



# БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

п о Б Р А У Н В А Л ь Д У

**РУКОВОДСТВО ПО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ МЕДИЦИНЕ**



ТОМ 3  
части VI, VII  
главы 38-60

# БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

п о Б Р А У Н В А Л ь Д У

**РУКОВОДСТВО ПО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ МЕДИЦИНЕ**

ПОД РЕДАКЦИЕЙ

**Питера Либби**

**Роберта О. Боноу**

**Дугласа А. Манна**

**Дугласа П. Зайпса**

РЕДАКТОР ПЕРВОГО ИЗДАНИЯ

**Е. Браунвальд**

*Перевод с английского*

**Под общей редакцией**

ОГАНОВА РАФАЭЛЯ ГЕГАМОВИЧА,  
доктора медицинских наук, профессора,  
академика РАМН



Москва  
Логосфера  
2013

Larry B. Goldstein

**Лекарственная терапия для профилактики инсульта, 1701**

Антиагрегантные препараты, 1701  
 Антикоагулянтные препараты, 1702  
 Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, 1703  
 Антигипертензивные препараты, 1705

**Лечение острого ишемического инсульта, 1705**

Внутривенное введение рекомбинантного тканевого активатора плазминогена, 1705  
 Эндovasкулярная терапия, 1706  
 Другие методы лечения инсульта, 1708  
 Инсульт после проведения чрескожных коронарных вмешательств и тромболитической терапии, 1709

**Литература, 1709**

причина смерти [1]. Через 6 мес у 25% выживших после инсульта в возрасте > 65 лет сохраняются выраженные функциональные нарушения. Частота инсультов среди представителей малых этнических групп существенно различается, > 60% летальных исходов инсульта наступают у женщин. Пожилой возраст служит основным фактором риска инсульта, но ≈ 30% инсультов наблюдаются у лиц < 65 лет, даже у детей (!). Несмотря на то что многие ФР инсульта совпадают с ФР заболеваний сердца и периферических артерий (концепция суммарного риска), важно понимать, что инсульт — это совокупность гетерогенных состояний, характеризующихся различными патофизиологическими процессами, и что специфические подходы к лечению могут иметь эффекты и риски, отличающиеся от таковых при других ССЗ. Эта глава сфокусирована на подходах к профилактике и лечению инсульта, особенно важных для кардиологов. American Stroke Association и American Heart Association разработали подробные, основанные на данных доказательной медицины рекомендации по первичной профилактике ишемического инсульта [2], профилактике ишемического инсульта у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе [3] и лечению пациентов с ишемическим инсультом в раннем периоде [4, 5].

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИНСУЛЬТА**

Примерно 70% инсультов являются первым СССоб у пациента, что обуславливает огромную значимость первичной профилактики [1]. Профилактика повторных инсультов также чрезвычайно важна, т.к. у 15% выживших после первого инсульта второй инсульт происходит в течение 1 года, а у 30% — в течение 5 лет. Ближайшее время после инсульта связано с самым высоким уровнем рецидивов. Риск ишемического инсульта в течение 90 сут после ТИА (это состояние часто не диагностируется, его определяют как короткий эпизод неврологической дисфункции, вызванной очаговым поражением головного мозга или ишемией сетчатки, при этом клинические симптомы сохраняются менее 1 час, а при проведении нейровизуализирующих обследований признаки инфаркта мозга отсутствуют) составляет 10,5% (максимальный риск — в первую неделю) [3]. Эффективность и риски одних и тех же вмешательств, применяемых с целью первичной и вторичной профилактики инсульта, могут отличаться.

**Антиагрегантные препараты****Первичная профилактика**

Применение антиагрегантов для первичной профилактики инсульта необходимо рассматривать в контексте суммарного риска развития СССоб и инсульта у пациента. Данных о снижении риска инсульта под влиянием антиагрегантов у лиц с низким риском СССоб нет [2].

У лиц с риском развития коронарных событий 6–10% в течение 10 лет эффективность аспирина, применяемого с целью первичной профилактики, в отношении снижения риска СССоб превышает ассоциированный риск кровотечений, однако отсутствуют доказательства того, что у этих пациентов (в основном мужчин) снижается риск инсульта, поэтому аспирин не рекомендован для первичной профилактики инсульта [2]. Хотя в исследовании Women's Health Study прием аспирина (100 мг через день) не сопровождался снижением частоты первичной конечной точки (нефатальный ИМ, нефатальный инсульт или смерть от ССЗ), тем не менее зафиксировано снижение риска инсульта на 17%, сопровождавшееся увеличением риска кровотечений (см. также главу 45) [6]. Это снижение наблюдалось преимущественно у женщин с повышенным риском инсульта из-за наличия других ФР (например, АГ, СД). Таким образом, аспирин может быть показан женщинам с настолько высоким риском инсульта, чтобы оправдывать ассоциированный с аспирином риск кровотечений [2]. Снижение риска первого инсульта не доказано ни для одного из существующих антиагрегантов.

