

Фармакотерапія во вторичній профілактиці інсульту

Л.М. Ена, В.Н. Бульчак

ГУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарева НАМН України», г. Київ

Резюме. В обзорной статье представлены литературные данные, касающиеся фармакотерапии во вторичной профилактике инсульта. Пациенты, перенесшие ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку, характеризуются повышенным (в 5-13 раз) риском развития повторного инсульта. Всеобъемлющий подход к его профилактике включает реализацию немедикаментозных, медикаментозных методов лечения, проведение хирургических процедур. Рациональное использование антигипертензивных, антитромботических, гиполипидемических (статины) и гипогликемических средств с доказанной эффективностью в обоснованных дозах, тщательный контроль за проводимым лечением является залогом значительного улучшения прогноза в отношении рецидива инсульта. В статье обсуждаются общие принципы фармакотерапии, эффективность различных лекарственных средств, обоснованность и безопасность комбинаций, целевые уровни контролируемых параметров, изложены конкретные рекомендации по их применению.

Ключевые слова: ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, вторичная профилактика.

Инсульт является одной из ведущих причин смертности и инвалидности в мире [1, 2]. В Украине инсульт — вторая по частоте причина смерти. Ежегодно в нашей стране регистрируется около 105 тысяч мозговых инсультов, т.е. каждые 5 минут возникает новый инсульт, что, согласно официальной медицинской статистике, в два раза превышает частоту инфаркта миокарда [1]. Медико-социальную значимость инвалидизации, обусловленной перенесенным инсультом, иллюстрирует интегральный показатель DALY — это сумма лет жизни, потерянных в результате преждевременной смертности, и лет, прожитых с инвалидностью с учетом ее тяжести. В 2002 году инсульт занимал шестое место среди самых распространенных причин DALY. Прогрессивное старение населения в значительной мере изменит эту картину к 2030 году, когда инсульт станет четвертой наиболее значимой причиной DALY в западных странах [3, 38]. Весьма существенные расходы, ложащиеся тяжелым экономическим бременем на общество, связаны с такими осложнениями инсульта, как по-

стинсультная деменция, депрессии, падения, переломы и эпилепсия [3, 38].

Первичная профилактика — коррекция известных факторов риска — представляется наиболее эффективным орудием в снижении заболеваемости инсультом. Факторы риска первичного мозгового инсульта включают немодифицированные (возраст старше 60 лет, семейный анамнез инсульта, мужской пол, раса, аномалии развития артерий) и модифицированные (артериальная гипертензия — АГ, сахарный диабет, гиперлипидемия, ожирение, курение, фибрилляция предсердий, стеноз сонных артерий, постменопаузальная заместительная гормональная терапия, низкий уровень физической активности) [50].

При сохранении значимости вышеуказанных факторов риска для развития повторного инсульта главной немодифицируемой причиной выступает перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) [46, 51]. Риск его развития почти в 10 раз выше по сравнению с лицами аналогичного пола и возраста, но без перенесенных мозговых катастроф. По данным клинических исследований, у па-

© Л.М. Ена, В.Н. Бульчак

циентов с ТИА без профилактического лечения риск возникновения больших сосудистых событий составляет от 9 до 17% в течение 90 дней [24].

Целенаправленное воздействие на модифицируемые факторы риска повторного инсульта определило значительные успехи в его профилактике [46, 51]. Вторичная профилактика охватывает все меры для предотвращения рецидивов после ТИА или инсульта, которые становятся все более частыми у стареющего населения [46, 51]. Профилактика ишемического инсульта включает немедикаментозную и медикаментозную терапию: использование антитромботических и антигипертензивных средств, ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (статины) [51, 58]. Выбор оптимальных средств из каждой группы препаратов имеет существенное значение для успешности вторичной профилактики инсульта [58].

Антигипертензивная терапия рассматривается как краеугольный камень вторичной профилактики инсульта [32]. Первое исследование по изучению ее эффективности в профилактике повторных инсультов и ТИА было проведено в Китае. В трайле The Post-Stroke Antihypertensive Treatment Study (PATS), в котором было рандомизировано 5665 пациентов с недавно перенесенным малым инсультом (геморрагическим и ишемическим) или ТИА, влияние тиазидоподобного диуретика индапамида на частоту развития повторных мозговых событий прослеживалось в среднем 24 месяца. Снижение относительного риска (ОР) на 30% в группе индапамида по сравнению с плацебо (95% доверительный интервал (ДИ) 14-43%) впервые подтвердило гипотезу о значении снижения АД как действенного метода предупреждения повторного инсульта [42]. Действенность контроля артериального давления (АД) впоследствии подтверждена в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании the Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS). Изучалось влияние ингибитора АПФ (иАПФ) периндоприл и его комбинации с индапамидом у 6105 пациентов с ТИА либо инсультом (геморрагическим или ишемическим) в анамнезе. В целом активная терапия привела к снижению фатального и нефатального инсульта на 28% (95 ДИ 17-38%). При этом, если монотерапия периндоприлом оказалась неэффектив-

ной, в комбинации с индапамидом был установлен выраженный протективный эффект в отношении повторного инсульта (снижение ОР на 43%; 95 ДИ 30-54%) [44]. В последующих двух *post hoc*-анализах трайла PROGRESS было установлено снижение эффективности терапии в группах с более низкими уровнями АД. В четырех группах, стратифицированных по уровню систолического АД ≥ 160 , 140-159, 120-139 или <120 мм рт. ст., снижение ОР составило соответственно 39, 31, 14 и 0%, снижение систолического АД соответственно 11,1, 9,2, 7,6, и 7,4 мм рт. ст. [44].

