

Профилактика ишемических инсультов у пациентов с атеросклеротической патологией магистральных артерий головы

М.М. Танащян, О.В. Лагода, М.А. Домашенко

Нарушения мозгового кровообращения (НМК) занимают одно из первых мест в ряду причин тяжелой инвалидизации и смертности больных в большинстве развитых стран и являются не только медицинской, но также серьезной социальной и экономической проблемой. Одними из самых частых причин ишемического инсульта являются окклюзирующие поражения ветвей дуги аорты атеросклеротического генеза.

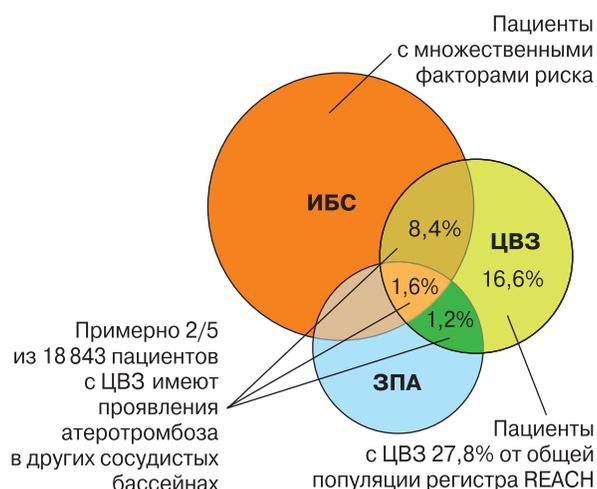
Наличие проявлений атеротромбоза в одном сосудистом русле повышает риск развития ишемических осложнений в другом. Так, патология сонных артерий нередко (33–37% случаев) сочетается с атеросклерозом коронарных артерий и ишемической болезнью сердца (ИБС) [1, 2]. Согласно последним данным самого крупного международного регистра по атеротромбозу REACH [3], каждый четвертый из более чем 40 тыс. пациентов с атеросклеротическим поражением коронарного бассейна имеет проявления атеротромбоза в виде цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) и/или атеросклероза сосудов нижних конеч-

ностей, причем частота больших ишемических событий (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, смерть от сердечно-сосудистых причин или госпитализация) **удваивается** у пациентов с множественным поражением сосудов по сравнению с пациентами, имеющими проявления атеротромбоза только в одном сосудистом бассейне. 3/5 из более чем 8000 пациентов с симптоматической ишемией артерий нижних конечностей страдают ИБС и ЦВЗ. И наконец, примерно 2/5 из почти 19000 пациентов с поражением церебрального сосудистого бассейна, по данным регистра REACH, имеют мультифокальное поражение артерий коронарного русла и артерий нижних конечностей (рисунк).

Процесс формирования атеротромботического поражения сосуда сложен и зачастую очень длителен, что и обуславливает достаточно долгий бессимптомный период. Согласно современной концепции **атеросклероза** и атеротромбоза, причина и клиническая манифестация большинства сердечно-сосудистых катастроф непосредственно связаны с особенностями эволюции и моментом наступления осложнения в “судьбе” атеросклеротической бляшки – раз-

рывами, фрагментациями, кровоизлияниями.

Атеротромбоз ветвей дуги аорты, кровоснабжающих мозг, – магистральных артерий головы (МАГ), так же как и атеротромбоз в других сосудистых бассейнах, начинается с дестабилизации атеросклеротической бляшки, которая за счет вышеуказанных процессов ускоряет тромбообразование вплоть до полной закупорки просвета артерии. При этом развитие ишемических НМК у больных со стенозирующим поражением церебральных артерий может развиваться в результате артерио-артериальной эмболии (атеротромботический подтип инсульта) или по механизму сосудисто-мозговой недостаточности (гемодинамический подтип). В общей структуре всех верифицированных подтипов ишемического инсульта **атеротром-**



Распределение пациентов с факторами риска в общей популяции регистра REACH. ЗПА – заболевания периферических артерий. (По Bhatt D.L. et al. [1].)

Научный центр неврологии РАМН, Москва.

