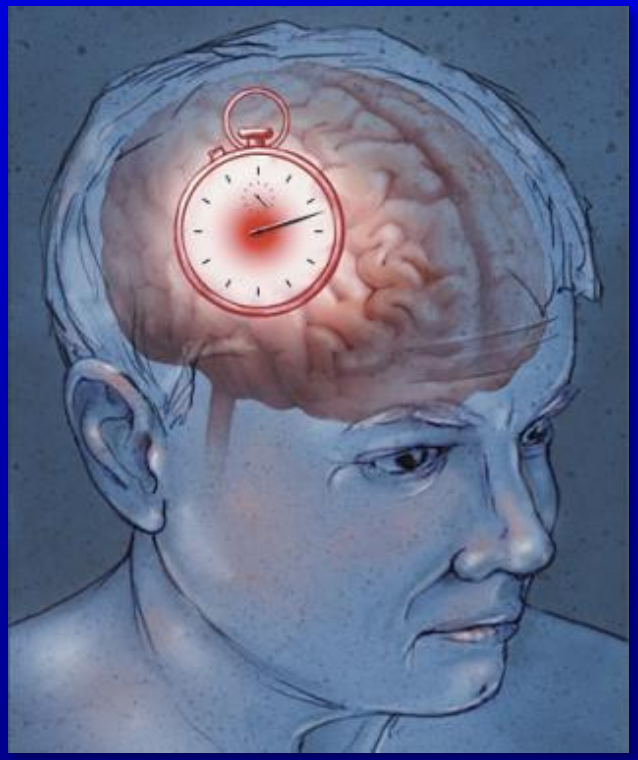
Первичная и вторичная профилактика инсульта с позиций доказательной медицины

Проблема инсульта в Европе

- Вторая причина смерти: 10,9%, около 200 000 смертей в год

Виды инсультов



- Ишемический инсульт (или инфаркт мозга)
- Внутримозговое кровоизлияние
- Субарахноидальное кровоизлияние

Соотношение ишемического и геморрагического инсультов 4:1—5:1

Инсульт – актуальная проблема

- является наиболее частой причиной инвалидности – 76%, деменции и эпилепсии
- у пациентов, перенесших инсульт высока вероятность повторного инсульта (5-14% в год)

Немодифицируемые факторы риска

- Возраст > 45 лет
- Мужской пол
- Низкая масса тела при рождении < 2,5 кг

Модифицируемые Ф.Р.

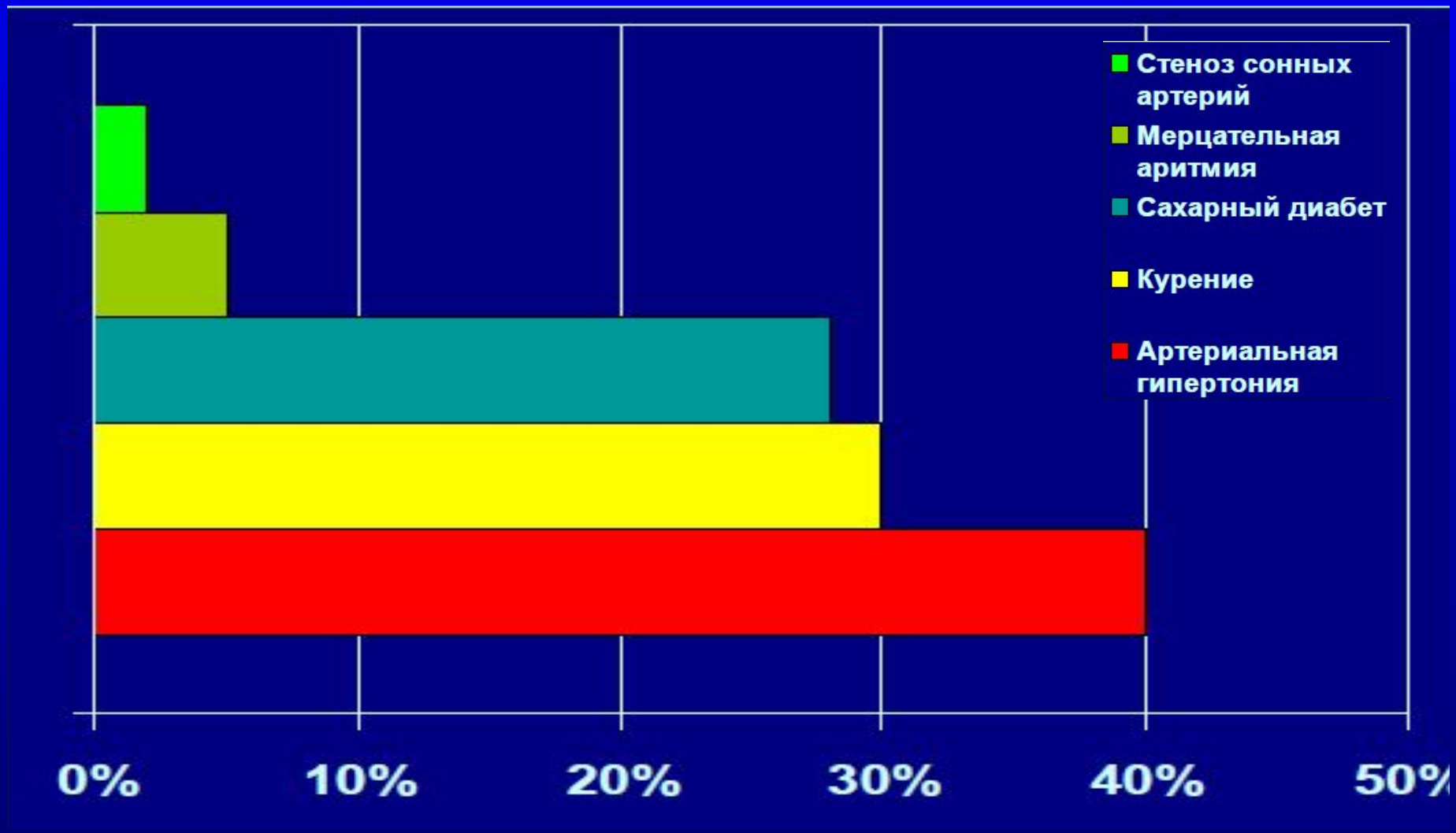
- АГ
- Курение
- Сахарный диабет
- Дислипидемия
- Фибрилляция предсердий
- Бессимптомный стеноз сонной артерии
- Оральные контрациптивы
- Диета и питание
- Недостаточная физическая активность
- Ожирение

Потенциально модифицируемые Ф.Р.

- Мигрень
- Метаболический синдром
- Алкоголь, наркотики
- Апноэ во время сна
- Повышенная свертываемость крови
- Воспаление и инфекции

