

Ишемический инсульт у женщин: специфические факторы риска развития и особенности вторичной профилактики

Ю.А. Старчина, к.м.н.

Адрес для переписки: Юлия Александровна Старчина, yul-starchina@yandex.ru

Для цитирования: Старчина Ю.А. Ишемический инсульт у женщин: специфические факторы риска развития и особенности вторичной профилактики // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 29. С. 32–40.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-29-32-40

При прогнозировании сердечно-сосудистого риска, профилактике и лечении ишемического инсульта необходимо учитывать такой фактор, как женский пол. К специфическим факторам риска развития ишемического инсульта у женщин относятся уровень эндогенных гормонов, возраст наступления менархе, беременность, прием оральных контрацептивов и менопауза. Ведущую роль в ведении больных, перенесших ишемический инсульт, играет вторичная профилактика повторного инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендован прием лекарственных препаратов (антитромбоцитарных или антикоагулянтов, статинов, антигипертензивных), эффективность и частота назначения которых могут также зависеть от пола.

Ключевые слова: ишемический инсульт, факторы риска развития, вторичная профилактика инсульта, гендерные особенности, женский пол, менархе, беременность, менопауза, эстрадиол, тестостерон, заместительная гормональная терапия

Инсульт является третьей по частоте причиной смерти женщин в России (по данным Росстата) и США после сердечно-сосудистых причин и злокачественных новообразований и основной причиной инвалидности [1, 2]. Несмотря на то что риск развития ишемического инсульта (ИИ) выше у мужчин, женщины характеризуются большей инвалидизацией после перенесенного ИИ, худшими показателями качества жизни в отношении психического здоровья и повседневного функционирования и на 30% реже получают терапию с использованием тромболитика [1, 2]. Кроме того, в возрастных категориях моложе 34 и старше 75 лет частота инсульта у женщин выше, чем у мужчин, что в совокупности

с более высокой продолжительностью жизни женщин приводит к существенному увеличению бремени инсульта именно в женской популяции [1–3]. Между тем женщины недостаточно представлены в клинических исследованиях, посвященных цереброваскулярным и сердечно-сосудистым заболеваниям. В 1970-х гг. доля лиц женского пола не превышала 9% общего количества участников исследований. Лишь в 2004 г. были опубликованы, а в 2007 г. обновлены Руководящие принципы по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин. Это был своего рода вызов общепринятому мнению, что лечить женщин с сосудистыми заболеваниями следует так же, как мужчин. Впервые было обращено внимание на то, что женщины не-

достаточно представлены в клинических исследованиях. После этого все больше женщин стали включать в исследования, посвященные изучению данной проблемы, и публиковать более специфический для женского пола анализ результатов [3, 4]. Например, фибрилляция предсердий (ФП) чаще встречается у мужчин, чем у женщин (1,1 против 0,8%), но ежегодный риск тромботических событий у женщин в два раза выше (3,5 против 1,8%). При этом женщины с фибрилляцией предсердий пероральную терапию антикоагулянтами получают значительно реже, чем мужчины, поскольку на момент развития ИИ они обычно старше мужчин и нередко лишены помощи и поддержки со стороны ухаживающих лиц [4]. Большинство случаев ИИ можно объяснить традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, которые распространены как у мужчин, так и у женщин: артериальной гипертензией (АГ), гиперлипидемией, сахарным диабетом, мерцательной аритмией и курением. Тем не менее ряд факторов риска инсульта специфичен для женщин. В частности, имеются в виду уровни эндогенных гормонов, экзогенная гормональная терапия, беременность, возраст наступления менархе и менопаузы [1, 2].

Уровни эндогенных половых гормонов

Данные о взаимосвязи уровней эндогенных половых гормонов и риска развития ИИ у женщин

относительно ограничены. Уровни эстрогена изменяются во время менструального цикла и драматически снижаются в перименопаузе. Согласно результатам исследования Н.Н. Holmegard и соавт. [5], ни высокие, ни низкие уровни эстрадиола не связаны с повышенным риском ишемического инсульта (ИИ). В пременопаузе пациентки в нижнем 10-м перцентиле уровня эстрадиола имеют более чем двукратное увеличение риска развития ИИ. Но эти выводы основаны на небольшом числе случаев. Между уровнем эстрадиола в постменопаузе и риском ИИ ассоциаций не выявлено.

Аналогичные данные получены во французском исследовании с участием женщин в возрасте 65 лет [6]. В исследовании J.S. Lee и соавт. [7] женщины с самым высоким индексом свободного эстрогена имели более значительный скорректированный по времени риск ИИ, но показатель не был независимым от стандартных факторов риска, включая АГ, сахарный диабет и ожирение.

Наконец, метаанализ трех доступных исследований не выявил ассоциации, которая свидетельствовала бы о связи уровня эстрадиола с риском развития ИИ [5].

Уровни тестостерона у женщин более стабильны, чем уровни эстрогена, и относительно постоянны в возрасте от 30 до 70 лет. У мужчин низкий уровень тестостерона ассоциируется с увеличенным риском инсульта. Для женщин такой взаимосвязи не установлено [5], в том числе в упоминавшемся французском исследовании [6].

Кроме того, исследователи изучали влияние уровня дегидроэпиандростерона (ДГЭА), гормона надпочечников, используемого для синтеза эстрогена и тестостерона. Низкий уровень ДГЭА ассоциировался с повышенным риском ИИ примерно на 40% у женщин с самым низким ДГЭА после корректировки с учетом других факторов риска [8]. Уровень ДГЭА при развитии ИИ также ассоциировался с тяжестью инсульта в исследовании инсульта у постменопаузальных женщин, госпитализированных в стационар [9].

Результаты исследования с участием женщин, подвергавшихся коронарной ангиографии, показали, что более низкие уровни ДГЭА обусловлены увеличением сердечно-сосудистой смерти, включая смерть от инсульта [10].

