

УДК 616.831-005

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА (Обзор литературы)

*К.А. Айтбаев, Т.М. Мураталиев*

Показано, что контроль кровяного давления, борьба с курением и применение антикоагулянтов на популяционном уровне являются целесообразным подходом в профилактике первого инсульта. Отмечена важность использования статинов и антитромбоцитарных агентов, воздержание от гормонозаместительной терапии женщинами в пожилом возрасте и лечение каротидного стеноза у мужчин как важных инструментов в редукации риска ишемического инсульта.

*Ключевые слова:* ишемический инсульт; факторы риска; первичная профилактика.

---

## UP-TO-DATE METHODS OF THE PRIMARY PREVENTION OF ISCHEMIC STROKE (Review)

*K.A. Aytbaev, T.M. Murataliev*

It is shown, that control of blood pressure, cessation of smoking, and use of anticoagulants on the population level are the expedient approach in the prevention of first stroke. The use of statins and antiplatelet agents, avoidance of hormone replacement therapy in older women, and treatment of carotid stenosis in men contribute modest benefits to stroke risk reduction.

*Key words:* ischemic stroke; risk factors; primary prevention.

**Введение.** В общей структуре заболеваний сердца и сосудов нарушения мозгового кровообращения отличаются наиболее тяжёлыми медицинскими, социальными и экономическими последствиями. Инсульт занимает второе место среди причин смерти и первое – среди причин стойкой утраты трудоспособности [1]. Изучение динамики заболеваемости инсультом за последние десятилетия свидетельствует о существовании стойкой тенденции к росту. Что же касается другого статистического показателя – смертности, то мировая тенденция его развития имеет противоположную направленность – в сторону снижения. Изучение динамики снижения частоты фатальных исходов от инсультов впечатляет: в последние десятилетия XX в. показатель смертности уменьшался на 2,5–2,9 % в год. Снижение смертности от инсульта признано одним из величайших достижений медицины XX в. [2].

Как это ни парадоксально, но снижение смертности от инсульта не может служить основанием для надежд на скорое решение проблемы одного из наиболее тяжёлых заболеваний. Дело в том, что с каждым годом увеличивается численность насе-

ления планеты и растёт продолжительность жизни людей. В этой связи легко предположить, что абсолютное число людей, умерших от инсульта, будет расти, как будет расти и заболеваемость. Изречение “болезнь легче предупредить, чем лечить” приобретает для инсульта особую актуальность, а профилактика и коррекция факторов риска его развития выходят на первый план в комплексе мер борьбы с этим заболеванием.

### **Факторы риска ишемического инсульта**

**Классификация факторов риска.** Многочисленные факторы способствуют развитию первого инсульта. Их можно разделить на две большие группы: немодифицируемые и модифицируемые. К немодифицируемым факторам риска относятся пожилой возраст, пол, раса, наследственная предрасположенность и низкая масса тела при рождении.

**Немодифицируемые факторы риска.** *Возраст и пол.* С возрастом частота инцидентов инсульта повышается, а после 55 лет каждая последующая декада приводит к удвоению риска инсульта [3]. Мужчины в молодом возрасте обычно болеют чаще по сравнению с женщинами, однако в возрасте  $\geq 85$  лет частота инцидентов у женщин

выше. Это относительное повышение риска инсульта у женщин  $\geq 85$  лет отражает, по-видимому, происходящие возрастные изменения в их гормональном статусе и/или использование ими гормонозаместительной терапии. Другим объяснением может быть тот факт, что мужчины с факторами риска могут умереть раньше от сердечно-сосудистых заболеваний [4].

**Расовая/этническая принадлежность.** Вклад в развитие инсульта расовой или этнической принадлежности индивида сложно отделить от воздействия других факторов риска, таких как гипертензия и диабет, которые более распространены в определённых популяциях. Однако даже если принимать в расчёт влияние этих факторов риска, частота инсульта остаётся довольно высокой среди некоторых расово-этнических групп (например, американцев африканского происхождения) [5].

