 раз чаще, чем в популяции. Кроме того, повторные эпизоды прогностически более неблагоприятны, особенно у людей старшего возраста [2, 27].

Особого внимания проблема профилактики ОНМК требует в геронтологической практике. Известно, что с возрастом прогрессивно увеличивается число заболеваний, в том числе и хронических. Развивающийся атеросклеротический процесс приводит к ухудшению церебральной перфузии за счет развития стено-окклюзивных поражений сосудов головы и шеи, уменьшения возможностей коллатеральной компенсации, повышения периферического сосудистого сопротивления. Наличие сниженной сократительной способности миокарда приводит к усугублению кислородной и энергетической мозговой недостаточности. Все это ведет к несколько большей распространенности, более тяжелому течению и восстановительному периоду ОНМК у пациентов старших возрастных групп. Различные остаточные явления присутствуют примерно у 2/3 больных старческого возраста, в том числе у около 50 % пациентов — когнитивные нарушения, что в ряде случаев приводит к социально-бытовой дезадаптации даже в отсутствие значительных двигательных нарушений. Тревожно-депрессивные расстройства, частые нарушения сна также осложняют реабилитацию. Поэтому крайне необходимо у пациентов после ОНМК проводить оценку факторов риска, индивидуально выбирать программу профилактических мероприятий (медикаментозных и немедикаментозных), контролировать ее выполнение и корректировать по мере необходимости.

К немодифицируемым факторам риска повторных цереброваскулярных событий относятся ранее перенесенные ОНМК, пожилой возраст, мужской пол, семейный анамнез инсультов и транзиторных ишемических атак (ТИА). Известно, что риск развития инсульта увеличивается с возрастом: после 25 лет с каждым десятилетием он удваивается. Согласно шкале оценки риска повторного инсульта *the Essen Stroke Risk Score (ESRS)*, возраст 65–75 лет оценивается в 1 балл, а выше 75 лет — в 2 балла. В возрасте до 75 лет частота развития повторных ОНМК на 30 % выше у мужчин, чем у женщин, что возможно связано с большей распространенностью факторов риска в мужской популяции. После 75 лет эти различия сглаживаются, а в возрасте старше 85 лет случаи ОНМК чаще у женщин, что можно объяснить их большей продолжительностью жизни.

В настоящее время в качестве модифицируемых факторов риска повторных ОНМК доказана роль артериальной гипертензии (АГ), дис-

липидемии, сахарного диабета (СД), а также фибрилляции предсердий (ФП) для кардиоэмболического инсульта. Согласно рекомендациям *American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA)* 2011 г. по вторичной профилактике инсультов, уменьшить риск поможет отказ от курения (класс рекомендаций I, уровень доказательств C), чрезмерного употребления алкоголя (I, C), коррекция избыточной массы тела и умеренная физическая активность [23]. Даже у пожилых пациентов с большим стажем курения отказ от него или уменьшение количества выкуриваемых сигарет может снизить риск ишемического инсульта (ИИ). Алкоголь имеет дозозависимое влияние на риск развития первичного инсульта. Часть исследований показала, что небольшие дозы спиртного (не более двух напитков в день для мужчины и одного для небеременных женщин) снижают вероятность развития ИИ [45]. Возможной причиной является увеличение содержания ЛПВП, уменьшение агрегации тромбоцитов и концентрации фибриногена. Для больших доз алкоголя (более 450 г этанола в неделю) закономерна обратная связь: при длительном злоупотреблении увеличивается риск как первичных, так и повторных цереброваскулярных событий (развивается алкогользависимая АГ, гиперкоагуляция, уменьшается кровоснабжение головного мозга, вследствие кардиомиопатии чаще встречается ФП и кардиоэмболии) [22]. Пациентам с ИИ или ТИА в анамнезе, злоупотребляющим алкоголем, следует уменьшить его потребление или отказаться от него (I, C) [23].

Влияние избыточной массы тела на риск повторных ОНМК пока изучено недостаточно. Недавно проведенный *post hoc* анализ 1521 больных после ТИА или ОНМК показал, что у пациентов с индексом массы тела (ИМТ) 25–30 и 30–35 риск комбинированной конечной точки смерти или повторного инсульта ниже (*OR*: 0,56; 95 % *CI*: 0,37 ÷ 0,86), лучше выживаемость и функциональный исход, чем у пациентов с ИМТ < 25 [15]. Тем не менее, известно, что коррекция массы тела при ожирении способствует достоверному снижению АГ, уровня ЛПНП и ТГ в крови, снижению инсулинорезистентности и, как следствие, уменьшению сердечно-сосудистого риска.