- Повышенный уровень липопротеина (а)
- Гипергомоцистеинемия

Вклад различных факторов риска в развитие инсульта



Asplung, 1999

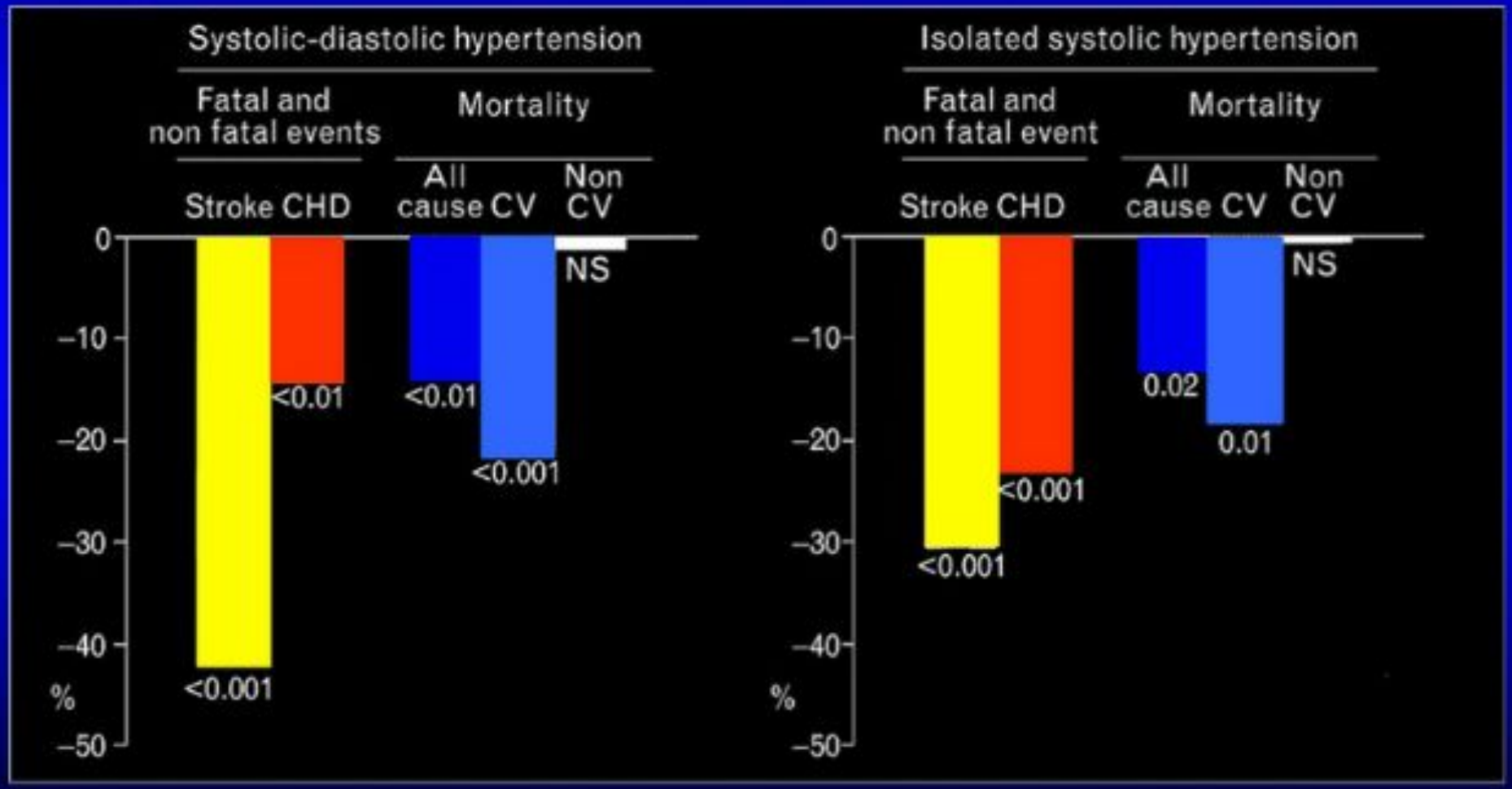
С.Ю. Марцевич

Повышение АД увеличивает риск инсульта

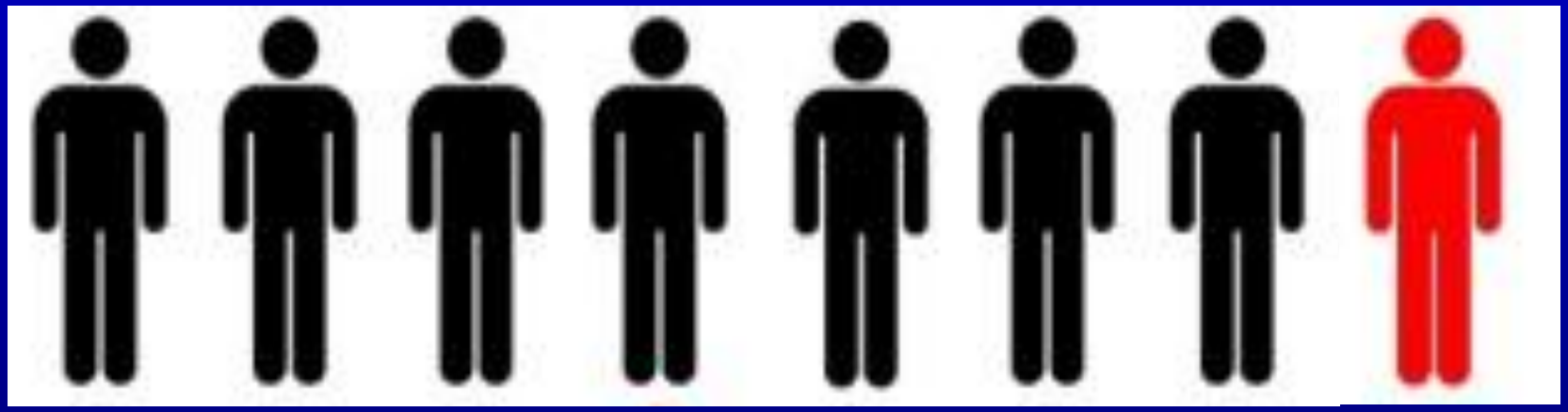
MacMahon et al., Hypertens, Res 1994a;17

С.Ю. Марцевич

Event reduction in patients on active antihypertensive treatment versus placebo or no treatment

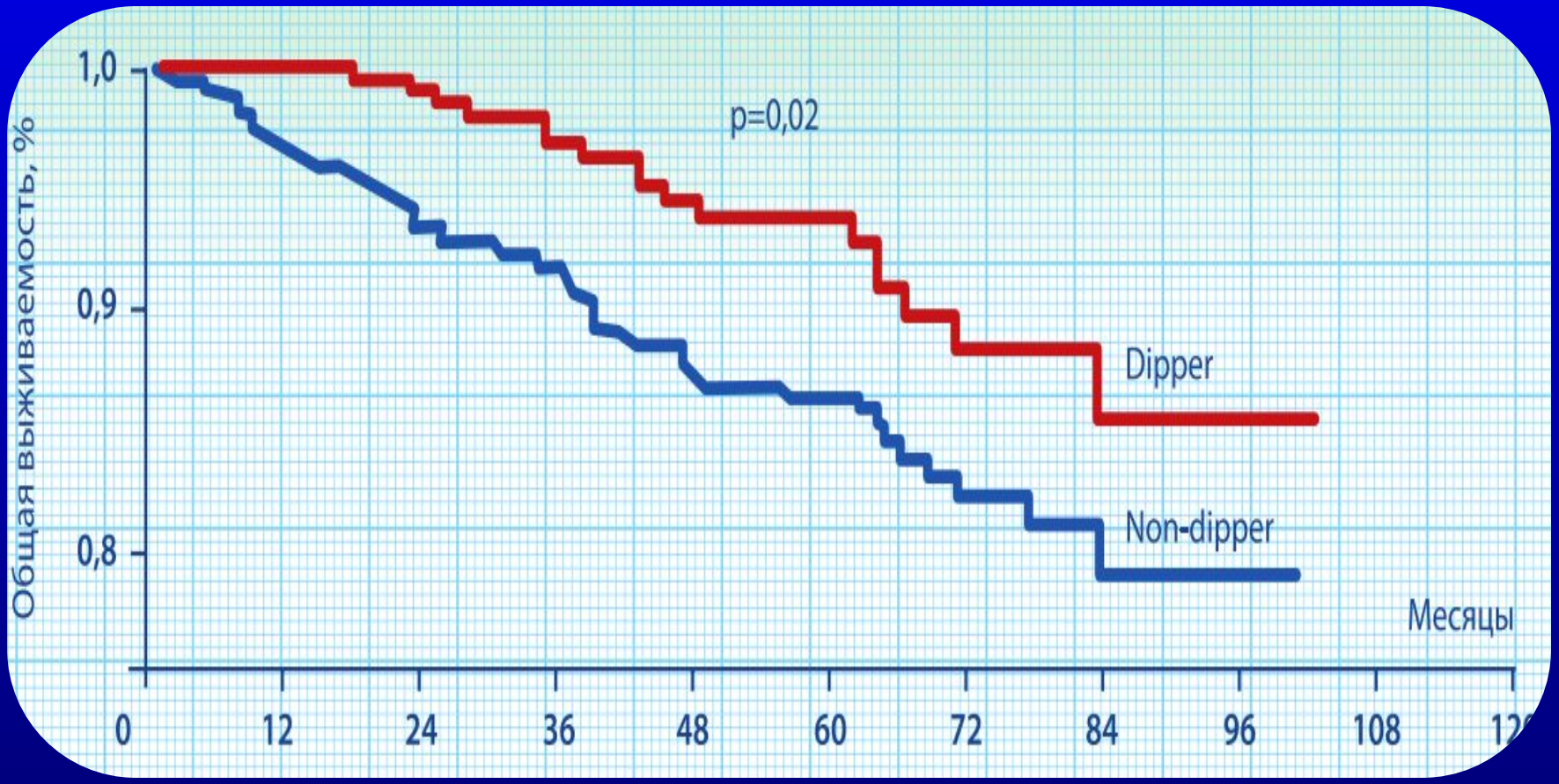


Каждый **8** инсульт ассоциируется с повышением **утреннего давления**



Peixoto. WhiteKidney Int

У больных non-dipper риск сердечно-сосудистых событий больше в 2 раза vs dipper



Muxfeldt E.S., et al; 2009

Stroke frequency in dipper and non-dipper patients (follow up of 123 consecutive patients)

CVD	N	%
Dippers ↘	3/102	3.9
non-dippers ↗	5/21	23.8

O'Brien, Lancet 1998

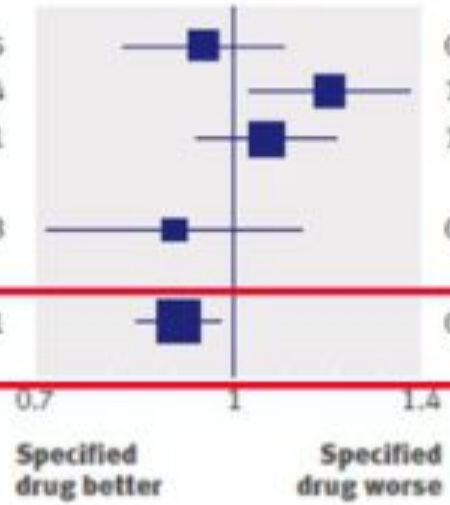
Препараты, рекомендованные ESC/ESH для терапии АГ

- Бета-блокаторы
- Диуретики
- Ингибиторы АПФ
- АРА-II (сартаны)
- Антагонисты кальция

