

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

Мусина Н.П., Драпкина О.М.*, Ивашкин В.Т.

Клиника пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Резюме

Одна из важных ролей в патогенезе инсульта отводится кардиоэмболии, встречающейся чаще при фибрилляции предсердий. Проводя профилактику инсульта, следует учитывать все факторы риска. В данной статье освещен вклад фибрилляции предсердий в риск возникновения инсульта, а также представлены данные относительного влияния различных классов препаратов на риск развития повторного инсульта по результатам проведенного исследования. Медикаментозная терапия больных, перенесших ишемический инсульт, должна быть направлена на снижение АД до целевых цифр (менее 130 и 80 мм рт.ст.) с использованием препаратов, в наибольшей мере снижающих риск повторного инсульта: блокаторов кальциевых каналов, диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Применение антикоагулянтов (Варфарин®, Никомед, Норвегия) у лиц с фибрилляцией предсердий должно осуществляться под контролем уровня МНО в пределах 2,0 – 3,0.

Ключевые слова: ишемический инсульт, фибрилляция предсердий, медикаментозная терапия, эффективность применяемых препаратов.

Инсульт — одна из наиболее актуальных проблем современной медицины. Ежегодно в мире переносят инсульт более 20 млн. человек, а в России — более 450 тыс. Около 17% инсультов являются повторными [1].

В последние годы на страницах европейских и отечественных медицинских изданий, с трибун конгрессов проблема инсульта обсуждается достаточно широко. В России созданы национальная ассоциация по борьбе с инсультом (НАБИ), Институт инсульта. Разработка эффективной системы предупреждения ОНМК возможна только при условии развития междисциплинарных направлений научных исследований. Современные диагностические технологии существенно расширили представления о тесной взаимосвязи кардиальной и церебральной патологий. Выделяется даже отдельная дисциплина — кардионеврология. В ее задачи входит исследование сердца при различных формах сосудистой патологии головного мозга (ГМ), исследование мозга при ряде заболеваний сердца и нарушениях центральной гемодинамики. В настоящее время многие аспекты кардиологии и неврологии в значительной мере сблизились. Это касается общности вопросов патогенеза, клиники, лечения и профилактики. В этом плане инсульт может рассматриваться как своеобразный аналог ИМ, а транзиторные ишемические атаки (ТИА) напоминают нестабильную стенокардию. Общность этиологии и патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) привела к формированию современных представлений об «ишемической болезни сердца и мозга» [5].

Один из основных принципов современной медицины — профилактика тех или иных заболеваний. Медицинская профилактика предусматривает раннее выявление больных из групп высокого риска с последующим

проведением превентивного медикаментозного и, при необходимости, хирургического лечения. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежит артериальная гипертензия, атеросклероз, нередко — сахарный диабет, неблагоприятный фон в виде неправильного образа жизни и питания, является острой, сложно решаемой медицинской, социальной и государственной проблемой.

Первичная профилактика преимущественно строится на изменении образа жизни и устранении факторов риска (ФР), вторичная профилактика осуществляется, в основном, за счет комплексного, пожизненного лечения; она также снижает смертность, но в меньшей степени, чем первичная, и, что немаловажно, обходится существенно дороже [6]. Рекомендации по лекарственной терапии основаны на анализе имеющихся доказательств в отношении выгоды назначения антигипертензивной терапии и сравнительной эффективности различных классов препаратов, полученных в ходе больших рандомизированных исследований с жесткими конечными точками (фатальными и нефатальными событиями). Такой подход является наиболее весомым из возможных доказательств [7]. Решение о начале лечения зависит не только от уровня артериального давления (АД), но и от степени суммарного сердечно-сосудистого риска и наличия или отсутствия поражений органов-мишеней [8].

Несомненно важна вторичная профилактика инсультов: при повторных инсультах в 1,5 раза выше смертность; повторные инсульты значительно усугубляют имеющуюся неврологическую симптоматику и значительно уменьшают функциональные возможности больного [1, 9].

Среди инсультов выделяют ишемические (инфаркт мозга), геморрагические, к которым относят кровоизлияние в мозг (внутричерепное или паренхиматозное кровоизлияние) и субарахноидальное (подоболочечное) кровоизлияние, а также неуточненные как кровоизлияние или инфаркт. Соотношение кровоизлияний и ишемических нарушений мозгового кровообращения составляет 1:4-5 [3, 4], достоверных различий в частоте выявления артериальной гипертензии (АГ) при разных типах мозгового инсульта (МИ) не выявлено [2].