Малоподвижный образ жизни замедляет восстановление и увеличивает риск падений, поэтому пациентам с ИИ или ТИА в анамнезе, способным на физическую активность, рекомендованы упражнения средней интенсивности (например, быстрая ходьба, занятия на велотренажере) длительностью по крайней мере 30 минут 1–3 раза в неделю. Такие нагрузки уменьшают факторы риска и облегчают течение сопутствующих заболеваний, что снижает вероятность развития повторных церебро-васкулярных событий (IIb, C) [21, 23].

#### **Антигипертензивные препараты**

АГ диагностируется у 80–92 % пациентов, перенесших ОНМК, и увеличивает риск повторного инсульта на 34 %. Снижение диастолического АД у таких больных на 5–6 мм рт. ст., а систолического на 10–12 мм рт. ст. в течение 2–3 лет позволяет уменьшить относительный риск развития повторного инсульта на 28 % [41, 44]. У пациентов по-

жилого и старческого возраста эффект от нормализации АД почти в два раза выше, чем у молодых.

Среди пациентов с ОНМК превалирует АГ легкой степени тяжести (у 61 % больных с ишемическим и у 39 % — с геморрагическим инсультом). С возрастом увеличивается частота возникновения изолированной систолической гипертензии. При этом повышается значение пульсового АД, что является неблагоприятным фактором сердечно-сосудистого риска. Среди пациентов пожилого возраста, особенно женщин, распространена АГ "белого халата". Поэтому целесообразно использовать 24-часовое мониторирование АД. Известно, что изменение суточного профиля АД (*non-dipper* и *night-peaker*) приводит к значительному поражению органов-мишеней, в том числе головного мозга [43]. Более того, в недавнем проспективном анализе 3344 чел. оказалось, что люди с нормальным дневным профилем АД, но недостаточным ночным снижением (*non-dipper*) имеют такой же риск сердечно-сосудистых событий, как и пациенты с гипертензией, но с достаточным ночным снижением АД (*dipper*) [26].

Согласно последним рекомендациям, снижение АД показано лицам, перенесшим ТИА или ИИ более 24 часов назад, как для профилактики повторных ОНМК, так и для предотвращения других сердечно-сосудистых осложнений (I, A) [3, 5, 23]. При АГ 3 степени терапия назначается с первых суток, а при 1–2 степени повышения АД — со 2–3 недели, после окончания острейшего периода.

Анализ данных обследования 17 398 пациентов с ИИ выявил U-подобную кривую зависимости между систолическим АД и летальным исходом: риск ранней смерти увеличивался на 17,9 % на каждые 10 мм рт. ст. при АД ниже 150 мм рт. ст. и на 3,8 % на каждые 10 мм рт. ст. при АД выше 150 мм рт. ст. Количество повторных инсультов в 14-дневный период на каждые 10 мм рт. ст. роста систолического АД увеличилось на 4,2 % [34]. Установлена зависимость риска повторных ОНМК от уровня систолического АД (*OR*: 1,031; 95 % *CI*: 1,013 ÷ 1,049), среднего АД (*OR*: 1,040; 95 % *CI*: 1,012 ÷ 1,069) и пульсового АД (*OR*: 1,026; 95 % *CI*: 1,008 ÷ 1,044) [20]. Степень снижения АД для каждого пациента индивидуальна, поскольку абсолютный целевой уровень пока не вполне определен. В руководстве *Joint National Committee (JNC) 7* нормальным названо АД < 120/80 мм рт. ст. (IIa, B). Тем не менее, *post hoc* анализ данных обследования 20330 пациентов старше 50 лет с ИИ в анамнезе показал, что наименьшая частота повторных ОНМК (6,8 %) зафиксирована в группе с систолическим АД 130–140 мм рт. ст. У пациентов с САД менее 120 мм рт. ст., а также выше 140 мм рт. ст. частота повторных ОНМК превышала 8 % [37]. Учитывая склонность пациентов старших возрастных групп к развитию эпизодов гипотензии (постпрандиальной, ортостатической), выбор целевого уровня АД в каждом случае должен быть индивидуален.

Для коррекции АГ используются как медикаментозные, так и немедикаментозные методы (коррекция массы тела, питания, регулярные физические нагрузки, ограничение употребления алкоголя, отказ от ку-

рения и др.). Выбор гипотензивного препарата необходимо проводить с учетом особенностей конкретного пациента, но с точки зрения вторичной профилактики ОНМК, предпочтение следует отдать диуретикам и их комбинация с иАПФ.

В исследовании *PATS (Post-stroke antihypertensive treatment study)* 5665 пациентов принимали индапамид в дозе 2,5 мг в течение около 3 лет. В результате терапии риск повторного инсульта уменьшился на 29 % по сравнению с плацебо, но достоверного снижения смертности не было [38].

Более эффективным оказался рамиприл. Монотерапия этим препаратом в дозе 10 мг в исследовании *HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation)* позволила снизить частоту повторных инсультов на 32 %, а также уменьшила общую смертность на 16 % [30].