**Вторичная профилактика**

У пациентов с ишемическим инсультом, за исключением кардиоэмболического, аспирин (наименьшая эффективная доза по сравнению с плацебо составляет 50 мг/сут) снижает риск повторного инсульта на ≈ 18% [3]. Дипиридамол замедленного высвобождения (200 мг 2 раза в день) снижает риск повторного инсульта, вызванного очаговой ишемией головного мозга или ишемией сетчатки в той же степени, что и аспирин; при комбинировании этих двух препаратов степень снижения риска увеличивалась (≈ 37%) [3, 7]. В США существует фиксированная комбинация аспирина плюс дипиридамол замедленного высвобождения (25 мг аспирина плюс 200 мг дипиридамола), которую принимают 2 раза в день. Кар-

**1702** диологов часто беспокоит вероятность повышения риска ишемии миокарда под воздействием дигпиридамола, однако в клинических исследованиях этот факт не подтвердился. Кардиологов также волнует, что дневная доза аспирина (50 мг/сут), которая эффективна при вторичной профилактике инсульта, ниже дозы, показанной для профилактики заболеваний сердца. В этом случае к фиксированной комбинации аспирин плюс дигпиридамол можно добавить небольшую дозу аспирина (например, 81 мг/сут) [7].

У пациентов с наличием в анамнезе ИМ, инсульта или ЗПА с клиническими симптомами монотерапия клопидогрелом снижала комбинированный риск ИМ, инсульта и смерти от ССЗ на 8,7% по сравнению с лечением аспирином [3]. В настоящее время нет доказательств того, что у пациентов с инсультом в анамнезе клопидогрел достоверно снижает частоту повторного инсульта (этот вывод сделан на основании субгруппового анализа недостаточной мощности) [3]. У пациентов с ССЗ (включая инсульт) в анамнезе или множественными ФР комбинированная терапия аспирином и клопидогрелом достоверно не снижала комбинированную конечную точку, включающую ИМ, инсульт и смерть от ССЗ, по сравнению с монотерапией аспирином [8]. При изучении эффективности этой комбинации в исследовании с участием только больных с инсультом в анамнезе показано достоверное увеличение частоты кровотечений без существенного снижения риска ишемического инсульта [9]. Таким образом, применение комбинации аспирина и клопидогрела и монотерапии клопидогрелом с целью профилактики инсульта у лиц с инсультом в анамнезе или высоким риском нецелесообразно [3].

## Антикоагулянтные препараты

### Первичная профилактика

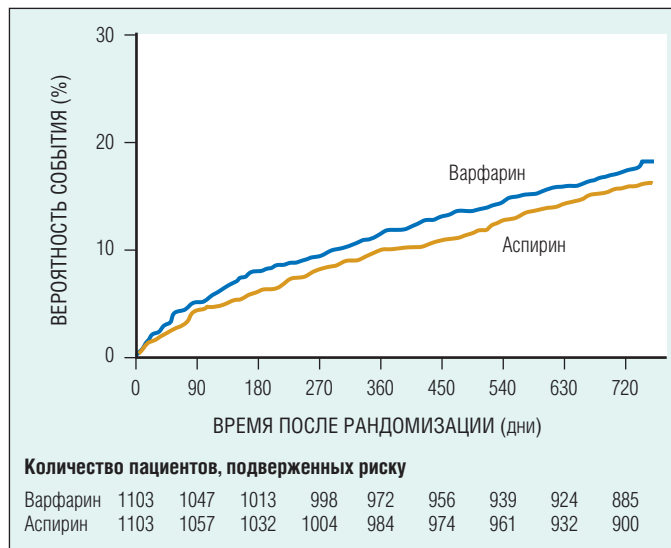
Применение длительной антикоагулянтной терапии с целью снижения риска первого кардиоэмболического осложнения у пациентов с высоким риском, обусловленным такими причинами, как протезированные клапаны сердца, ФП и КМП, детально проанализировано в [главах 25, 35, 62, 82](#).

### Вторичная профилактика

Данные об эффективности применения антикоагулянтных препаратов для профилактики повторных инсультов у пациентов без ФП или других кардиальных источников высокого риска противоречивы или свидетельствуют о том, что эффективность не оправдывает риска кровотечений, ассоциированных с применением варфарина.