Таким образом, необходимы дополнительные проспективные исследования влияния уровней эндогенных половых гормонов на риск развития инсульта у женщин, особенно с использованием более чувствительных методов оценки уровня гормонов, с участием групп высокого риска развития инсульта.

Возраст наступления менархе

В ряде исследований показано, что более ранний возраст менархе связан с большим риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и более высокой смертностью. Однако в совокупности полученные данные противоречивы, а в отношении риска развития ИИ весьма ограничены.

В исследовании D. Сапоу и соавт. наблюдалась U-образная связь между возрастом менархе и цереброваскулярными заболеваниями [11]. Женщины, у которых менархе наступило в возрасте ≤ 10 лет, были подвержены более высокому риску развития инсульта во взрослом возрасте (на 16%) по сравнению с теми, у кого менархе наступило в 13 лет. Однако женщины, пережившие менархе в возрасте старше 17 лет, также имели более высокий риск развития инсульта (на 17%) [11]. У женщин с ранним менархе могут наблюдаться гормональные нарушения, например повышенное содержание эстрадиола, потенциально опосредованное ожирением в детском возрасте. Время наступления менархе связано с риском сахарного диабета 2-го типа. Подобная ассоциация может быть связана с детским ожирением и эндокринопатией. Несмотря на то что исследователи пытались контролировать факторы, потенциально влияющие на результат (например, индекс массы тела), ожирение, возможно, присутствовало до начала менархе, что осложнило выводы о причинах и последствиях [1, 2, 11].

Возраст наступления естественной и хирургической менопаузы

Женщины репродуктивного возраста имеют более низкий риск ССЗ по сравнению с мужчинами того же возраста и сходного образа жизни, но женщины с ранней менопаузой имеют повышенный сердечно-сосудистый риск [12].

Недавний метаанализ показал, что ранний возраст наступления естественной менопаузы (до 45 лет) связан с несколько более высоким риском общей смертности от ССЗ (на 12%), чем начало в возрасте 45 лет или позже. Вместе с тем в отношении смертности от инсульта подобная связь не подтвердилась [13].

Хирургическая менопауза, двусторонняя овариэктомия с гистерэктомией или без нее также ассоциируются с более высоким риском ССЗ [14, 15].

В исследовании здоровья медсестер двусторонняя овариэктомия в возрасте до 50 лет была обусловлена увеличением смертности от ССЗ у женщин, особенно у тех, кто не использовал заместительную гормональную терапию [16]. Конкретные механизмы, отвечающие за связь между сроками наступления менопаузы и риском ССЗ, неясны. Однако резкое увеличение риска развития ССЗ после наступления менопаузы позволяет говорить о защитной функции гормонов яичников [17]. Эстроген блокирует печеночную липазу [18]. Снижение уровня эндогенного эстрогена в менопаузе может неблагоприятно отразиться на уровнях липидов и сердечно-сосудистом риске. При менопаузе снижается уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и повышается уровень холестерина липопротеинов низкой плотности, а также изменяется состав ЛПВП – увеличивается количество мелких частиц ЛПВП, обеспечивающих меньшую защиту сердечно-сосудистой системы по сравнению с крупными частицами ЛПВП [19]. Дислипидемия в менопаузе может впоследствии способствовать прогрессированию атеросклероза.

В кросс-секционном популяционном исследовании более длитель-

ный период репродуктивной жизни и более продолжительный период от менархе до менопаузы ассоциировались с более низким десятилетним риском ССЗ, оцененным по Фрамингемской шкале риска у женщин в постменопаузе [20].

В проспективном когортном исследовании здоровья медсестер более короткая продолжительность репродуктивной жизни была связана с более высоким риском инсульта, а также ССЗ, что, вероятно, вызвано более ранним возрастом наступления менопаузы (естественной или хирургической) [21].

Экзогенные эстрогены и риск развития инсульта

По данным Всемирной организации здравоохранения (2014 г.), гормональные контрацептивы, включая пероральные, трансдермальные и вагинальные, достаточно эффективны и используются во всем мире более чем 100 млн женщин. Различные формы содержат одновременно эстроген и прогестерон или только прогестерон и назначаются в виде таблеток, пластырей и вагинальных колец. Комбинированные оральные контрацептивы (КОК), содержащие эстроген и прогестерон, – потенциальные протромбогены [22] и исторически ассоциируются с повышенным риском ССЗ, причем эффект дозозависим [23, 24]. Большинство КОК содержат < 50 нг, а некоторые всего 15 нг эстрогена. Авторы, оценивающие риск приема эстроген-содержащих оральных контрацептивов второго и третьего поколения, продолжают сообщать о 60–80%-ном увеличении риска развития инфаркта миокарда или ИИ среди женщин, использующих КОК [24–27].

В исследовании J.P. Baillargeon прием КОК второго поколения ассоциировался с увеличением риска развития ИИ в 2,54 раза, а применение КОК третьего поколения – с увеличением риска ИИ в 2,03 раза [28].

Только гестагенные гормональные контрацептивы не ассоциируются с повышенным риском ИИ, хотя данные ограничены [24, 29].

Непероральные способы приема КОК, включая вагинальное кольцо и контрацептивные пластыри, предположительно связаны с тем

же риском, что и пероральные контрацептивы [30].

Риск развития инсульта при использовании КОК возрастает при наличии других сердечно-сосудистых факторов риска (курение, возраст старше 35 лет, мигрень с аурой).

Мигрень с аурой относится к распространенным заболеваниям у молодых женщин, а риск инсульта у пациентов с мигренью с аурой увеличивается в два раза [31]. Женщины с мигренью, которые также используют КОК, имеют еще повышенный риск развития ИИ (в 7,02 раза), а сочетание мигрени с аурой, приема КОК и курения увеличивает риск ИИ в десять раз [31]. Эксперты Международной целевой группы общества головной боли советуют женщинам с мигренью с аурой жестко контролировать все изменяемые факторы риска, включая курение и АГ, и использовать другие способы контрацепции [25].