Исследование *PROGRESS (The perindopril protection against recurrent stroke study)* показало, что прием гипотензивной терапии пациентами с ОНМК в анамнезе снижает относительный риск повторных cerebro-васкулярных событий на 28 % по сравнению с плацебо. Наилучший результат был получен в подгруппе больных, получавших периндоприл с индапамидом: АД снизилось на фоне лечения на 12/5 мм рт. ст., а относительный риск инсульта — на 43 % (риск ишемического инсульта — на 36 %, геморрагического инсульта — на 76 %). В группе комбинированной терапии удалось достичь также статистически достоверного и наиболее значительного по сравнению с другими исследованиями снижения сосудистой смертности — на 28 %. В группе пациентов принимавших периндоприл, наблюдалось лишь небольшое снижение систолического АД (на 5 мм рт. ст.) и уменьшение относительного риска инсульта на 5 %, которое было статистически незначимым. Важно отметить, что использование гипотензивной терапии у пациентов с нормальными значениями АД позволило снизить относительный риск рекуррентных ОНМК на 21 % [39].

Что касается сартанов, то в исследовании *MOSES (Morbidity and Mortality After Stroke)* оценивали эффективность эпросартана мезилата (теветена) и нитрендипина в предупреждении повторного инсульта и прогресса когнитивных нарушений у пациентов с АГ. Удалось достичь целевого уровня АД в обеих группах. Количество случаев ОНМК (в том числе повторных) было меньше в группе эпросартана (*OR*: 0,75; 95 % *CI*: 0,58 ÷ 0,97). Статистически значимым было уменьшение случаев ТИА, но не ишемических инсультов. Анализ времени до первого случая ОНМК не показал преимущества эпросартана [46].

В исследовании *ProFESS (The Prevention Regimen For Effectively Avoiding Second Strokes)* 20 332 пациентов были рандомизированы на две группы: телмисартана в дозе 80 мг и плацебо. В течение 2,5 лет лечения и наблюдения АД в среднем было на 3,8/2,0 мм рт. ст. ниже у пациентов, принимавших телмисартан, но достоверных различий в частоте развития повторного инсульта между группами не было [40].

В исследовании *SCOPE (The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly)* у пациентов пожилого и старческого возраста (70–89 лет) с АГ,

получавших лечение кандесартаном, было отмечено уменьшение риска развития нефатального инсульта на 27,8 %, риска всех инсультов — на 23,6 % [35].

Роль В-блокаторов в профилактике рекуррентных ОНМК не доказана. В исследовании *Dutch TIA* применение атенолола в качестве гипотензивного препарата не привело к статистически достоверному уменьшению случаев повторных ТИА. В-блокаторы также не имеют преимущества по сравнению с плацебо в предупреждении смерти от всех причин, сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и значимых сосудистых событий у этой группы пациентов.

Таким образом, при одинаковой степени снижения АД, иАПФ и индапамид имеют преимущество во вторичной профилактике ОНМК среди других гипотензивных препаратов. Комбинация этих препаратов обеспечивает эффективный контроль АД в течение суток, снижение центрального АД, а также уменьшает ригидность артерий и прогресс атеросклеротических изменений в сосудистой стенке без отрицательного влияния на церебральный кровоток.

Начинать терапию необходимо с малых доз с постепенной титрацией до целевых под контролем АД. Следует помнить о необходимости постепенного снижения АД, особенно у пациентов пожилого возраста и у больных с выраженным стенозом сонных артерий (примерно каждый 5-й пациент с ОНМК). Результаты исследований *ECST (European Carotid Surgery Trial)* [18] и *NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial)* [9] указывают на то, что у пациентов со стенозом также существует прямая зависимость между уровнем АД и риском повторных ОНМК, но она не столь выражена, как при интактных сонных артериях. После каротидной эндартерэктомии эта разница нивелируется. При двустороннем стенозе каротид более 70 % риск развития инсульта даже возрастает при низком АД.

### **Гиполипидемическая терапия**

Роль статинов в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний не вызывает сомнения. Первоначальные данные их эффективности во вторичной профилактике инсультов были получены при субанализе пациентов с ИБС и ОНМК в анамнезе. Снижение холестерина ЛПНП на 1,0 ммоль/л снижает риск повторного инсульта в среднем на 10 %. Исследование *SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction of Cholesterol Levels)* было специально спланировано для оценки роли этой группы препаратов у пациентов после ОНМК. Оказалось, что применение аторвастатина в дозе 80 мг/сут на фоне комплексной терапии (гипотензивные препараты, антиагреганты) позволяет дополнительно снизить риск повторных ОНМК на 16 %, в основном за счет ИИ. Риск геморрагического инсульта на фоне такой терапии незначительно возрастал [7]. Кроме того, статины улучшают выживаемость ( $HR = 0,33$ ; 95 %  $CI$ : 0,20 ÷ 0,54) и функциональный исход ( $OR = 2,09$ ; 95 %  $CI$ : 1,25 ÷ 3,52) у пациентов пожилого возраста в 1-й год после ИИ [29]. Статины имеют плеiotропное действие на организм. Применение