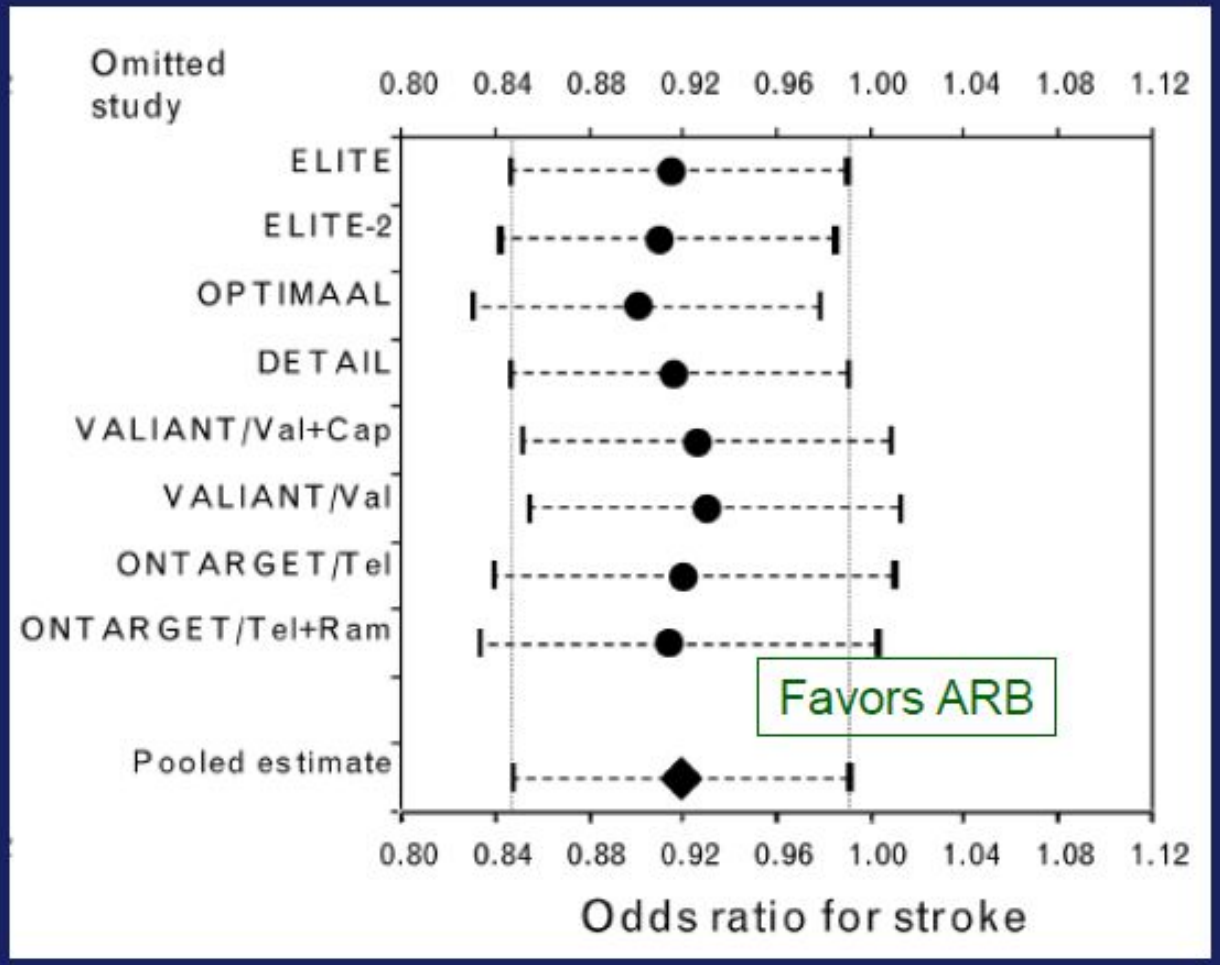
Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies

M R Law et al BMJ 2009

	Blood pressure difference (mm Hg)		Strokes			
	Systolic	Diastolic	No of trials	No of events	Relative risk (95% CI)	Relative risk (95% CI)
Thiazides *v* any other	-1.4	0.2	15	2255		0.94 (0.82 to 1.09)
β blockers *v* any other	1.4	0.6	13	2004		1.18 (1.03 to 1.36)
Angiotensin converting enzyme inhibitors *v* any other	0.9	0.4	17	2951		1.06 (0.94 to 1.20)
Angiotensin receptor blockers *v* any other	-0.4	0.1	7	1643		0.90 (0.71 to 1.13)
Calcium channel blockers *v* any other	-0.4	-0.9	25	4981		0.91 (0.84 to 0.98)



Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis



J Hypertens 2008;26:1282–1289

Основные результаты исследования

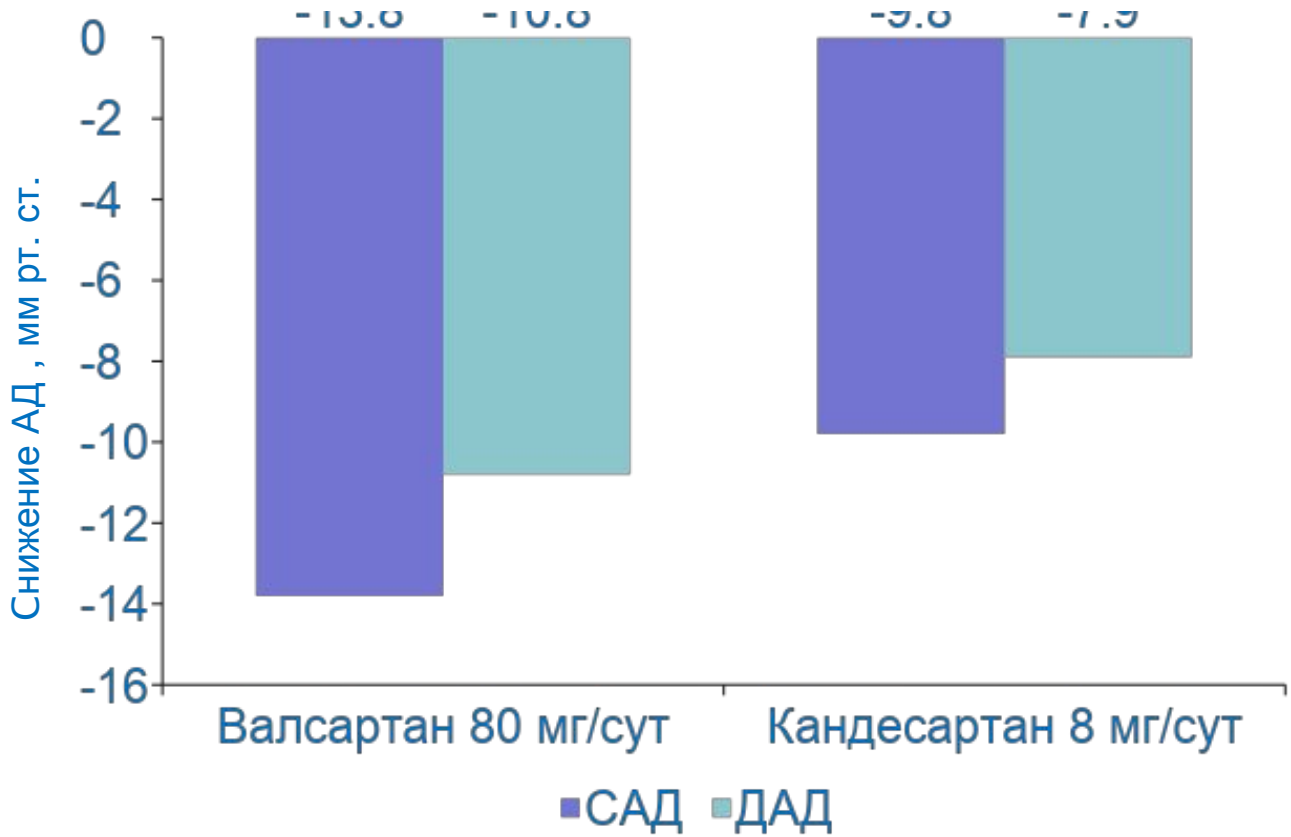
- Исследование JIKEI HEART показало, что применение Валсартана по сравнению с обычной терапией приводит к достоверному снижению риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (первичная конечная точка) на 39%

- У пациентов, принимавших Валсартан, в сравнении с обычным лечением, отмечено достоверное уменьшение риска следующих индивидуальных компонентов первичной конечной точки:
  - 40% снижение риска первичного или повторного инсульта
  - 65% снижение риска госпитализации по причине стенокардии
  - 47% снижение риска госпитализации по причине СН
  - 81% снижение риска расслаивающей аневризмы аорты

Сравнение антигипертензивного действия сартанов

R.M. Nixon et al. Int J Clin Pract 2009; 63 (5): 766–775.

Сравнение антигипертензивного действия сартанов



R.M. Nixon et al. Int J Clin Pract 2009; 63 (5): 766–775.