Маринэ Мовсесовна Танащян – докт. мед. наук, ученый секретарь, руководитель 1-го сосудистого отделения.

Ольга Викторовна Лагода – канд. мед. наук, старший науч. сотрудник 1-го сосудистого отделения.

Максим Алексеевич Домашенко – канд. мед. наук, науч. сотрудник 2-го сосудистого отделения.

ботический инсульт встречается в 34% случаев, а гемодинамический инсульт – в 15% случаев НМК [5, 6]. Высокая доля стенозов сонных и позвоночных артерий в общей структуре причин ишемических НМК, а также важность поиска новых лечебных подходов обуславливают чрезвычайную актуальность изучения факторов риска развития инсульта при этой патологии.

Наличие у пациента проявлений коронарной патологии, атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей, нарушения липидного обмена (повышение значений общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов), а также изменений системы гемостаза (**повышение агрегации тромбоцитов, гематокрита, вязкости крови**), сахарного диабета, артериальной гипертонии и курения заметно повышает риск развития стеноза внутренней сонной артерии (ВСА), в том числе и асимптомного.

По нашим данным (при проведении морфологических исследований удаленных во время каротидной эндартерэктомии биоптатов) в симптомных атеросклеротических бляшках по сравнению с асимптомными примерно в 2 раза чаще обнаруживаются изъязвление покрышки бляшки (24 и 13% соответственно), истончение ее в области очагов атероматоза (15 и 8%), инфильтрация покрышки липофагами (23 и 13%), а также тромбы на люминальной поверхности бляшки (16 и 8%). Предполагается, что большая частота истончения покрышки бляшки в случаях симптомного стеноза ВСА по сравнению с асимптомным обусловлена более близкой к люминальной поверхности локализацией атероматозных масс. Истончение покрышки бляшки в области атероматоза, большое количество липофагов в ней является, по-видимому, предпосылкой для изъязвления покрышки бляшки и активации тромбообразования на ее поверхности. В последнем случае формируется тромбозмбол, устремляющийся с током крови в более мелкие дистальные артерии [7].

На сегодняшний день имеется доказательная база существования связи

структурных изменений сосудистого русла МАГ и дизрегуляторных сдвигов системы гемореологии и гемостаза. Установлено, что ишемические НМК, несмотря на их значительный полиморфизм, развиваются в условиях однонаправленных изменений реологических свойств крови при различной степени активации гемостаза. При этом системы гемореологии и гемостаза на всех структурно-функциональных уровнях сосудистой системы мозга не только участвуют в обеспечении адекватной доставки кислорода к тканям мозга, но и включаются в патогенетические механизмы, способствующие возникновению и прогрессированию атерогенеза и тромбогенеза [8, 9].

При наблюдении за пациентами с асимптомными стенозами ВСА в течение длительного срока (1,5–9 лет) было установлено, что ежегодный риск инсульта в течение первого года варьирует от 1,7 до 5,9%, однако в последующем имеется тенденция к уменьшению этого показателя до 2–3% в год [10, 11]. Обнаружена прямая зависимость риска ишемического инсульта от степени стеноза. Большие проспективные исследования показали, что у пациентов с асимптомными стенозами ВСА >75% ежегодный риск транзиторных ишемических атак/инсульта составлял 8%, а при асимптомном сужении просвета артерии до 80–89% риск развития ипсилатерального инсульта увеличивался до 9,8% [12, 13].

В связи с вышеуказанным вопросы профилактики ишемических НМК у данной категории пациентов чрезвычайно актуальны для ангионеврологии.

На сегодняшний день накоплен достаточно большой опыт реконструктивных операций на МАГ. Каротидная эндартерэктомия (КЭ) – один из радикальных способов коррекции патологии участка сонной артерии. В результате проведения многочисленных проспективных многоцентровых исследований установлена необходимость КЭ как метода профилактики ишемического инсульта у больных с симптомным стенозом сонных артерий, превышающим 70%, а также у

лиц с асимптомным стенозом ВСА со степенью сужения просвета 60% и более [14].