Систематический анализ оценки клинических данных, опубликованный в 2003 г., показал, что антигипертензивная терапия значительно снижает развитие повторного инсульта (ОР 0,76; ДИ 0,63-0,92). Оценка снижения риска в зависимости от класса препарата показала высокую эффективность диуретиков [ОР 0,68; 95% ДИ 0,50-0,92] и диуретиков в комбинации с иАПФ (ОР 0,55; 95% ДИ 0,44-0,68), но не β -блокаторов или иАПФ, применяемых самостоятельно. Необходимо отметить, что в данный анализ не вошли такие антигипертензивные препараты, как блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА) и кальциевые антагонисты, но были включены препараты раувольфии и метилдопа [45].

Высокая эффективность антигипертензивной терапии во вторичной профилактике инсульта в целом, преимущества лечения, базирующегося на диуретике и иАПФ, была подтверждена в метаанализе 10 исследований, в большинстве плацебо-контролируемых, проведенных до 2009 года [34]. Применение антигипертензивных препаратов было сопряжено со снижением повторных инсультов на 22% (ОР 0,78; 95% ДИ 0,68-0,90). Подобная благоприятная динамика имела место как у больных с АГ, так и в совокупной выборке, объединяющей пациентов с и без АГ. При этом большее снижение систолического АД ассоциировалось с большим снижением повторных инсультов. Акцентировалось, что наибольшее снижение повторных инсультов достигается при самостоятельном использовании диуретиков либо в комбинации с иАПФ, но не при монотерапии иАПФ, β -адреноблокаторами либо кальциевыми антагонистами [34].

Низкая эффективность β -адреноблокаторов во вторичной профилактике инсультов представляется вполне ожидаемой с учетом

современных представлений об их роли в первичной профилактике церебральных событий. Метаанализ 13 исследований ($n=105951$) продемонстрировал больший на 16% ($p=0,009$) риск инсульта по сравнению с другими антигипертензивными препаратами у пациентов, использующих β -блокаторы [33]. В противоположность β -адреноблокаторам, дигидропиридиновые кальциевые антагонисты, по результатам метаанализа, наиболее эффективные с точки зрения первичной профилактики инсульта у больных с АГ, но нет доказательной базы в отношении аналогичного эффекта в предупреждении повторных инсультов [12]. В отличие от исследования PROGRESS, где периндоприл, применяемый самостоятельно, оказался неэффективным, другой иАПФ рамиприл, напротив, показал высокую эффективность. В исследовании Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) добавление рамиприла к медикаментозной терапии, которая включала антиагреганты, было сопряжено с уменьшением ОР инсульта, инфаркта и смерти на 32% по сравнению с плацебо [50]. На сегодня остается невыясненным, является ли эффект рамиприла уникальным или это классовый эффект иАПФ. В исследовании The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) показаны преимущества тиазидоподобного диуретика хлорталидона по сравнению с лизиноприлом в первичной профилактике инсульта [37].

В нескольких клинических испытаниях напрямую сравнивали различные классы гипотензивных препаратов, применявшихся после перенесенных ТИА или инсульта. В исследовании The Morbidity and Mortality after Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention (MOSES) 1450 больных АГ с инсультом или ТИА были рандомизированы в группы пациентов, принимавших блокатор рецепторов ангиотензина (БРА) эпросартан либо нитрендипин — дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов. Уровень снижения АД был сопоставим, но риск сосудистых событий был на 25% ниже в группе эпросартана (ОР 0,75; 95% ДИ 0,58-0,97; $p=0,03$). Преимущественно снижалось количество ТИА без существенного влияния на число ишемических инсультов [28].

В исследовании ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) изучалась сравнительная эф-

фективность БРА телмисартана и иАПФ рамиприла в отдельности и в комбинации у 25611 пациентов с сосудистыми заболеваниями или с их высоким риском за период наблюдения 56 месяцев [53]. Комбинированная терапия телмисартаном и рамиприлом оказалась эквивалентной по отношению к основным параметрам результата (смертность от сердечно-сосудистой причины, ИМ, инсульта или госпитализации по поводу сердечной недостаточности) [52]. Тем не менее в исследовании In the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes trial (PROFESS) не было показано преимуществ телмисартана в снижении риска повторного инсульта по сравнению с плацебо [22].

Важным во вторичной профилактике является начало антигипертензивной терапии после развития острого инсульта/ТИА. Согласно рекомендациям American Heart Association / American Stroke Association (AHA/ASA — Американская ассоциация сердца / Американская ассоциация инсульта) 2011 г., рекомендовано снижение АД в течение 24 ч от начала сосудистой катастрофы. В 2014 г. данная рекомендация была изменена — снижение АД показано в течение первых нескольких дней от начала развития сосудистого события. Это относится как к пациентам, у которых инсульт возник впервые, так и к пациентам, перенесшим ранее инсульт [19].