аторвастатина в дозе 10 мг в сутки в течение 3 мес у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией и гиперлипидемией позволяет снизить уровень ЛПНП, стабилизировать бляшку путем уменьшения липидного "ядра", снизить коллагениндуцированную агрегацию тромбоцитов, улучшить вязкость крови, активность фактора фон Виллебранта, гемореологические параметры, эндотелиальную дисфункцию [48]. Кроме того, аторвастатин снижает содержание маркеров оксидативного стресса у пациентов с гиперхолестеремией [33]. Терапия статинами рекомендована пациентам с ТИА или ИИ в анамнезе и ЛПНП > 100 мг/дл без признаков ИБС (I, B); целевой уровень ЛПНП < 70 мг/дл или 50 % от исходного значения (IIa, B) [23]. У пациентов с ИБС для вторичной профилактики ОНМК следует придерживаться рекомендаций *NCEP III (National Cholesterol Education Program)*. У пациентов старших возрастных групп также рекомендовано назначение статинов если нет противопоказаний и побочных эффектов.

#### **Антиагреганты и антикоагулянты**

Выбор препарата, влияющего на свертываемость крови, в профилактике повторных ОНМК зависит от типа предыдущего инсульта и наличия факторов риска. В структуре всех ОНМК по ишемическому типу около 50 % составляют атеротромботические инсульты, причиной которых является образование так называемых пристеночных "белых" тромбов, в структуре которых преобладают тромбоциты, в связи с чем они чувствительны к антиагрегантам. При кардиоэмболическом инсульте чаще встречаются полосные "красные" тромбы, поэтому антикоагулянты более эффективны (I, A) [4, 23].

Наиболее широко применяются ацетилсалициловая кислота (АСК, 50–325 мг/сут), комбинация АСК 25 мг и дипиридамола 200 мг 2 р/д или клопидогрел 75 мг/сут. Препарат следует выбирать индивидуально, с учетом факторов риска, переносимости, других клинических характеристик и стоимости.

АСК является "золотым стандартом" вторичной профилактики и позволяет уменьшить относительный риск любого типа ОНМК приблизительно на 15 % [31]. В ряде исследований доказано отсутствие существенной зависимости между дозой аспирина и количеством повторных инсультов, при этом частота осложнений имеет прямой дозозависимый эффект. Таким образом, целесообразно использовать малые (менее 160 мг) и средние (160–325 мг) дозы АСК. Польза такой терапии значительно превышает риск желудочно-кишечных кровотечений (ежегодная частота серьезных кровотечений — 0,4 %) [19]. Неэффективность АСК во вторичной профилактике почти в половине случаев связана с недостаточным комплаенсом. Аспиринорезистентность встречается приблизительно у 2,4 % пациентов, причем чаще у мужчин, в пожилом возрасте, у курильщиков, при гиперлипидемии и лакунарных инсультах [17]. С возрастом увеличивается риск кровотечений и поражений желудочно-кишечного тракта на фоне применения АСК, поэтому желателен применение минимально эффективных доз.

Дипиридамо́л является конкурентным ингибитором аденозиндезаминазы и адениловой фосфодиэстеразы, повышает содержание аденозина и цАМФ в тромбоцитах и гладкомышечных клетках сосудистой стенки, предотвращая их активацию. Кроме того, он стимулирует образование простаглицлина. В исследовании *ESPS-II (European Stroke Prevention Study)* монотерапия дипиридамолом немедленного высвобождения уменьшала относительный риск развития повторных инсультов на 20,1 %, АСК — на 24,4 % [13]. Эффективна также комбинация дипиридамола модифицированного высвобождения 200 мг и АСК 25 мг (препарат агренокс) — уменьшение относительного риска повторного инсульта на 37 % [6, 14, 25]. Совместный прием препаратов ограничен увеличением количества случаев непереносимости и побочных эффектов (особенно головной боли).

Эффективность и безопасность применения клопидогреля наряду с монотерапией АСК и комбинацией АСК с дипиридамолом показана в исследованиях *CAPRIE (A randomised blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events)* [11] и *ProFESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes)* [14]. Он является альтернативным препаратом при непереносимости других антиагрегантов или наличии побочных эффектов. Комбинация АСК с клопидогрелем не имеет преимуществ перед монотерапией и чаще приводит к жизнеугрожающим осложнениям [10, 12, 13], поэтому может быть использована только по специальным показаниям (после стентирования, при остром коронарном синдроме, при возникновении повторных сердечно-сосудистых событий на фоне приема АСК). Опубликованы предварительные результаты исследования *SPS 3 (Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes)*, в котором изучали эффективность монотерапии АСК и ее комбинации с клопидогрелем для вторичной профилактики лакунарных инсультов. После 3,5 лет наблюдения количество ОНМК в обеих группах сравнения было приблизительно одинаковым, но смертность от всех причин и частота кровотечений была выше в группе пациентов, получавших комбинированную терапию [8].

