

Роль антитромботической терапии во вторичной профилактике ишемического инсульта у пациентов с сочетанным поражением сосудистых бассейнов

А.В. Фоякин, Л.А. Гераскина

Сосудистые заболевания головного мозга из-за высокой распространенности и тяжелых последствий для здоровья населения представляют важнейшую медицинскую и социальную проблему [3]. Обоснованно считается, что инсульт легче предупредить, чем добиться полного восстановления утраченных функций, а тем более полного излечения пациента. Кроме того, перенесенный инсульт ассоциируется со значительным увеличением риска развития повторного инсульта. Установлено, что общий риск повторного инсульта в первые два года после первого инсульта составляет от 4 до 14%. При этом риск повторных острых ишемических цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) наиболее высок в первые несколько месяцев [5].

Антитромботическая терапия обязательна для всех пациентов, перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) [16, 20]. С целью профилактики повторного ишемического инсульта в терапевтической практике используется широкий спектр антитромботических препаратов, выбор которых необходимо осуществлять с учетом этиологических различий основных факторов внутрисосудистого или внутрисердечного тромбообразования. К ним можно отнести патологию крупных артерий головы, включая экстракраниальные и интракраниальные артерии, эмбологенную кардиальную патологию и заболевания мелких артерий мозга [9]. При поражении артерий крупного калибра (около 20–25% всех ишемических инсультов) имеет место атеротромботический процесс на фоне активации тромбоцитарного звена гемостаза с формированием тромба на атеросклеротической бляшке. Поражение мелких артерий с формированием лакунарных инфарктов головного мозга (25–30% всех ишемических инсультов) также имеет в своей основе тромботический процесс. Данные механизмы инфаркта головного мозга

относят к некардиоэмболической причине инсульта. При кардиальной патологии, являющейся причиной кардиоэмболического инсульта, в основном происходит образование фибриново-эритроцитарных сгустков в полостях и на клапанах сердца. Такое деление инсультов широко применяется в контролируемых исследованиях, выполняемых в рамках профилактики повторного ишемического инсульта, и определяет стратегию длительной антитромботической терапии [16].

Антитромбоцитарная терапия при некардиоэмболическом инсульте

Антитромботическую терапию при некардиоэмболическом инсульте следует считать неотъемлемой частью глобальной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, так как церебральные и коронарные осложнения имеют сходные сосудистые факторы риска, а пациенты с ишемическим инсультом отличаются повышенной угрозой развития инфаркта миокарда (ИМ) и наоборот [2]. Поэтому антитромботическая терапия должна рассматриваться не только с точки зрения предупреждения повторных церебральных событий, но и с учетом генерализованности атеротромботического процесса как вторичная профилактика всех сердечно-сосудистых осложнений.

Понятие атеротромбоза сформировалось в результате накопления большого количества доказательств того, что атеросклероз, лежащий в основе развития атеросклеротической бляшки, и тромбообразование на поврежденной ее поверхности тесно связаны друг с другом [1]. Морфологически атеротромбоз характеризуется наличием разрыва, трещины или эрозии на поверхности атеросклеротической бляшки, которые “прикрыты” тромбом различных размеров – от пристеночного до полностью окклюзирующего просвет артерии.

На сегодняшний день имеются убедительные доказательства, подтверждающие генерализованность атеросклеротического процесса у пациентов с ЦВЗ, невзирая на то что манифестирующие клинические проявления некоторое время могут ограничиваться только одним сосудистым

Научный центр неврологии РАМН, Москва.

Андрей Викторович Фоякин – докт. мед. наук, кардиолог, вед. науч. сотр., рук. лаборатории кардионеврологии.

Людмила Александровна Гераскина – докт. мед. наук, невролог, ст. науч. сотр. лаборатории кардионеврологии.

бассейном. В пользу этого свидетельствуют результаты организованного в 2003 г. международного регистра REACH (The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health). Задачей этого исследования была оценка частоты классических факторов риска и развития сердечно-сосудистых заболеваний на фоне терапии, влияющей на исход, у амбулаторных больных со стабильными на момент включения проявлениями атеротромбоза и множественными факторами риска [17]. Регистр REACH охватил множество регионов, включая страны Северной и Латинской Америки, Западной и Восточной Европы, Ближнего Востока, Азии, а также Австралию. Всего в регистр REACH было включено около 68 000 человек из 44 стран.