До настоящего времени нет консенсуса, до какого уровня снижать давление. Акцентируется на необходимости его индивидуализации. Post hoc-анализ мультицентрового исследования, включивший 20330 пациентов старше 50 лет с перенесенным некардиоэмболическим ишемическим инсультом (ИИ) со сроком наблюдения 2,5 года, показал, что наиболее низкая частота (6,8%) повторного инсульта регистрируется в диапазоне САД 130-139 мм рт. ст. При повышении САД до 140-149 мм рт. ст. она возрастает до 8,7%, а при САД 150 мм рт. ст. и выше достигает 14,1%. Более низкие цифры АД также ассоциируют с повышенным риском повторного инсульта: при систолическом АД 120-129 мм рт. ст. — 8%, а ниже 120 мм рт. ст. — 7,2%. Наиболее уязвимы к уровню АД пациенты в течение первых 6 месяцев после перенесенного инсульта. Частота повторного инсульта при низком нормальном (<120 мм рт. ст.), высоком нормальном (<140 мм рт. ст.) или высоком (>140 мм рт. ст.) была соответственно 9,1, 6,7 и 10%. Разница

в частоте рецидивирующего инсульта между этими группами была более заметной в течение первых 6 месяцев (соответственно 4,5, 2,5 и 3,4%), чем через 6 месяцев (соответственно 4,6, 4,2 и 6,6%). Таким образом, особая уязвимость мозга проявляется в ранний постинсультный период, где наиболее оптимальным можно считать высокое нормальное АД [40].

Но в то же время, согласно рекомендациям АНА/ASA 2014 г., для пациентов с недавно перенесенным лакунарным инсультом целевое давление должно быть ниже 130 мм рт. ст. В исследовании, в котором принимало участие 3020 участников, среди них 494 в возрасте 75 лет и старше, показана безопасность такого подхода для пожилых. Хотя переносимость более низкого АД была хуже у лиц пожилого возраста, разница в частоте развития повторного инсульта в сравнении с более молодыми пациентами не установлена [10].

В последних рекомендациях АНА/ASA сформулированы следующие положения по антигипертензивной терапии с целью вторичной профилактики инсульта [19].

Уровень АД у больных должен быть индивидуализирован: систолическое АД < 140 мм рт. ст и диастолическое АД < 90 мм рт. ст. Для пациентов с недавно перенесенным лакунарным инсультом целесообразно поддерживать уровень систолического АД < 130 мм рт. ст. (класс IIb; уровень доказательности B).

В случаях, когда инсульт или ТИА вызваны стенозом 50-99% просвета артерии, строго рекомендуется поддерживать систолическое АД < 140 мм рт. ст. и назначать интенсивную терапию статинами (класс рекомендаций повышен с IIb до I, B).

Польза от антигипертензивных препаратов у больных с уровнем АД < 140/90 мм рт. ст. не доказана (класс IIb; уровень доказательности C).

Со снижением АД ассоциируется модификация образа жизни, включая уменьшение потребления соли, снижение веса, диета с увеличенным потреблением фруктов, овощей, продуктов с низким содержанием жира, регулярные аэробные нагрузки, уменьшение потребления алкоголя (класс IIa; уровень доказательности C).

Снижение АД рекомендовано для профилактики перенесенного инсульта и других сосудистых событий у лиц, перенесших ишемический инсульт или ТИА в течение первых нескольких дней от начала развития сосудистого события (класс I; уровень доказательности A).

На сегодняшний день оптимальный препарат для антигипертензивной терапии не определен в связи с ограниченным числом сравнительных исследований. Только диуретики и комбинация ингибиторов АПФ с диуретиками имеют преимущество (класс I; уровень доказательности A).

Выбор специфического антигипертензивного препарата должен быть индивидуализирован и базироваться на фармакологических свойствах, механизмах действия и сопутствующей патологии (например, стеноз экстракраниальных сосудов, нарушение функции почек, диабет, сердечная патология) (класс IIa; уровень доказательности B).

Антитромботическая терапия. Антитромботическая терапия, т.е. терапия, направленная на снижение протромботического потенциала крови и, соответственно, снижение риска тромбообразования, в зависимости от типа перенесенного инсульта (атеротромботического либо кардиоэмболического) осуществляется с использованием антиагрегантов и антикоагулянтов.

Антиагреганты. В настоящее время для таких препаратов, как аспирин, клопидогрель, комбинация дипиридамола и аспирина, имеется доказательная база в отношении вторичной профилактики инсульта или ТИА, и именно они фигурируют в рекомендациях АНА/ASA [19].

Аспирин необратимо ингибирует циклооксигеназу, подавляя продукцию тромбоксана A_2 , препятствует активации и агрегации тромбоцитов. В метаанализе плацебо-контролируемых исследований по использованию аспирина с целью вторичной профилактики инсульта снижение ОР для любого типа инсульта (геморрагический или ишемический) оценивалось в 15% [95% ДИ 6-23%] [30]. Преимущества использования аспирина получены для широкого диапазона его доз — 50-1500 мг [20, 54]. Вместе с тем данные для доз менее 75 мг ограничены [6]. Изучение симптомов токсичности продемонстрировало дозозависимый характер, что в полной мере относится к основному побочному эффекту аспирина — желудочно-кишечным кровотечениям [23]. Для пациентов, длительно использующих аспирин в дозе ≤ 325 мг, ежегодный риск развития серьезных желудочно-кишечных кровотечений составляет примерно 0,4%, что в 2,5 раза выше, чем у лиц, не принимающих его [23]. Хотя приме-

нение аспирина связано с повышенным риском развития геморрагического инсульта, соотношение «польза — риск» превышает риск.

Клопидогрель подавляет АДФ-индуцированную активацию и агрегацию тромбоцитов, избирательно и необратимо блокирует рецепторы P₂Y₁₂ (13) на мембране тромбоцитов [11]. В рандомизированном слепом сравнительном исследовании CAPRIE проводилось изучение клопидогреля и аспирина у больных с риском ишемических событий [11]. 19185 пациентов с перенесенным ишемическим инсультом, инфарктом миокарда (ИМ) или заболеваниями периферических сосудов были рандомизированы в группу клопидогреля (75 мг/сут) либо аспирина (325 мг/сут) [11]. Хотя выявленная разница была небольшая, монотерапия клопидогрелем оказалась более эффективной, чем монотерапия аспирином, — ОР снижался на 8,7% (95% ДИ 0,3-16,5; p=0,043).