В исследовании WARSS (Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study) сравнили эффективность варфарина (МНО 2–3) и аспирина (325 мг/сут) у пациентов с некардиоэмболическим инсультом [10]. Применение аспирина ассоциировалось с его недостоверным преимуществом: частота повторных инсультов и смерти на фоне приема аспирина — 16%, на фоне приема варфарина — 17,8% ( $p = 0,25$ ) (рис. 58–1). Учитывая высокие затраты на терапию варфарином и мониторинг, связанный с его применением, нет оснований заменять аспирин на варфарин для вторичной профилактики инсульта.

В исследовании WARSS при post-hoc анализе изучили проблему резистентности к аспирину. Термин «резистентность» применяют для описания: (1) отсутствия определяемого антиагрегантного эффекта аспирина; (2) пациентов с рецидивирующими ишемическими событиями, например инсультом, на фоне применения



**Рис. 58–1** Анализ Kaplan–Meier времени развития повторного ишемического инсульта или наступления летального исхода в зависимости от принимаемого препарата [Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al: A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. N Engl J Med 345:1444, 2001].

аспирина. В исследовании WARSS использовали вторую трактовку. Среди пациентов, рандомизированных в группу аспирина, у которых в течение периода наблюдения произошел повторный инсульт и которые принимали аспирин до рандомизации (т.е. резистентных к аспирину), частота рецидивирующего инсульта составила 31,8% по сравнению с 16,9% у тех пациентов, которые были рандомизированы в группу аспирина, но не принимали аспирин до рандомизации. Таким образом, у пациентов с резистентностью к аспирину частота повторных инсультов оказалась выше. Среди пациентов, резистентных к аспирину и рандомизированных в группу варфарина, частота повторных инсультов составила 29%. На основании данных исследования WARSS можно сделать вывод, что у пациентов с резистентностью к аспирину применение варфарина нецелесообразно, несмотря на высокую частоту повторных инсультов на фоне приема аспирина. Данные о том, что у пациентов с резистентностью к аспирину эффективен какой-либо другой антитромбоцитарный препарат, отсутствуют.

Результаты ретроспективного анализа свидетельствуют, что у пациентов со стенозирующей окклюзией крупных сосудов головного мозга, сопровождающейся клиническими симптомами, варфарин эффективнее аспирина [11]. Эта гипотеза изучена в исследовании WASID (Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease), в котором сравнили варфарин (МНО 2–3) и аспирин (1300 мг/сут) [12]. В исследуемых группах частота повторного инсульта, кровоизлияний в мозг и смерти от ССЗ, исключая инсульт, не различалась (в группе варфарина — 22%, в группе аспирина — 21%,  $p = 0,83$ ), однако на фоне применения варфарина зафиксировали увеличение частоты массивных кровотечений по сравнению с аспирином (8,3% vs 3,2%,  $p = 0,01$ ). Итак, из-за отсутствия преимуществ варфарина по эффективности и частоте кровотечений назначение его пациентам со стенозирующей окклюзией крупных сосудов головного мозга в целом нецелесообразно. При неэффективности лекарственной терапии этим пациентам показаны ангиопластика и стентирование, но проспективных рандомизированных исследований по сравнению эф-

фективности инвазивных подходов и лекарственной терапии до сих пор не проведено.

У молодых пациентов с криптогенным инсультом часто обнаруживают открытое овальное окно (ООО) с аневризмой межпредсердной перегородки (МПП) или без нее, однако оптимальная лекарственная терапия для вторичной профилактики инсульта у этой категории пациентов не определена. В настоящее время проводят рандомизированные исследования по сравнению потенциальных преимуществ эндоваскулярного закрытия ООО и лекарственной терапии. Неопределенность подходов к лечению частично обусловлена тем, что неясна связь между наличием ООО (большим или малым, с аневризмой МПП или без нее) и риском повторного инсульта и смерти. В систематическом обзоре 129 публикаций результатов исследований, соответствующих 4 минимальным критериям качества, показано, что при сравнении с пациентами без ООО не наблюдается достоверных различий частоты повторных инсультов и смерти у пациентов с любым вариантом ООО (ОШ 0,95; 95% ДИ 0,62–1,44), с малым ООО (ОШ 1,23; 95% ДИ 0,76–2), большим ООО (ОШ 0,59; 95% ДИ 0,28–1,24) или сочетанием ООО с аневризмой МПП (ОШ 2,10; 95% ДИ 0,86–5,06) [13]. Эти результаты совпадают с данными исследования PICSS (PFO in Cryptogenic Stroke Study), в котором у пациентов с ООО и без ООО получена практически одинаковая частота повторного инсульта [14]. У пациентов с ООО не проводили рандомизированных исследований сравнения эффективности вторичной профилактики антитромбоцитарными препаратами и антикоагулянтами, а в исследовании PICSS частота повторного инсульта или смерти на фоне применения аспирина или варфарина у лиц с ООО и без ООО была практически одинаковой.