**Наследственность.** Классическое менделевское наследование ишемического инсульта определяется менее чем в 1 % случаев [6], а остальные эпизоды инсульта являются результатом взаимодействий генотипа с внешними воздействующими или динамическими факторами. При этом более высокий риск развития инсульта связан с более высоким генетическим баллом: риск болезни повышается в присутствии одного из генетических маркеров, более выражен при наличии  $> 2$  маркеров и достоверно увеличивается среди индивидуумов, которые курят или страдают АГ.

**Низкая масса тела при рождении.** Наконец, частота инсульта и смертность от него повышены среди индивидов с низкой массой тела при рождении [7]. У лиц с массой тела при рождении  $< 2500$  г частота инцидентов инсульта была более чем в 2 раза выше по сравнению с индивидами с массой тела при рождении  $\geq 4000$  г. Однако вопрос о том, является ли причиной связь между низкой массой тела при рождении и риском развития инсульта, остаётся пока неясным.

**Модифицируемые факторы риска.** Длинный перечень модифицируемых факторов риска лучше всего разделить на 2 группы:

1. Хорошо документированные факторы риска, модификация которых снижает риск инцидента инсульта.

2. Факторы риска, которые ассоциированы с инсультом, но в то же время хорошо не изучены или же модификация их не снижает риск болезни.

К хорошо документированным факторам риска, специфическое управление которыми даёт достоверную пользу, относятся: артериальная гипертензия, курение сигарет, атриальная фибрилляция, дислипидемия, сахарный диабет и асимптомати-

ческий каротидный стеноз [8]. Обсуждение роли этих факторов риска в развитии инсульта, а также мер по их модификации и будет в фокусе настоящей статьи.

**Артериальная гипертензия.** Кровяное давление является мощным детерминантом риска инсульта. Артериальная гипертензия в среднем и старшем возрасте встречается с высокой частотой, и поэтому меры по модификации данного фактора риска должны оказать наибольший эффект на снижение бремени инсульта [9]. В современных руководствах по управлению гипертензией рекомендуют антигипертензивные агенты и модификацию образа жизни, чтобы добиться снижения уровня АД  $< 140/90$  с более строгим контролем при наличии дополнительных сосудистых факторов риска, таких как диабет или хроническое заболевание почек. В совокупности, при успешном проведении антигипертензивной терапии различными классами препаратов, снижение кровяного давления связано с 30–40%-ной редукцией в частоте инсульта [10].

**Курение сигарет.** Многочисленными исследованиями установлено, что курение сигарет является независимым фактором риска инсульта и повышает частоту болезни примерно в 2 раза [11]. Более того, курение может действовать синергически с другими факторами риска, такими как оральные контрацептивы. Механизмами, посредством которых курение способствует развитию инсульта, являются повышение образования тромба в суженных артериях и ускорение атеросклеротического процесса. Риск инсульта снижается значительно через 2 года после прекращения курения и достигает уровня некурящих через 5 лет после прекращения курения [12].

**Фибрилляция предсердий.** Невальвулярная фибрилляция предсердий (НВФП) способствует почти 5-кратному повышению риска инсульта, стратифицированному по возрасту [13]. Частота НВФБ повышается с возрастом и в 80 лет почти четверть всех инсультов обусловлена развитием НВФП [13]. Многочисленные трайлы показали, что лекарственная терапия эффективна в предупреждении инсульта у больных с НВФП. Так, оральная антикоагулянтная терапия варфарином снижает риск инсульта у пациентов с умеренным и высоким риском примерно на 60 %, и аспирином – на 20 % [14].

**Дислипидемия.** Проспективные исследования в популяции мужчин и женщин показали, что частота эпизодов ишемического инсульта возрастает на 25 % при каждом повышении уровня общего холестерина на 1 ммоль/л после 5,2 ммоль/л [15]. В отношении роли фракций липопротеинов достоверно установлено, что низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности является

фактором риска инсульта у мужчин и женщин [16]. Фактором риска инсульта является и повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности, так как в трайлах по применению липид-снижающей терапии показано, что снижение васкулярных событий прямо пропорционально степени редукции холестерина ЛПНП независимо от его исходного уровня [17].