Выделяют этиопатогенетические подтипы ишемического инсульта (табл. 1) [10,11]:

Мерцательная аритмия (МА) — один из наиболее значимых ФР развития инсульта — является потенциальным источником эмболии, связанным с камерами сердца, поэтому доминирующий механизм тромбообразования — это стагнация крови в левом предсердии с активацией коагуляционных каскадов, приводящей к образованию красного (фибрин-зависимого, богатого эритроцитами) тромба [12]. Распространенность МА среди населения значительно увеличивается с возрастом, составляя у лиц старше 65 лет 5-6%, и она патогенетически чаще связана с ИБС. У больных с МА риск цереброваскулярных атак в 5-6 раз выше, чем у пациентов с синусовым ритмом, а при МА, связанной с ревматическим поражением МК, — в 18 раз [6]. Риск повторного инсульта составляет 12% [15].

Нами было проведено исследование, целью которого явилась оценка эффективности медикаментозной терапии у больных, перенесших ишемический инсульт.

Материал и методы

В исследование было включено 222 больных с артериальной гипертензией — жителей Москвы и Московской области, которые перенесли один или более эпизодов ОНМК по ишемическому типу в сроки с 1970 по 2008 год.

Тип данной работы можно определить как описание серии случаев — исследование включало описательную статистику группы больных, отобранных по следующим критериям включения:

- Пол: мужчины, женщины;
- Возраст: от 30 до 100 лет;
- АД > 130/85 мм рт.ст. (или указание на лечение ранее диагностированной артериальной гипертензии);
- Ишемический инсульт в анамнезе, подтвержденный неврологическим обследованием, включающим МРТ ГМ.

В исследование не включались пациенты с острым нарушением мозгового кровообращения, пациенты с геморрагическим инсультом, нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда в течение последних 3 месяцев; симптоматическими артериальными гипертензиями, тяжелой сопутствующей патологией (забо-

Таблица 1

Патогенетические подтипы ишемического инсульта

Подтип	Частота в структуре ишемического инсульта, %
Атеротромботический	34
Кардиоэмболический	22
Гемодинамический	15
Лакунарный	22
Инсульт по типу гемореологической микроокклюзии	7

левание печени вирусной, алкогольной этиологии в активной фазе с клиническими проявлениями, почечная недостаточность, онкологические заболевания, диффузные заболевания соединительной ткани, заболевания крови).

Была отмечена значимая зависимость ($p=0,01$) между возрастом пациентов и наличием у них наличия фибрилляции предсердий (рис. 1).

Различия в частоте развития повторного инсульта между группами пациентов с фибрилляцией предсердий и без неё не достигли уровня статистической значимости ($p = 0,1$), при этом было отмечено, что у большинства пациентов (60%), не переносивших повторного инсульта, фибрилляции предсердий не отмечалось. Большинство пациентов (58%), перенесших повторный инсульт, имели фибрилляцию предсердий (табл. 2). Таким образом, при проведении одномерного анализа была замечена тенденция к росту риска повторного инсульта при наличии фибрилляции предсердий, которая не достигла уровня статистической значимости в связи с относительно малым объёмом выборки.

Как видно из гистограммы (рис. 2), среди умерших или перенесших повторный инсульт пациентов значительно преобладали имеющие фибрилляцию предсердий.

Наличие фибрилляций предсердий увеличивает вероятность смерти или повторного инсульта в 2,6 раза (табл. 3).



Рис. 1. Диаграмма размаха для корреляции между возрастом больных и развитием фибрилляции предсердий.

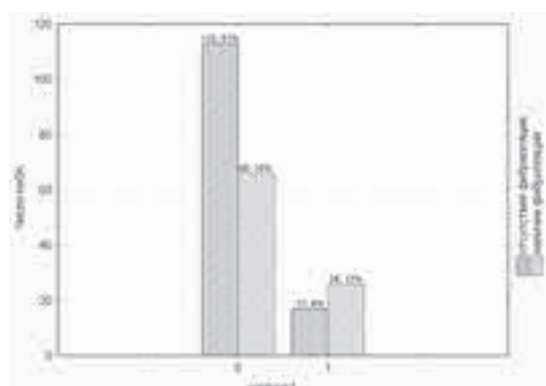


Рис. 2. Риск летального исхода или повторного инсульта в зависимости от наличия фибрилляции предсердий.

