

**Л. А. Климова<sup>1</sup>, Н. В. Корнач<sup>2</sup>,  
Т. Ф. Попова<sup>3</sup>, О. С. Шубина<sup>4</sup>, М. В. Попов<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Госпиталь ветеранов войн № 1  
ул. Советская, 2, Новосибирск, 630007, Россия

<sup>2</sup> Городская клиническая больница № 1  
ул. Залесского, 6, Новосибирск, 630047, Россия

<sup>3</sup> Новосибирский государственный медицинский университет  
Красный просп., 52, Новосибирск, 630091, Россия

<sup>4</sup> НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАН  
ул. Академика Тимакова, 2, Новосибирск, 630117, Россия  
E-mail: olga\_22@mail.ru

## **СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ КАК ФАКТОРА РИСКА ДЕМЕНЦИИ**

Церебральная ишемия является процессом, составляющим смысл метаболического этапа патогенеза ишемического инсульта, в основе которого лежат универсальные реакции ткани мозга на повреждающие воздействия или изменения окружающей среды, в том числе нарушения обеспечивающих жизнедеятельность мозга сосудистых систем.

Болезни системы кровообращения из-за своей распространенности и трудности лечения являются трагедией современного общества. Одним, наиболее катастрофическим из них является нарушение мозгового кровообращения.

Исследования последних двух десятилетий открыли новый этап в понимании процессов повреждения ткани мозга на фоне острой церебральной ишемии. В настоящее время определены научные основы предупреждения острых нарушений мозгового кровообращения, которые базируются на концепции факторов риска (ФР).

Основными ФР являются: возраст (после 55 лет – с каждым десятилетием риск заболеть инсультом удваивается), мужской пол (до 75 лет мужчины чаще болеют инсультом), артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия и другие виды нарушения липидного обмена, некоторые заболевания сердца, сахарный диабет (СД), гипотиреоз, ожирение, гиподинамия, злоупотребление алкоголем, курение, преходящие нарушения мозгового кровообра-

щения (ПНМК) и генетическая предрасположенность.

Артериальная гипертензия является доказанным генетически детерминированным ФР возникновения цереброваскулярных заболеваний. В настоящее время установлено многофакторное повреждающее действие АГ на сосуды головного мозга. Особое значение имеет длительно текущая АГ, приводящая к хронической гипоксии с последующей ишемией вещества большого мозга, деструкцией и прогрессирующей утратой миелина. Исходом такого процесса являются ишемический инсульт и деменция [1–3]. Обращают на себя внимание данные ряда авторов [4–6], которые указывают на смещение нижней границы ауторегуляции мозгового кровотока вверх, т. е. даже умеренное повышение артериального давления у больных с АГ может значительно уменьшить мозговой кровоток. Обнаружены также некоторые особенности суточного профиля АД: недостаточная степень ночного снижения или повышенная вариабельность давления в течение суток, что также указывает на нарушение ауторегуляции мозгового кровотока [6].

Выдающимся отечественным терапевтом А. Л. Мясниковым в первой половине прошлого столетия показана тесная связь артериальной гипертензии и атеросклероза. АГ повышает риск развития атеросклероза в связи с усилением инфильтрации сосудистой стенки липопротеинами (ЛП) при по-

вышенном давлении. Большое значение имеет и повреждение эндотелия гемодинамическими факторами, необходимое для начальной активизации проникновения ЛП в сосудистую стенку и для стимуляции тромбоцитарных факторов атерогенеза. В 2001 г. проведено исследование защитного эффекта периндоприла (престариума) в отношении развития ишемического инсульта [7]. Антигипертензивная терапия, основу которой составил ингибитор АПФ периндоприл в дозе 4 мг в сутки, привела к снижению частоты повторных инсультов на 28 %.

Дислипидемия также является одним из важных факторов в развитии цереброваскулярной патологии. Большое значение для развития сосудистых заболеваний имеет не только увеличение количества холестерина, но и повышение концентрации липопротеидов низкой плотности с уменьшением концентрации липопротеидов высокой плотности, поскольку первые являются атерогенными, вторые – антиатерогенными [1; 5; 6].

