

Антитромбоцитарная терапия — эффективный способ вторичной профилактики ишемического инсульта

П.Р. Камчатнов

Одной из ведущих причин летальности и стойкой инвалидизации как в Российской Федерации, так и в большинстве экономически развитых стран мира является ишемический инсульт (ИИ) [1, 22]. Перенесенный эпизод острой церебральной ишемии ассоциирован с повышенным риском развития ИИ; так, у пациентов, перенесших ИИ, вероятность развития повторного инсульта в 9 раз превышает таковую по сравнению со здоровыми сверстниками [7]. Риск развития повторного ИИ в значительной степени определяется характером поражения сосудистой системы головного мозга и патогенетическим подтипом первичного ИИ. В частности, у пациентов с атеросклеротическим стенозом внутренней сонной артерии, перенесших атеротромботический ИИ, риск повторного ИИ достоверно выше, чем у больных с микроангиопатиями, перенесших лакунарный инфаркт [17]. Вероятность развития повторного ИИ повышена у больных, перенесших как симптомный, так и асимптомный ИИ [25].

Существование различных патогенетических механизмов возникновения ИИ диктует необходимость индивидуализированного подхода к вторичной профилактике, которая включает устранение потенциально модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска, контроль уровня артериального давления, гликемии, липидного спектра крови. Одним из наиболее эффективных направлений вторичной профилактики ИИ является назначение антитромбоцитарных препаратов.

В настоящее время наиболее широкое распространение получило назначение препаратов ацетилсалициловой кислоты (АСК), история клинического применения которой насчитывает более 110 лет. Колоссальный опыт клинического применения АСК позволяет рассматривать ее в качестве эталонного антиагреганта, обладающего удовлетворительными фармакоэкономическими показателями. Результаты целого ряда масштабных рандомизированных клинических исследований убедительно свидетельствуют

о способности АСК достоверно уменьшать частоту повторных случаев как ИИ, так и инфаркта миокарда и сосудистой смертности [16]. Проведенный метаанализ большого числа рандомизированных клинических исследований (всего в них было включено несколько десятков тысяч пациентов) однозначно подтвердил эффективность АСК как средства вторичной профилактики ИИ [6]. В последующем с учетом результатов законченных за прошедшие годы клинических исследований был выполнен подобный метаанализ результатов наблюдения более чем за 100 тыс. пациентов [2]. Итогом данной работы явилось подтверждение эффективности АСК в качестве средства вторичной профилактики ИИ. Вследствие подтвержденной эффективности АСК препарат входит в большинство региональных стандартов ведения пациентов, перенесших ИИ.

Важной проблемой является срок начала применения АСК после эпизода острой церебральной ишемии. Считается, что при подозрении на ишемический характер инсульта АСК может назначаться уже с 1-х суток заболевания, это приводит к снижению частоты повторных ИИ. Раннее начало проведения антитромбоцитарной терапии может быть ассоциировано с повышенным риском геморрагических осложнений, однако эффективность профилактических мероприятий превышает негативные эффекты.

Установлено, что значительный превентивный эффект достигается при использовании препарата в дозе 0,5–1,5 мг/кг/сут (следует отметить, что в ряде стран используются более высокие дозировки). Дальнейшее увеличение суточной дозы АСК не сопровождается повышением эффективности терапии. Важно, что по длительности прием АСК является, по сути дела, пожизненным — препарат следует принимать на протяжении того срока, пока сохраняется действие имеющихся факторов сердечно-сосудистого риска. Установлено, что прекращение лечения значительно повышает риск возникновения острой церебральной или коронарной ишемии в виде развития ИИ или инфаркта миокарда [21].

Мощный антиагрегантный эффект АСК сочетается с повреждающим действием, которое она оказывает на слизистую желудка. Риск язвенного эффекта достоверно выше при наличии факторов риска, к которым относят-

Павел Рудольфович Камчатнов — профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва.

ся возраст старше 65 лет, перенесенное ранее кровотечение из язвы желудка, курение, одновременное применение нестероидных противовоспалительных препаратов и/или глюкокортикостероидов. Снижение суточной дозы АСК даже до субтерапевтической (10 мг/сут) не устраняет гастротоксического эффекта.