Причиной кардиоэмболических инсультов более чем в 50 % случаев является неклапанная ФП. У таких больных риск повторных ОНМК почти в 5 раз выше среднестатистического [3, 4, 51]. Согласно шкале *CHA2DS2-VASc*, наличие у пациента ОНМК и ТИА в анамнезе оценивается в 2 балла и требует постоянной антикоагулянтной терапии. Применение варфарина в дозах необходимых для поддержания Международного нормализационного отношения (МНО) в диапазоне 2–3, позволяет снизить риск повторных цереброваскулярных событий на 61–67 %, в то время как АСК — только на 24 % [32]. В случае патологии клапанов сердца, а также после ее хирургического лечения, антикоагулянтная терапия также является необходимым условием профилактики повторных ОНМК. Пациентам с ИИ или ТИА с ревматическим поражением митрального клапана, вне зависимости от наличия или отсутствия ФП, следует назначать варфарин с целью достижения МНО в 2,5 (2,0–3,0) (2a, C). При патологии аортального клапана и неревматическом поражении



митрального клапана варфарин также может быть эффективен. Пациентам с ИИ или ТИА и с искусственными сердечными клапанами рекомендуется антикоагулянтная терапия варфарином (целевые значения МНО 2,5–3,5) (1, В) [23]. Комбинация с АСК увеличивает риск жизнеугрожающих кровотечений и поэтому в рутинной практике использоваться не должна. Пожилые лица обычно более чувствительны к варфарину, им требуются меньшие начальные и поддерживающие дозы.

Альтернативой варфарину на сегодняшний день могут стать пероральные блокаторы Ха-фактора. Апиксабан, ривароксабан и дабигатран одинаково эффективны для вторичной профилактики ОНМК и не уступают варфарину. В то же время, терапия дабигатраном несколько реже сопровождается развитием геморрагического инсульта, сосудистой смерти и больших кровотечений [42, 47].

### **Сахароснижающие препараты**

Около 9,1 % повторных ОНМК связано с СД [27, 28]. В условиях гипергликемии повышается агрегационная способность форменных элементов крови, снижается фибринолитическая активность. У пациентов с ОНМК гипергликемия предрасполагает к отеку мозга и увеличивает риск смерти. Между уровнем глюкозы натощак и риском инсультов существует J-подобная зависимость: у пациентов с нарушенной толерантностью к углеводам повторные ОНМК происходят в 2 раза чаще ( $HR — 1,8$ ; 95 %  $CI$ :  $1,1 \div 3,0$ ), а при СД в 3 раза чаще ( $HR — 2,8$ ; 95 %  $CI$ :  $1,9 \div 4,1$ ), чем у нормогликемичных пациентов [49]. В то же время, слишком жесткий контроль (глюкоза крови  $< 4,6$  ммоль/л) связан с повышением риска смерти от всех причин и не отличается по риску повторных цереброваскулярных событий [16, 36]. Ориентировочный целевой уровень гликозилированного гемоглобина  $< 6,5$  %. Целевой уровень возможен в пределах 7–9 % для пациентов старших возрастных групп с гипогликемиями в анамнезе, с наличием микро- и макрососудистых осложнений и сопутствующей патологией. Больным с СД 2 типа, которые не нуждаются в использовании инсулина, рекомендуется прием пиоглитазона. Такая терапия позволяет снизить частоту повторного фатального и нефатального инсульта ( $HR — 0,53$ ; 95 %  $CI$ :  $0,34 \div 0,85$ ), а также смерти от сердечно-сосудистых событий ( $HR — 0,72$ ; 95 %  $CI$ :  $0,52 \div 1,00$ ) [50].

При сочетанном воздействии факторов риска вероятность развития ОНМК возрастает в геометрической прогрессии. По данным ВОЗ, при наличии 1–2 факторов риск инсульта составляет 6 %, 3 факторов и более — 19 %. Комбинация из 5 стратегий (диетические рекомендации, физические упражнения, гипотензивная терапия, статины и аспирин) приводит к снижению кумулятивного риска повторных ОНМК на 80 % [24].