В последнее десятилетие широкое распространение получил метод эндоваскулярной реконструкции – перкутанная транслюминальная ангиопластика со стентированием стенозов сонных артерий в качестве альтернативы традиционной эндартерэктомии. Результаты анализа проведенных в 36 центрах более 5000 стентирований сонных артерий показали, что метод относительно безопасен, однако на современном этапе его развития число периоперационных и неврологических осложнений оказалось несколько выше, чем при каротидной эндартерэктомии, хотя суммарные показатели летальности и частоты ишемических инсультов оказались ниже [15].

Таким образом, установлены позитивные сдвиги мозгового кровотока и метаболизма при восстановлении сосудистого русла. Отмечены также явления рестеноза и ретромбоза, объясняемые тем, что, по сути, хирургическая сосудистая реконструкция не устраняет истинных причин тромбообразования и атеросклероза [16]. В связи с этим основными профилактическими мероприятиями должны быть консервативные меры, направленные, в первую очередь, на нормализацию измененных показателей тромбообразования. Следует подчеркнуть, что консервативная терапия должна проводиться данной категории пациентов вне зависимости от того, показана операция или нет. Основными факторами, оказывающими влияние на прогрессирование атеросклероза и повышение риска инсульта при асимптомных стенозах ВСА, являются дислипидемия, курение, артериальная гипертония, сахарный диабет [5, 6]. По последним данным, влияние пола и возраста не столь существенно, к тому же эти факторы невозможно корректировать. Среди общих мероприятий стоит рекомендовать умеренную физическую активность, рациональную диету с ограничением животных жиров, умеренное употребление алкоголя, обязательный отказ от курения.

Многоцентровые исследования эффективности клопидогрела при цереброваскулярных заболеваниях

Исследование	Год	Препарат	Результаты
CAPRIE	1998	Клопидогрел vs АСК	Клопидогрел эффективнее АСК (на 8,7%) в снижении ишемических событий при атеротромбозе. Отмечен благоприятный профиль клопидогрела у пациентов с факторами риска, в том числе с сахарным диабетом и после АКШ.
MATCH	2004	Клопидогрел + АСК	Добавление АСК к клопидогрелу ведет к незначительному снижению риска возникновения ишемических событий при увеличении риска угрожающих жизни кровотечений
CARESS	2005	Клопидогрел + АСК	Добавление клопидогрела к АСК у пациентов с симптомным стенозом сонной артерии и микроэмболическими сигналами быстрее снижает микроэмболию по сравнению с монотерапией АСК
CHARISMA	2006	Клопидогрел + АСК vs АСК	Двойная антитромбоцитарная терапия клопидогрел + АСК при лечении пациентов с установленным атеротромбозом более эффективна, чем при монотерапии АСК, в снижении риска ишемических событий
FASTER	2007	Клопидогрел + АСК	Риск повторного инсульта после транзиторной ишемической атаки или малого инсульта может быть уменьшен при добавлении клопидогрела к АСК

Обозначения: АСК – ацетилсалициловая кислота (аспирин), АКШ – аортокоронарное шунтирование.

Из медикаментозной терапии основными препаратами необходимо считать антиагреганты и/или антикоагулянты, гипотензивные и гиполипидемические препараты, а также препараты, корригирующие уровень сахара крови.

Согласно доказательной базе многоцентровых клинических исследований антиагрегантная терапия является эффективной для предотвращения инсульта, сердечных приступов и смертности от сосудистых причин у лиц с симптомным атеросклерозом. Метаанализ 287 исследований, включивший более 212000 пациентов с высоким риском окклюзирующих сосудистых событий, показал, что назначение антитромбоцитарной терапии сократило число случаев несмертельного инсульта на 1/4 ($25 \pm 3\%$), а сосудистой смертности – на 1/6 [17]. Эти данные подтвердили наибольшую перспективность данного пути профилактики ЦВЗ.