Различные врожденные (например, дефицит белка C, белка S или антитромбина III; мутации генов фактора V Leiden и протромбина G20210A) и приобретенные (например, антикоагулянтные, антикардиолипидные или антифосфолипидные антитела при системных заболеваниях) коагулопатии чаще ассоциированы с венозными, а не с артериальными тромбозами (см. главу 82) [3]. Несмотря на то что есть четкие примеры ассоциации этих патологических состояний с ишемическим инсультом, особенно у детей и лиц молодого возраста, наличие причинно-следственной связи пока не доказано. Например, в одной из частей исследования WARSS — исследовании APASS (Antiphospholipid Antibody Stroke Study) у 41% из 1770 участников обнаружили  $\geq 1$  варианта антифосфолипидных антител [15]. У лиц с антифосфолипидными антителами частота повторных тромбоэмболических событий оказалась несколько выше, чем у пациентов без этих антител, однако у пациентов с антифосфолипидными антителами на фоне лечения варфарином частота событий была такой же, как и при применении аспирина. Варфарин целесообразно назначать пациентам с венозной тромбоэмболией, развившейся на фоне коагулопатии, или пациентам с инсультом либо ТИА с другими признаками антифосфолипидного синдрома (окклюзия вен и артерий в нескольких органах, невынашивание плода и сетчатая мраморная кожа). Поскольку коагулопатии (особенно генетические формы, перечисленные ранее) часто осложняются венозными тромбозами, при развитии у таких пациентов криптогенного инсульта необходим срочный поиск источников потенциальной парадоксальной эмболии. Информативность МРТ таза и нижних конечностей выше, чем уль-

тразвуковой доплерографии, поэтому у пациентов с подозрением на парадоксальную эмболию необходимо проводить именно МРТ [16]. Пациентам с инсультом и повышением уровней только одного антифосфолипидного антитела целесообразно назначить аспирин [3].

## Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы

### Первичная профилактика

Роль статинов в профилактике и лечении пациентов с КБС или повышенным риском КБС детально проанализирована в главах 42, 45. Лечение таких пациентов статинами ассоциировано не только со снижением частоты осложнений со стороны сердца, но и с уменьшением риска первого инсульта. В метаанализе результатов 26 исследований показано, что применение статинов у пациентов с КБС или высоким риском ее развития приводит к снижению риска инсульта на 21% (рис. 58–2) [17]. На каждое снижение ХС ЛНП на 10% относительный риск инсульта снижается на 13% (рис. 58–3) [17]. В отдельных исследованиях показано снижение риска первого инсульта на фоне лечения статинами пациентов с СД [18, 19], АГ [20] и пациентов пожилого возраста [21].

### Вторичная профилактика

Если эффективность статинов в отношении снижения риска первого инсульта у пациентов с КБС и высоким риском развития КБС не вызывает сомнения вследствие большого количества исследований, то исследований эффективности применения статинов с целью снижения риска повторного инсульта до последнего времени практически не было. В исследовании HPS включили 3280 пациентов с инсультом в анамнезе (в т.ч. 1820 с инсультом и без КБС в анамнезе), которых рандомизировали в группы приема статинов или плацебо [22]. У пациентов с инсультом в анамнезе применение статинов привело к снижению частоты основных СССоб на 20% (ИМ, инсульт, реваскуляризация или смерть от ССЗ), но не снизило риск повторного инсульта (развившегося у 10,5% из группы плацебо и у 10,4% пациентов, получавших статины). Отсутствие воздействия на частоту повторных инсультов может иметь несколько объяснений, однако наиболее важной причиной может быть то, что пациентов рандомизировали в исследование в среднем через 4 года после первого инсульта. Большинство повторных инсультов развивается в течение первых нескольких лет, поэтому у пациентов, рандомизированных в HPS, был относительно низкий риск повторных инсультов.

В исследовании SPARCL (Stroke Prevention with Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) в группы статинов в высокой дозе и плацебо рандомизировали 4700 пациентов с некардиоэмболическим инсультом или ТИА в анамнезе ( $\leq 6$  мес назад) и с КБС или без КБС; первичной конечной точкой исследования являлся первый фатальный или нефатальный инсульт [23]. У пациентов, рандомизированных в группу статинов, наблюдали снижение относительного риска фатального или нефатального инсульта на 16% (post-hoc анализ показал, что, несмотря на небольшое увеличение риска кровоизлияний в мозг, снижение частоты инсульта было достоверным), а также снижение относительного риска основных коронарных событий на 35%. Таким образом, с учетом данных предыдущих исследований результаты исследований SPARCL подтверждают, что применение высоких доз статинов может снизить риск повторного инсульта или ТИА