Нортиван®

Торговое наименование: Нортиван®

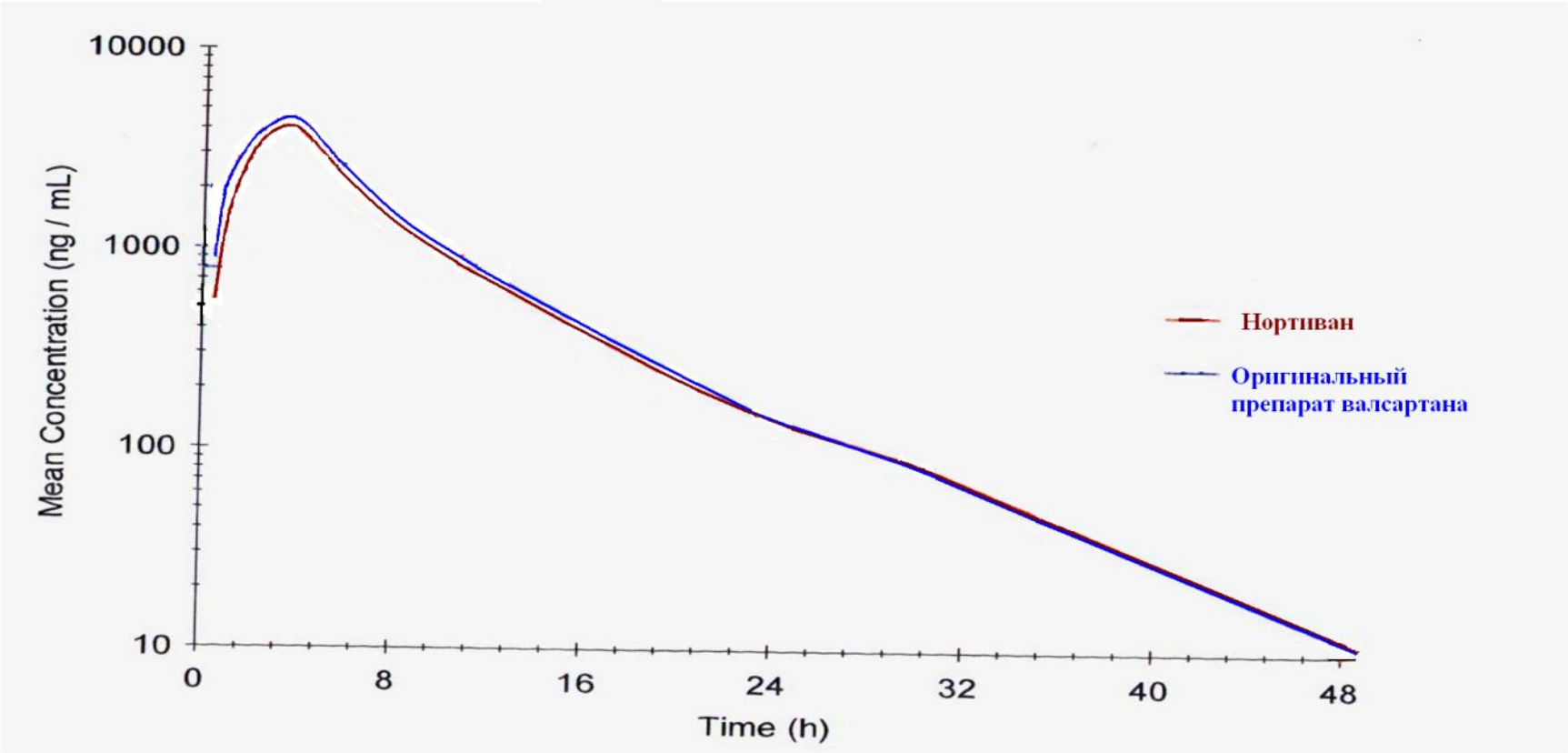
МНН: Валсартан

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой с риской

Состав и форма выпуска:

- Валсартан 40 мг N 30
- Валсартан 80 мг N 30
- Валсартан 160 мг N 30

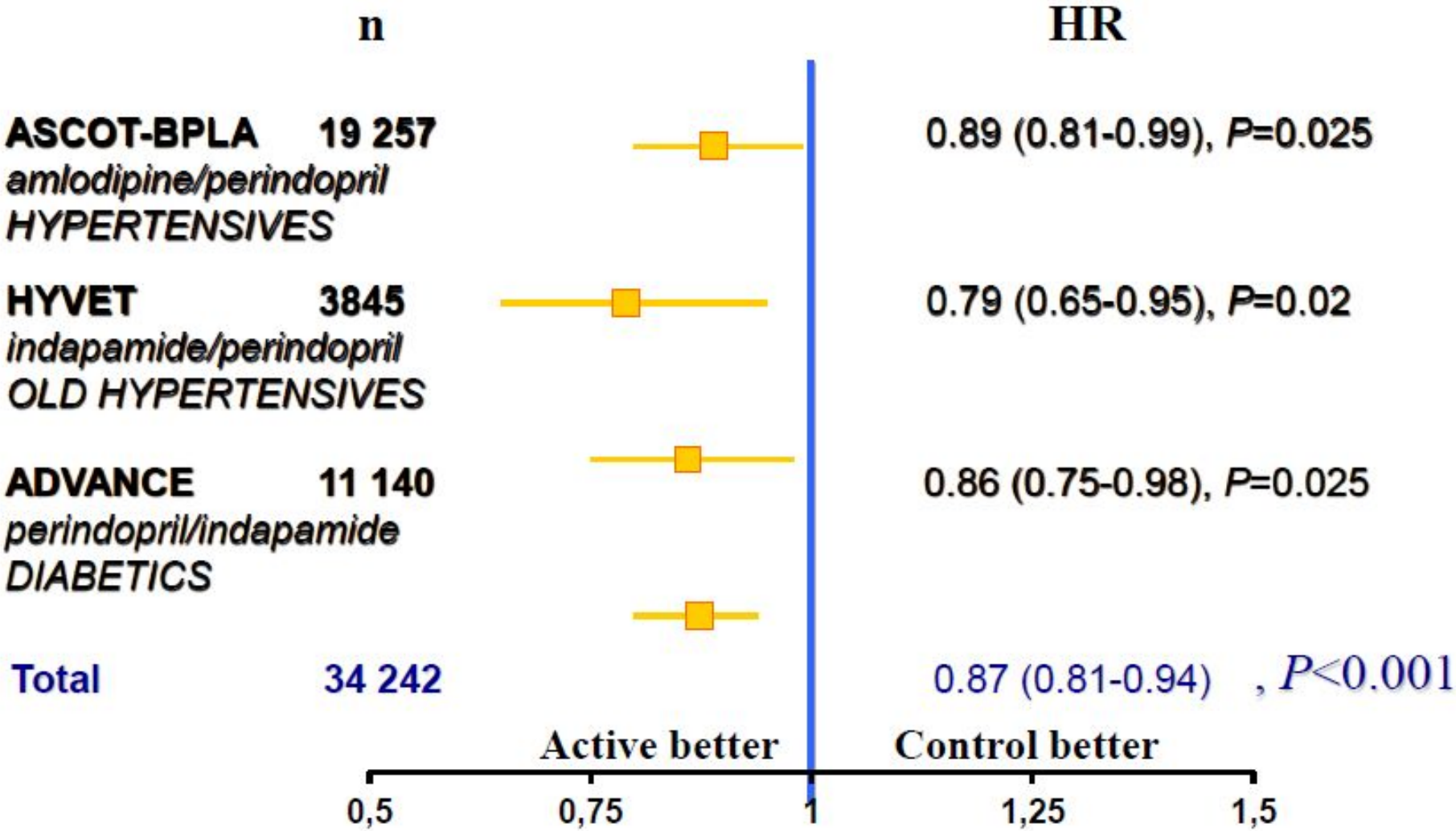
Биоэквивалентность препарата Нортиван® оригинальному валсартану

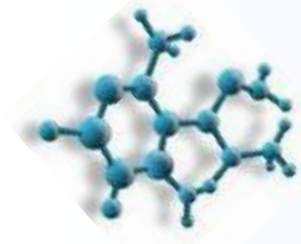


Лизиноприл – самый назначаемый иАПФ

IMS, `000 SU

All-cause mortality reduction in trials with Perindopril (n=34 282 patients)





Диротон®: уникальные особенности

- Единственный ИАПФ 3-го поколения – максимальная эффективность и безопасность
- Активное лекарственное средство – высокая эффективность при минимальных дозировках
- Не депонируется в жировой ткани – лечение пациентов с повышенной массой тела
- Не требует метаболизма в печени – препарат выбора при заболеваниях печени, при жировом гепатозе, у пожилых пациентов

ДИРОТОН®
лизиноприл

Гедеон Рихтер
кардиология

Амлодипин – широко изученный антагонист кальция

- Амлодипин снижает смертность и осложнения АГ
- Снижает рис
- Амлодипин ие атеросклеро