Задача врача состоит не только в том, чтобы назначить адекватную терапию, но и в постоянном мониторинге, своевременном выявлении побочных эффектов, коррекции назначений и оценке комплаенса. Согласно ряду исследований, как в нашей стране, так и за рубежом, только около 1/3 пациентов принимают комбинированную терапию. Приверженность рекомендованному лечению уменьшается в среднем

уже через 2 мес. Причинами низкого комплаенса зачастую выступают недостаточный уровень доходов и отсутствие страховки, побочные действия терапии, большое количество предписанных медикаментов, непонимание цели приема препарата, отсутствие контроля. Наиболее часто больные отказываются от антикоагулянтной терапии. Особое внимание надо уделять пациентам старших возрастных групп, поскольку они входят в группу более высокого риска повторных ОНМК, требуют тщательного подбора терапии и контроля ее эффективности и безопасности. На сегодняшний день представляет интерес разработка и внедрение в практику программ по вторичной профилактике ОНМК, которые включали бы в себя оценку факторов риска, рекомендации по модификации образа жизни, обучение пациента и его родственников, контроль комплаенса. Только четкое взаимодействие врача и пациента позволит предупредить повторные ОНМК, улучшить качество и продлить жизнь.

### Список использованной литературы

1. Зозуля І. С., Зозуля А. І. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні // Укр. мед. часопис. — 2011. — № 5. — С. 38–41.
2. Кузнецова С. М. Возрастные аспекты реабилитации постинсультных больных // Здоров'я України. — 2006. — № 23. — С. 25.
3. Стаховская Л. В., Скворцова В. И., Мешкова К. С., Шеховцова К. В. Дифференцированная вторичная профилактика инсульта: дополнение к рекомендациям // Consilium medicum Неврология. — 2009. — № 1. — С. 16–18.
4. Суслина З. А., Фоякин А. В., Кузнецов Л. А. Кардиоэмболический инсульт: источники и пути профилактики // Атмосфера. Кардиология: журнал для практикующих врачей. — 2004. — № 2. — С. 13–16.
5. Швец Н. И., Беница Т. М. Вторичная профилактика инсульта: взгляд терапевта // Здоровье Украины. Рациональная фармакотерапия. — 2010. — № 1. — С. 32–37.
6. Яворская В. А., Кузнецова С. М. Вторичная профилактика инсульта: что мы о ней знаем, и что от нее ожидаем? // Здоровье Украины. — 2008. — № 8. — С. 30–31.
7. Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A. 3<sup>rd</sup>. et al. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack // N. Eng. J. Med. — 2006. — 355, № 6. — P. 549–559.
8. Benavente O. R., Pears L., White C. L. et al. SPS3 Investigators. The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) study // Int. J. Stroke. — 2011. — 6, № 2. — P. 164–175.
9. Benavente O. R., Streifler J. Y. et al. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis // N. Engl. J. Med. — 1991. — 325, № 7. — P. 445–453.
10. Bhatt D. L., Topol E. J. Clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance executive committee. Clopidogrel added to aspirin versus aspirin alone in secondary prevention and high-risk primary prevention: rationale and design of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial // Am. Heart. J. — 2004. — 148, № 2. — P. 263–268.

11. *CAPRIE* steering committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) // *Lancet*. — 1996. — **348**, № 9038. — P. 1329–1339.
12. *Diener H. C., Bogousslavsky J., Brass L. M.* et al. MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet*. — 2004. — **364**, № 9431. — P. 331–337.
13. *Diener H. C., Cunha L., Forbes C.* et al. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke // *J. Neurol. Sci.* — 1996. — **143**, № 1–2. — P. 1–13.
14. *Diener H. C., Sacco R. L., Yusuf S.* et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study // *Lancet Neurol.* — 2008. — **7**, № 10. — P. 875–884.
15. *Doehner W., Schenkel J., Anker S. D.* Overweight and obesity are associated with improved survival, functional outcome, and stroke recurrence after acute stroke or transient ischaemic attack: observations from the TEMPiS trial // *Eur. Heart J.* — 2013. — **34**, № 4. — P. 268–277.
16. *Duckworth W., Abraira C., Moritz T.* et al. VADT investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — **360**, № 2. — P. 129–139.
17. *El-Mitwalli A., Azzam H., abu-Hegazy M.* et al. Clinical and biochemical aspirin resistance in patients with recurrent cerebral ischemia // *Clin. Neurol. Neurosurg.* — 2013. — **115**, № 7. — P. 944–947.
18. *European carotid surgery trialists' collaborative group.* MCR European carotid surgery trial: interim results for symptomatic patients with severe (70–99 %) or with mild (0–29 %) carotid stenosis // *Lancet*. — 1991. — **337**, № 8752. — P. 1235–1243.
19. *Farrell B., Godwin J., Richards S., Warlow C.* The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 1991. — **54**, № 12. — P. 1044–1054.
20. *Geeganage C., Tracy M., England T.* et al. For TAIST Investigators. Relationship between baseline blood pressure parameters (including mean pressure, pulse pressure, and variability) and early outcome after stroke: data from the Tinzaparin in Acute Ischaemic Stroke Trial (TAIST) // *Stroke*. — 2011. — **42**, № 2. — P. 491–493.
21. *Gordon N. F., Gulanick M., Costa F.* et al. Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention; the Council on Cardiovascular Nursing; the Council on nutrition, physical activity, and metabolism; and the Stroke Council // *Circulation*. — 2004. — **109**, № 16. — P. 2031–2041.
22. *Gorelick P. B., Rodin M. B., Langenberg P.* et al. Weekly alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of ischemic stroke: results of a case-control study at three urban medical centers in Chicago, Illinois // *Stroke*. — 1989. — **39**, № 3. — P. 339–343.
23. *Guidelines for The prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack.* A guideline for healthcare professionals from the AHA/ASA // *Stroke*. — 2011. — **42**, № 2. — P. 227–276.