В исследованиях The Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients (MATCH) and Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance (CHARISMA) показано, что комбинация аспирина с клопидогрелем не имеет преимуществ перед монотерапией. В исследовании The MATCH study жизненно угрожающие кровотечения были более частым осложнением в группе комбинации препаратов по сравнению с группой монотерапии клопидогрелем (абсолютный риск увеличивался на 1% в год) [8, 13].

Актуальной проблемой является развитие резистентности к аспирину и клопидогрелю. Хотя ее точная распространенность неизвестна, считается, что она высокая, независимо от используемого метода определения и измеряемых параметров [56]. Как результат развития резистентности — недостаточная активность антитромбоцитарных средств коррелирует с повышенным риском повторных ишемических сосудистых событий [56].

Комбинация аспирина и дипиридамола. Изучение антиагрегантной активности в исследовании The European Stroke Prevention Study 2 (ESPS-2) показало, что дипиридамола медленного высвобождения (Persantine) более эффективен, чем плацебо, во вторичной профилактике инсульта [18]. Доказательства потенцирующего действия дипиридамола получены в исследовании The European /

Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial (ESPRIT) trial [55]. Установлено, что комбинация дипиридамола с аспирином более эффективна, чем монотерапия аспирином. Препарат, производимый под названием Агренокс (Aggrenox), представляет капсулы, содержащие аспирин 25 мг и дипиридамола 200 мг. Применяется агренокс по 1 капсуле 2 раза в день. Профиль побочных эффектов сходен с аспирином (за исключением головной боли и желудочно-кишечных нарушений).

Таким образом, АНА/ASA рекомендует у пациентов, перенесших некардиоэмболический ишемический инсульт либо ТИА, использовать пероральные антиагреганты с целью снижения риска развития повторного инсульта и других сердечно-сосудистых событий (класс I; уровень доказательности A) [17, 19].

Аспирин может быть использован в виде монотерапии в дозе 50-325 мг (класс I; уровень доказательности A) либо в виде комбинации аспирина 25 мг и дипиридамола медленного высвобождения 200 мг 2 раза в день (класс I; уровень доказательности B) [17, 19].

Клопидогрель для вторичной профилактики инсульта применяется в дозе 75 мг в день (класс IIa; уровень доказательности B). Как альтернатива аспирину рекомендуется комбинация аспирина и дипиридамола в случаях аллергии к аспирину.

Выбор терапии должен быть индивидуализирован с учетом профиля факторов риска, стоимости, переносимости, известных данных об эффективности и др. (класс I; уровень доказательности C) [17, 19].

Комбинация аспирина и клопидогреля может быть рассмотрена для применения в течение 24 часов после малого ишемического инсульта или ТИА и прекращена через 90 дней (класс IIb; уровень доказательности B) [17, 19].

Лечение комбинацией аспирина и клопидогреля, начатое в течение нескольких дней — года после малого ишемического инсульта или ТИА и продолжающееся 2-3 года, сопряжено с риском геморрагий и не рекомендовано для рутинного использования с целью вторичной профилактики инсульта (класс III; уровень доказательности A).

При развитии ишемического инсульта либо ТИА на фоне приема аспирина отсутствуют доказательства преимуществ дополнительного увеличения дозы аспирина. Может быть рассмотрено применение других антиагре-

гантов либо их комбинаций, но надежных исследований в этом направлении не проведено (класс IIb; уровень доказательности C).

Для пациентов с ишемическим инсультом или ТИА, фибрилляцией предсердий, ишемической болезнью сердца польза добавления с целью снижения риска ишемических сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий антиагрегантов к терапии антикоагулянтами (антагонистами витамина К) является неопределенной (класс IIb; уровень доказательности C). Нестабильная стенокардия и стентирование коронарных артерий представляют особые состояния, при которых рекомендовано использование двойной антиагрегантной терапии/антикоагулянта.

Продолжаются исследования по изучению других антиагрегантов во вторичной профилактике инсульта. Сарпогрелат, согласно результатам проведенных исследований, не отвечал требованию быть по эффективности не ниже, чем аспирин [60].

Трифлузал, как и аспирин, необратимо ингибирует ЦОГ, лимитируя продукцию тромбоксана A_2 . Наряду с этим, он оказывает супрессивный эффект на тромбоцитарную фосфодиэстеразу, что сопряжено с замедлением деградации цГМФ, вторичного мессенджера, обеспечивающего биологическое влияние оксида азота. Результаты ряда рандомизированных исследований не подтвердили гипотезу, что он по своей антиагрегантной активности превосходит аспирин. В то же время в исследовании TACIP трифлузал продемонстрировал в сравнении с аспирином лучший профиль безопасности — частоты желудочно-кишечных осложнений (0,1% в сравнении с 0,8% у аспирина; $p=0,021$) [15]. В связи с вышеизложенным, Европейская организация инсульта рекомендует трифлузал как альтернативу клопидогрелю либо аспирину в комбинации с дипиридамолом. Учитывая двойной механизм действия трифлузала, также можно предположить, возможно, меньшую резистентность к нему, что, однако, требует дальнейшего специального изучения [17].