Гормональные контрацептивы применяются миллионами женщин, и для большинства женщин с низким цереброваскулярным риском риск развития инсульта, связанного с приемом КОК, даже ниже, чем риск инсульта во время беременности. Однако существует четкая связь между гормональным методом контрацепции и ИИ, которая усугубляется дополнительными факторами риска. Хотя содержание в таблетке КОК 30 нг эстрогена считается безопасной и эффективной гормональной контрацепцией, перед назначением КОК необходимо оценить риск ИИ и дополнительные факторы риска. У пациентов высокого риска следует рассмотреть возможность использования негормональной контрацепции либо чисто прогестагенных контрацептивов [1].

Постменопаузальная заместительная гормональная терапия и риск инсульта

Проспективные обсервационные и рандомизированные исследования последовательно демонстрируют повышенный риск инсульта, особенно ишемического, при пероральной заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в постменопаузе. Увеличение риска инсульта

при приеме эстрогенов с прогестагенным компонентом или без него составляет от 27 до 39% [32]. В исследовании «Инициатива по охране здоровья женщин» пациенты, принимавшие комбинированную ЗГТ, демонстрировали увеличение риска развития инсульта всех типов в 1,31 раза, а ИИ – в 1,44 раза [33].

В другом исследовании ЗГТ препаратами, содержащими только эстроген, сопровождалась увеличением риска развития инсульта любого типа в 1,37 раза, а ИИ – в 1,55 раза [34].

Хотя некоторые данные указывают на связь между сроками начала гормональной терапии и ишемической болезнью сердца, время, прошедшее после менопаузы, не ассоциируется с различиями в частоте инсульта ни в наблюдательных [32], ни в клинических исследованиях [35]. Частота инсульта относительно низка у молодых женщин (возраст 50–59 лет). При этом два дополнительных случая инсульта на 10 000 женщин в год связаны с приемом ЗГТ. Наблюдается дозозависимый эффект с показателем относительного риска развития ИИ 0,93 при приеме дозы эстрогена 0,3 мг, 1,54 для дозы 0,625 мг и 1,62 для 1,25 мг [32]. Подобные результаты имели место и в отношении вторичной сердечно-сосудистой профилактики.

Лишь ограниченные данные доступны в отношении определения риска ИИ при приеме трансдермальных эстрогенов, которые связаны с более низким риском развития венозной тромбоэмболии. В популяционном исследовании текущее использование трансдермальной гормональной терапии не ассоциировалось с повышенным риском инсульта (отношение рисков 0,95) [36]. Однако эффект также зависел от дозы: доза эстрадиола менее 50 нг в день не увеличивала риск, а более 50 нг в день способствовала увеличению риска развития инсульта [36].

Беременность и инсульт

Беременность и околородовый период связаны с существенным повышением риска развития инсульта. По данным литературы, инсульт развивается у 30 из 100 000 беремен-

ных [37]. Период от двух дней до и одного дня после родов и в меньшей степени до шестой недели после родов ассоциируется с повышенным риском ИИ и внутримозгового кровоизлияния [38–40].

В крупном популяционном английском исследовании с участием женщин в возрасте 15–49 лет уровень заболеваемости инсультом составил 25/100 000 человеко-лет у женщин вне периода беременности. Заболеваемость снижалась во время раннего периода беременности, но была в девять раз выше в околородовый период (161,1/100 000 человеко-лет) и в три раза выше в раннем послеродовом периоде (47,1/100 000 человеко-лет) [41].

Риск любого тромботического события, которое включает ИИ, остается увеличенным на протяжении по меньшей мере 12 недель после родов, но точной ассоциации для периода вторых шести недель после родов не установлено. Факторы риска материнского инсульта всех типов включают пожилой возраст (хотя большинство связанных с беременностью инсультов происходят у женщин в возрасте до 35 лет), заболевания сердца, тромбофилию, ревматологические заболевания и серповидно-клеточную анемию. Некоторые из механизмов, лежащих в основе повышенного риска ИИ, включают венозный или артериальный тромбоз из-за гиперкоагуляции, спровоцированной повышенным уровнем эстрогена, гипоперфузию головного мозга, связанную с острой кровопотерей, кардиальную эмболию вследствие обусловленной беременностью кардиомиопатии, эндотелиопатию и вазоспазм [37, 42]. Традиционные факторы риска инсульта имеют меньшее значение во время беременности. Чаще встречаются такие механизмы, как диссекция сонной или позвоночной артерии, парадоксальная кардиальная эмболия через незаросшее овальное окно или синдром обратимой церебральной вазоконстрикции [42]. Эклампсия и преэклампсия являются сильнейшими факторами риска как ИИ, так и внутримозгового кровоизлияния, на ко-

торое приходится от 24 до 48% всех связанных с беременностью инсультов [38, 39]. Этот риск потенцируется наличием инфекции мочеполовых путей, хронической АГ, протромботическими состояниями и коагулопатиями [42, 43]. Осложнения беременности, в частности гипертензия, гестационный сахарный диабет и преэклампсия, также связаны с долгосрочным риском инсульта [44]. Перенесенная во время беременности преэклампсия увеличивает риск развития ИИ на всю оставшуюся жизнь. Тем не менее этот риск может быть снижен длительным приемом аспирина [45].

Согласно имеющимся данным, у женщин с исходами беременности в виде преждевременных родов и малым для гестационного возраста весом ребенка отмечают более высокие показатели цереброваскулярных событий даже после корректировки на другие осложнения беременности [46].

Для женщин с перенесенным инсультом в анамнезе риск развития повторного инсульта увеличивается в околородовый и послеродовый периоды. Ограниченные данные исследований позволяют предположить абсолютный риск повторных артериальных ишемических инсультов, связанных с беременностью, 0,7%, то есть такой же, как и годовой риск повторного ИИ у молодых взрослых (< 1%) без сердечно-сосудистого риска. Вместе с тем широкий 95%-ный доверительный интервал 0,04–4,4 указывает на необходимость дальнейшего изучения этой ассоциации [47].

