

Возможности профилактики повторного ишемического инсульта

А.А. Пилипович

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
aapilipovich@mail.ru

Аннотация

В России болезни системы кровообращения занимают ведущие позиции в структуре смертности, и инсульт занимает 2-е место, «пропуская вперед» лишь инфаркт миокарда. Последствия ишемического инсульта (ИИ) катастрофичны – только 13–16% пациентов полностью выздоравливают и могут вернуться к прежнему образу жизни, в то время как большинство приобретают стойкую инвалидизацию или умирают. Однако существуют методы вторичной профилактики, с помощью которых можно предотвратить большинство инсультов.

Ключевые слова: ишемический инсульт, вторичная профилактика, ацетилсалициловая кислота, сердечно-сосудистая смертность.

Для цитирования: Пилипович А.А. Возможности профилактики повторного ишемического инсульта. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4(7): 6–9.

Possibilities of prevention of recurrent ischemic stroke

Anna A. Pilipovich

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia aapilipovich@mail.ru
aapilipovich@mail.ru

Abstract

In Russia, diseases of the circulatory system occupy leading positions in the structure of mortality, and stroke occupies the 2nd place, "skipping ahead" only myocardial infarction. The consequences of ischemic stroke (AI) are catastrophic – only 13-16% of patients recover completely and can return to their previous lifestyle, while the majority acquire permanent disability or die. However, there are methods of secondary prevention with which most strokes can be prevented.

Key words: ischemic stroke, secondary prevention, acetylsalicylic acid, cardiovascular mortality.

For citation: Pilipovich A.A. Possibilities of prevention of recurrent ischemic stroke. Clinical review for general practice. 2023; 4(7): 6–9.

Предупреждение транзиторной ишемической атаки (ТИА) и ИИ одинаково важны, о чем гласят рекомендации Американской кардиологической ассоциации (АНА) и Американской ассоциации инсульта (ASA) [1]. В частности, необходимой становится тактика управления факторами риска.

• **Артериальная гипертензия** – это основной фактор риска развития ИИ. Антигипертензивную терапию рекомендовано назначать всем пациентам с ИИ или ТИА, независимо от наличия гипертензии в анамнезе, при стабильном повышении систолического АД более 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД более 90 мм рт. ст.

Целевые уровни АД – менее 140/90 мм рт. ст. (класс Па, уровень доказательности В), а для пациентов с предшествующим лакунарным инсультом – систолическое АД менее 130 мм рт. ст. (класс Пб, уровень доказательности В).

С вышеуказанными целями предпочтительно использовать тиазидные диуретики в виде монотерапии

или в сочетании с ИАПФ (класс I, уровень доказательности А) [1-3].

В целом, подход к гипотензивному лечению должен быть персонализированным и включать как лекарственные, так и нелекарственные методы терапии, проводиться с учетом механизма действия препарата и анамнеза пациента (например, наличия других соматических заболеваний). Важно избегать чрезмерно резкого снижения АД, особенно у пациентов с гемодинамическим инсультом или с двусторонним стенозом сонных артерий.

• **Гиперлипидемия** также становится фактором риска РИИ. Пациенты с рецидивирующим некардиоэмболическим инсультом или ТИА и повышением холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) $\geq 3,0$ ммоль/л должны получать терапию статинами в высоких дозах (класс I, уровень доказательности В).

Пациенты с инсультом или ТИА атеросклеротического происхождения, независимо от уровня ХС ЛПНП,

должны получать терапию статинами [1,4,5]. В большом плацебо-контролируемом исследовании SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) на фоне активного снижения уровня холестерина статинами был продемонстрирован более низкий риск рецидива инсульта или ТИА [6].

Важно, что целесообразность использования статинов у лиц старше 75 лет вызывает сомнения из-за отсутствия очевидной пользы, возможности возникновения побочных эффектов и негативного взаимодействия лекарств, которые пациенты в таком возрасте, как правило, принимают в больших количествах [7].