Было обнаружено, что распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) в выбранной популяции составила 60% (40 258 больных), при этом у 75% из числа этих пациентов данная нозология была единственным проявлением атеросклеротического поражения, а у 25% больных сочеталась с ЦВЗ и поражением периферических артерий. Пациентов с ЦВЗ насчитывалось несколько меньше – 18 843 больных (28%), однако полиорганное поражение у них регистрировалось чаще: у 40% этих больных были диагностированы коронарная патология, периферический атеросклероз или сочетание этих процессов. Еще более выраженная картина генерализации атеротромботического процесса отмечалась у пациентов с клинически значимым поражением периферических артерий. Так, у 60% из 8273 больных имелись ЦВЗ, ИБС и их сочетания. По результатам годичного наблюдения было обнаружено, что вовлечение в атеротромботический процесс более одного сосудистого бассейна приводит к значительному возрастанию серьезных осложнений, таких как ИМ, инсульт и сердечно-сосудистая смерть [17]. Также показано, что у 1 (14,5%) из 7 пациентов с инсультом в анамнезе за год регистрируется одно из вышеперечисленных осложнений.

Российские врачи из 77 центров также участвовали в составлении регистра REACH. Было включено 999 больных [4]. По результатам трехлетнего наблюдения выявлено, что в РФ у амбулаторных больных со стабильным состоянием, несмотря на проводимую терапию, частота неблагоприятных исходов от сердечно-сосудистых причин достаточно высока, прогрессивно увеличивается и составляет за 1, 2 и 3 года наблюдения 5,5; 8,7 и 13,9% соответственно, что превышает средние цифры по регистру в целом. Наибольшая частота развития ИМ/ишемического инсульта/сердечно-сосудистой смертности отмечена у больных с ЦВЗ и у пациентов с мультифокальным атеросклерозом [4]. Данные пациенты нуждаются в постоянной медикаментозной профилактике осложнений атеротромбоза и обеспечении адекватного контроля выполнения рекомендаций по базисной терапии. Лекарственная терапия у больных данной категории заключается в жестком контроле уровня холестерина, артериального давления и выборе универсального антиагрегантного препарата, эффективность которого была бы доказана в отношении профилактики как ИМ,

так и ишемического инсульта. В связи с этим при планировании антиагрегантной терапии у больных, перенесших некардиоэмболический инсульт, целесообразно учитывать все (в том числе и “немые”) факторы риска сердечно-сосудистых осложнений. В конечном счете целью лечения является не только предотвращение повторного инсульта, но и продление жизни больного.

Антиагреганты являются средством выбора профилактики артериальных сосудистых событий. По результатам метаанализа [8], включившего 135 000 пациентов из 287 исследований, антиагрегантные препараты уменьшали комбинированный риск инсульта, ИМ и сосудистой смерти на 25%. В этих исследованиях были проанализированы четыре антиагрегантных препарата: ацетилсалициловая кислота (АСК), тиклопидин, клопидогрел и дипиридамол медленного высвобождения (МВ), воздействующие на два основных пути агрегации тромбоцитов – опосредованный тромбоксаном A_2 и аденозиндифосфат (АДФ)-индуцированный.

Весьма актуальна проблема оптимального выбора того или иного средства, так как в качестве главного критерия эффективности лечения выступают клинические события, в частности повторные церебральные нарушения. Поэтому антиагрегантные препараты должны назначаться в соответствии с клиническими показаниями в дозах, эффективность и безопасность которых документирована в крупных контролируемых исследованиях [1].

Ацетилсалициловая кислота относится к наиболее изученным антиагрегантным средствам, уменьшающим комбинированный риск инсульта, ИМ и сосудистой смерти на 25% [9]. АСК – эффективный препарат, который необратимо ингибирует циклооксигеназу тромбоцитов, вследствие чего уменьшается синтез тромбоксана A_2 – индуктора агрегации тромбоцитов и вазоконстриктора. Назначение АСК позволяет на 15% снизить частоту сердечно-сосудистой смерти и на 30% частоту нефатальных сердечно-сосудистых событий [1].