Кроме того, абсолютный риск зависит от клинических обстоятельств, наличия факторов сердечно-сосудистого риска или определенной причины инсульта. Риск развития повторного ИИ увеличивается на фоне тромбофилических состояний. Информация об избыточном риске осложнений беременности для матери и ребенка среди женщин с предшествующим ИИ недостаточна.

Трансгендерные женщины

Трансгендерные индивидуумы – это люди, чья половая идентичность отличается от их пола, полу-

ченного при рождении. Некоторые трансгендерные лица прибегают к гормональной терапии или хирургическим методам смены пола, чтобы получить вторичные половые признаки, соответствующие их сексуальной идентичности. Определенные гормональные методы лечения влияют на частоту развития цереброваскулярных заболеваний. Транс-женщины – люди с исходным мужским полом и женской половой идентичностью. Транс-женщины могут проходить лечение эстрогенами, антиандрогенами или их комбинацией. После орхиэктомии лечение возможно только с использованием эстрогенов [1]. Терапия антиандрогенами предположительно не увеличивает риск инсульта у транс-женщин. Спиринолактон – антиандроген, наиболее часто назначаемый транс-женщинам в США, способен снижать артериальное давление, но не увеличивает риск тромбообразования. Точно так же финастерид, менее часто используемый антиандроген, по-видимому, не увеличивает риск тромботических событий [48].

Прямые данные о влиянии экзогенных эстрогенов на транс-женщин крайне ограничены. Большая часть наших знаний о влиянии экзогенных эстрогенов получена из исследований повышенного риска тромботических осложнений, включая инсульт, у женщин в постменопаузе, использующих постменопаузальную ЗГТ. Проспективные исследования тромботического риска у транс-женщин, получающих терапию эстрогенами, отсутствуют.

Проведенное в 1997 г. в Голландии одноцентровое ретроспективное описательное исследование 816 транс-женщин, получавших в среднем в течение 9,5 года лечение этинилэстрадиолом и антиандрогенным ципротероном ацетатом, показало, что у 45 (5,5%) развился тромбоз глубоких вен или тромбоэмболия легочной артерии, у пяти (0,6%) – транзиторная ишемическая атака. При этом не было зафиксировано ни одного случая ИИ [49].

В бельгийском одноцентровом исследовании «случай – контроль» (2013 г.) участвовали 214 транс-

женщин, получавших терапию эстрогенами в течение шести лет. У 52 (5,1%) из 214 пациенток в процессе гормонального лечения развился тромбоз глубоких вен или тромбоэмболия легочной артерии. У пяти (2,3%) из 214 транс-женщин во время лечения была диагностирована транзиторная ишемическая атака или цереброваскулярное заболевание. Показатель был выше, чем у сопоставимых по возрасту мужчин контрольной группы [50].

В голландском ретроспективном одноцентровом когортном исследовании частота смертельного инсульта среди 966 транс-женщин со средним периодом наблюдения 19,4 года не отличалась от таковой в общей популяции [51].

Поскольку в настоящее время нет доступных результатов проспективных исследований эстрогенотерапии у транс-женщин, рекомендуется соблюдать настороженность в отношении развития тромбоза глубоких вен/тромбоэмболии легочной артерии и тромбоза церебральных вен у транс-женщин, получающих терапию эстрогенами. Необходимо оценивать общий сердечно-сосудистый риск. Курящим транс-женщинам рекомендуется избавиться от вредной привычки. Крайне важно обеспечить им соответствующую фармакологическую и психосоциальную поддержку.

Следует помнить, что трансгендерные люди значительно реже, чем их коллеги-цисгендеры, обращаются за медицинской помощью из-за предыдущего негативного взаимодействия с медицинским сообществом и страха стигматизации. Это может привести к поздней диагностике и худшему лечению инсульта [1].

Особенности вторичной профилактики ИИ у женщин

Гендерные различия зарегистрированы при изучении эффектов аспирина, в том числе в отношении адсорбции, биодоступности, противовоспалительного и антитромбоцитарного действия [52]. Тем не менее существенных различий по признаку пола в отношении уменьшения всех основных

сосудистых событий не обнаружено даже при более низких показателях сосудистых событий в женской популяции. В отношении клопидогрела установить специфическую разницу эффективности во вторичной профилактике ИИ для лиц женского пола невозможно, поскольку, например, в исследовании CAPRIE женщины составляли лишь 28% общей численности выборки. Кроме того, не проводился субанализ по признаку пола [53].

В исследовании MATCH по оценке двойной терапии аспирином и клопидогрелом в каждой группе лечения женщины составляли 37%. Результаты показали высокую эффективность лечения с использованием двойной антитромбоцитарной терапии у мужчин по сравнению с женщинами. Тем не менее испытание не предполагало изучение гендерных особенностей двойной антитромбоцитарной терапии. Кроме того, подобные ограничения не позволяют оценить разницу в эффективности двойной терапии у женщин [54].

При использовании в целях вторичной профилактики инсульта комбинации аспирина и дипиридамола значительной разницы между лицами обоего пола не наблюдалось, хотя женщины демонстрировали не достигавшую статистической значимости тенденцию к меньшей эффективности комбинированного лечения, а риск сильной головной боли у них при получении такой терапии существенно выше [52, 55].

При наличии ФП женщины, вероятно, имеют повышенную тромбогенность из-за гормональных факторов, повышения маркеров эндотелиальной дисфункции и протромботических факторов (в частности, фактора Виллебранда), что продемонстрировано в Роттердамском исследовании [56].

Немногие исследования оценивали гендерные различия в ответе на антикоагулянтную терапию. В объединенных данных пяти рандомизированных исследований оценки эффективности варфарина для профилактики инсульта при ФП риск ИИ снижался на 84%

у женщин по сравнению с 60% у мужчин. В исследовании ATRIA, несмотря на аналогичное распределение степени международного нормализованного отношения, снижение темпов тромбоэмболии при приеме варфарина также было больше у женщин, чем у мужчин. Прием варфарина снижал ежегодные показатели развития тромбоэмболии с 3,5 до 1,5% у женщин по сравнению с сокращением с 1,8 до 1,2% у мужчин [57].