• **Сахарный диабет** – еще один важный фактор риска рецидивирующего ИИ (РИИ), который требует особого внимания у всех пациентов с ТИА или ИИ. В качестве скрининговых методик применяются измерение уровня глюкозы в плазме натощак, измерение А1С или пероральный тест на толерантность к глюкозе. Затем необходимо следовать рекомендациям по контролю гликемии [1].

• **Гиподинамия** рассматривается как фактор риска развития инсульта, и регулярная физическая активность может снизить риск его возникновения [1]. Пациенты с инсультом или ТИА в анамнезе не менее 120–150 мин в неделю должны заниматься аэробными физическими упражнениями, включая упражнения средней интенсивности (быстрая ходьба) или активные упражнения (бег трусцой). Несомненно, у пациентов с парезами, проприоцептивными дефектами, нарушением равновесия или когнитивной дисфункцией занятия физической активностью могут быть затруднены, однако для подобных случаев специалист должен рассмотреть возможности физической терапии или сердечной реабилитации [1].

• **Курение** сигарет является независимым фактором риска возникновения первого ИИ и повышает риск бессимптомного инфаркта головного мозга. Пассивное курение также повышает риск инсульта. Кроме того, в работах показано увеличение риска рецидива инсульта у пожилых курильщиков. Поэтому пациентам, перенесшим инсульт или ТИА, следует настоятельно рекомендовать бросить курить и избегать пассивного курения [1,9–11].

• **Употребление алкоголя** в больших количествах (более 2 напитков в день) и пьянство (более 4 напитков за один прием) может увеличить риск повторного инсульта. Лица, злоупотребляющие алкоголем, с инсультом или ТИА в анамнезе должны исключить или уменьшить потребление алкоголя [1,12].

• **Обструктивное апноэ** во сне часто остается незамеченным и встречается у 50–75% пациентов с инсультом или ТИА. Поэтому пациентам с любыми симптомами обструктивного апноэ (такими как дневная сонливость, громкий храп, очевидные прерывания дыхания или пробуждения из-за удушья) стоит назначить полисомнографию [1,8].

Для снижения риска повторного инсульта всем пациентам, перенесшим инсульт или ТИА, назначают анти-

тромботическую терапию. Выбор между антикоагулянтами и тромбоцитарными антиагрегантами основан на патогенетическом подтипе инсульта (некардиоэмболический или кардиоэмболический). В частности, при некардиоэмболическом (атеротромботическом, лакунарном, криптогенном) инсульте препаратами выбора становятся тромбоцитарные антиагреганты (класс I, уровень доказательности A).

FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) утвердило три варианта терапии:

- ацетилсалициловая кислота (АСК, аспирин) (50–325 мг/сут) – класс I, уровень доказательности A;
- клопидогрел (75 мг/сут) – класс I, уровень доказательности B;
- АСК + дипиридамол (25 мг + 200 мг – 2 раза в сутки) – класс IIa, уровень доказательности B [1,13].

Эффективность и механизмы действия АСК хорошо изучены, ее применяют для начальной профилактики повторного ИИ (класс I, уровень доказательности A). Метаанализ показал, что аспирин на 22% снижает заболеваемость первичным нефатальным инфарктом миокарда, а также на 33% уменьшает уровень смертности от колоректального рака [14,15]. Кроме того, препарат является наиболее экономически эффективным вариантом терапии.

Механизм действия АСК

АСК необратимо ингибирует ЦОГ-1, препятствуя образованию метаболитов арахидоновой кислоты, прежде всего тромбоксана А₂ – мощного активатора агрегации тромбоцитов. Благодаря тому, что тромбоциты – это безъядерные клетки, которые не могут синтезировать белки, ресинтез АСК невозможен в течение всего периода жизни тромбоцитов (7–10 дней), и блокада синтеза тромбоксана сохраняется во время всей терапии. Подавление продукции тромбоксана А₂ подавляет агрегацию тромбоцитов, которая является ключевым звеном тромбоза, приводящего к инсульту, а также коронарного тромбоза и острого инфаркта миокарда.