Прием АСК снижает риск сосудистых событий независимо от дозы (50–1300 мг/сут), хотя высокие дозы (более 150 мг) увеличивают риск побочных явлений (язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, кровотечения). В качестве длительной базисной терапии нецелесообразно использовать дозировки АСК свыше 150 мг, так как это не приносит дополнительной пользы, а риск геморрагических осложнений увеличивается [20]. К сожалению, по данным лабораторных тестов почти у половины пациентов с ЦВЗ выявляется недостаточная антиагрегантная реакция тромбоцитов на добавление АСК, что является поводом к оценке индивидуальной чувствительности и эффективности других антиагрегантов [6].

Клопидогрел (Плавикс), созданный тем же разработчиком, что и тиклопидин, имеет лучший профиль безопасности и практически заменил последний в большинстве клинических ситуаций. Клопидогрел является ацетилированным производным тиклопидина, в 6 раз превышая его

антиагрегантное действие [7]. Клопидогрел быстро метаболизируется в печени с участием цитохрома P450. Активный метаболит клопидогрела связывается с молекулой цистеина рецептора АДФ, подавляя активацию тромбоцитов. Помимо этого клопидогрел может ингибировать агрегацию тромбоцитов, вызванную другими индукторами, через влияние на содержание внутриклеточного АДФ, необходимого для активации гликопротеина IIb/IIIa тромбоцитов. Показано, что быстрое и эффективное ингибирование агрегации тромбоцитов может быть достигнуто при однократном приеме 300 мг препарата, а полный антиагрегантный эффект в этом случае наблюдается уже в течение 1,5–3 ч [7].

Клопидогрел оценивался в большом числе клинических исследований, посвященных профилактике повторного инсульта (CAPRIE, MATCH, PRoFESS). В крупном многоцентровом исследовании CAPRIE (1996) выявлено преимущество клопидогрела (75 мг/сут) перед АСК (325 мг/сут) в виде уменьшения комбинированного относительного риска (ОР) ишемического инсульта, ИМ и сосудистой смерти на 8,7% [11]. Частота всех побочных явлений при приеме клопидогрела не превышала таковую при лечении АСК.

При анализе подгрупп исследования было обнаружено значительное преимущество клопидогрела (Плавикса) по сравнению с АСК у больных с сахарным диабетом, ишемическим инсультом или ИМ в анамнезе, страдающих поражением периферических артерий. Снижение ОР составило 11,9; 14,9 и 23,8% соответственно [11]. Это нашло отражение в Европейских рекомендациях ESO [20], согласно которым клопидогрел более эффективен по сравнению с АСК у пациентов высокого сосудистого риска (с инсультом в анамнезе, атеросклерозом периферических артерий, симптомным поражением коронарных артерий или диабетом).

Дипиридамо́л MB представляет собой производное пиримидо-пиримидина с вазодилатирующими и антитромбоцитарными свойствами. Известно два механизма антитромбоцитарного действия дипиридамола: первый связан с повышением содержания в тромбоцитах цАМФ за счет ингибирования фосфодиэстеразы – фермента, превращающего цАМФ в 5'-АМФ, второй – с блокадой захвата аденозина и стимуляцией аденилатциклазного механизма тромбоцитов. Абсорбция дипиридамола варьирует, поэтому его системная биодоступность низкая. В последние годы создан препарат дипиридамо́л MB с улучшенной биодоступностью (200 мг 2 раза в день) в комбинации с малыми дозами АСК (25 мг 2 раза в день).

Дипиридамо́л выводится с желчью. Период полужизни составляет около 10 ч, поэтому его принимают дважды в день. Дипиридамо́л представляет собой умеренный антиагрегантный препарат, применяющийся в комбинации с АСК во вторичной профилактике некардиоэмболического инсульта на протяжении последних 30 лет. Более ранние исследования не продемонстрировали пользу от комбинированной терапии по сравнению с монотерапией АСК [10, 15].