Несмотря на наличие широкого арсенала средств антитромбоцитарного действия, использование антиагре-

гантов в клинической практике зачастую сталкивается с рядом проблем. Нерешенными и спорными остаются вопросы определения истинно лечебного либо профилактического действия тех или иных антиагрегантов, неоднозначны данные об эффективности их различных доз (в частности, для аспирина, дипиридамола), практически отсутствуют результаты исследования индивидуальной чувствительности и частоты резистентности к антиагрегантам у отдельных больных. Так, с одной стороны, по результатам проведенного метаанализа (Anti-thrombotic Trialists' Collaboration) показана высокая эффективность длительного применения аспирина в дозе 75–150 мг в сутки у пациентов, перенесших ишемический инсульт: суммарная редукция сосудистых эпизодов составила в среднем 23% ($p < 0,0001$) [17]. Однако с другой стороны, до 75% сосудистых событий возникают на фоне продолжающейся аспиринотерапии, что приводит к необходимости поиска альтернативных антитромбоцитарных препаратов, особенно у пациентов с атеро-

склеротическим поражением других сосудистых бассейнов, где монотерапия аспирином не является самой эффективной [8].

Наиболее многообещающими с позиций доказательной медицины препаратами для вторичной профилактики ишемического НМК у пациентов с мультифокальным атеросклерозом выглядят антагонисты аденозиновых рецепторов, и прежде всего клопидогрел (Плавикс).

Клопидогрел обладает мощным поливалентным антиагрегантным воздействием на тромбоциты. Активный метаболит клопидогрела связывается с молекулой цистеина рецептора АДФ ($P2Y_{12}$), подавляя активацию тромбоцитов за счет селективного и необратимого связывания со специфическими рецепторами АДФ ($P2Y_{12}$), тем самым блокируя АДФ-зависимую активацию гликопротеинового комплекса IIb/IIIa и препятствуя образованию фибриногеновых мостиков. Кроме того, клопидогрел может ингибировать агрегацию тромбоцитов, вызванную другими индукторами, через влияние на содержание внутриклеточного АДФ, необходимого для активации гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa.

Клопидогрел зарекомендовал себя как эффективный препарат для вторичной профилактики сосудистых событий как у пациентов с ишемической болезнью сердца, так и у больных с цереброваскулярными заболеваниями (таблица).

Клиническая эффективность клопидогрела во вторичной профилактике ишемического инсульта наиболее полно продемонстрирована в многоцентровом исследовании CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events, 1996), оценившем потенциальное преимущество клопидогрела по сравнению с аспирином (325 мг/сут). Первичное конечное событие (инсульт, инфаркт миокарда, смерть вследствие сосудистой патологии) наступало с частотой на 8,7% ниже у пациентов, получавших клопидогрел, по сравнению с группой аспирина ($p = 0,043$), а риск возникновения ишемического инсульта умень-

шался на 7,3%. Необходимо особо подчеркнуть, что у лиц с атеротромботическим поражением двух и более сосудистых бассейнов, а также у пациентов с сахарным диабетом преимущество клопидогрела увеличивалось до 15,4% [18, 19]. При этом клопидогрел отличается сопоставимой с аспирином безопасностью при приеме внутрь и лучшей переносимостью по сравнению с тиклопидином. Исследование CLASSICS показало, что сумма таких неблагоприятных событий, как крупные кровотечения, нейтропения и тромбоцитопения, а также раннее прекращение приема препарата в связи с несердечными неблагоприятными событиями встречались при использовании тиклопидина в два раза чаще (9,12%), чем при лечении клопидогрелом (4,56%) [20].

Важным аспектом применения клопидогрела является использование его в ангионейрохирургии. Антиагрегантная терапия до и после реконструктивных операций на брахиоцефальных артериях способствует редукции тромботических осложнений, являющихся основной причиной эмболического по генезу инсульта [16].

Доказательства эффективности и безопасности двойной антитромбоцитарной терапии (аспирин + клопидогрел) в кардиологической практике (при лечении пациентов с нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда и подвергнутых чрескожному вмешательству), а также экспериментальные данные о большей эффективности комбинированной терапии по сравнению с монотерапией явились предпосылками к изучению сочетанного применения клопидогрела и аспирина в неврологии. В небольшом исследовании PLUTO (Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone in Stroke Patients, 2005) на 70 пациентах, перенесших ишемический инсульт в период от 1 до 3 мес до включения в исследование, было показано более эффективное ингибирование агрегации тромбоцитов у пациентов, получавших сочетание аспирина (81 мг в сутки) и клопидогрела (75 мг в сутки), по сравнению с монотерапией аспирином (81 мг в сутки) [21].