Два больших исследования по первичной профилактике продемонстрировали, что ингибиторы HMG-CoA редуктазы (статины) весьма эффективны в редуцировании инцидентов инсульта. Так, Heart Protection Study (HPS) включал более 20000 взрослых индивидуумов либо с окклюзивной артериальной болезнью, либо с сахарным диабетом, которые были рандомизированы по терапии симвастатином (40 мг) или плацебо [18]. Лечение симвастатином способствовало 25%-ной относительной редукции в частоте эпизодов первого нефатального и фатального инсультов. Эта польза была очевидной даже среди тех, кто до лечения имел уровень ЛПНП-холестерина ниже 3,0 ммоль/л. В липид-снижающей подгруппе Англо-Скандинавского исследования более 10000 гипертензивных пациентов с тремя другими кардиоваскулярными риск-факторами и уровнями общего холестерина 6,5 ммоль/л были рандомизированы по терапии аторвастатином (10 мг) или плацебо [19]. Частота фатального и нефатального инсультов оказалась значительно ниже (на 27 %) в опытной группе по сравнению с контрольной. Мета-анализ многочисленных статиновых трайлов показал суммарную 21%-ную редукцию относительного риска для инсульта, при этом степень редукции риска была пропорциональна степени редукции ЛПНП [20].

*Сахарный диабет.* Сахарный диабет 2 типа независимо связан с 1,8–6-кратным повышением риска инсульта [21]. Более того, пациенты с сахарным диабетом имеют повышенную частоту гипертензии, дислипидемии и ожирения. Многочисленные исследования показали пользу строгого контроля кровяного давления при диабете. Исследование The UK Prospective Diabetes Study (UK PDS-36) стратифицировало диабетических пациентов по приросту кровяного давления в диапазоне от < 120 мм рт. ст. до > 160 мм рт. ст. и показало, что каждое снижение систолического давления на 10 мм рт. ст. было связано со значительной редукцией риска осложнений диабета, включая инсульт [22].

Специфические классы антигипертензивных препаратов демонстрируют лучший профилактический эффект в диабетической популяции. Например, в исследовании Losartan Intervention for End-point Reduction in Hypertension (LIFE) лечение

блокатором рецептора ангиотензин II вызывало значительную (24 %) редукцию относительного риска главных васкулярных событий и 21%-ную редукцию инсульта по сравнению с терапией бета-блокаторами [23]. Статиновая терапия вызывала 48%-ную редукцию инсульта среди диабетиков 2 типа, которые имели, по крайней мере, один дополнительный васкулярный риск-фактор и уровень ЛПНП-холестерина < 4,14 ммоль/л, но не было наследственной отягощённости по сердечно-сосудистым заболеваниям [24].

*Асимптоматический каротидный стеноз (АКС).* Среди лиц пожилого возраста в странах Запада распространённость экстракраниального каротидного стеноза достигает 10 % [25]. При этом риск возникновения инсульта от асимптоматического каротидного стеноза > 50 % составляет 1–3,4 % в год. К факторам, связанным с высоким риском, относятся мужской пол, стеноз > 45 % и болезни сердца [25].

В двух больших трайлах исследована эффективность эндалтерэктомии при асимптоматической каротидной болезни > 60 % стеноза: the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS) и the Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) [26, 27]. По данным этих исследований установлена поразительно сходная картина пользы от хирургического лечения АКС по сравнению с лекарственной терапией: редукция относительного риска инсульта составила 53 и 45 % соответственно. В то же время следует отметить, что после проведения анализа в подгруппах аналогичная польза не была отмечена у женщин и обусловлена преимущественно более высокой частотой периоперативных осложнений. Как и в случаях многих других хирургических трайлов, польза от эндалтерэктомии в значительной степени зависела от периоперативного риска, который составил около 3 % для мужчин в обоих трайлах [26].

Так как стратегии первичной профилактики медицинскими препаратами продолжают улучшаться, польза эндалтерэктомии может нуждаться в переоценке. Хотя технология “ангиопластика/стентирование каротидной артерии” менее инвазивна и, возможно, менее дорога, чем эндалтерэктомия, её эффективность не была доказана. Более того, исследование “эндалтерэктомия против ангиопластики” (EVA-3S) было недавно остановлено досрочно после того, как частота инсульта и случаев смерти в течение 1,5 года у пациентов с симптоматическим стенозом (60 %) оказалась значительно выше в группе стентирования по сравнению с группой эндалтерэктомии [28]. Таким образом, технология “ангиопластика/стентирование” в на-

стоящее время не может быть рекомендована для практической медицины вне условий клинических испытаний.