Комбинированная антитромбоцитарная терапия

Комбинация АСК с клопидогрелом. В исследовании MATCH оценивали эффективность комбинации АСК (75–162 мг) с клопидогрелом (75 мг) по сравнению с монотерапией клопидогрелом (75 мг) у 7599 пациентов старше 40 лет, перенесших в предшествующие 3 мес некардиоэмболический инсульт или ТИА [12]. После 2,5-летнего наблюдения не было отмечено достоверного различия между группами по частоте ИМ, ишемического инсульта, смерти от сосудистых причин. Кроме того, в группе комбинированной терапии зарегистрировано увеличение числа случаев жизнеугрожающих кровотечений: 2,6 против 1,3% в группе монотерапии клопидогрелом. Итак, исследование показало, что с целью профилактики инсульта добавление АСК к монотерапии клопидогрелом не имеет видимых преимуществ [20].

В исследовании CURE, включившем 12562 больных [18], клопидогрел добавляли к терапии АСК при остром коронарном синдроме без стойких подъемов сегмента ST. Длительность терапии составила 3–12 мес, в среднем 9 мес. Часть пациентов подверглась коронарному стентированию. За этот срок суммарный риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений, несмертельного ИМ и инсульта достоверно уменьшился на 20%. Существенного изменения частоты повторного инсульта не произошло, хотя у получавших клопидогрел он встречался несколько реже (1,2% в группе клопидогрела и 1,4% в группе плацебо; ОР 0,86; 95% доверительный интервал 0,63–1,18).

В связи с этим эксперты Европейской группы по проблемам инсульта указывают на пользу комбинированной антитромбоцитарной терапии клопидогрелом с АСК для профилактики повторного инсульта у пациентов с нестабильной стенокардией, не-Q-образующим ИМ и стентированием коронарных артерий с продолжительностью терапии до 9 мес [21].

Комбинация АСК с дипиридамо́лом MB. Относительно недавно проведенные исследования, такие как ESPS2 [13] и ESPRIT [19], где использовали высокие дозы дипиридамо́ла MB (400 мг), показали достоверную выгоду от комбинированной терапии (400 мг дипиридамо́ла + 50 мг АСК) перед монотерапией АСК. В исследовании ESPS2 комбинированное лечение при сравнении с плацебо сопровождалось снижением риска повторного инсульта на 37%, а в сравнении с АСК – на 18%. Тем не менее побочные эффекты, приводящие к отмене лечения в группе при приеме АСК и дипиридамо́ла MB, отмечались примерно в четверти случаев. Частота геморрагических осложнений была одинакова во всех группах. Был сделан вывод, что антитромбоцитарная терапия дипиридамо́лом MB в сочетании с АСК более эффективно предупреждает повторный ишемический инсульт, чем монотерапия АСК [20].

Следует учитывать, что у больных ИБС с развитой коллатеральной сетью препарат может вызывать “синдром обкрадывания”, обусловленный его коронародилатирующей

щим действием [1]. Исследований, показавших эффективность дипиридамола МВ у больных ИБС, нет. Отсутствуют также исследования, в которых бы при лечении дипиридамолом МВ учитывался также и риск коронарных осложнений.

Комбинация АСК с дипиридамолом МВ против клопидогрела. В исследовании PROFESS проводилось сравнение эффективности комбинации АСК (50 мг) и дипиридамола МВ (400 мг) с монотерапией клопидогрелом в отношении риска сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших некардиоэмболический инсульт или ТИА [14, 16]. Основной конечной точкой был повторный инсульт, который, по результатам 2,5-летнего наблюдения, развивался с одинаковой частотой (около 9% пациентов) в обеих группах. То же самое можно сказать и в отношении комбинации инсульта, ИМ и смерти, зарегистрированных у 13% пациентов в обеих группах. Тем не менее серьезные геморрагические осложнения чаще возникали в группе комбинированной терапии (0,8% больных) по сравнению с монотерапией (0,4% больных, $p < 0,001$). Относительный риск внутричерепных кровотечений при этом составил 42%. При приеме АСК и дипиридамола МВ чаще отмечалась головная боль ($p < 0,05$), в связи с чем почти 6% участников прекратили прием препарата. Также несколько чаще фиксировались головокружение, обмороки и приступы мигрени [14].