Несмотря на высокую (возможно, даже более высокую, чем у мужчин) эффективность терапии антикоагулянтами в снижении риска развития тромбоэмболических событий у женщин, антикоагулянтная терапия назначается им реже, чем необходимо, особенно в пожилом возрасте. Считается, что это неравенство связано с предполагаемым более высоким риском кровотечения у пожилых женщин, которое тем не менее не подтверждается данными крупных рандомизированных исследований [58]. Имеет ли гендерные особенности терапия статинами во вторичной профилактике инсульта, неизвестно. Исследование назначения высоких доз статинов для вторичной профилактики инсульта не показало различий эффективности у мужчин и женщин, хотя количество изучаемых у них побочных эффектов статинов было больше и, в частности, миопатия развивалась чаще [59].

Метаанализ 15 рандомизированных контролируемых испытаний статинов включал оценку гендерных особенностей случаев сердечно-сосудистых событий. Показано, что статины снижают риск сердечно-сосудистых событий у лиц обоего пола. В то же время среди женщин не отмечалось какого-либо снижения смертности и риска инсульта [52].

Что касается стеноза сонной артерии, для женщин, перенесших малый инсульт или транзиторную ишемическую атаку и значительный (70% просвета) стеноз сонной артерии, проведение каротидной эндартерэктомии связано с максимальными преимуществами в течение 15 дней с момента появле-

ния симптомов инсульта [52]. При умеренной степени симптоматического стеноза сонной артерии (50–69%) соотношение «риск – польза» должно быть тщательно оценено у женщин с несколькими факторами риска инсульта.

Кроме того, каротидная ангиопластика и стентирование могут рассматриваться в качестве альтернативы каротидной эндартерэктомии для симптомных женщин, когда процедура выполняется в стационаре с установленным уровнем перипроцедурной заболеваемости и смертности 4–6%, аналогичной той, которая наблюдается в исследованиях каротидной эндартерэктомии, ангиопластики и стентирования.

Следует отметить, что женщины были недостаточно представлены во всех клинических исследованиях хирургии сонной артерии (не более 35% участников). Еще предстоит выяснить, достаточно ли численность женщин в текущих исследованиях, анализирующих результаты хирургического лечения стеноза сонной артерии, чтобы делать выводы о гендерных особенностях подобных вмешательств.

Нейропротективная и нейрометаболическая терапия скорее всего не несут в себе существенной гендерной разницы при цереброваскулярных заболеваниях.

Лечение

Относительно недавно в отечественной клинической практике появился нафтидрофурил (Дузофарм) – препарат, блокирующий серотониновые 5-НТ₂-рецепторы в стенках артериол, тромбоцитах, головном мозге и обладающий альфа-адреноблолирующим и М-холиноблолирующим действием. Препарат имеет отличительную особенность: он способен устранять локальную вазоконстрикцию, обусловленную выбросом тромбоцитарного серотонина, но не обеспечивает тотальный вазодилатирующий эффект, что позволяет улучшить состояние перфузии ишемизированных тканей, не вызывая синдрома обкрадывания и не увеличивая кровенаполнение головного мозга в целом. Это свойство делает применение

препарата особенно актуальным при сосудистых церебральных катастрофах и когнитивных нарушениях сосудистого генеза, особенно на ранних стадиях. Нафтидрофурил также тормозит агрегацию тромбоцитов за счет ингибирования серотониновых 5-НТ₂-рецепторов [60]. В здоровых сосудах уровень серотонина низок в отличие от мест повреждения, где его концентрация существенно выше. Высокий уровень серотонина обнаруживается также при атеросклеротическом повреждении периферических сосудов и ИИ [61]. Негативное влияние серотонина на сосудистую систему реализуется посредством стимуляции специфического подтипа рецепторов 5-НТ₂ [61, 62], блокатором которых является нафтидрофурил.

К преимуществам препарата при ИИ относится способность восстанавливать гемоперфузию и микроциркуляцию в очагах ишемии без влияния на системную гемодинамику. Препарат способен в отдельных случаях вызывать снижение общего периферического сосудистого сопротивления и увеличение минутного объема сердца. Но при этом он не оказывает существенного влияния на частоту сердечных сокращений и уровень системного артериального давления. Дополнительное преимущество нафтидрофурила – антагонизм по отношению к вазоконстриктору эндотелину 1 и стимулирующее действие на фермент синтазу оксида азота II, приводящее к повышению синтеза естественного вазодилатора оксида азота и улучшению микроциркуляции крови [63].

Согласно имеющимся данным, нафтидрофурил положительно влияет на клеточный метаболизм, улучшая утилизацию кислорода и глюкозы, повышая уровень аденозинтрифосфата и ингибируя фермент сукцинатдегидрогеназу. Активизируется утилизация глюкозы в цикле Кребса и увеличивается превращение янтарной кислоты в фумаровую. Благодаря такой комбинации фармакологических эффектов нафтидрофурил не только оказы-

вает воздействие на регионарную перфузию, но и повышает устойчивость нейронов к гипоксии. Нафтидрофурил также стимулирует метаболизм ацетилхолина, что делает его перспективным агентом, влияющим на когнитивные функции, и является основой его широкого и успешного применения при когнитивных расстройствах [64]. Стандартный режим дозирования препарата Дузофарм – 300–600 мг/сут.

У 30–50% пациентов с сосудистой деменцией в анамнезе отмечается перенесенный ИИ [65]. Основными принципами лечения таких пациентов являются профилактика повторного инсульта, улучшение когнитивных функций и компенсация сопутствующей соматической патологии. Особое значение имеет предотвращение гибели нейронов в условиях острой и хронической ишемии, в частности воздействие на кальциевые каналы. Патологическое увеличение концентрации ионов кальция во внутриклеточной среде отмечается в том числе при хронической ишемии головного мозга и нейродегенеративных процессах. Увеличение концентрации ионов кальция делает нейроны более чувствительными к гипоксии, уменьшает нейропластичность и способствует их преждевременной гибели.