**Роль некоторых видов терапии в профилактике первого инсульта**

**Гормонозаместительная терапия.** Наблюдения, что частота васкулярных событий у женщин резко повышается в постменопаузе, привело к развёртыванию многих исследований по первичной и вторичной профилактике ишемического инсульта с помощью терапии гормонозамещения. The Women's Health Initiative было первым превентивным исследованием по влиянию терапии гормонами на кардиоваскулярные заболевания среди постменопаузальных женщин, у которых инсульт был в числе первичных конечных точек [29]. Две группы женщин были рандомизированы:

1) женщины с интактной маткой, получающие комбинированную терапию эстрогеном и прогестероном;

2) женщины с удалённой маткой, получающие терапию только эстрогеном.

Обе группы имели хотя и небольшое, но статистически достоверное повышение в васкулярных событиях по сравнению с группой плацебо. Таким образом, гормонозамещение не может быть рекомендовано для профилактики ишемического инсульта.

**Антитромбоцитарная терапия.** Хотя эффективность антитромбоцитарной терапии во вторичной профилактике инсульта у мужчин и женщин хорошо установлена, её значение в первичной профилактике данного заболевания отличается у женщин и мужчин. В первичной профилактике ишемического инсульта или случаев смерти среди мужчин использование аспирина не даёт пользы, но так как данный препарат снижает частоту инфаркта миокарда, то он рекомендуется для мужчин с умеренно высоким риском развития кардиоваскулярных заболеваний. И, напротив, аспирин не эффективен в первичной профилактике лиц с низким кардиоваскулярным риском. The Women's Health Study рандомизировал 39876 асимптоматических женщин в возрасте 45 лет и старше по приёму аспирина или плацебо через день в течение 10 лет. Результаты исследования показали незначительную (9 %) редукцию первичных конечных точек основных кардиоваскулярных событий и значительную (17 %) редукцию риска инсульта [30]. Анализ в подгруппах показал, что аспирин снижает риск ишемического инсульта и инфаркта миокарда преимущественно среди женщин в возрасте 65 лет и старше. В то же время для женщин моложе 65 лет польза от аспирина не была достоверной.

Таким образом, значительное число данных свидетельствует о важности целого ряда модифицируемых риск-факторов, лечение которых может существенно снизить социально-экономическое бремя ишемического инсульта. Контроль кровяного давления, борьба с курением и применение антикоагулянтов на популяционном уровне является целесообразным подходом в профилактике первого инсульта. Исключительно важная роль в первичной профилактике инсульта принадлежит мерам по пропаганде здорового образа жизни, предусматривающим повышение физической активности, поддержание нормальной массы тела, включение в рацион питания большого количества овощей и фруктов, а также продуктов с низким содержанием жиров. Использование статинов и антитромбоцитарных агентов, воздержание от гормонозаместительной терапии женщинами в пожилом возрасте и лечение каротидного стеноза у мужчин также являются важными инструментами, которые могут принести ощутимую пользу в редукции риска ишемического инсульта. Так как из числа всех находящихся на учёте инсультов около 70 % являются впервые возникшими, то главенствующая роль в выявлении лиц, которые могут получить пользу от модификации факторов риска, принадлежит врачам первичного звена здравоохранения.