Выбор оптимальной антитромбоцитарной терапии у больных с некардиоэмболическим инсультом

В современных клинических руководствах по профилактике повторных острых нарушений мозгового кровообращения указано, что для пациентов с некардиоэмболическим инсультом с целью снижения риска повторного инсульта более предпочтительны антитромбоцитарные препараты, нежели пероральные антикоагулянты [16, 20]. В качестве стартовой терапии возможно применение комбинации АСК с дипиридамолом МВ, клопидогрела, АСК. В то же время данные рекомендации указывают на особенности выбора антитромботического препарата в случае сочетанного поражения нескольких сосудистых бассейнов у пациентов с некардиоэмболическими подтипами ишемического инсульта.

Необходимость комплексного подхода к лечению больных с сочетанным поражением сосудистых бассейнов подтверждается анализом причин смертности больных в течение 1–5 лет после ишемического инсульта. Так, смертность

от повторного инсульта составила 5%, осложнения после первого инсульта – 10%, а смерть от других сердечно-сосудистых заболеваний – 41% [21, 22]. Данные пациенты имеют высокий риск повторных сосудистых событий, который складывается из инсульта в анамнезе, атеросклероза периферических артерий, симптомного поражения коронарных артерий или диабета. В таких случаях постинсультный период характеризуется повышенным риском не только повторного инсульта, но и коронарных катастроф, и выбор антитромбоцитарного средства должен осуществляться с учетом мультифокальности атеросклероза, ассоциированных клинических состояний, наличия сахарного диабета.

Таким образом, у пациентов с высоким риском повторных сосудистых событий Европейские рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом указывают на большую пользу от применения клопидогрела [20].

Список литературы

1. Антитромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Российские рекомендации // Кардиоваск. тер. и профилактика. 2009. № 8. Прилож. 6.
2. Ворлоу Ч.П. и др. Инсульт: Практическое руководство для ведения больных. СПб., 1998.
3. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М., 2008.
4. Панченко Е.П. и др. // Кардиология. 2009. № 10. С. 9.
5. Скворцова В.И. и др. Вторичная профилактика инсульта. М., 2002.
6. Суслина З.А. и др. // Очерки ангионеврологии / Под ред. З.А. Суслиной. М., 2005. С. 130–141.
7. Суслина З.А. и др. Антитромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения. М., 2009.
8. Becker D.M. et al. // JAMA. 2006. V. 295. P. 1420.
9. Bousser M.-G. // Cerebrovasc. Dis. 2009. V. 27. Suppl. 3. P. 12.
10. Bousser M.-G. et al. // Stroke. 1983. V. 14. P. 5.
11. CAPRIE Steering Committee // Lancet. 1996. V. 348. P. 1329.
12. Diener H.C. et al. // Lancet. 2004. V. 364. P. 331.
13. Diener H.C. et al. // J. Neurol. Sci. 1996. V. 143. P. 1.
14. Diener H.C. et al. // Cerebrovasc. Dis. 2007. V. 23. P. 368.
15. Guiraud-Chaumeil B. et al. // Rev. Neurol. (Paris). 1982. V. 138. P. 367.
16. Sacco R.L. et al. // Stroke. 2006. V. 37. P. 577.
17. Steg G. et al. // JAMA. 2007. V. 297. P. 1197.
18. The Atrial Fibrillation Investigators // Arch. Intern. Med. 1997. V. 157. P. 1237.
19. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators // N. Eng. J. Med. 2001. V. 345. P. 494.
20. The ESPRIT study group // Lancet. 2006. V. 367. P. 1665.
21. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee: Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attacks 2008 // Cerebrovasc. Dis. 2008. V. 25. P. 457.
22. Warlow C.P. // Lancet. 1999. V. 354. P. 1457. ●