Одним из препаратов группы блокаторов кальциевых каналов является нимодипин (Нимопин). Действие нимодипина обусловлено его влиянием на нейроны, мозговые сосуды и глию путем блокирования L-типа кальциевых каналов, составляющих около 30% всех кальциевых каналов нейронов [66].

Ограниченные данные свидетельствуют о том, что нимодипин может улучшать неврологическое восстановление и снижать смертность по сравнению с терапией декстранами или плацебо у пациентов с острым ИИ [66]. Тем не менее антагонисты кальциевых каналов в основном применяются при когнитивных нарушениях как сосудистого, так и нейродегенеративного генеза [66–68]. Помимо ва-

зоактивного нимодипин обладает и нейропротективным действием, благоприятно влияет на нейропластичность [66], что выражается в улучшении способности к обучению. Длительный прием нимодипина способствует уменьшению когнитивных и поведенческих нарушений, в том числе при возрастном снижении памяти, умеренных когнитивных нарушениях и деменции [66, 67]. Препарат обладает хорошей переносимостью, побочные эффекты (головокружение, снижение артериального давления, головная боль, общая слабость, диспепсия) отмечаются менее чем в 10% случаев. Стандартная доза, которая использовалась в большинстве клинических исследований, – 90 мг/сут. Положительный эффект нимодипина при когнитивных нарушениях различной этиологии способствовал его широкому внедрению в повседневную практику. При этом в большинство исследований включались пациенты с деменцией. Исходя из современных рекомендаций, при деменции назначают препараты из группы

ингибиторов центральной ацетилхолинэстеразы или ингибитор NMDA-рецепторов. Не случайно наиболее перспективной на стадии деменции представляется комбинированная терапия препаратами ингибиторами центральной ацетилхолинэстеразы и нимодипином. Такая терапия влияет сразу на два патологических процесса – дефицит ацетилхолина и увеличение концентрации ионов кальция. Лечение нимодипином на более ранних стадиях когнитивных расстройств позволяет не только улучшать когнитивные функции и качество жизни пациентов, но и замедлять прогрессирование когнитивных нарушений. Стандартный режим дозирования препарата Нимопин при когнитивных и иных нарушениях функций головного мозга в амбулаторном режиме – 90 мг/сут.

Заключение

Клиницисты обязаны знать о факторах риска инсульта, специфичных для женщин. Необходимы дальнейшие исследования для оп-

ределения, должны ли модели прогнозирования риска ИИ включать факторы, которые характерны только для женщин, в том числе воздействие эндогенных и экзогенных половых гормонов и влияние репродуктивного периода. При выборе препаратов для вторичной профилактики инсульта необходимо учитывать гендерные особенности, хотя убедительных данных в отношении разной эффективности направлений профилактики у мужчин и женщин не получено, в основном из-за низкой представленности женщин в крупных клинических исследованиях. Поскольку в отношении нейрометаболической и нейропротективной терапии рекомендаций с учетом гендерных различий нет, для лечения когнитивных нарушений, связанных с сосудистым поражением головного мозга, может быть использован препарат нафтидрофурил (Дузофарм), а при более выраженной стадии когнитивных расстройств как сосудистого, так и нейродегенеративного генеза – препарат нимодипин (Нимопин). *

Литература

1. Kaplovitch E., Anand S.S. Stroke in women: recognizing opportunities for prevention and treatment // *Stroke*. 2018. Vol. 49. № 3. P. 515–517.
2. Demel S.L., Kittner S., Ley S.H. et al. Stroke risk factors unique to women // *Stroke*. 2018. Vol. 49. № 3. P. 518–523.
3. Caso V., Lutsep H.L. A focus on stroke in women // *Womens Health (Lond.)*. 2011. Vol. 7. № 3. P. 257–259.
4. Mosca L., Appel L.J., Benjamin E.J. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004. Vol. 24. № 3. P. e29–50.
5. Holmegard H.N., Nordestgaard B.G., Jensen G.B. et al. Sex hormones and ischemic stroke: a prospective cohort study and meta-analyses // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 101. № 1. P. 69–78.
6. Scarabin-Carré V., Canonico M., Brailly-Tabard S. et al. High level of plasma estradiol as a new predictor of ischemic arterial disease in older postmenopausal women: the three city cohort study // *J. Am. Heart Assoc.* 2012. Vol. 1. № 3. P. e001388.
7. Lee J.S., Yaffe K., Lui L.Y. et al. Study of Osteoporotic Fractures Group. Prospective study of endogenous circulating estradiol and risk of stroke in older women // *Arch. Neurol.* 2010. Vol. 67. № 2. P. 195–201.
8. Jiménez M.C., Sun Q., Schürks M. et al. Low dehydroepiandrosterone sulfate is associated with increased risk of ischemic stroke among women // *Stroke*. 2013. Vol. 44. № 7. P. 1784–1789.
9. Pappa T., Vemmos K., Saltiki K. et al. Severity and outcome of acute stroke in women: relation to adrenal sex steroid levels // *Metabolism*. 2012. Vol. 61. № 1. P. 84–91.
10. Shufelt C., Bretsky P., Almeida C.M. et al. DHEA-S levels and cardiovascular disease mortality in postmenopausal women: results from the National Institutes of Health – National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. № 11. P. 4985–4992.
11. Canoy D., Beral V., Balkwill A. et al. Million Women Study Collaborators. Age at menarche and risks of coronary heart and other vascular diseases in a large UK cohort // *Circulation*. 2015. Vol. 131. № 3. P. 237–244.
12. Atsma F., Bartelink M.L., Grobbee D.E., van der Schouw Y.T. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis // *Menopause*. 2006. Vol. 13. № 2. P. 265–279.
13. Muka T., Oliver-Williams C., Kunutsor S. et al. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis // *JAMA Cardiol.* 2016. Vol. 1. № 7. P. 767–776.