С процессом атерогенеза тесно связан сахарный диабет. Считается, что при длительности СД десять лет и более, независимо от его типа, все больные имеют признаки атеросклероза. Особенно атеросклеротические поражения характерны для сахарного диабета II типа. Не менее половины больных этой формой болезни умирает от последствий ускоренного атеросклероза, который в диабетологии известен как «диабетическая макроангиопатия». Кроме того, при СД большое значение имеет повышение концентрации особо атерогенного липопротеина (а), стимулирующего тромбогенез и коагуляцию. Определенное значение имеет гиперинсулинизм. Атерогенны и некоторые применяемые при СД лекарства. Одновременно для диабета типичен гиалиновый артериолосклероз с развитием микроангиопатии с последующей стойкой артериальной гипертензией. Другой причиной развития метаболических нарушений с формированием стойкой гиперхолестеринемии, а также гипертриглицеридемии является гипотиреоз [2; 5; 8].

Сердечная патология является одним из основных ФР сосудистых заболеваний головного мозга. Поражения сердца являются чрезвычайно частыми источниками кардио-

эмболических и гемодинамических инфарктов мозга. Клинические проявления кардиоцеребральных нарушений определяются рядом факторов: величиной эмбола и диаметром окклюзированного сосуда, иногда последующим тромбированием проксимального участка пораженной артерии, интенсивностью рефлекторного тромболизиса, интенсивностью «включения» коллатерального кровообращения. В результате могут развиваться самые различные по тяжести течения формы ишемического инсульта. Нередко клинически такого рода нарушения выглядят как ухудшение течения хронической церебральной ишемии с формированием лакунарного состояния, по данным КТ и МРТ [4].

Таким образом, хорошо известные факторы риска патогенетически связаны между собой, участвуя в процессе атерогенеза – формировании атероматозного поражения сосудов, которое дебютирует достаточно рано, прогрессирует в последующие годы, клинически не проявляясь до тех пор, пока не разовьется атеротромбоз. Процесс формирования атеротромботического поражения сосудов сложен, многокомпонентен и нередко длителен, что обуславливает достаточно продолжительный бессимптомный период. Атеротромбоз магистральных артерий головы, также как и других сосудистых бассейнов, начинается с дестабилизации атеросклеротической бляшки, которая за счет пристеночного тромбообразования увеличивается в объеме вплоть до полного закрытия просвета артерии. К тромбообразованию приводит также атерогеморрагия, распад и изъязвление поверхностных слоев бляшки с разрушением эндотелия, что лежит в основе резкого снижения атромбогенных свойств сосудистой стенки. Кроме того, свежие тромботические массы при условии сохранности фибринолитического потенциала сосудистой стенки и крови способны подвергаться полному лизису или фрагментации. В последнем случае формируется эмбол, устремляющийся с током крови в более мелкие дистальные артерии.

Другим источником эмболии является сердце. Наиболее частой причиной кардиоэмболического инсульта являются неклапанная фибрилляция предсердий, постинфарктный кардиосклероз, ревматическое

поражение клапанного аппарата сердца, пролапс митрального клапана с миксоматозной дегенерацией створок, эндокардиты, острый инфаркт миокарда, кардиомиопатия и другие состояния. Атеротромбоз и тромбоемболические осложнения являются непосредственной причиной более 60 % ишемических инсультов.

Основополагающими работами НИИ неврологии РАМН создана современная концепция гетерогенности ишемического инсульта, подтверждающая многообразие причин и механизмов развития острого ишемического повреждения мозга. В последние годы интенсивно разрабатывается учение о роли системы гемореологии и гемостаза как в нормальном кровоснабжении органов и тканей, так и в формировании тромбозов, ишемии и инфарктов в них, в том числе ишемических повреждений мозга. По мере развития этого направления накапливается все больше данных о возможности реологической окклюзии сосудов патологическими тромбо- и эритроцитарными агрегатами. Это послужило основой для выделения особого подтипа ишемического инсульта, развивающегося по механизму гемореологической микроокклюзии.