Гастропротективный эффект оказывает одновременное назначение ингибиторов протонной помпы. Следует, однако, отметить, что их совместное применение с АСК ассоциировано с повышением вероятности развития эпизодов острой коронарной ишемии. Такого рода зависимость отсутствует при одновременном назначении АСК и блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов [5].

Значительное уменьшение гастротоксичности достигается при одновременном использовании антацида – гидроксида магния, который входит в состав препарата **Кардиомагнил** (содержит 75 или 150 мг АСК в таблетке). Гидроксид магния существенно снижает вероятность повреждения слизистой желудка, однако, что принципиально важно, его присутствие не уменьшает антитромбоцитарного эффекта АСК. Отсутствие лекарственного взаимодействия между АСК и гидроксидом магния обеспечивает широкую возможность их совместного применения. Показано, что у пациентов с повышенным риском желудочно-кишечных осложнений возможно использование Кардиомагнила на протяжении длительного периода. Значительный клинический опыт применения Кардиомагнила свидетельствует о его высокой эффективности и безопасности.

Серьезной проблемой является использование АСК у больных с артериальной гипертензией. В настоящее время считается, что подавляющему большинству пациентов с симптомными цереброваскулярными расстройствами мозгового кровообращения показан систематический прием АСК. Особенно важно применение препарата у пациентов с сочетанием нескольких факторов сердечно-сосудистого риска [27]. Как свидетельствуют результаты серии исследований, большинство больных с артериальной гипертензией нуждаются в проведении антитромбоцитарной терапии с целью вторичной профилактики цереброваскулярных нарушений [12]. Назначение антиагрегантов данному контингенту больных не может быть противопоставлено проведению антигипертензивной терапии и достижению целевых цифр артериального давления. Отсутствуют убедительные данные, которые были бы получены в результате масштабных исследований, о влиянии систематического приема АСК на уровень артериального давления, хотя и высказываются предположения о такого рода эффекте препарата [3].

В настоящее время широко обсуждается целесообразность применения АСК в качестве средства первичной профилактики ИИ, т.е. у тех пациентов, у которых отсутствуют клинические проявления сосудистого поражения головного мозга или других органов. Чрезмерно частое применение АСК в качестве средства первичной профилак-

ки ИИ без учета степени риска его развития и возможности возникновения побочных эффектов нецелесообразно ввиду высокого риска развития геморрагических осложнений. Как свидетельствуют результаты ряда исследований, назначение АСК в качестве средства первичной профилактики показано пациентам с высоким риском развития инсульта или инфаркта миокарда [24]. В первую очередь это касается лиц пожилого возраста, страдающих сахарным диабетом, имеющих ряд других факторов сердечно-сосудистого риска, у которых 5-летний риск развития острого сосудистого заболевания составляет не менее 10–15% [23]. Необходимо иметь в виду, что стратификация риска цереброваскулярных осложнений и выявление групп пациентов с максимальным риском развития ИИ позволяют выбрать оптимальную тактику применения АСК в качестве средства первичной профилактики ИИ.

Определенную проблему при проведении антитромбоцитарной терапии представляет резистентность (низкая чувствительность) к АСК, которая встречается у 10–20% пациентов [4]. Факторами, уменьшающими эффективность применения АСК, являются низкая биодоступность препарата, усиленное образование тромбоцитов, индуцированная стрессом избыточная выработка фермента циклооксигеназы-2 тромбоцитами, повышенная чувствительность тромбоцитов к индукторам агрегации. Указанные особенности поведения тромбоцитов нередко генетически детерминированы [18]. Чувствительность к АСК снижена у пациентов с острой органной ишемией, сахарным диабетом, у курильщиков. Резистентность к АСК является клиническим синдромом, который проявляется повторными эпизодами острой церебральной или коронарной ишемии, при этом лабораторные тесты оценки агрегации тромбоцитов в ответ на действие различных индукторов не всегда позволяют своевременно диагностировать ее.