**Литература**

1. Фоякина А.В. Актуальные направления первичной профилактики ишемического инсульта / А.В. Фоякина, Л.А. Гераскина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011. № 4. С. 69–76.
2. Centers for Disease Control. Achievements in public health, 1900–1999: decline in death from heart and stroke – United States, 1900–1999 // Morbid Mortal Weekly Rep. 1999. V. 48. P. 649–656.
3. Wolf P.A., D'Agostino R.B., O'Neal M.A. et al. Secular trends in stroke incidence and mortality: the Framingham Study // Stroke. 1992. V. 23. P. 1551–1555.
4. Kittner S.J., Stern B.J., Feuser B.R. et al. Pregnancy and the risk of stroke // N. Engl. J. Med. 1996. V. 335. P. 768–774.
5. Rosamond W.D., Folsom A.R., Chambless L.E. et al. Stroke incidence and survival among middle-aged adults: 9-year follow-up of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort // Stroke. 1999. V. 30. P. 736–743.
6. Hassan A., Markus H.S. Genetics and ischemic stroke // Brain. 2000. V. 123. P. 1784–1812.
7. Barker D.J., Lackland D.T. Prenatal influences on stroke mortality in England and Wales // Stroke. 2003. V. 34. P. 1598–1602.



8. Goldstein L.B., Adams R., Alberts M.J. et al. Primary Prevention of Ischemic Stroke // *Stroke*. 2006. V. 37. P. 1583–1633.
9. Хамидова З.Н. Оптимизация подходов к профилактике ишемических инсультов с использованием возможностей фармакогенетики / З.Н. Хамидова, Л.Н. Максюткина, Н.Ю. Абрамычева // *Нервные болезни*. 2012. № 2. С. 21–26.
10. Neal B., MacMahon S., Chapman N. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration // *Lancet*. 1998. V. 351. P. 1755–1762.
11. Kurth T., Kase C.S., Berger K. et al. Smoking and risk of hemorrhagic stroke in women // *Stroke*. 2003. V. 34. P. 2792–2795.
12. Wolf P.A., D'Agostino R.B., Kannell W.B. et al. Cigarette smoking as a Risk Factor for Stroke: The Framingham Study // *J.A.M.A.* 1998. V. 259 (7). P. 1025–1029.
13. Connolly S.J., Pogue J., Hart R.G. et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2009. V. 360. P. 2066–2078.
14. Hart R.G., Benavente O., McBride R., Pearce L.A. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* 1999. V. 131. P. 492–501.
15. Zhang X., Patel A., Horibe H. et al. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region // *Int. J. Epidemiol.* 2003. V. 32. P. 563–572.
16. Wannamethee S.G., Shaper A.G., Ebrahim S. HDL-cholesterol, total cholesterol, and the risk of stroke in middle-aged British men // *Stroke*. 2000. V. 31. P. 1882–1888.
17. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators // *Lancet*. 2005. V. 366. P. 1267–1278.
18. Heart Protection Study Collaborative Group // *Lancet*. 2003. V. 361. P. 2005–2016.
19. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet*. 2003. V. 361. P. 1149–1158.
20. Amarenco P., Tonkin A.M. Statins for stroke prevention: disappointment and hope // *Circulation*. 2004. V. 109 (23 suppl. 1). P. III-44–III-49.
21. Goldstein L.B., Adams R., Alberts M.J. et al. Primary Prevention of Ischemic Stroke // *Stroke*. 2006. V. 37. P. 1583–1633.
22. Adler A.I., Stratton I.M., Neil H.A. et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study // *B.M.J.* 2000. V. 321. P. 412–419.
23. Lindholm L.H., Ibsen H., Dahlof B. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol // *Lancet*. 2002. V. 359. P. 1004–1010.
24. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. et al. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial // *Lancet*. 2004. V. 364. P. 685–696.
25. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group [published correction appears in *Lancet* 1998;352:1558] // *Lancet*. 1998. V. 352. P. 854–865.
26. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study // *J.A.M.A.* 1995. V. 273. P. 1421–1428.
27. MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group // *Lancet*. 2004. V. 36. P. 1421–1428.
28. Goldstein L.B. New data about stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid artery stenosis // *Curr. Treat. Options. Cardiovasc. Med.* 2009. V. 11. P. 232–240.
29. Anderson G.L., Limacher M., Assaf A.R. et al. Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal women with Hysterectomy. Women's Health Initiative Steering Committee // *J.A.M.A.* 2004. V. 291(14). P. 1701–1712.
30. Ridker P.M., Cook N.R., Lee J.M. et al. A Randomized trial of Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in women // *N. Engl. J. Med.* 2005. V. 352 (13). P. 1293–1304.