Антитромботическая терапия. Для больных с мерцательной аритмией предложены несколько алгоритмов стратификации риска ишемического инсульта на основании результатов проспективных контролируемых исследований, в которых изучалась эффективность антитромботической терапии. Выделены критерии (инсульт, возраст, СД, АГ, ХСН), позволяющие разделить пациентов на группы низкого, среднего и высокого риска. Алгоритм CHADS2 предлагает использование балльной системы [13,14] (табл. 4)

Американской коллегией кардиологов, Американской кардиологической ассоциацией и Европейским обществом кардиологов разработаны рекомендации по антикоагулянтной терапии у больных с ФП (2006) (табл. 5)

Пациенты, включенные в наше исследование, принимали лекарственные препараты в самых разнообразных сочетаниях. Ввиду относительно малого количества пациентов и большого различия схем терапии, анализ сравнительной эффективности был сильно затруднен. Особенно это касалось “вычленения” действия комбинации двух или трех препаратов из схемы терапии, включающей заметно большее число лекарственных препаратов. Кроме того, наиболее тяжелые пациенты, изначально

Таблица 2

Влияние фибрилляции предсердий на риск развития инсульта

Характеристика больных	ФП, n (%)	ФП не диагностирована, n (%)
Без повторного инсульта	122 (60,1)	81 (39,9)
С повторным инсультом	8 (42,1)	11 (57,9)

Таблица 3

Влияние фибрилляции предсердий на риск достижения комбинированной конечной точки, включающей повторный инсульт или смерть

Характеристика больных	Без фибрилляции предсердий	С фибрилляцией предсердий
Выжившие, без повторного инсульта, n (%)	113 (86,9)	66 (71,7)
Повторный инсульт и/или летальный исход, n (%)	17 (13,1)	26 (28,3)

Таблица 4

Риск инсульта у больных с ФП, не получающих лечение антикоагулянтами (индекс CHADS2)

Критерии	Индекс
Инсульт или ТИА в анамнезе	2
Возраст старше 75 лет	1
АГ	1
СД	1
ХСН	1

Примечание: 0 баллов – медикаментозная профилактика не обязательна

Количество баллов определяет тактику в назначении антиагрегантов и антикоагулянтов:

> 1 балла – или аспирин 300 мг/сут, или пероральные антикоагулянты (если не противопоказаны) с поддержанием МНО 2,0-3,0

> 3 баллов – пероральные антикоагулянты (если не противопоказаны) с поддержанием МНО 2,0-3,0.

Таблица 5

Антитромботическая терапия у больных с фибрилляцией предсердий

Категория риска	Рекомендуемая терапия
Нет ФР	Аспирин 81-325 мг/сут
Один ФР среднего риска	Аспирин 81-325 мг/сут или Варфарин (МНО 2,0-3,0, целевое 2,5)
Любой ФР высокого риска или более 1 фактора среднего риска	Варфарин (МНО 2,0-3,0, целевое 2,5)

Менее изученные или менее значимые ФР	Факторы среднего риска	Факторы высокого риска
Женский пол Возраст 65-74 года ИБС Тиреотоксикоз	Возраст ≥ 75 лет АГ ХСН Фракция выброса ЛЖ < 35% СД	Инсульт, ТИА или эмболии в анамнезе Митральный стеноз Протезированный клапан сердца*

Примечание: * при наличии искусственного клапана сердца целевой уровень МНО превышает 2,5.

Таблица 6
Относительное влияние различных классов препаратов на риск развития повторного инсульта

Группа препаратов	Ранг влияния на риск повторного инсульта
Антикоагулянты (арфарин)	100
Блокаторы кальциевых каналов	98
Мочегонные	87
Бета-блокаторы	83
Нитраты	41
Ингибиторы АПФ	29
Антиагреганты	28
Статины	22
Антагонисты ангиотензиновых рецепторов	18
Дигоксин	11

но имевшие очень высокий риск повторного инсульта и смерти, получали больше разнообразных лекарственных препаратов, что также отражалось на результатах (пациенты, получавшие большее количество лекарств, имели больший риск смерти). В этой связи мы акцентировали внимание на определении наиболее и наименее эффективных в отношении профилактики повторного инсульта лекарственных препаратов.

В ходе многомерного анализа (основанного на дискриминантном анализе) групп получаемых препаратов было выявлено, какие из них оказывают наибольшее, а какие наименьшее влияние на риск возникновения повторного инсульта.