14. Parker W.H., Broder M.S., Chang E. et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study // *Obstet. Gynecol.* 2009. Vol. 113. № 5. P. 1027–1037.
15. Howard B.V., Kuller L., Langer R. et al. Women's Health Initiative. Risk of cardiovascular disease by hysterectomy status, with and without oophorectomy: the Women's Health Initiative Observational Study // *Circulation.* 2005. Vol. 111. № 12. P. 1462–1470.
16. Parker W.H., Feskanich D., Broder M.S. et al. Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the nurses' health study // *Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 121. № 4. P. 709–716.
17. Vitale C., Fini M., Speciale G., Chierchia S. Gender differences in the cardiovascular effects of sex hormones // *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2010. Vol. 24. № 6. P. 675–685.
18. Berg G.A., Siseles N., González A.I. et al. Higher values of hepatic lipase activity in postmenopause: relationship with atherogenic intermediate density and low density lipoproteins // *Menopause.* 2001. Vol. 8. № 1. P. 51–57.
19. Matthews K.A., Meilahn E., Kuller L.H. et al. Menopause and risk factors for coronary heart disease // *N. Engl. J. Med.* 1989. Vol. 321. № 10. P. 641–646.
20. Kim S.H., Sim M.Y., Park S.B. Association between duration of reproductive lifespan and Framingham risk score in postmenopausal women // *Maturitas.* 2015. Vol. 82. № 4. P. 431–435.
21. Ley S.H., Li Y., Tobias D.K. et al. Duration of reproductive life span, age at menarche, and age at menopause are associated with risk of cardiovascular disease in women // *J. Am. Heart Assoc.* 2017. Vol. 6. № 11. P. e006713.
22. Tchaikovski S.N., Rosing J. Mechanisms of estrogen-induced venous thromboembolism // *Thromb. Res.* 2010. Vol. 126. № 1. P. 5–11.
23. Zakharova M.Y., Meyer R.M., Brandy K.R. et al. Risk factors for heart attack, stroke, and venous thrombosis associated with hormonal contraceptive use // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2011. Vol. 17. № 4. P. 323–331.
24. Roach R.E., Helmerhorst F.M., Lijfering W.M. et al. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. Vol. 8. CD 011054.
25. Plu-Bureau G., Hugon-Rodin J., Maitrot-Mantelet L., Canonico M. Hormonal contraceptives and arterial disease: an epidemiological update // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 27. № 1. P. 35–45.
26. Chan W.S., Ray J., Wai E.K. et al. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence // *Arch. Intern. Med.* 2004. Vol. 164. № 7. P. 741–747.
27. Gillum L.A., Mamidipudi S.K., Johnston S.C. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: a meta-analysis // *JAMA.* 2000. Vol. 284. № 1. P. 72–78.
28. Baillargeon J.P., McClish D.K., Essah P.A., Nestler J.E. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. № 7. P. 3863–3870.
29. Chakhtoura Z., Canonico M., Gompel A. et al. Progestogen-only contraceptives and the risk of stroke: a meta-analysis // *Stroke.* 2009. Vol. 40. № 4. P. 1059–1062.
30. Lidegaard Ø., Løkkegaard E., Jensen A. et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. № 24. P. 2257–2266.
31. Schürks M., Rist P.M., Bigal M.E. et al. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis // *BMJ.* 2009. Vol. 339. ID b3914.
32. Grodstein F., Manson J.E., Stampfer M.J., Rexrode K. Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy // *Arch. Intern. Med.* 2008. Vol. 168. № 8. P. 861–866.
33. Wassertheil-Smoller S., Hendrix S.L., Limacher M. et al. WHI Investigators. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial // *JAMA.* 2003. Vol. 289. № 20. P. 2673–2684.
34. Hendrix S.L., Wassertheil-Smoller S., Johnson K.C. et al. WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative // *Circulation.* 2006. Vol. 113. № 20. P. 2425–2434.
35. Rossouw J.E., Prentice R.L., Manson J.E. et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause // *JAMA.* 2007. Vol. 297. № 13. P. 1465–1477.
36. Renoux C., Dellaniello S., Garbe E., Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study // *BMJ.* 2010. Vol. 340. ID c2519.
37. McDermott M., Miller E.C., Rundek T. et al. Preeclampsia: association with posterior reversible encephalopathy syndrome and stroke // *Stroke.* 2018. Vol. 49. № 3. P. 524–530.
38. Sharshar T., Lamy C., Mas J.L. Incidence and causes of strokes associated with pregnancy and puerperium. A study in public hospitals of Ile de France. Stroke in Pregnancy Study Group // *Stroke.* 1995. Vol. 26. № 6. P. 930–936.
39. Kittner S.J., Stern B.J., Feaser B.R. et al. Pregnancy and the risk of stroke // *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 335. № 11. P. 768–774.
40. Salonen Ros H., Lichtenstein P., Bellocco R. et al. Increased risks of circulatory diseases in late pregnancy and puerperium // *Epidemiology.* 2001. Vol. 12. № 4. P. 456–460.
41. Ban L., Sprigg N., Abdul Sultan A. et al. Incidence of first stroke in pregnant and nonpregnant women of childbearing age: a population-based cohort study from England // *J. Am. Heart Assoc.* 2017. Vol. 6. № 4. P. e004601.
42. Miller E.C., Yaghi S., Boehme A.K. et al. Mechanisms and outcomes of stroke during pregnancy and the postpartum period: a cross-sectional study // *Neurol. Clin. Pract.* 2016. Vol. 6. № 1. P. 29–39.
43. Miller E.C., Gatollari H.J., Too G. et al. Risk factors for pregnancy-associated stroke in women with preeclampsia // *Stroke.* 2017. Vol. 48. № 7. P. 1752–1759.
44. Bushnell C., McCullough L.D., Awad I.A. et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke.* 2014. Vol. 45. № 5. P. 1545–1588.