Вместе с тем в исследовании MATCH (Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-risk Patients, 2004) была показана нецелесообразность добавления аспирина (75 мг в сутки) к клопидогрелу (75 мг) пациентам, перенесшим ишемический инсульт, с целью его вторичной профилактики, поскольку, несмотря на уменьшение на 6,4% частоты развития комбинированной конечной точки (включавшей ишемический инсульт, инфаркт миокарда, смерть от сосудистой причины либо повторную госпитализацию по поводу атеротромботического события), у пациентов, получавших комбинированную антиагрегантную терапию, по сравнению с монотерапией клопидогрелом частота геморрагических осложнений была существенно выше [22].

В исследовании CARESS добавление клопидогрела к аспирину у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, симптомными стенозами ВСА и микроэмболическими сигналами быстрее снижало бессимптомную эмболизацию по сравнению с монотерапией аспирином [23].

Эффективность комбинированной терапии клопидогрелом (75 мг в сутки) и аспирином (325 мг в сутки) в сравнении с монотерапией аспирином (325 мг в сутки) у пациентов, перенесших атеротромботические события, а также у группы пациентов, имеющих лишь множественные факторы риска, оценивалась в исследовании CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance, 2006) [24]. Из 12 153 пациентов 9478 имели в анамнезе атеротромботические события, 2675 пациентов имели лишь множественные факторы риска атеротромбоза. Исследование не продемонстрировало преимуществ сочетанной терапии клопидогрелом и аспирином над монотерапией аспирином у данной категории пациентов. Спустя 30 мес частота развития комбинированной конечной точки (ишемический инсульт, инфаркт миокарда, смерть от сосудистой причины) у пациентов, получав-

ших комбинированную антиагрегантную терапию, составила 6,8% и оказалась меньше, чем в группе пациентов на монотерапии аспирином, где данный показатель составил 7,3%; полученное различие, однако, было статистически недостоверным ($p = 0,22$).

Тем не менее в 2007 г. был проведен более углубленный анализ исследования CHARISMA [25], в который вошли 9478 пациентов с установленным атеротромбозом. Критерии включения в исследование CHARISMA были похожими на критерии включения в исследование CAPRIE: перенесенный инфаркт миокарда, ишемический инсульт, установленное заболевание периферических артерий. Основное различие между критериями включения в когорту "CAPRIE-like" и оригинальным исследованием CAPRIE состояло во времени после перенесенного события до рандомизации. Так, в исследовании CAPRIE время было четко регламентировано (инфаркт миокарда менее 35 дней до включения, инсульт от 1 нед до 6 мес до рандомизации), в то время как в исследовании CHARISMA было только одно ограничение по инсульту (до 5 лет). Частота возникновения сосудистой смерти, инфаркта миокарда и ишемического инсульта была достоверно ниже в группе, получившей комбинированную антиагрегантную терапию (7,3%), по сравнению с группой, находившейся на монотерапии аспирином (8,8%) ($p = 0,01$). Число госпитализаций по поводу ишемических событий было статистически значимо меньшим в группе сочетанной терапии (11,4%) в сравнении с группой монотерапии аспирином (13,2%) ($p = 0,008$). При этом не было продемонстрировано значимых различий между частотой сильных кровотечений (1,7% в группе комбинированной терапии по сравнению с 1,5% в группе монотерапии, $p = 0,50$), несмотря на большую частоту умеренных кровотечений в группе комбинированной антитромбоцитарной терапии (2,0 по сравнению с 1,3%, $p = 0,004$). Таким образом, этот анализ результатов исследования CHARISMA показал статистически значимое преимущест-

во комбинированной терапии аспирином и клопидогрелом в снижении ишемических событий по сравнению с монотерапией аспирином именно у пациентов с установленным атеротромбозом.