В том случае, если имеется резистентность к АСК, целесообразно одновременное назначение дипиридамола, который за счет угнетения активности фосфодиэстеразы тромбоцитов повышает концентрацию цАМФ и цГМФ, оказывая антитромбоцитарный эффект. Показано, что эффективность дипиридамола в отношении предупреждения риска повторного ИИ близка к таковой у АСК, однако эффект значительно менее выражен в отношении инфаркта миокарда и сосудистой смерти [10]. Максимальную пользу от его приема получают больные с симптомным поражением экстра- или интракраниальных артерий, перенесшие ИИ без выраженного очагового неврологического дефицита [9]. Необходимо отметить, что подавляющее большинство исследований, посвященных изучению эффективности указанной комбинации, было проведено с использованием медленно высвобождающейся формы дипиридамола, обеспечивающей его стабильную концентрацию в крови и стабильность параметров центральной гемодинамики.

Значительно менее целесообразной является комбинированная терапия АСК и клопидогрелом. Так, в результа-

те исследования MATCH было показано, что при назначении клопидогрела в качестве монотерапии (75 мг/сут) и клопидогрела (75 мг/сут) в комбинации с АСК (75 мг/сут) у больных, недавно перенесших эпизод острой церебральной ишемии, частота всех острых сосудистых событий в обеих группах была идентичной, тогда как число жизнеугрожающих геморрагических осложнений оказалось в 2 раза выше в группе комбинированной терапии [11]. Аналогичные результаты были получены в исследовании CHARISMA, в котором повышение эффективности при проведении комбинированной терапии сопровождалось значительным увеличением риска побочных эффектов [26]. Наконец, метаанализ серии исследований эффективности и безопасности одновременного применения АСК и клопидогрела подтвердил нецелесообразность такой комбинации как рутинного средства вторичной профилактики ИИ вследствие высокого уровня геморрагических осложнений [15].

В ряде случаев, однако, комбинированная антиагрегантная терапия АСК и клопидогрелом является необходимой. В первую очередь это касается больных, перенесших эндоваскулярное вмешательство на магистральных артериях головы (ангиопластика, стентирование). В данной ситуации показано проведение терапии двумя препаратами на протяжении 6–12 мес в постоперационном периоде. Одновременное назначение АСК, дипиридамола и клопидогрела возможно лишь в исключительных случаях – в частности, у больных с генетически детерминированными нарушениями функции тромбоцитов, увеличением количества тромбоцитов в периферической крови [28].

При наличии соответствующих показаний ведущим способом как первичной, так и вторичной профилактики ИИ у ряда больных является применение не прямых антикоагулянтов. Наиболее широко с этой целью используются антагонисты витамина К – производные кумарина. Исключительную ценность представляет собой варфарин, который обладает стабильностью фармакокинетики, позволяющей добиться стабильного уровня антикоагуляции. Высокая эффективность варфарина и предсказуемость оказываемого им эффекта позволяют на сегодняшний день рассматривать его в качестве “золотого стандарта” непрямого антикоагулянта [13, 22]. Абсолютное снижение риска ИИ при применении варфарина составляет 31 случай на 1000 человек в год, при том что относительный риск его развития уменьшается на 68%.

Варфарин показан пациентам с высоким риском кардиоэмболического инсульта, в частности, больным с мерцательной аритмией, наличием тромбов в полостях сердца, выраженной дисфункцией левого желудочка, застойной сердечной недостаточностью. Риск развития эмболических осложнений (в том числе церебральных) возрастает при сочетании указанных факторов, а также у больных, перенесших симптомные церебральные кардиогенные эмболии, при наличии сопутствующих артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа.

С целью определения вероятности развития кардиогенных эмболий возможна стратификация степени риска, в частности с применением полуколичественной шкалы CHADS2 [14]. Данная шкала позволяет учитывать такие факторы риска эмболических осложнений мерцательной аритмии, как застойная сердечная недостаточность, наличие артериальной гипертензии и сахарного диабета, пожилой возраст, наличие перенесенных церебральных эмболий. Оценка совокупности имеющихся факторов риска позволяет обоснованно решать вопрос о целесообразности назначения варфарина непосредственно у постели больного. Более широкий учет факторов риска развития кардиоэмболических осложнений обеспечивает еще более точное прогнозирование вероятности развития эмболий и, соответственно, более верный выбор терапевтической тактики [19].