С учетом описанных сведений становится понятным, что первичная профилактика, базирующаяся на коррекции ФР, кроме липидостабилизирующих и антигипертензивных препаратов должна включать антитромботические средства, применение антиагрегантов и антикоагулянтов в случае опасности кардиогенной эмболии. Установлено, что более чем в 67 % случаев всех инсультов наблюдается кардиальная патология, однако наиболее часто оральные антикоагулянты используются при высоком риске кардиоэмболий, при мерцательной аритмии, являющейся существенным фактором риска возникновения инсульта. Известно, что развитию около 15 % всех инсультов может предшествовать хроническая фибрилляция предсердий. При этом антикоагулянтная терапия снижает ежегодную частоту новых инсультов при мерцательной аритмии с 12 до 4 %. Эффективность применения оральных антикоагулянтов для первичной профилактики инсульта при фибрилляции предсердий доказана основными международными исследованиями:

SPAF – I, II (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study), SPINAF (Veteral Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Study), CAFA (Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation Study) и др.

Оральные антикоагулянты, являясь антагонистами витамина К, оказывают влияние на противосвертывающие функции крови посредством ограничения карбоксилирования естественных антикоагулянтов крови – протеинов С и S. В медицинской практике наиболее распространенными являются производные индандиона (фенилин). Препарат используется все реже и назначается только после применения прямых антикоагулянтов для вторичной профилактики инсульта. Кумарин (варфарин) можно применять сразу и использовать как для первичной, так и для вторичной профилактики, т. е. без предварительного назначения прямых антикоагулянтов. Наиболее оптимальным оральным антикоагулянтом в ангионеврологии на сегодняшний день признан варфарин, имеющий хорошую биологическую усвояемость, низкие начальные дозы (2,5–5,0 мг в день), легкость их титрования, стабильную дозировку и эффективный контроль в соответствии с протромбиновым тестом международного нормализованного отношения (МНО) или INR (International Normalization Ratio). МНО рекомендуется контролировать каждые 4–8 недель и поддерживать на уровне 2,0–3,0. Несколько выше этот показатель (3,0–3,5) должен быть для больных с высоким риском развития тромбозов [3; 5]. Кроме того, в случае необходимости лечение можно отменять сразу. Всем лицам, перенесшим операции с протезированием клапанов сердца, также показано проведение антикоагулянтной терапии, но с поддержанием МНО на более высоком уровне – 3,0–4,0.

Согласно доказательной базе многоцентровых клинических исследований антиагрегантная терапия является эффективной для предотвращения ишемического инсульта и смерти от сосудистых причин у лиц с симптомным атеросклерозом. Метаанализ 287 трайлов, включавших более 212 000 пациентов с высоким риском окклюзирующих сосудистых событий, показал, что назначение антиагрегантной терапии сократило число случаев инсульта на  $\frac{1}{4}$

( $25 \pm 3\%$ ), а сосудистой смертности – на  $1/6$  ( $23 \pm 2\%$ ). При этом абсолютное снижение риска развития тяжелого сосудистого события составило 36 случаев на каждую тысячу больных с предшествующим инсультом или транзиторными ишемическими атаками, пролеченных антиагрегантами в течение двух лет, и соответственно 9 случаев на тысячу пациентов с острым инсультом в течение трех первых недель (Antithrombotic Trialists, Collaboration, 2002). Эти данные, а также результаты предыдущих кооперативных исследований по антитромбоцитарным препаратам позволили признать этот путь профилактики и терапии цереброваскулярных заболеваний наиболее перспективным.

По существу в последнее десятилетие сформировалось новое направление медикаментозной коррекции сосудистых заболеваний мозга, основанное на регуляции многогранных свойств тромбоцитов. При этом основной целью вмешательства является прекращение тромбообразования на стадии формирования тромбоцитарных агрегантов. Однако, несмотря на наличие широкого арсенала средств антитромбоцитарного действия, использование антиагрегантов в клинической практике зачастую сталкивается с рядом проблем. Нерешенными и спорными остаются вопросы определения истинно лечебного или профилактического действия тех или иных антиагрегантов, неоднозначны результаты об эффективности их различных доз (в частности аспирина, курантила), практически отсутствуют данные по исследованию индивидуальной чувствительности и частоте встречаемости резистентности к ним у отдельных категорий больных [3; 7; 9].