Цилостазол (Cilostazol) — селективный ингибитор фосфодиэстеразы 3 (PDE3), предотвращает инактивацию внутриклеточного вторичного мессенджера цАМФ и необратимо ингибирует агрегацию тромбоцитов [26]. В пилотном сравнительном рандомизированном двойном слепом исследовании (720 паци-

ентов с недавно перенесенным ишемическим инсультом, период наблюдения — 18 месяцев) зарегистрированное меньшее число инсультов в группе цилостазола — 12 пациентов против 20, получавших аспирин, оказалось статистически незначимым (ОР 0,62; 95% ДИ 0,30-1,26; $p=0,18$) [26]. В крупном исследовании с включением 2757 пациентов с некардиоэмболическим инсультом, получивших цилостазол 100 мг 2 раза в день либо аспирин 81 мг 1 раз в день в среднем 29 месяцев, продемонстрировано, что ежегодные темпы достижения первичной конечной точки (любого инсульта) составили 2,76% в группе цилостазола и 3,71% в группе аспирина (ОР 0,74; 95% ДИ 0,64-0,98). В то же время инфаркт мозга, вторичная конечная точка, статистически существенно не уменьшалась (2,43% в год в группе цилостазола в сравнении с 2,75% — аспирина; ОР 0,89; 95% ДИ 0,65-1,20). Более очевидны преимущества цилостазола при оценке геморрагических осложнений: частота внутричерепных и системных кровоизлияний 0,77% в год при приеме цилостазола против 1,78% — аспирина (ОР 0,46; 95% ДИ 0,30-0,71) [49].

В настоящее время продолжается исследование CATHARSIS (The Cilostazol-aspirin Therapy Against Recurrent Stroke With Intracranial Artery Stenosis Study), в котором оценивается эффект влияния комбинации аспирина и цилостазола по сравнению с монотерапией аспирином на прогрессирование интракраниального артериального стеноза у 200 пациентов со стенозом 50-99% [57].

Ожидается, что, возможно, цилостазол с учетом новых данных окажется наиболее эффективным антитромбоцитарным средством во вторичной профилактике инсульта [4]. В качестве антитромботического агента, в том числе для профилактики инсульта, он используется в странах Азии [30]. В США и некоторых странах Европейского Союза он одобрен только для лечения заболеваний периферических артерий [30]. В Украине зарегистрирован под названием Плестазол.

Антикоагулянты. Пациенты с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) демонстрируют повышенный риск (в 5-7 раз) ишемического инсульта. Пациентам с неустановленной причиной инсульта или ТИА показан длительный мониторинг сердечного ритма (в течение 30 дней) для выявления возможной ФП (класс IIa; уровень доказательно-

сти С) [19]. Антикоагулянты, применяемые для профилактики инсульта, по механизму действия: антагонисты витамина К (варфарин), прямые ингибиторы Ха фактора (ривароксабан, апиксабан), прямые ингибиторы тромбина (ксимелагатран, дабигатран).

Исследование The European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) [27] продемонстрировало преимущества антикоагулянтов над аспирином во вторичной профилактике инсульта: антикоагулянты были эффективнее аспирина (ОР 0,60; 95% ДИ, 0,41-0,87). Кровотечения наблюдались в обеих группах (2,8% в группе антикоагулянтов и 0,9% в группе аспирина в год). Показано, что 90 сосудистых катастроф могут быть предотвращены на 1000 пролеченных пациентов в год в группе антикоагулянтов и только 40 в группе аспирина [27]. Эффективность варфарина над плацебо убедительно показана — снижение ОР на 68% (95% ДИ 50-79%) и абсолютного риска в течение года с 4,5% для группы контроля до 1,4% у пациентов с приемом варфарина: 31 ишемический инсульт может быть предотвращен на 1000 леченых пациентов [51]. Варфарин также ассоциируется с умеренно повышенным уровнем кровотечений (1,3% в год в сравнении с 1% в случае аспирина). Увеличение дозы антикоагулянтов или добавление антиагрегантов к терапии антикоагулянтами не приводит к усилению профилактического эффекта, но сопровождается повышением риска кровотечений [35].

Прямые ингибиторы Ха фактора и ингибиторы тромбина являются новыми антикоагулянтами. Они сравнивались по эффективности с варфарином в разных исследованиях, где продемонстрировали сопоставимую эффективность при более высоком уровне безопасности — в группе новых антикоагулянтов отмечалось меньшее количество внутричерепных кровотечений. Это исследование (RE-LY) — сравнение дабигатрана и варфарина [47], ривароксабана и варфарина (ROCKET-AF) [36], апиксабана и варфарина (ARISTOTLE) [9].

Комбинация оральных антикоагулянтов с антитромбоцитарными препаратами не рекомендуется для всех больных после кардиоэмболического инсульта или ТИА, но может быть предложена пациентам с сопутствующей ИБС, в частности при перенесенном остром коронарном синдроме или стентировании

(рекомендации 2014 г. АНА/АША; класс IIb, уровень доказательности С) [19].

Больным с ФП, которые не могут принимать оральные антикоагулянты, для профилактики повторных инсультов показан прием АСК (I, A). Целесообразным может быть добавление к АСК клопидогреля (IIb, B). У большинства пациентов с ФП и перенесенным инсультом или ТИА целесообразно начинать прием пероральных антикоагулянтов в течение 14 дней от появления первых неврологических симптомов (новая рекомендация; класс IIa, B) [19].