За счет угнетения ЦОГ снижается образование циклических эндоперекисей, из которых синтезируется тромбоксан и простаглицин (важнейший антиагрегант и вазодилататор). Блокада тромбоксана происходит в основном благодаря воздействию АСК на ЦОГ-1 в тромбоцитах, а простаглицина – за счет ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в эндотелиальных клетках. АСК в малых и средних дозах подавляет образование тромбоксана и минимально угнетает синтез простаглицина. Это происходит за счет возможности ресинтеза ЦОГ-1 в клетках эндотелия и за счет более низкой чувствительности ЦОГ-2 к АСК.

Препарат быстро всасывается в желудке и тонком кишечнике, период полувыведения в кровотоке составляет около 15–20 мин, максимальная концентрация в плазме достигается через 30–40 мин, а подавление функции тромбоцитов – через 1 ч после приема [16].

Тем не менее аспиринопосредованное ингибирование ЦОГ-1 приводит также и к повреждению слизистой оболочки ЖКТ, и в сочетании с антиагрегантными эффектами аспирин увеличивает риск желудочно-кишечных и других кровотечений, в том числе внутричерепных кровоизлияний и геморрагических инсультов. Поэтому крайне важным становится вопрос подбора дозировок.

При сравнении дозировок АСК от 50 до 325 мг в день ее эффективность оказалась приблизительно одинакова, но профили побочных эффектов сильно различались [17–21]. Основной нежелательной реакцией было дозозависимое ЖКТ-кровотечение. Пациенты, принимающие 325 мг или менее ежедневно, имели 0,4% годовой риск ЖКТ-кровотечений [22,23]. При этом у пациентов с рецидивом инсульта во время лечения АСК четких доказательств того, что увеличение дозы АСК снижает риск повторного инсульта [1], не получено. В повседневной практике для длительного регулярного приема оптимальной дозировкой АСК может считаться 50–100–150 мг. Для уменьшения риска кровотечения должна использоваться дозировка аспирина, не превышающая 150/162 мг. Врачу важно понимать, что прекращение приема препарата может привести к увеличению риска развития кардиоваскулярных событий [24].

Один из наиболее широко используемых АСК, Тромбо АСС (таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой, Производитель: «Г.Л. Фарма ГмбХ», Австрия. Рег. уд: П № 013722/01 от 01.11.2011 г.), сегодня доступен на российском рынке. За счет кишечнорастворимой оболочки препарат не взаимодействует со слизистой оболочкой желудка и двена-

дцатиперстной кишки, и после перорального приема абсорбция начинается в верхних отделах тонкого кишечника, что подтверждено данными эндоскопии. Так, в одном из исследований [25] показано, что при использовании этой формы (100 мг в день) АСК риск поражения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки аналогичен риску при использовании плацебо и значительно менее выражен, чем при использовании простого аспирина. За счет малых доз активного вещества, преимущественно антиагрегантного действия, отсутствия выраженного противовоспалительного и анальгетического эффектов препарат Тромбо АСС давно и успешно применяется для лечения и профилактики различных сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ИИ, ТИА, тромбоэмболии, острый инфаркт. Препарат рекомендуется как для первичной, так и для вторичной профилактики ИИ в дозе 50–100 мг/сут. Дозировка Тромбо Асс 100 мг в кишечнорастворимой оболочке достаточна, поскольку даже 81 мг аспирина в кишечнорастворимой оболочке подавляет образование тромбосана В2 на 97,4% после 7 дней терапии [26].