Исторически пользуется наибольшим успехом, в том числе в силу экономических характеристик, аспирин (ацетилсалициловая кислота, АСК), традиционно причисляемый к группе средств, влияющих на каскад арахидоновой кислоты. Хотя аспирин и не уменьшает риск развития инсульта у здоровых субъектов, он снижает риск ишемии мозга и может быть рекомендован лицам с одним или более сосудистыми факторами риска (I уровень доказанности). У больных с начальными проявлениями недостаточности мозгового кровообращения по сравне-

нию со здоровыми людьми имеется дисбаланс в системе: снижение количества эндотелиального вазодилататорного простаноида (простациклина) при умеренной гиперпродукции тромбогенного простаноида (тромбоксана А<sub>2</sub>), который является мощным вазоконстриктором и индуктором агрегации тромбоцитов [9; 10]. Это может служить одним из обоснований целесообразности профилактического назначения АСК этой категории больных, поскольку аспирин, блокируя фермент циклооксигеназа-1, подавляет продукцию тромбоксана А<sub>2</sub>. В последнем метаанализе «Группы по исследованиям в области антитромботической терапии» был сделан вывод о том, что показания к использованию аспирина должны быть расширены за счет включения лиц со стенозом сонных артерий, сахарным диабетом без предшествующих ишемических эпизодов в анамнезе (Antithrombotic Trialists, Collaboration, 2002). Однако окончательных данных о роли аспирина в целях первичной профилактики инсульта у этой группы населения, а также о дозе, эффективной при данной патологии, пока не получено [3; 10].

Клиническая эффективность АСК для вторичной профилактики ишемического инсульта показана около 25 лет назад. Общеизвестна большая вероятность развития повторного ишемического инсульта в ближайшие месяцы и годы после первого цереброваскулярного эпизода [1; 4]. Одной из причин транзиторных ишемических атак может служить рецидивирующая микроэмболия с поверхности атеросклеротических бляшек, полостей сердца, в том числе тромбоцитарными агрегатами. АСК в дозе до 100 мг в сутки тормозит эти процессы, значительно снижая реактивность тромбоцитов, уровень тромбоксана А<sub>2</sub> и количество тромбоцитарных агрегантов. Согласно последнему заключению экспертов по результатам метаанализа 287 исследований, показан протективный эффект длительного применения аспирина с суммарной редукцией сосудистых эпизодов на  $23 \pm 2\%$  ( $p < 0,0001$ ). При этом наиболее оптимальной признается доза 75–100 мг/сут (Antithrombotic Trialists, Collaboration, 2002). Более высокие дозы аспирина способствуют снижению простациклина, синтез которого

и без того нарушается из-за дисфункции эндотелия сосудов. Для устранения побочного действия АСК на пищеварительный тракт предложены лекарственные формы с кишечнорастворимой оболочкой (тромбо-АСС, кардиоаспирин и др.), а также комплексный препарат кардиомагнил. Перспективным представляется применение пленочной формы АСК для аппликации на десну – асколонг (12,5 мг АСК). Преимуществом препарата является поступление лекарственного вещества через слизистую оболочку десны в системное кровообращение, минуя ЖКТ.

Новыми и многообещающими препаратами для вторичной профилактики ишемического инсульта, с позиций доказательной медицины, являются антагонисты аденозиновых рецепторов – клопидогрель (плавикс) и тиклопидин (тиклид). Применение последнего значительно ограничивается из-за таких побочных эффектов, как эрозия кожи, аллергические реакции, боль в эпигастральной области, диарея, агранулоцитоз, тромбоцитопеническая пурпура. При хорошей переносимости ежедневный прием тиклопидина в дозе 500 мг в сутки на 30 % снижает вероятность повторения инсульта.