Статины. В отличие от нескольких крупных рандомизированных исследований, демонстрирующих, что статины значительно уменьшают коронарные события у пациентов с ишемической болезнью сердца, только два испытания с использованием статинов были предприняты для вторичной профилактики ТИА/инсульта [58]. Терапия статинами показана для уменьшения риска пациентам, перенесшим ТИА или инсульт атеросклеротического генеза с уровнем липидов низкой плотности LDL-C < 100 мг/л (2,6 ммоль/л). В исследовании HPS, которое длилось 5 лет, сравнивались эффекты применения симвастатина (40 мг/сут) и плацебо у 20536 пациентов с ишемической болезнью сердца и другими сосудистыми заболеваниями (16% исследуемой популяции, т.е. 3280 пациентов имели в анамнезе ТИА/инсульт), сахарным диабетом, АГ или другими факторами риска [14]. Исследование показало значительное снижение частоты первичного инсульта — на 25% (ОР 0,25; 95% ДИ 0,15-0,34), а также коронарных событий, реваскуляризации. В подгруппе лиц, перенесших ТИА/инсульт, частота повторного инсульта не снижалась — 10,4 vs 10,5%, в то же время на 20% (8-29) снижалось число больших сосудистых событий — 24,7% против 29,8% (p=0,001) [14].

Трайл SPARCL — это первое специальное исследование, посвященное оценке роли статинов во вторичной профилактике инсульта [5]. 4731 пациент, перенесший ТИА или нефатальный инсульт в предшествующие 6 месяцев, с уровнем холестерина в составе липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) 100-190 мг/дл был рандомизирован для получения высокой дозы аторвастатина (80 мг/сут) или плацебо. За период наблюдения 4,9 года было отмечено снижение фатальных и нефатальных

инсультов на 16% у пациентов, получавших аторвастатин (ОР 0,84; 95 ДИ 0,71-0,99). При этом средний уровень ХС ЛПНП составлял 73 мг/дл (1,9 ммоль/л) в группе аторвастатина и 129 мг/дл (3,3 ммоль/л) — плацебо. Отмечен одинаковый уровень общей смертности в обеих группах, а также частоты побочных эффектов. Расхождения в снижении частоты возникновения повторных ишемических инсультов между HPS и SPARCL исследованиями могут быть связаны с тем, что пациенты в HPS были включены (в среднем) через 4,3 года после сосудистых ишемических событий, в то время как в SPARCL — спустя 6 месяцев [59].

Аторвастатин (жирорастворимые ГМГ-КоА-редуктазы) обладает плейотропными эффектами. У пациентов с хронической цереброваскулярной болезнью и гиперлипидемией низкие дозы аторвастатина меньше влияли на уровень липидов, но значительно уменьшали коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов, деформируемость эритроцитов, активность фактора Виллебранда, существенно улучшали вязкость крови, функцию эндотелия [52]. Кроме того, аторвастатин уменьшал уровень оксидативного стресса у пациентов с гиперхолестеринемией [31] и ингибировал воспалительный ангиогенез у мышей через подавление фактора роста эндотелия сосудов, TNF- α и трансформирующего фактора роста β_1 [7]. По данным различных клинических исследований, во вторичной профилактики инсульта аторвастатин может быть наиболее эффективным статином.

Терапия статинами показана для уменьшения риска повторного инсульта или кардиоваскулярных событий при уровне липопротеидов низкой плотности < 100 mg/dL и отсутствии атеросклеротического поражения других локализаций (класс I; уровень доказательности C) [19].

Рекомендации АСС/АНА 2014 г. для пациентов с ишемическим инсультом (ТИА) и атеросклеротическими поражениями других локализаций включают модификацию образа жизни, диетические рекомендации, медикаментозное лечение (класс I; уровень доказательности A) [19].

Гликемический контроль. Лица с сахарным диабетом имеют повышенный риск инсульта. Всем пациентам, перенесшим ТИА или ишемический инсульт, показан скрининг на сахарный диабет путем измерения глюкозы

крови, HbA_{1c} или проведения глюкозотолерантного теста. Исследование HbA_{1c} предпочтительнее (класс IIa; уровень доказательности C) [19].

В клиническом испытании PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events (Proactive) изучалось влияние сахароснижающего препарата пиоглитазона (активатор PPAR γ) на сердечно-сосудистые события. Пиоглитазон уменьшал фатальный и нефатальный инсульт (ОР 0,53; 5,6% в группе пиоглитазона по сравнению с 10,2% в группе плацебо; ДИ 0,52-1,00), а также другие сердечно-сосудистые события у пациентов с сахарным диабетом (СД 2-го типа) [59]. Пиоглитазон продемонстрировал плейотропные эффекты у пациентов с СД 2-го типа, в том числе ингибирование окислительного стресса, повышение уровня адипонектина [21, 40], улучшение эндотелиальной дисфункции в сосудах головного мозга [43]. В настоящее время продолжается исследование нейропротекторных свойств пиоглитазона в остром периоде инсульта у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [25].

Высокий риск развития церебральных сосудистых катастроф у лиц, перенесших инсульт либо ТИА, определяет обязательность проведения немедикаментозных, фармакологических и интервенционных мероприятий с целью вторичной профилактики. Сердечно-сосудистые факторы риска — АГ, гиперхолестеринемия и гипергликемия — должны тщательно контролироваться и корректироваться для предотвращения ишемического инсульта. Существующая доказательная база и сформулированные на ее основе рекомендации указывают на высокую эффективность фармакотерапии. Рациональное применение антигипертензивных средств, антиагрегантов/антикоагулянтов, статинов и препаратов для контроля гликемии как можно раньше после ТИА или инсульта обеспечивает снижение риска раннего и позднего рецидива инсульта.

Список использованной литературы

1. Голик В.А., Гондуленко Н.А., Мороз Е.Н. и др. Особенности эпидемиологии инвалидности при заболеваниях нервной системы в Украине: клинико-экспертные сопоставления (10-летний украинский опыт) // Український вісник медико-соціальної експертизи. — 2014. — № 1 (11). — С. 14-21.
2. Сиренко Ю.М., Радченко Г.Д. Профілактика уражень мозку при артеріальній гіпертензії // Артеріальна гіпертензія. — 2012. — Т. 10, № 2. — С. 56-72.