Таким образом, выбор препарата для вторичной профилактики инсульта всегда должен быть персонализированным. Необходимо учитывать патогенетические механизмы инсульта, сопутствующие факторы риска и имеющиеся заболевания, возможные лекарственные взаимодействия, стоимость терапии и предпочтения пациента, а также клинические и фармакологические характеристики препарата.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR et al.; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. 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. *Stroke* 2014; 45 (7): 2160–236.
- PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)* 1995; 108 (9): 710–7.
- 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): 1033–41.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al.; 2013 ACC/AHA Cholesterol Guideline Panel. Treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: synopsis of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol guideline. *Ann Intern Med* 2014; 160 (5): 339–43.
- Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A III et al.; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355 (6): 549–59.
- Karam JG, Loney-Hutchinson L, McFarlane SI. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack: The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. *J Cardiometa Syndr* 2008; 3 (1): 68–9.
- Joseph JP, Afonso M, Berdai D et al. Benefits and risks for primary prevention with statins in the elderly. *Presse Med* 2015; 44 (12 pt 1): 1219–25.
- Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJJr et al.; Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009; 5 (3): 263–76.
- Putala J, Kurkinen M, Tarvos V et al. Silent brain infarcts and leukoariosis in young adults with first-ever ischemic stroke. *Neurology* 2009; 72 (21): 1823–9.
- Mendis S, Abegunde D, Yusuf S et al. WHO study on prevention of recurrences of myocardial infarction and stroke (WHO-PREMISE). *Bull World Health Organ* 2005; 83 (11): 820–9.
- Kaplan RC, Tirschwell DL, Longstreth WTJr et al. Vascular events, mortality, and preventive therapy following ischemic stroke in the elderly. *Neurology* 2005; 65 (6): 835–42.
- Mostofsky E, Burger MR, Schlaug G et al. Alcohol and acute ischemic stroke onset: the stroke onset study. *Stroke* 2010; 41 (9): 1845–9.
- Левин О.С., Бриль Е.В. Первичная и вторичная профилактика инсульта. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2016; 1: 4–7.
- Millard MA, Hernandez-Vila EA. What Do the Guidelines Really Say About Aspirin? *Texas Heart Institute J* 2018; 45 (4): 228–9.
- Arnett et al. ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. 2019.

16. Антитромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Российские рекомендации. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2009; 8 (Прил. 6): 20.
17. 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): 1044–54.
18. The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991; 325 (18): 1261–6
19. The Canadian Cooperative Study Group. A randomized trial of aspirin and sulfipyrazone in threatened stroke. *N Engl J Med* 1978; 299 (2): 53–9.
20. Johnson ES, Lanes SF, Wentworth CE III et al. A metaregression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke. *Arch Intern Med* 1999; 159 (11): 1248–53.
21. The SALT Collaborative Group. Swedish Aspirin Low-Dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet* 1991; 338 (8779): 1345–9.
22. Drepper MD, Spahr L, Frossard JL. Clopidogrel and proton pump inhibitors – where do we stand in 2012? *World J Gastroenterol* 2012; 18 (18): 2161–71.
23. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM 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): 331–7.
24. Lavie CJ, Howden CW, Scheiman J, Tursi J. Upper Gastrointestinal Toxicity Associated With Long-Term Aspirin Therapy: Consequences and Prevention. *Curr Probl Cardiol* 2017; 42: 146–64.
25. Namio Uemura, Kentaro Sugano, Hideyuki Hiraishi et al. Risk factor profiles, drug usage, and prevalence of aspirin-associated gastroduodenal injuries among high-risk cardiovascular Japanese patients: the results from the MAGIC study. *J Gastroenterol* 2014; 49: 814–24.
26. Van Hecken A, Juliano ML, Depre M et al. Effects of enteric-coated, low-dose aspirin on parameters of platelet function. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1683–8.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Пилпovich А.А. – канд. мед. наук, доцент, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: aapilipovich@mail.ru; ORCID 000-0001-7416-9050
Anna A. Pilipovich – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: aapilipovich@mail.ru; ORCID 000-0001-7416-9050

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.10.2023
Статья принята к печати / The article approved for publication: 09.12.2023