Клопидогрель является ацетилированным производным тиклопидина, в 6 раз превосходит антиагрегантное действие последнего. У тиклопидина и клопидогреля различны активные метаболиты, в связи с чем клопидогрель не вызывает нежелательных побочных эффектов. Заслуживающим особого внимания является свойство клопидогреля влиять на показатели липидного профиля. Данные о большей эффективности этого препарата по сравнению с аспирином у больных с гиперхолестеринемией были приведены в результатах, последовавшего за исследованием CAPRIE анализом данных [3]. В НИИ неврологии РАМН доказано достоверное снижение уровня триглицеридов и положительная тенденция в изменении других параметров исходно нарушенной липидограммы у больных с ишемическими сосудистыми заболеваниями мозга [3; 5]. Таким образом, сравнительный анализ эффективности тианопиридинов и АСК (по результатам исследований CAPRIE и TASS) у пациентов с высоким риском раз-

вития сосудистых заболеваний выявил статистически значимое преимущество тианопиридинов, причем клопидогреля больше, чем тиклопидина [3].

Достаточно широко в неврологической практике продолжает использоваться дипиридамола (курантил), который относится к группе препаратов, влияющих на уровень циклических нуклеотидов. В настоящее время установлено двоякое действие дипиридамола на атеротромботические процессы – как посредством влияния на тромбоциты, так и на сосудистую стенку [3; 4]. При использовании относительно низких доз дипиридамола (50–75 мг/сут) следует ожидать модулирующего влияния препарата на агрегацию тромбоцитов. Дипиридамола обладает вазодилатирующими свойствами, что и является основной причиной такого побочного его действия, как головная боль. Кроме того, возможное негативное влияние на коронарный кровоток является относительным противопоказанием назначения этого препарата лицам с нестабильной стенокардией и недавно перенесенным инфарктом миокарда [3].

К началу XXI в. только для четырех препаратов доказана обоснованность профилактического применения с целью профилактики инсульта: тиклопидин, клопидогрель, аспирин и дипиридамола.

Применяя антиагрегантную терапию, следует помнить, что назначать ее следует максимально рано и проводить длительно в первую очередь всем лицам из группы риска сосудистых заболеваний, к которым должны быть отнесены пациенты с цереброваскулярной патологией, ИБС, поражением периферических сосудов конечностей и фибрилляцией предсердий (особенно при неэффективности антикоагулянтов). Антиагреганты можно назначать в остром периоде ишемического инсульта. Оптимизация данного вида терапии должна предполагать возможность определения индивидуальной чувствительности тромбоцитов конкретного пациента к назначенному препарату (*in vitro*).

Для повышения эффективности антиагрегантной терапии рекомендуется назначение комплексного лечения препаратами с различными механизмами действия. Наиболее рекомендуемые на сегодняшний день

сочетания: аспирин 50 мг + клопидогрель 75 мг один раз в сутки, а также аспирин 50 мг + дипиридамол 400 мг в два приема.

### Список литературы

1. Виленский Б. С. и др. Профилактика и лечение осложнений инсульта / Б. С. Виленский, Е. А. Широков, Т. А. Бондарева // Клиническая медицина. 2001. № 9. С. 12–15.

2. Скоромец А. А. и др. Доинсультная терапия больных с факторами риска / А. А. Скоромец, А. П. Скоромец, Е. Р. Баранцевич // Рус. мед. журн. 2003. Т. 11, № 9. С. 86–89.

3. Суслина З. А., Танашиян М. М. Антитромботическая терапия в ангионеврологии. М., 2004.

4. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. М., 2001.

5. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Патопфизиология. СПб., 2001. Т. 2: Основы патохимии.

6. Кобалова Ж. Д., Моисеев В. С. Прогресс во вторичной профилактике инсуль-

тов // Клиническая фармакология и терапия. 2001. Т. 10, № 4. С. 39–42.

7. Bhatt D. L., Topol E. J. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy // Nature Reviews. 2003. Vol. 2, № 1. P. 15–28.

8. The safety and efficacy of abciximab in acute ischemic stroke / H. P. Adams, J. Bogousslavsky, R. Cook et al. // Ann. Neurol. 2002. Vol. 56, № 2. P. 52–64.

9. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U. S. Preventive Services Task Force / M. Hayden, M. Pignone, C. Phillips et al. // Ann. Intern. Med. 2002. Vol. 136, № 3. P. 161–172.

10. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomized trials / P. S. Sarruganathan, P. Ghahramani, P. R. Jackson et al. // Heart. 2001. Vol. 85. P. 265–371.

Материал поступил в редколлегию 30.10.2007