ALLHA

Т 31 512 боль

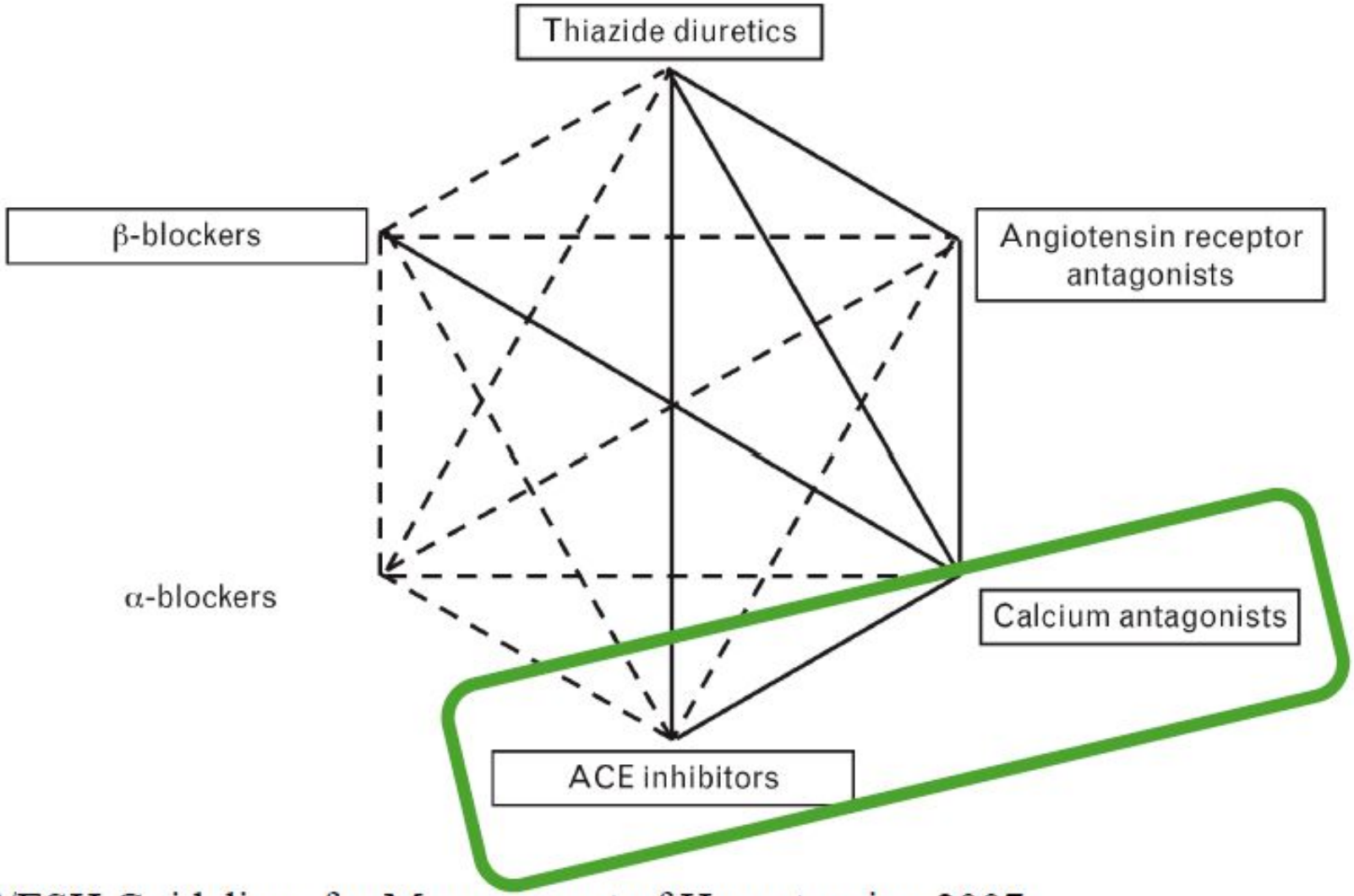
больных АГ

TOMHS

PR

OT/ NORMALISE

ACE-Inhibitors and Calciumantagonists – Combination Therapy of First Choice



ESC/ESH Guidelines for Management of Hypertension 2007

Возможность повышения эффективности гипотензивной терапии

ДИРОТОН

КО-ДИРОТОН

ЭКВАТОР

ß-блокаторы

Блокаторы АТ II рецепторов

ESH/ESC Guidelines 2007/2009

Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации 2010 (РМОАГ и ВНОК)

ДИРОТОН® лизиноприл

Гедеон Рихтер кардиология

ДИРОТОН –

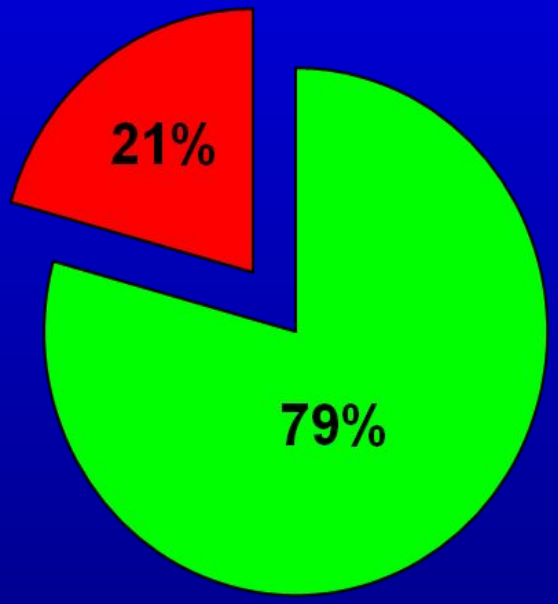
лизиноприл №1 в России

НОРМОДИПИН –

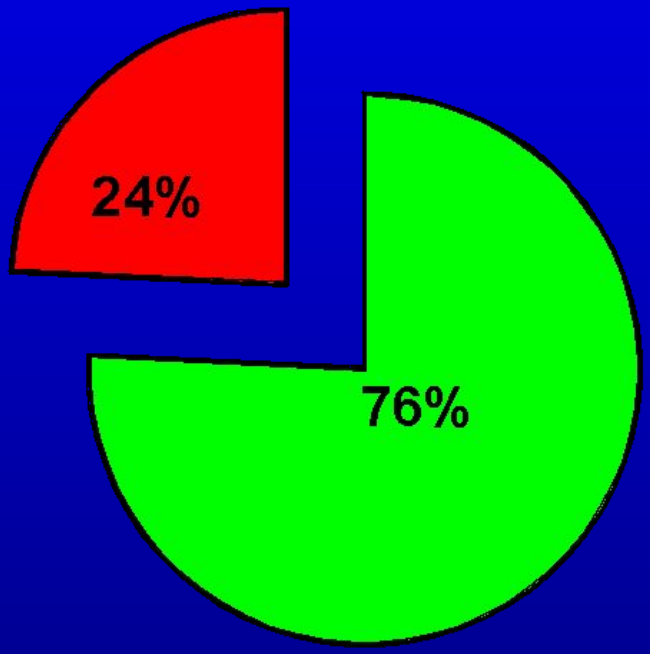
самый назначаемый европейский амлодипин в

Hypertension therapy: AMlodipine and Lisinopril Evaluation Trial

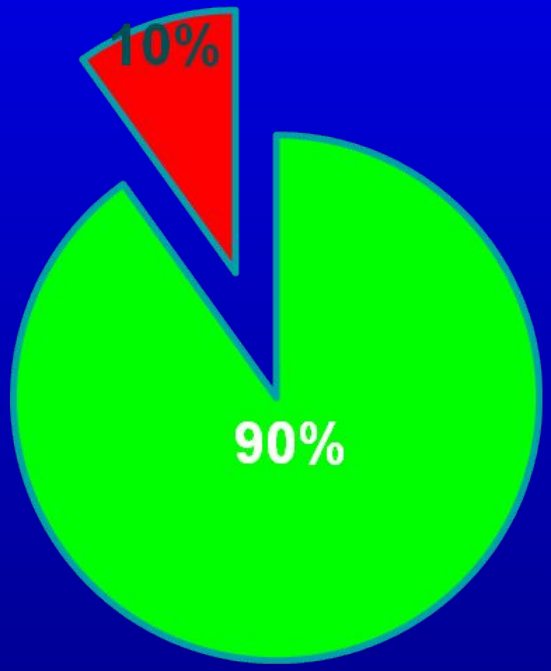
Экватор эффективен у большего числа пациентов



Амлодипин 5 мг



Лизиноприл 10 мг



Амлодипин + лизиноприл

ЭКВАТОР: 2 формы выпуска для индивидуального подбора терапии

Дозировки:

5+10 мг №10 и №30
- низкодозовая комбинация

10+20 мг №30
- полнодозовая комбинация

Первичная профилактика инсульта

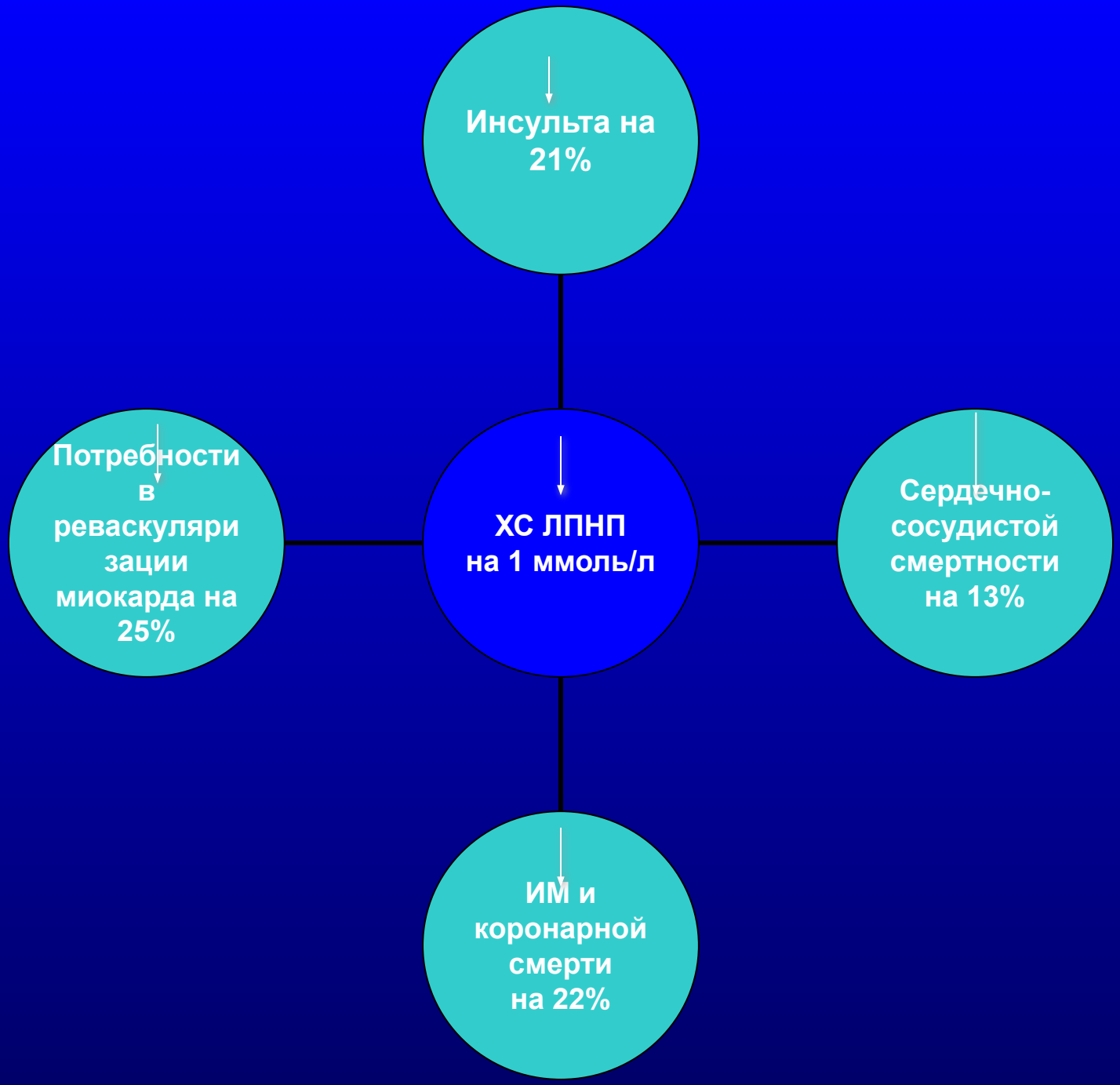
- Прекращение курения – I B

Первичная профилактика инсульта. СД

- Контроль АД < 130/80 мм рт.ст - I A
- иАПФ или АРА для контроля АГ - I A
- Статины снижают риск первого инсульта - I A
- Монотерапия фибратами – IIb, B
- + фибратов к статинам неэффективно – III, B
- Польза аспирина не была убедительно продемонстрирована, однако назначение аспирина целесообразно при высоком риске ССЗ - IIb, B

Статины у больных СД

- Мета-анализ 2008 г. P.M. Kearney
- 14 рандомизированных исследований
- 18 686 б-х СД (1466 – 1 тип, 17 220 – 2 тип)


Инсульта на 21%
Потребности в реваскуляризации миокарда на 25%
ХС ЛПНП на 1 ммоль/л
Сердечно-сосудистой смертности на 13%
ИМ и коронарной смерти на 22%

Первичная профилактика ишемического инсульта. Дислипидемия

- Статины для первичной профилактики ИИ при ИБС или СД – I, A
- Фибраты м.б.назначены при гипертриглицеридемии, НО их эффективность не установлена – IIb, C
- Эффект никотиновой кислоты не доказан - IIb, C
- Эзетимиб м.б. добавлен при недостижении целевого уровня ЛПНП, но эффект не доказан - IIb, C

Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза 1

Если экстраполировать результаты КИ, то оптимальный профилактический эффект дает снижение ЛПНП < 1,8 ммоль/л или по крайней мере на 50%

Эффект статинов на уровень ХС-ЛПНП

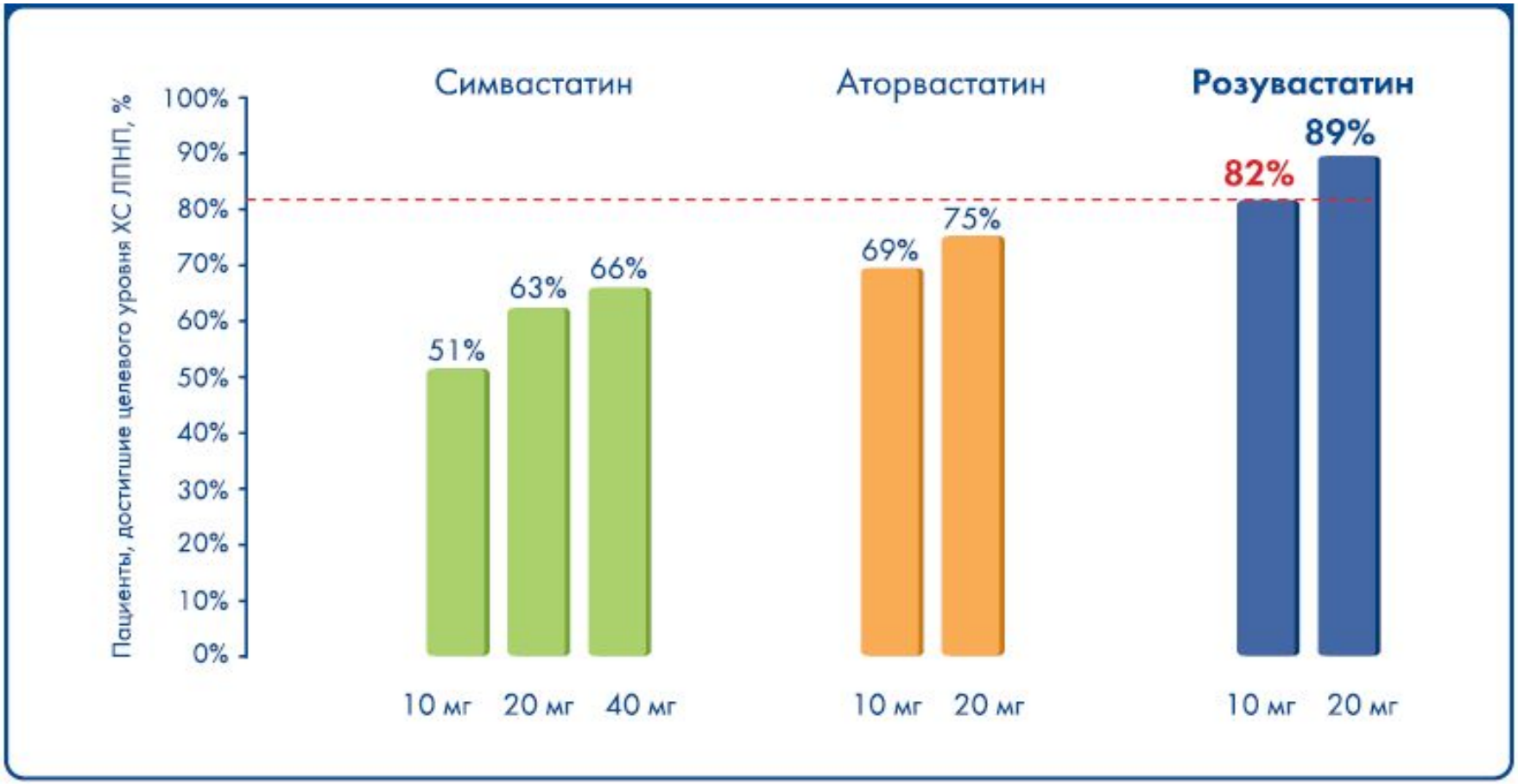
	10 мг	20 мг	40 мг
Правастатин	-20%	-24%	-29%
Симвастатин	-23%	-32%	-37%
Аторвастатин	-31%	- 43%	- 49 %
Розувастатин	- 46 %	- 52 %	-56%