45. Miller E.C., Boehme A.K., Chung N.T. et al. Aspirin reduces long-term stroke risk in women with prior hypertensive disorders of pregnancy // *Neurology*. 2019. Vol. 92. № 4. P. e305–e316.
46. Bonamy A.K., Parikh N.I., Cnattingius S. et al. Birth characteristics and subsequent risks of maternal cardiovascular disease: effects of gestational age and fetal growth // *Circulation*. 2011. Vol. 124. № 25. P. 2839–2846.
47. Putaala J., Haapaniemi E., Metso A.J. et al. Recurrent ischemic events in young adults after first-ever ischemic stroke // *Ann. Neurol*. 2010. Vol. 68. № 5. P. 661–671.
48. Chipkin S.R., Kim F. Ten most important things to know about caring for transgender patients // *Am. J. Med*. 2017. Vol. 130. № 11. P. 1238–1245.
49. Van Kesteren P.J., Asscheman H., Megens J.A., Gooren L.J. Mortality and morbidity in transsexual subjects treated with cross-sex hormones // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1997. Vol. 47. № 3. P. 337–342.
50. Wierckx K., Elaut E., Declercq E. et al. Prevalence of cardiovascular disease and cancer during cross-sex hormone therapy in a large cohort of trans persons: a case-control study // *Eur. J. Endocrinol*. 2013. Vol. 169. № 4. P. 471–478.
51. Asscheman H., Giltay E.J., Megens J.A. et al. A long-term follow-up study of mortality in transsexuals receiving treatment with cross-sex hormones // *Eur. J. Endocrinol*. 2011. Vol. 164. № 4. P. 635–642.
52. Acciarresi M., De Rango P., Pezzella F.R. Secondary stroke prevention in women // *Womens Health*. 2011. Vol. 7. № 3. P. 391–397.
53. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) // *Lancet*. 1996. Vol. 348. № 9038. P. 1329–1339.
54. Diener H.C., Bogousslavsky J., Brass L.M. Management of atherothrombosis with clopidogrel in high-risk patients with recent transient ischaemic attack or ischaemic stroke (MATCH): study design and baseline data // *Cerebrovasc. Dis*. 2004. Vol. 17. № 2–3. P. 253–261.
55. Lokk J. Dipyridamole-associated headache in stroke patients – interindividual differences? // *Eur. Neurol*. 2009. Vol. 62. № 2. P. 109–113.
56. Wieberdink R.G., van Schie M.C., Koudstaal P.J. High von Willebrand factor levels increase the risk of stroke: the Rotterdam study // *Stroke*. 2010. Vol. 41. № 10. P. 2151–2156.
57. Fang M.C., Singer D.E., Chang Y. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study // *Circulation*. 2005. Vol. 112. № 12. P. 1687–1691.
58. Madias C., Trohman R.G. The link between atrial fibrillation and stroke in women // *Womens Health*. 2011. Vol. 7. № 3. P. 375–382.
59. Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack // *N. Engl. J. Med*. 2006. Vol. 355. P. 549–559.
60. Гинсберг М.Д. Новое в патофизиологии ишемии головного мозга: пенумбра, экспрессия генов, нейропротекция // *Stroke*. 2004. № 1. С. 76–82.
61. Wiernsperger N.F. Serotonin, 5HT₂ receptors and brain circulation // *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 1990. Vol. 16. Suppl. 3. P. 20–24.
62. Wiernsperger N.F. Serotonin, 5-HT₂ receptors, and their blockade by naftidrofuryl: a target therapy of vascular diseases // *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 1994. Vol. 23. Suppl. 3. P. 37–43.
63. Marconi A., Darquenne S., Boulmerka A. et al. Naftidrofuryl-driven regulation of endothelial ICAM-1 involves nitric oxide // *Free Radic. Biol. Med*. 2003. Vol. 34. № 5. P. 616–625.
64. Taguchi T., Takaqi N., Miyake K. et al. Effects of naftidrofuryl oxalate on microsphere-induced changes in acetylcholine and amino acid content of rat brain regions // *Exp. Brain Res*. 1994. Vol. 99. № 1. P. 7–16.
65. Desmond D.W. Vascular dementia // *Clin. Neurosci. Res*. 2004. Vol. 3. P. 437–448.
66. Tomassoni D., Lanari A., Silvestrelli G. et al. Nimodipine and its use in cerebrovascular disease: evidence from recent preclinical and controlled clinical studies // *Clin. Exp. Hypertens*. 2008. Vol. 30. № 8. P. 744–766.
67. Knopman D.S. Treatment of mild cognitive impairment and prospects for prevention of Alzheimer's disease // *Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease* / ed. R.C. Petersen. Oxford: Oxford University Press, 2003. P. 243–258.
68. Lopez-Arrieta J. Nimodipine // *Evidence-Based Dementia Practice* / ed. N. Qizilbash. Oxford: Blackwell Science, 2002. P. 537–540.

Ischemic Stroke in Women: Specific Risk Factors for Development and Features of Secondary Prevention

Yu.A. Starchina, PhD

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Yuliya A. Starchina, yul-starchina@yandex.ru

When predicting cardiovascular risk, prevention and treatment of ischemic stroke, it is necessary to take into account the female gender of the patient. Specific risk factors for ischemic stroke in women include endogenous hormone levels, age of menarche, pregnancy, oral contraceptive use, and menopause. Secondary prevention of recurrent stroke and other cardiovascular diseases plays a leading role in the management of the patient who has suffered ischemic stroke. It is recommended to take medications (antiplatelet or anticoagulants, statins, antihypertensive), the effectiveness and frequency of which may also depend on the patient's gender.

Key words: *ischemic stroke, risk factors of development, secondary prevention of stroke, gender characteristics, female gender, menarche, pregnancy, menopause, estradiol, testosterone, hormone replacement therapy*