24. *Hackam D. G., Spence J. D.* Combining multiple approaches for the secondary prevention of vascular events after stroke // *Stroke*. — 2007. — **38**, № 6. — P. 1881–1885.
25. *Halkes P. H., van Gijn J., Kappelle L. J.* et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial // *Lancet*. — 2006. — **367**, № 9523. — P. 1665–1673.
26. *Hermida R. C., Ayala D. E., Mojon A., Fernandez J. R.* Blunted sleep-time relative blood pressure decline increases cardiovascular risk independent of blood pressure level — the "Normotensive Non-dipper" paradox // *Chronobiol. Int.* — 2012. — **30**, № 1–2. — P. 87–98.
27. *Hier D. B., Foulkes M. A., Swiontoniowski M.* et al. Stroke recurrence within 2 years after ischemic infarction // *Stroke*. — 1991. — **22**, № 2. — P. 155–161.
28. *Hillen T., Coshall C., Tilling K.* et al. Cause of stroke recurrence is multifactorial: patterns, risk factors, and outcomes of stroke recurrence in the South London Stroke Register // *Stroke*. — 2003. — **34**, № 6. — P. 1457–1463.
29. *Hjalmarsson C., Bokemark L., Manhem K.* et al. The effect of statins on acute and long-term outcome after ischemic stroke in the elderly // *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* — 2012. — **10**, № 5. — P. 313–322.
30. *HOPE Study Investigators.* Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy // *Lancet*. — 2000. — **355**, № 9200. — P. 253–259.
31. *Johnson E. S., Lanes S. F., Wentworth C. E.* et al. A metaregression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke // *Arch. Intern. Med.* — 1999. — **159**, № 11. — P. 1248–1253.
32. *Kim D., Lee S. H., Joon Kim B.* et al. For Korean Stroke Registry investigators. Secondary prevention by stroke subtype: a nationwide follow-up study in 46 108 patients after acute ischaemic stroke // *Eur. Heart J.* — 2013. — **34**, № 35. — P. 2760–2767.
33. *Ky B., Burke A., Tsimikas S.* et al. The influence of pravastatin and atorvastatin on markers of oxidative stress in hypercholesterolemic humans // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — **51**, № 17. — P. 1653–1662.
34. *Leonardi-Bee J., Bath P. M. W., Phillips S. J.* Sandercock PAG for the IST Collaborative Group. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial // *Stroke*. — 2002. — **33**, № 5. — P. 1315–1320.
35. *Lithell H., Hansson L., Skoog I.* et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial // *J. Hypertens.* — 2003. — **21**, № 5. — P. 875–886.
36. *Mast H., Thompson J. L., Lee S. H.* et al. Hypertension and diabetes mellitus as determinants of multiple lacunar infarcts // *Stroke*. — 1995. — **26**, № 1. — P. 30–33.
37. *Ovbiagele B., Diener H. C., Yusuf S.* et al. Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke // *JAMA*. — 2011. — **306**, № 19. — P. 2137–2144.
38. *PATS Collaborating Group.* Post-stroke antihypertensive treatment study: a preliminary result // *Clin. Med. J. (Engl.)*. — 1995. — **108**, № 9. — P. 710–717.
39. *PROGRESS Collaborative Group.* Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // *Lancet*. — 2001. — **358**, № 9287. — P. 1033–1039.
40. *ProFESS Study Group.* Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — **359**, № 12. — P. 1225–1237.