Назначение варфарина осуществляется под контролем международного нормализованного отношения (МНО), значения которого должны находиться в пределах 2,0–3,0. Выдерживание указанных значений МНО обеспечивает достоверное снижение риска развития эмболий при низкой вероятности геморрагических осложнений. При адекватном отборе пациентов и систематическом контроле МНО вероятность развития тяжелых кровотечений составляет 1,3% в год [20]. В целом считается, что на 20 случаев предотвращенного ИИ вследствие приема варфарина приходится 1 случай фатального или нефатального геморрагического инсульта.

Имеется целый ряд существенных особенностей применения варфарина у больных, перенесших ИИ. Так, у значительной части пациентов, перенесших кардиоэмболический ИИ, наличие выраженных двигательных нарушений (парезы, атаксия) не позволяет им самостоятельно посещать медицинские учреждения с целью определения уровня МНО. Вследствие этого возрастает риск неконтролируемого приема препарата и развития побочных эффектов. У больных с когнитивными расстройствами, нарушением памяти существует риск передозировки антикоагулянтов, поэтому у таких пациентов при невозможности контроля режима приема препарата со стороны медицинского персонала или оказывающих уход родственников потенциальный риск будет значительно перевешивать возможную пользу лечения.

Если необходимость применения варфарина у больных с риском кардиоэмболического ИИ доказана убедительно, то применение его с целью вторичной профилактики ИИ у пациентов со стенозирующим поражением магистральных и внутричерепных артерий (исследование WASID) представляется нецелесообразным. Отсутствие в этой ситуации значимого защитного эффекта при нарастании риска геморрагических осложнений исключает необходимость такого лечебного направления.

В случае невозможности применения варфарина, обусловленной индивидуальной непереносимостью препарата, высоким риском кровотечений и пр., с целью сни-



Nycomed: a Takeda Company



Положа руку на сердце



КАРДИОМАГНИЛ®

Уникальная низкодозовая комбинация АСК и гидроксида магния для первичной и вторичной профилактики тромбообразования

- Первая комбинация АСК и гидроксида магния в России
- Антацидный компонент препарата – гидроксид магния устраняет ulcerогенное действие кислоты на слизистую желудка
- Специальные кардиологические дозировки – 75 мг и 150 мг, соответствующие международным стандартам

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, 502 1626, ф.: (495) 502 1625, www.nycomed.ru, www.cardiomagnyl.ru.

Рег. уд. № П N013875/01.
Информация для специалистов здравоохранения.
Полная информация в инструкции по применению.

пациентов, у которых имеет-ся чрезвычайно высокий риск тромбоземболических осложнений (некоторые заболевания крови, состояние после протезирования клапанов сердца с продолжающимися на фоне антитромбоцитарной терапии эмболическими осложнениями).

Широкое применение анти-тромбоцитарной терапии как средства вторичной профилактики ИИ сдерживается низкой приверженностью больных систематическому лечению. В значительной степени это связано с недостаточной мотивацией устранения факторов сердечно-сосудистого риска, отсутствием правильного понимания необходимости систематического лечения, наличием у пациента неверных представлений о существующих опасностях терапии и потенциальной эффективности лечения.

Результаты 2-летнего наблюдения за группой из 3796 больных, перенесших транзиторную ишемическую атаку или ИИ и имеющих абсолютные показания к применению антитромбоцитарных препаратов, свидетельствовали о том, что 689 пациентов (18%) самостоятельно прекратили прием препарата, причем практически половина из них сделала это без веских на то медицинских оснований [8]. Однако значительная большая приверженность больных лечению была установлена в проспективном исследовании, проведенном Германским банком данных

жения риска тромбоземболических осложнений могут использоваться антиагреганты, однако, как свидетельствуют результаты серии проведенных исследований, профилактический эффект антиагрегантов в этой ситуации существенно ниже, чем при применении непрямых антикоагулянтов. Одновременное назначение антиагрегантов и непрямых антикоагулянтов возможно только у отдельных

по инсульту, в которое было включено 3420 больных, проходивших курс лечения по поводу ИИ в специализированных сосудистых отделениях. Оказалось, что 96% больных через год после выписки из стационара продолжают придерживаться проведения по меньшей мере одного из направлений вторичной профилактики ИИ с применением антитромбоцитарных препаратов.