3. Di Carlo A. Human and economic burden of stroke // *Age and Ageing*. — 2009. — Vol. 38, № 1. — P. 4-5.
4. Al-Qudah Z.A., Hassan A.E., Qureshi A.I. Cilostazol in patients with ischemic stroke // *Expert. Opin Pharmacother.* — 2011. — Vol. 2. — P. 1305-1315.
5. Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A. et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355. — P. 549-559.
6. Antithrombotic Trialists' Collaboration Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // *BMJ*. — 2002. — Vol. 324. — P. 71-86.
7. Araujo F.A., Rocha M.A., Mendes J.B., Andrade S.P. Atorvastatin inhibits inflammatory angiogenesis in mice through down regulation of VEGF, TNF-alpha and TGF-beta1 // *Biomed. Pharmacother.* — 2010. — Vol. 64. — P. 29-34.
8. 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 / H.C. Diener, J. Bogousslavsky, L.M. Brass [et al.] // *Lancet*. — 2004. — Vol. 364 (9431). — P. 331-337.
9. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J.V. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *The New England Journal of Medicine*. — Vol. 365, № 11. — P. 981-992.
10. Can blood pressure be lowered safely in older adults with lacunar stroke? The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes study experience / C.L. White, J.M. Szychowski, P.E. Pergola [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2015. — Vol. 63. — P. 722-729.
11. CAPRIE Steering Committee A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) // *Lancet*. — 1996. — Vol. 348. — P. 1329-1339.
12. Chen G.J., Yang M.S. The effects of calcium channel blockers in the prevention of stroke in adults with hypertension: a meta-analysis of data from 273,543 participants in 31 randomized controlled trials // *PLoS One*. — 2013. — Vol. 8 (3). — P. e57854.
13. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events / D.L. Bhatt, K.A. Fox, W. Hacke [et al. CHARISMA Investigators] // *The New England Journal of Medicine*. — 2006. — Vol. 354 (16). — P. 1706-1717.
14. Collins R., Armitage J., Parish S., Sleight P., Peto R., Heart Protection Study Collaborative Group Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions // *Lancet*. — 2004. — Vol. 363. — P. 757-767.
15. Comparison of triflusal and aspirin for prevention of vascular events in patients after cerebral infarction: the TACIP Study: a randomized, double-blind, multicenter trial / J. Matias-Guiu, J.M. Ferro, J. Alvarez-Sabin [et al.] // *Stroke*. — 2003. — Vol. 4 (34). — P. 840-848.
16. Donnan G.A., Fisher M., Macleod M., Davis S.M. // *Stroke*. *Lancet*. — 2008. — Vol. 371. — P. 1612-1623.
17. European Stroke (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee: Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischemic attack // *Cerebrovascular Diseases*. — 2008. — Vol. 25. — P. 457-507.
18. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke / H.C. Diener, L. Cunha, C. Forbes [et al.] // *J. Neurol. Sci.* — 1996. — Vol. 143 (1-2). — P. 1-13.
19. Executive Summary: Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Режим доступу: <https://stroke.ahajournals.org/content/early/2014/04/30/STR.000000000000024.full.pdf>
20. Farrell UK-TIA Study Group The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 1991. — Vol. 54. — P. 1044-1054.
21. Fujitaka K., Otani H., Jo F. et al. Comparison of metabolic profile and adiponectin level with pioglitazone versus voglibose in patients with type 2 diabetes mellitus associated with metabolic syndrome // *Endocrine*. — 2011. — Vol. 58. — P. 425-432.
22. Diener H.C., Sacco R., Yusuf S. Rationale, design and baseline data of a randomized, double-blind, controlled trial comparing two antithrombotic regimens (a fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus ASA with clopidogrel) and telmisartan versus placebo in patients with strokes: the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes trial (PROFESS) // *Cerebrovascular Diseases*. — 2007. — Vol. 23, № 5-6. — P. 368-380.
23. He J., Whelton P.K., Vu B., Klag M.J. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials // *JAMA*. — 1998. — Vol. 280. — P. 1930-1935.
24. Heart disease and stroke statistics-2011 update: A report from the American heart Association // *Circulation*. — 2011. — Vol. 123. — P. e18-e209.
25. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02195791>
26. Huang Y., Cheng Y., Wu J. et al. Cilostazol as an alternative to aspirin after ischaemic stroke: a randomised, double-blind, pilot study // *Lancet Neurol*. — 2008. — Vol. 7. — P. 494-499.
27. Van Latum J.C., Vermeulen P.C., Den Ouden A. et al. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke // *The Lancet*. — 1993. — Vol. 342. — P. 1255-1262.
28. Schrader J., Lüders S., Kulschewski A. et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES) // *Stroke*. — 2005. — Vol. 36, no. 6. — P. 1218-1224.
29. Johnson E.S., Lanes S.F., Wentworth C.E., Satterfield M.H., Abebe B.L., Dicker L.W. A meta-regression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke // *Arch. Intern. Med.* — 1999. — Vol. 159. — P. 1248-1253.
30. Kral M., Herzig R., Sanak D. et al. Oral antiplatelet therapy in stroke prevention. Minireview // *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* — 2010. — Vol. 154. — P. 203-210.
31. 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. — Vol. 51. — P. 1653-1662.
32. Lawes C.M., Bennett D.A., Feigin V.L., Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews // *Stroke*. — 2004. — Vol. 35. — P. 776-785.
33. Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis // *Lancet*. — 2005. — Vol. 366. — P. 1545-1553.
34. Liu L., Wang Z., Gong L., Zhang Y., Thijs L., Staessen J.A., Wang J. Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: a Chinese trial and a systematic review of the literature // *Hypertens. Res.* — 2009. — Vol. 32. — P. 1032-1040.