Литература

1. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидизации от инсультов в Российской Федерации/ Под ред. В.И. Скворцовой — М.: Леттерра, 2008. — 192 с.
2. Скворцова В.И. Артериальная гипертония и цереброваскулярные нарушения. Руководство по артериальной гипертонии/ Под редакцией Чазова Е.И., Чазовой И.Е. Москва. — Изд-во Меди Медика. 2005. — 784 с.
3. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Основы профилактики. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 256 с.
4. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фоякин А.В. Особенности антигипертензивной терапии при цереброваскулярных заболеваниях // Клиническая фармакология и терапия. — 2002. — № 5. — с. 83-87.
5. Липовецкий Б.М. Атеросклероз и его осложнения со стороны сердца, мозга и аорты. (Диагностика, течение, профилактика): руководство для врачей. — СПб.: СпецЛит, 2008. — 143 с..
6. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Вторичная профилактика хронической ишемической болезни сердца // Лечащий врач. — 2004. — №7. — 666-70.
7. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии // Артериальная гипертония. — 2004. — №2 том 10. — с.65-97.
8. Шальнова С.А., Деев А.Д., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония и оценка суммарного сердечно-сосудистого риска: результаты эпидемиологического мониторинга гипертонии // Consilium Medicum 2007 № 11 том 9. — с. 31-34.
9. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Вторичная профилактика инсультов // Consilium Medicum 2007. — №11 том 9. — с. 58-62.
10. Очерки ангионеврологии / Под ред. Суслиной З.А. — Изд-во "Атмосфера", 2005. — 359 с.
11. Grau A.J., Weimar C., Buggie F. Risk factors, outcome, and treatment in subtype of ischemic stroke: The German Data Bank // Stroke. — 2001. — Vol. 32. — P. 2559-2566.
12. Шевченко Ю.Л., Одинак М.М., Кузнецов А.Н. и др. Кардиогенный и ангиогенный церебральный эмболический инсульт (физиологические механизмы и клиническое проявление). — М. Изд-во ГОЭТАР-Медиа, 2006. — 272 с.
13. Gage B.F., Waterman A.D., Shnnon W. et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation// JAMA 2001; 285: 2864-70.
14. Walraven W.C., Hart R.G., Well G.A. et al. A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin// Arch intern Med 2003; 163: 936-43.
15. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Пряникова Н.А., Мешкова К.С. Вторичная профилактика инсульта: взгляд невролога // Болезни сердца и сосудов. — 2006. — № 3. — с. 17-20.
16. Панченко Е.П. Антикоагулянтная терапия в кардиологии: проблемы и сложные ситуации // Consilium medicum. — 2008. — № 5, том 10. — с.128-133.

Результаты анализа приведены в табл. 6. Каждой группе препаратов был присвоен свой ранг, принимающий значения от 0 до 100. Ранг 100 соответствует фактору, оказывающему наиболее сильное влияние, ранг 0 — не оказывающему никакого влияния.

Таким образом, наиболее эффективными, с точки зрения снижения риска повторного инсульта, препаратами представляются: антикоагулянты (Варфарин — у пациентов с ФП), блокаторы кальциевых каналов, мочегонные и бета-блокаторы. Следует отметить, что важно не только назначить Варфарин, но и добиться целевого уровня МНО 2-3. Субтерапевтические значения МНО являются предикторами тяжести и летального исхода при возникновении инсульта у больных с ФП [16].

Учитывая тот факт, что в нашей работе при оценке относительного влияния различных классов препаратов на риск развития повторного инсульта лидирующую позицию заняли антикоагулянты, прослеживается тенденция к заниженной роли фибрилляции предсердий в генезе инсульта. Это проявляется тем, что современные шкалы позволяют прогнозировать риск развития ССЗ вообще, но не позволяют с высокой вероятностью выявлять подгруппу больных, у которых разовьется именно МИ. Таким образом, перед кардиологами и неврологами открывается простор для совместной деятельности по разработке конкретизированной шкалы для оценки риска развития инсульта с использованием специфических факторов риска.

Abstract

Cardiac embolism, often associated with atrial fibrillation, plays an important role in stroke pathogenesis. Stroke prevention requires targeting all risk factors. The paper is focused on the role of atrial fibrillation in stroke development, as well as on the relative importance of various medication groups in secondary stroke prevention (the original study data). The pharmaceutical treatment of patients with ischemic stroke should be targeted at blood pressure reduction to the target levels (<130 and 80 mm Hg), with the medications decreasing the risk of secondary stroke most effectively (calcium antagonists, diuretics, ACE inhibitors). Anticoagulant (warfarin) therapy in patients with atrial fibrillation should be controlled by the international normalised ratio (target levels 2,0-3,0).

Key words: Ischemic stroke, atrial fibrillation, pharmaceutical treatment, medication effectiveness.

Поступила 29/07 – 2009

© Коллектив авторов, 2009

E-mail: drapkina@yandex.ru

[Мусина Н.П. – аспирант клиники, Драпкина О.М. (*контактное лицо) – профессор, зав. кардиологическим отделением, Ивашкин В.Т. – профессор, директор клиники].