Накопленный нами собственный опыт использования клопидогрела у больных цереброваскулярными заболеваниями свидетельствует о том, что, помимо подавления (как правило) повышенной агрегационной активности тромбоцитов, при приеме препарата отмечается его позитивное эндотелиопротективное действие [26]. Последнее проявляется в повышении атромбогенности сосудистой стенки в виде улучшения фибринолитического и антиагрегационного звеньев, а также увеличения количества лиц с адекватной реакцией эндотелия в ответ на потокзависимую дилатацию. Отмечено также антилипидемическое действие препарата, в том числе у больных с метаболическим синдромом [27].

Вариабельность гемореологических сдвигов на различных стадиях атеросклеротической церебральной ангиопатии, осложняющихся ишемическими НМК, обосновывает необходимость дифференцированного подхода к коррекции гемореологических нарушений, позволяя тем самым оптимизировать существующие методы лечения больных. Профилактика ишемического инсульта у больных с атеросклеротическим поражением сонных артерий за-

ключается не только в механическом устранении препятствия с помощью КЭ или стентирования, но и в коррекции существующих нарушений гемореологии и гемостаза у данной категории пациентов [28]. Постоянное и адекватное применение антиагрегантов не предотвращает развитие рестеноза, однако способствует снижению количества повторных сосудистых эпизодов. Согласно рекомендациям EUSI назначение клопидогрела в сочетании с аспирином непосредственно до, во время и в течение по крайней мере 1 мес после стентирования ВСА является на сегодняшний день оптимальным методом профилактики ишемических НМК [29].

Список литературы

- Bhatt D.L. et al. // JAMA. 2006. V. 295. P. 180.
- Соколова Е.И., Джигладзе Д.Н. // Патология сонных артерий и проблема ишемического инсульта / Под ред. Джигладзе Д.Н. М., 2002. С. 52.
- Steg P.G. et al. // JAMA. 2007. V. 297. P. 1197.
- Панченко Е.П., Беленков Ю.Н. // Кардиология. 2008. № 2. С. 17.
- Суслина З.А. и др. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики. М., 2006.
- Верещагин Н.В. и др. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики. М., 2002.
- Гулевская Т.С. и др. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2004. № 4. С. 68.
- Суслина З.А. и др. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М., 2005.
- Танашян М.М. и др. // Неврол. вестник. 2007. № 1. С. 12.
- Becker F., Loppinet A. // Ann. Cardiol. Angiol. 2004. V. 53. P. 34.
- Goessens B. et al. // Stroke. 2007. V. 38. P. 1470.
- Nicolaidis A. et al. // Int. Angiol. 2003. V. 22. P. 263.
- Nadareishvili Z. et al. // Arch. Neurol. 2002. V. 59. P. 1162.
- Rothwell P.M., Goldstein L.B. // Stroke. 2004. V. 35. P. 2425.
- Зайцев А.Ю., Стойда А.Ю. // Сосудистое и внутриорганное стентирование. М., 2003. С. 119.
- Buhk J.-F. et al. // Neurology. 2006. V. 66. P. 1594.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration // Br. Med. J. 2002. V. 324. P. 71.
- CAPRIE Steering Committee // Lancet. 1996. V. 348. P. 1329.
- Harker L.A. et al. // Drug Safety. 1999. V. 21. P. 325.
- Bertrand M.E. et al. // Circulation. 2000. V. 102. P. 624.
- Serebruany V.L. et al. // Stroke. 2005. V. 36. P. 2289.
- Diener H.C. et al. // Lancet. 2004. V. 364. P. 331.
- Markus H.S. et al. // Circulation. 2005. V. 111. P. 2233.
- Bhatt D.L. et al. // N. Engl. J. Med. 2006. V. 354. P. 1706.
- Bhatt D.L. et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. 2007. V. 49. P. 1982.
- Танашян М.М., Домашенко М.А. // Атмосфера. Нервные болезни. 2007. № 2. С. 13.
- Танашян М.М. и др. // Атмосфера. Нервные болезни. 2006. № 1. С. 11.
- McKeivitt F.M. et al. // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2005. V. 29. P. 522.
- Recommendation for stroke management EUSI // Cerebrovasc. Dis. 2003. V. 16. P. 311. ●



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Нервные болезни”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 80 руб., на один номер – 40 руб.

Подписной индекс 81610.