35. Aguilar M.I., Hart R., Pearce L.A. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2007. — Vol. 3.
36. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // *The New England Journal of Medicine*. — 2011. — Vol. 365, № 10. — P. 883-891.
37. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs. Diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *JAMA*. — 2002 Dec 18. — Vol. 288 (23). — P. 2981-97.
38. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 // *PLoS Med*. — 2006. — Vol. 3. — P. e442.
39. Mori Y., Itoh Y., Obata T., Tajima N. Effects of pioglitazone vs. glibenclamide on postprandial increases in glucose and triglyceride levels and on oxidative stress in Japanese patients with type 2 diabetes // *Endocrine*. — 2006. — Vol. 29. — P. 143-148.
40. Ovbiagele B. Low-normal systolic blood pressure and secondary stroke risk // *Stroke Cerebrovasc. Dis*. — 2013. — Vol. 22 (5). — P. 633-638.
41. Paciaroni M., Bogousslavsky J. Primary and secondary prevention of ischemic stroke // *Eur. Neurol*. — 2010. — Vol. 63. — P. 267-278.
42. PATS Collaborating Group. Post-stroke Antihypertensive Treatment Study. A preliminary result // *Chin. Med. J.* — 1995. — Vol. 108. — P. 710-7.
43. Petrica L., Vlad A., Petrica M. et al. Pioglitazone delays proximal tubule dysfunction and improves cerebral vessels endothelial dysfunction in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2011. — Vol. 94. — P. 22-42.
44. 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. — Vol. 358. — P. 1033-1041.
45. Rashid P., Leonardi-Bee J., Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review // *Stroke*. — 2003. — Vol. 34. — P. 2741-2748.
46. Rothwell P.M., Algra A., Amarenco P. Medical treatment in acute and long-term secondary prevention after transient ischaemic attack and ischaemic stroke // *Lancet*. — 2011. — Vol. 377. — P. 1681-1692.
47. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *The New England Journal of Medicine*. — 2009. — Vol. 361, № 12. — P. 1139-1151.
48. Schrader J., Luders S., Kulschewski A. et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES) // *Stroke*. — 2005. — Vol. 36. — P. 1218-1226.
49. Shinohara Y., Katayama Y., Uchiyama S. et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial // *Lancet Neurol*. — 2010. — Vol. 9. — P. 959-968.
50. Sleight P. The HOPE Study (Heart Outcomes Prevention Evaluation) // *J. Renin. Angiotensin Aldosterone Syst.* — 2000. — Vol. 1. — P. 18-20.
51. Stroke Prevention: Managing Modifiable Risk Factors / Silvia Di Legge, Giacomo Koch, Marina Diomedei [et al.] // *Stroke Research and Treatment Volume*. — 2012. Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/391538>
52. 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. — Vol. 18. — P. 165-172.
53. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events — The ONTARGET Investigat // *The New England Journal of Medicine*. — 2008. — Vol. 358 — P. 1547-1559.
54. The Canadian Cooperative Study Group A randomized trial of aspirin and sulfipyrazone in threatened stroke // *N. Engl. J. Med.* — 1978. — Vol. 299. — P. 53-59.
55. The European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial (ESPRIT) trial «Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial» // *The Lancet*. — 2006. — Vol. 367, № 9523. — P. 1665-1673.
56. Topcuoglu M.A., Arsava E.M., Ay H. Antiplatelet resistance in stroke // *Expert Rev. Neurother.* — 2011. — Vol. 11. — P. 251-263.
57. Translational Research Informatics Center, Hyogo, Japan Cilostazol-aspirin therapy against recurrent stroke with intracranial artery stenosis (CATHARSIS). — 2009. Режим доступу: <http://www.strokecenter.org/trials/clinicalstudies/624>
58. Weber R., Weimar C., Diener H.C. Medical prevention of stroke and stroke recurrence in patients with TIA and minor stroke // *Expert Opin Pharmacother.* — 2009. — Vol. 10. — P. 1883-1894.
59. 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. — Vol. 38. — P. 865-873.
60. Shinohara Y., Nishimaru K., Sawada T. et al. Sarpogrelate-aspirin comparative clinical study for efficacy and safety in secondary prevention of cerebral infarction (S-ACCESS): a randomized, double-blind, aspirin-controlled trial // *Stroke*. — 2008. — Vol. 39, № 6. — P. 1827-1833.

Надійшла до редакції 09.08.2017 року

PHARMACOTHERAPY IN THE SECONDARY PREVENTION OF STROKE

L.M. Ena, V.N. Bulchak

Abstract. Patients who undergone ischemic stroke or transient ischemic attack, have a higher (5-13 times) risk of recurrent stroke. A comprehensive approach to secondary stroke prevention includes the implementation of non-drug, drug therapies, surgical procedures. Rational use of antihypertensive, antithrombotic, lipid-lowering (statins) and hypoglycemic agents with proven efficacy in reasonable doses, careful monitoring of treatment is the key to a significant improvement in prognosis for stroke recurrence. The article discusses the general principles of pharmacotherapy, the effectiveness of various drugs, the feasibility and safety of combinations, target levels of s monitored parameters, specific recommendations for their use.

Keywords: ischemic stroke, transient ischemic attack, secondary prevention.