Недостаточно для больных высокого риска

Достаточно

Law, Wald, Rudnika BMJ 2003; 326

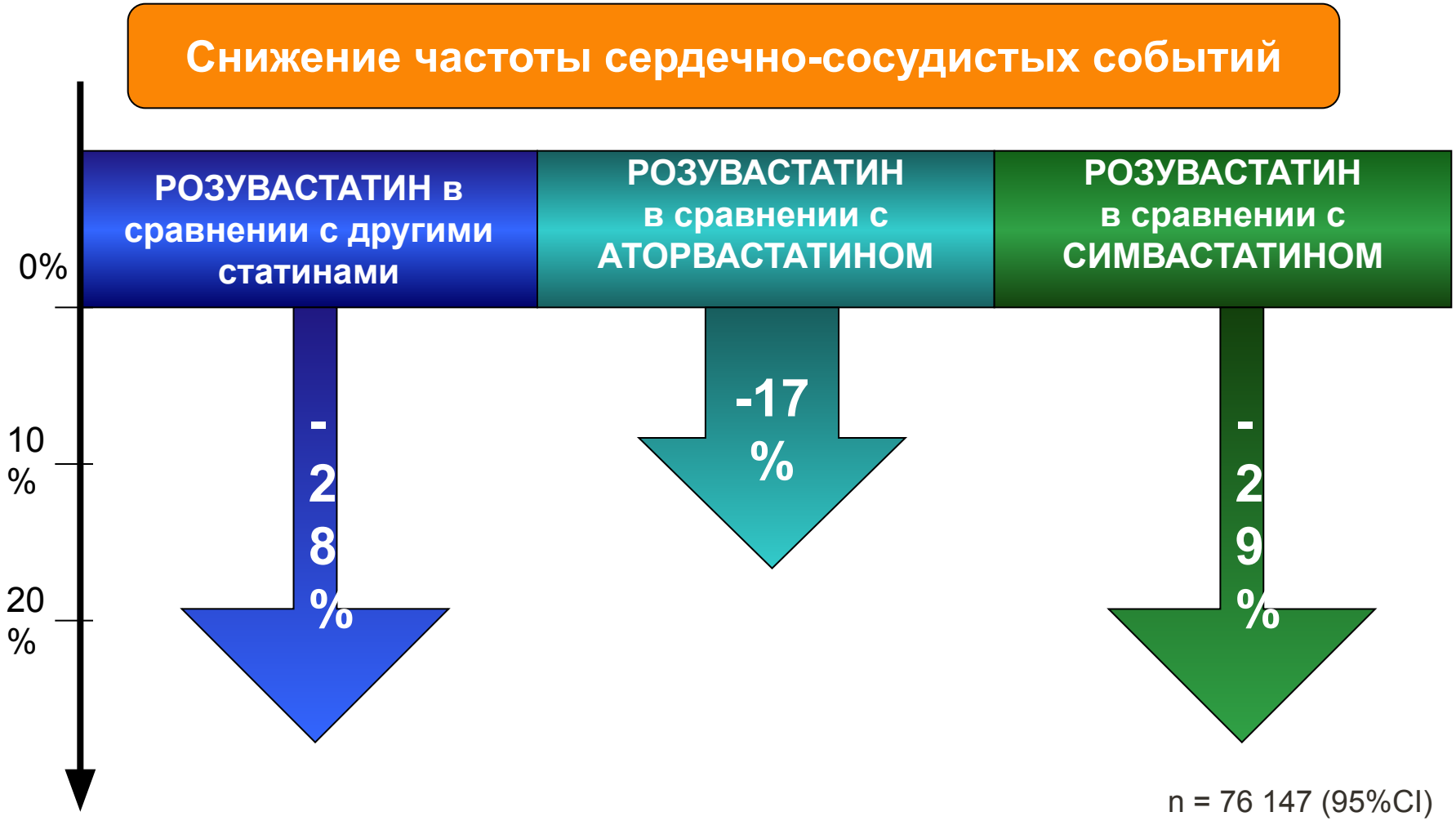
Розувастатин уже в стартовой дозе 10 мг позволяет достичь целевого уровня ХС ЛПНП лечения у большинства пациентов



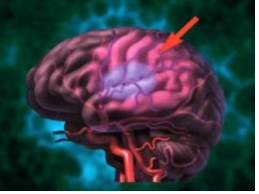
Jones P et al for the STELLAR study group.

Am J Cardiol 2003; 92: 152-160

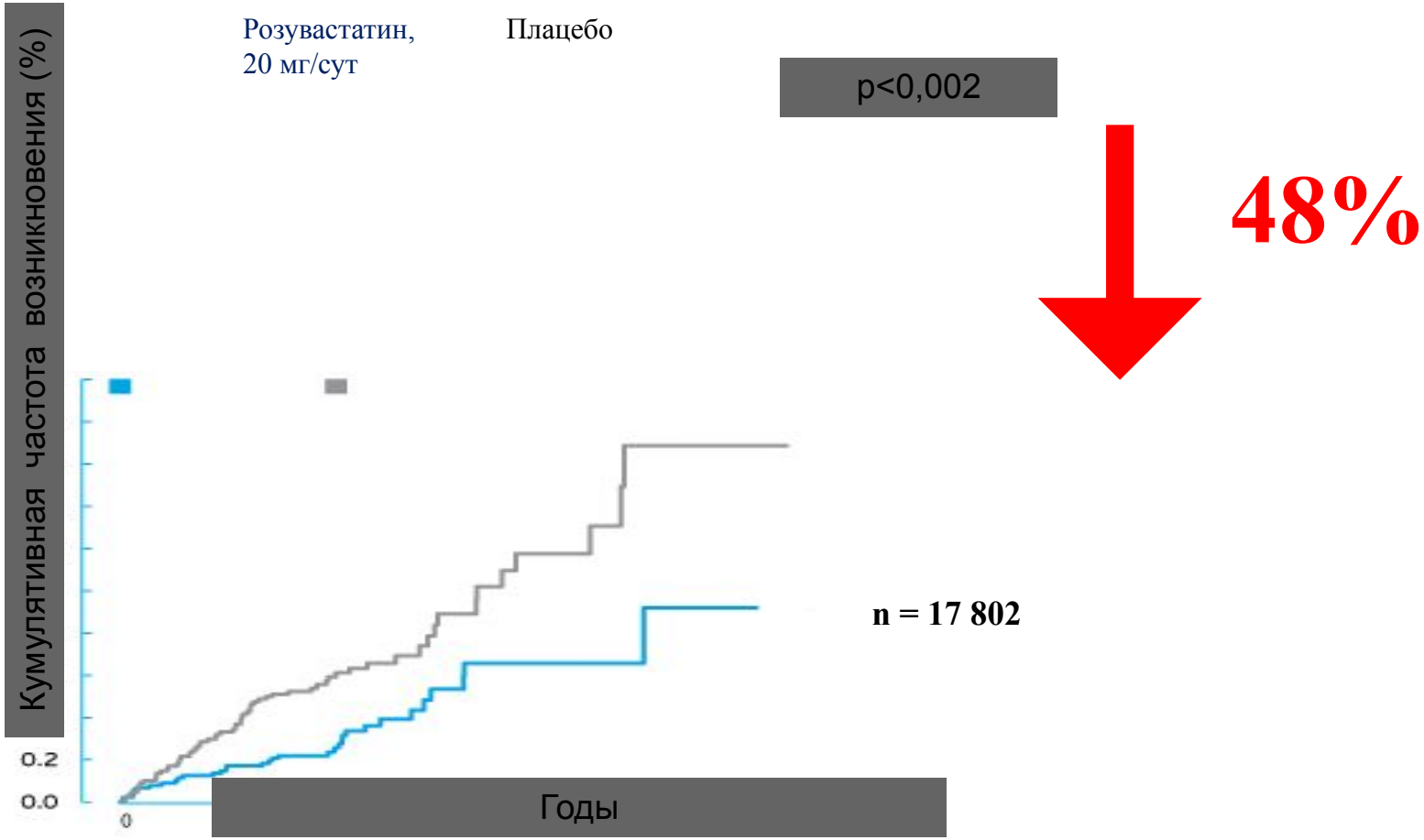
Риск развития середечно-сосудистых событий на 28% ниже при применении розувастатина по сравнению с другими статинами



Heintjes et al, Current Medical Opinion and Research, 2009



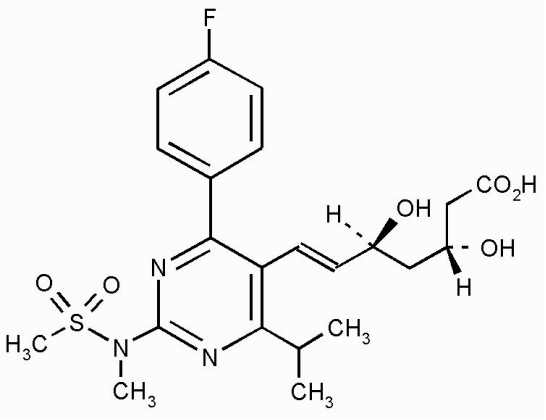
Исследование JUPITER. Розувастатин достоверно снижает риск развития инсульта на 48%



Ridker PM, Glynn R. International Stroke Conference 2009; February 19, 2009; San Diego, CA.

Мертенил® - самый эффективный и быстродействующий статин с полным спектром дозировок

Состав препарата:
Розувастатин кальция



Форма выпуска:
Таблетки 5, 10, 20 и 40 мг N 30

Мертенил ®
Уникальные особенности

Статин 4 поколения
– максимальная эффективность и безопасность

Быстрое начало действия
(90% эффективности через 2 недели терапии), быстрая стабилизация атеросклеротической бляшки

Отсутствие клинически значимых лекарственных взаимодействий – препарат выбора при лечении пациентов с дислипидемией и сопутствующей патологией

Исследование SATURN

- Розувастатин 40мг VS Аторвастатин 80мг/сут

- 1385 больных
- 104 недели

- Розувастатин: достигнут более низкий уровень ЛПНП
- ВСУЗИ коронарных артерий: ОАБ уменьшился на 6,39 мм3 vs 4,42 мм3 (p=0,01)
- Регресс коронарного атеросклероза у 71,3% vs 64,7% (p=0,02)

N Engl J Med 2011;365:2078-2087.

Доказательная кардиология 1, 2012. С16-21.