41. *Rashid P., Leonardi-Bee J., Bath P.* Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review // *Stroke*. — 2003. — **34**, № 11. — P. 2741–2748.
42. *Rasmussen L. H., Larsen T. B., Graungaard T.* et al. Primary and secondary prevention with new oral anticoagulant drugs for stroke prevention in atrial fibrillation: indirect comparison analysis // *Br. Med. J.* — 2012. — **345**, № 7883. — P. 28–34.
43. *Rekhviashvili A., Tsinamdzgvrishvili B., Chkhetia M., Labakhua G.* Relationship of 24-hour blood pressure rhythm with endothelial function and blood reology // *Georgian Med. News*. — 2008. — **159**. — P. 21–26.
44. *Rodgers A., MacMahon S., Gamble G.* et al. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. The United Kingdom transient ischaemic attack collaborative group // *Br. Med. J.* — 1996. — **313**, № 7050. — P. 147–154.
45. *Sacco R. L., Elkind M., Boden-Albala B.* et al. The protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke // *Stroke*. — 1999. — **281**, № 1. — P. 53–60.
46. *Schrader J., Luders, Kulsczewski A.* et al. MOSES Study Group. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES) // *Stroke*. — 2005. — **36**, № 6. — P. 1218–1226.
47. *Simonyi G., Medvegy M.* Rivaroxaban in prevention of stroke in patients with atrial fibrillation // *Ideggyogy Sz.* — 2012. — **65**, № 11–12. — P. 365–368.
48. *Szapary L., Horvath B., Marton Z.* et al. Short-term effect of low-dose atorvastatin on haemorrhological parameters, platelet aggregation and endothelial function in patients with cerebrovascular disease and hyperlipidaemia // *CNS Drugs*. — 2004. — **18**, № 3. — P. 165–172.
49. *Vermeer S. E., Sandee W., Algra A.* et al. Impaired glucose tolerance increases stroke risk in nondiabetic patients with transient ischemic attack or minor ischemic stroke // *Stroke*. — 2006. — **37**, № 6. — P. 1413–1417.
50. *Wilcox R., Bousser M. G., Betteridge D. J.* et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04) // *Stroke*. — 2007. — **38**, № 3. — P. 865–873.
51. *Wolf P. A., Abbott R. B., Kannel W. B.* Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study // *Stroke*. — 1991. — **22**, № 8. — P. 983–988.

Поступила 12.08.2013

**ВТОРИННА ПРОФІЛАКТИКА ГОСТРИХ ПОРУШЕНЬ  
МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ В ЛІТНЬОМУ  
ТА СТАРЕЧОМУ ВІЦІ (огляд літератури)**

**Л. М. Єна, Т. В. Лисенко**

Державна установа "Інститут геронтології  
ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України", 04114 Київ

Вторинна профілактика гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК) має як медичне, так і соціальне значення, оскільки ця патологія є частою причиною інвалідності та смертності. Особливо актуальні профілактичні заходи в осіб старших вікових груп, що пов'язано з наявністю у них численних чин-

ників ризику, коморбідних станів та з гіршим прогнозом кожної наступної церебро-васкулярної події. Ризик повторних ГПМК визначається немодифікованими (вік, стать, ГПМК в анамнезі) та модифікованими (артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, цукровий діабет, фібриляція передсердь, ожиріння, шкідливі звички) чинниками. Для їх корекції рекомендовані немедикаментозні методи: нормалізація маси тіла, помірні фізичні навантаження, раціональне харчування, відмова від шкідливих звичок. В якості медикаментозної терапії для вторинної профілактики ГПМК доведена ефективність гіпотензивних засобів, статинів, антиагрегантів (антикоагулянтів при миготливій аритмії) та цукрознижуючих препаратів при цукровому діабеті. Профілактичні заходи необхідно починати якомога раніше у всіх пацієнтів після інсульту та транзиторної ішемічної атаки. Комплекс профілактичних заходів підбирається з урахуванням типу ГПМК, супутньої патології, індивідуальних особливостей пацієнта і дозволяє знизити кумулятивний ризик повторних ГПМК приблизно на 80 %.

## SECONDARY PREVENTION OF STROKE IN ELDERLY AND OLD AGE (review of literature)

L. M. Ena, T. V. Lysenko

State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology  
NAMS Ukraine", 04114 Kyiv

Secondary prevention of stroke has both medical and social implications, since it is a common cause of disability and death. Such preventive measures are particularly relevant in older age groups in view of multiple risk factors, comorbid conditions, and a poor prognosis of each subsequent cerebrovascular event. The risk of recurrent stroke is determined by non-modifiable (age, gender, stroke history) and modifiable (hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, atrial fibrillation, obesity, bad habits) factors. The following nonpharmacological methods can be recommended for their correction: normalization of body weight, moderate exercise training, a balanced diet, avoiding harmful habits. As a drug therapy in secondary prevention of stroke the use of antihypertensive drugs, statins, antiplatelet drugs (anticoagulants for atrial fibrillation) and glucose-lowering drugs for patients with diabetes mellitus proved their effectiveness. Preventive measures should be started as early as possible in all patients after stroke or transient ischemic attack. A set of preventive measures chosen with due account of the type of stroke, comorbidity, individual peculiarities of the patient allows to reduce the cumulative risk of recurrent stroke by about 80 %.

### Сведения об авторах

Отдел клинической и эпидемиологической кардиологии

Л. М. Ена — зав. отделом, д.м.н., профессор

Т. В. Лысенко — клинический ординатор (lysenko.tanya@gmail.com)