Причины низкой приверженности систематической антитромбоцитарной (как и любой другой) терапии разнообразны и включают недостаточную медико-санитарную грамотность населения, низкую информированность пациентов о преимуществах систематического лечения, желание избежать расходов на приобретение лекарственных препаратов и пр. В ряде случаев отказ от лечения и нарушение режима приема препаратов могут быть обусловлены необходимостью одновременного приема нескольких лекарственных средств, большой кратностью приема лекарственных средств в течение суток. Зачастую неприятные субъективные ощущения, в частности, изжога, тошнота, боль в эпигастрии, наблюдающиеся при приеме антиагрегантов, расцениваются пациентами как признаки тяжелого осложнения лечения, что вызывает отказ от его продолжения. С низкой приверженностью лечению ассоциированы возраст старше 65 лет, исходно низкий образовательный уровень, снижение когнитивных функций, обусловленное перенесенным ИИ или другими причинами.

В итоге конечная эффективность проводимого профилактического лечения во многом обусловлена наличием контакта между лечащим врачом и пациентом или его близкими, если сам больной имеет когнитивные нарушения, депрессивные или выраженные двигательные расстройства. Повышению приверженности лечению может способствовать применение препаратов пролонгированного действия и комбинированных средств, не требующих многократного приема в течение суток. Целесообразно использование антитромбоцитарных средств, оказывающих минимальное воздействие на слизистую желудка, в частности содержащих гидроксид магния (Кардиомагнил), и, при наличии соответствующих показаний, – варфарина.

Список литературы

1. Гусев Е.И. и др. // Журн. неврол. и психиатр. Прилож. "Инсульт". 2003. № 8. С. 4.
2. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration; Baigent C. et al. // Lancet. 2009. V. 373. № 9678. P. 1849.
3. Bautista L.E., Vera L.M. // Curr. Hypertens. Rep. 2010. V. 12. № 4. P. 282.
4. Berrouschot J. et al. // Acta Neurol. Scand. 2006. V. 113. № 1. P. 31.
5. Charlot M. et al. // Br. Med. J. 2011. V. 342. P. d2690.
6. Antithrombotic Trialists' Collaboration // Br. Med. J. 2002. V. 324. № 7329. P. 71.
7. Coull A. et al. // Br. Med. J. 2004. V. 328. P. 326.
8. De Schryver E. et al. // J. Neurol. 2005. V. 252. № 11. P. 1316.
9. De Schryver E. et al. // Cochrane Database Syst. Rev. 2006. V. 2. P. CD001820.
10. Diener H. et al. // J. Neurol. Sci. 1996. V. 143. P. 5.
11. Diener H. et al. // Lancet. 2004. V. 364. P. 331.
12. Felmeden D., Lip G. // J. Hum. Hypertens. 2005. V. 19. P. 185.
13. Fitzgerald B. et al. // Cleve. Clin. J. Med. 2005. V. 72. Suppl. 1. P. 24.
14. Gage B. et al. // JAMA. 2001. V. 285. P. 2864.
15. Keller T. et al. // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. V. 3. P. CD005158.
16. Lip G. et al. // Br. Med. J. 2002. V. 325. P. 1161.
17. Lovett J. et al. // Neurology. 2004. V. 62. P. 569.
18. Michelson A. et al. // J. Thromb. Haemost. 2005. V. 3. P. 1.
19. Olesen J. et al. // Br. Med. J. 2011. V. 342. P. d124.
20. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials // Arch. Intern. Med. 1994. V. 154. P. 1449.
21. Rodriguez L. et al. // Neurology. 2011. V. 76. № 8. P. 740.
22. Sacco R. et al. // Circulation. 2006. V. 113. P. e409.
23. Selak V. et al. // J. Prim. Health Care. 2010. V. 2. № 2. P. 92.
24. Stavrakis S. et al. // Am. J. Med. Sci. 2011. V. 341. № 1. P. 1.
25. Vermeer S.E. et al. // Stroke. 2003. V. 34. P. 1126.
26. Wang T. et al. // Eur. Heart J. 2007. V. 28. № 18. P. 2200.
27. Williams B. et al. // Br. Med. J. 2004. V. 328. P. 634.
28. Willmot M. et al. // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2004. V. 13. № 3. P. 138. ●



Продолжается подписка на журнал “Лечебное дело” – периодическое учебное издание РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 220 руб., на один номер – 110 руб.

Подписной индекс 20832