Первичная профилактика инсульта. ФП

- Скрининг – IIa, B
- Варфарин [МНО 2,0 – 3,0]: I, A
- Аспирин при низком/умеренном риске инсульта - I, A
- Аспирин + клопидогрел повышает риск серьезных кровотечений – IIb, B

Оральные контрацептивы

- При табакокурении у принимающих КОК высок риск ТЭЛА – III, C

Аспирин для первичной профилактики инсульта (1)

- Оправдан, если польза выше риска (10-летний риск сердечно-сосудистых событий 6 – 10%): I, A
- 81 мг/сут или 100 мг через день м.б. полезно при достаточно высоком риске первого инсульта, если польза выше риска – IIa, B
- Нецелесообразно при низком риске инсульта – III, A
- Нецелесообразно при СД или бессимптомном заболевании периферических артерий в отсутствии ССЗ – III, B

Тромбо АСС

Таблетки ацетилсалициловой кислоты, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой, в дозе 50 мг и 100 мг, в упаковке 30 таблеток

Аспирин в первичной профилактике инсульта

- Аспирин 100 мг ч-з день VS плацебо, 10 лет

- Снижение ОР первого инсульта на 17% (p=0.04)
- ↓ ОР ИИ на 24% (p=0.009)
- ↓ ТИА на 22% (p=0.01)
- Женщины > 65 лет: ОР инсульта снизился на 30%

В.С. Задионченко и соавт. «Медицинский совет» №11-12 2011

Аспирин для первичной профилактики инсульта (2)

- ***Женщины:*** ↓ОР ИИ на 24% (p=0.02) без влияния на частоту ГИ (-2 ИИ на 1 000 пролеченных в теч.6,4 лет)
- Мужчины: ↑ОР ИИ на 69% (p=0.03)
- Увеличение ОР крупных кровотечений у женщин на 68% (p=0.01), у мужчин на 72% (p<0.001)

Т.е. для развития 1 крупного кровотечения надо лечить 400 женщин и 303 мужчины на протяжении 6,4 лет

Профилактика инсульта у лиц, перенесших инсульт или ТИА

АГ (1)

- Снижение АД рекомендуется перенесшим ИИ или ТИА более 24 ч назад – I, A
- Поскольку это полезное воздействие распространяется как на пациентов с АГ, так и на лиц без данных о повышенном АД в анамнезе, следовать этой рекомендации целесообразно в отношении всех пациентов, перенесших ИИ или ТИА, у которых считается обоснованным снижение АД (IIa, B)

АГ (2)

- Абсолютный целевой уровень и степень снижения АД не вполне определены и должны быть индивидуализированы, однако благоприятное воздействие было связано с его снижением примерно на 10/5 мм рт. ст., а нормальный уровень АД был определен как < 120/80 мм рт. ст. (руководство JNC 7) (IIa, B)

- Модификация образа жизни ассоциирована со снижением АД и обоснованно считается частью комплексной антигипертензивной терапии (IIa, C)

АГ (3)

- Оптимальная схема фармакотерапии для снижения АД до целевого уровня четко не определена, т.к. возможности прямого сравнения различных режимов ограничены. Накопленные данные свидетельствуют об эффективности диуретиков или комбинации диуретиков и ИАПФ (I, A)

- Выбор препаратов д.б. индивидуальным и основываться на фармакологических свойствах, механизмах действия препаратов, а также специфических характеристиках пациента, которому могут быть показаны конкретные препараты (например, при почечной недостаточности, кардиальной патологии и СД) (IIa, B)

Treatment of High Blood Pressure in the Acute Phase of Stroke

Management of BP during the first 6 hours after stroke in the absence of other organ dysfunction requiring rapid BP lowering or need for thrombolytic therapy

- **BP level to start:** SBP >220 mmHg or DBP >120 mmHg
- **BP goal:** lower BP by 15% to 25% of baseline level within the first day
- **Antihypertensive agent:** No specific drug recommendation
  Select on a case-by-case basis
- **Timing to start treatment for secondary prevention:** ~ 1 day

© A. Coca
Hospital Clínico. IDIBAPS
Universidad Barcelona

Adams et al. AHA/ASA Guidelines. Stroke 2007; 38: 1655-1711

Липиды

- Статины с выраженным липидснижающим действием (I, B)
- Для получения максимальной пользы при лечении пациентов, перенесших ИИ или ТИА на фоне атеросклероза, но не имеющих явных проявлений ИБС, целесообразно снизить у них содержание ЛПНП по крайней мере на 50% или достичь целевого уровня ЛПНП < 70 мг/дл (IIa, B)
- При низких ЛПВП м.б. рассмотрено назначение никотиновой кислоты или гемфиброзила (IIb, B)

Курение

- Отказ от курения (I, C)
- Избегать пассивного курения (IIa, C)
- Эффективны любые средства лечения табачной зависимости (I, A)

Алкоголь

- Пациентам с ИИ или ТИА в анамнезе, злоупотребляющим алкоголем, следует уменьшить его потребление или отказаться от него (I, C)

- Допустимо небольшое или умеренное потребление (не > 2 порций алкоголя в день для мужчин и 1 – для небеременных женщин); непьющим пациентам не рекомендовано начинать употреблять алкоголь (II b, B)

Физическая активность

- Пациентам с ИИ или ТИА в анамнезе, способным на физическую активность, рекомендованы упражнения средней интенсивности *(достаточные для того, чтобы пациент вспотел или у него значительно повысилась частота сердечных сокращений)* длительностью по крайней мере 30 мин 1-3 раз в неделю (например, быстрая ходьба, занятия на велотренажере). Такие нагрузки снижают факторы риска и облегчают течение сопутствующих заболеваний, что снижает вероятность развития повторного инсульта (II b, C)

Фибрилляция предсердий у перенесших ИИ или ТИА (1)

- Пароксизмальная/ постоянная ФП: варфарин, целевое МНО 2.5, диапазон 2.0 – 3.0 (I A)
- Пациентам, которые не могут принимать пероральные антикоагулянты, рекомендована монотерапия аспирином (I, A)
- Риск кровотечений клопидогрел + аспирин = варфарин, поэтому такая комбинация не рекомендована больным с геморрагическими противопоказаниями к приему варфарина (III, B)

Фибрилляция предсердий у перенесших ИИ или ТИА (2)

- ИИ/ ТИА в предшествующие 3 мес. и временная необходимость прекращения приема варфарина--- НМГ п/к (IIa, C)

Альтернатива варфарину:

- Прадакса на 35% эффективнее
- Ксарелто: недостоверно ниже риск инсульта+ системной эмболии на 51%,
- тенденция к более низкой частоте внутричерепных кровотечений и смерти из-за кровотечений

Антитромботическая терапия при некардиогенном инсульте/ ТИА

- Антиагреганты предпочтительнее антикоагулянтов (I,A)

- Для начальной терапии:

- Аспирин 50 – 325 мг/сут (I, A)
- Аспирин 25мг + дипиридамол 200мг 2 р/сут (I, B)
- Клопидогрел (IIa, B)

- Не рекомендовано: аспирин + клопидогрел из-за повышенного риска кровотечений (III, A)

- Аллергия на аспирин – назначить клопидогрел (IIa, C)
- ***Нет доказательств в пользу того, что повышение дозы аспирина пациентам, у которых инсульт произошел на фоне приема аспирина, является полезным***

Аспиринорезистентность (АР)

- Встречается у 16 – 30% лиц
- Резистентность к аспирину в 4 раза повышает риск фатальных и нефатальных цереброваскулярных событий
- Не модифицируется приемом других антитромбоцитарных препаратов
- Эффективность аспирина в общей популяции ~ 25%
- *Тем не менее, практикующим врачам необходимо продолжать профилактическое назначение аспирина*

Krasopoulos G., Brister S.J., Beattie W.S. et al. Aspirin “resistance” and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. BMJ. January 26, 2008;336;195-198

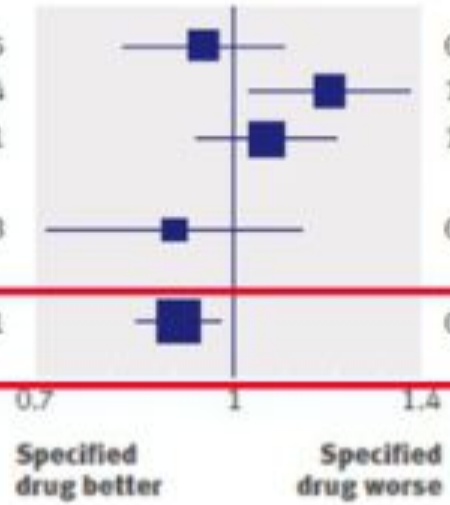
Медикаментозные вмешательства с доказанной эффективностью

- Терапия АГ
- Комбинированная терапия АГ

Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies

M R Law et al BMJ 2009

	Blood pressure difference (mm Hg)		Strokes			
	Systolic	Diastolic	No of trials	No of events	Relative risk (95% CI)	Relative risk (95% CI)
Thiazides *v* any other	-1.4	0.2	15	2255		0.94 (0.82 to 1.09)
β blockers *v* any other	1.4	0.6	13	2004		1.18 (1.03 to 1.36)
Angiotensin converting enzyme inhibitors *v* any other	0.9	0.4	17	2951		1.06 (0.94 to 1.20)
Angiotensin receptor blockers *v* any other	-0.4	0.1	7	1643		0.90 (0.71 to 1.13)
Calcium channel blockers *v* any other	-0.4	-0.9	25	4981		0.91 (0.84 to 0.98)



Медикаментозные вмешательства с доказанной эффективностью

- Терапия АГ
- Комбинированная терапия АГ
- Статины
- Антиагреганты, антикоагулянты

Спасибо за внимание!