

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

А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина

Научный центр неврологии РАМН, г. Москва

Ключевые слова: ишемический инсульт, вторичная профилактика, антитромбоцитарная терапия.

Сосудистые заболевания головного мозга из-за высокой распространённости и тяжёлых 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, перенесённый 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 учётом 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 артерий с формированием лакунарных или криптогенных инфарктов головного мозга, атеросклероз сосудов головного мозга с последующей эмболией или гипоперфузией составляет 70 % всех случаев ишемического инсульта и также имеет в своей основе тромботический процесс. Данные механизмы инфаркта головного мозга относят к некардиоэмболической при-

чине инсульта. При кардиальной патологии, являющейся причиной кардиоэмболического инсульта (КЭИ), в основном происходит образование фибриново-эритроцитарных сгустков в полостях и на клапанах сердца. Такое деление инсультов широко применяется в контролируемых испытаниях, 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 учётом 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 повреждённой её 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 бассейном. В пользу этого свидетельствуют результаты организованного в 2003 году 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 исходы, 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 и Австралии. Всего в регистр REACH были включены около 68 000 человек из 44 стран.

Было обнаружено, что распространённость ишемической болезни сердца (ИБС) в выбранной популяции составила 40 258 (60 %) 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 (28 %) больных, однако полиорганное поражение у них регистрировалось чаще: у 40 % данных больных была диагностирована коронарная патология, периферический атеросклероз или сочетание этих процессов. Ещё более выраженная картина генерализации атеротромботического процесса отмечалась у пациентов с клинически значимым поражением периферических артерий. Так, у 60 % из 8 273 больных имелись ЦВЗ, ИБС и

их сочетания. По результатам годичного наблюдения было обнаружено, что вовлечение в атеротромботический процесс более одного сосудистого бассейна результирует значительным возрастанием серьёзных 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 трёхлетнего 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 соответственно 5,5, 8,7 и 13,9 %, 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 жёстком контроле уровня холестерина, артериального давления (АД) и выборе универсального антитромбоцитарного препарата, эффективность которого была бы доказана в отношении профилактики как ИМ, так и ишемического инсульта. В связи с этим при планировании антитромботической терапии у больных, перенесших некардиоэмболический инсульт, целесообразно учитывать все (в т. ч. и «немые») факторы риска сердечно-сосудистых осложнений. В конечном итоге, борьба происходит не только за предотвращение повторного инсульта, но и за продление жизни больного.

Антиагреганты являются средством выбора профилактики артериальных сосудистых событий. В мета-анализе АТТС [8], включившим 135 000 пациентов из 287 исследований, антитромбоцитарные 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 дипиридамо́л 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 критерия эффективности лечения, в конечном итоге, выступают клинические события, в частности, повторные церебральные нарушения. Поэтому антитромбоцитарные препараты должны назначаться в соответствии с клиническими показаниями в дозах, эффективность и безопасность которых документирована в крупных контролируемых испытаниях [1].

Ацетилсалициловая кислота. АСК относится к наиболее изученным антитромбоцитарным 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].

Приём АСК снижает риск сосудистых событий независимо от дозы (50–1 300 мг в сутки), хотя вы-

сокие дозы (более 150 мг) увеличивают риск побочных явлений (язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, кровотечения). Поэтому в качестве длительной базисной терапии не целесообразно использовать дозировки АСК свыше 150 мг, так как это не приносит дополнительной пользы, а риск геморрагических осложнений может увеличиться [20]. К сожалению, по данным лабораторных тестов, почти у половины пациентов с ЦВЗ является недостаточная антиагрегантная реакция тромбоцитов на добавление АСК, что является поводом к оценке индивидуальной чувствительности и эффективности других антиагрегантов [6].

Клопидогрел. 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 приёме 300 мг препарата, а полный антиагрегантный эффект в этом случае наблюдается уже в течение 1,5–3 часов [7].

Клопидогрел оценивался в большом числе клинических испытаний, посвящённых профилактике повторного инсульта (CAPRIE, MATCH, PROfESS). В крупном многоцентровом исследовании CAPRIE (1996) выявлено преимущество клопидогрела (75 мг в сутки) перед АСК (325 мг в сутки) в виде уменьшения комбинированного относительного риска ишемического инсульта, ИМ и сосудистой смерти на 8,7 % [11]. Частота всех побочных явлений при приёме клопидогрела не превышала таковые при лечении АСК.

При анализе подгрупп испытания было обнаружено значительное преимущество клопидогрела (Плавикса) перед аспирином у больных с сахарным диабетом, ишемическим инсультом или ИМ в анамнезе, страдающих поражением периферических артерий. Снижение относительного риска на 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 МВ. Дипиридамо́л представляет собой производное пиримидо-пиримидина с вазодилатирующими и антитромбоцитарными свойствами. Известно два механизма антитромбоцитарного действия дипиридамо́ла: первый связан с повышением содержания в тромбоцитах ц-АМФ за счёт ингибирования фосфодиэстеразы – фермента, превращающего ц-АМФ в $5'$ – АМФ, второй – с блокадой захвата аденозина и стимуляцией аденилатциклазного механизма тромбоцитов. Абсорбция дипиридамо́ла варьирует, поэтому его системная биодоступность низкая. В последние годы создан препарат дипиридамо́л МВ 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 полувыведения составляет около 10 часов, поэтому

его принимают дважды в день. Дипиридамол 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 клопидогрелем. В исследовании MATCH оценивали эффективность комбинации АСК (75–162 мг) с клопидогрелем (75 мг) по сравнению с монотерапией клопидогрелем (75 мг) у 7 599 пациентов старше 40 лет, перенесших в предшествующие 3 месяца 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 случаев жизнеугрожающих кровотечений: 2,6 % против 1,3 % в группе монотерапии клопидогрелем. Итак, исследование показало, что с целью профилактики инсульта добавление АСК к монотерапии клопидогрелем не имеет видимых преимуществ [20].

В исследовании CURE, включившем 12 562 больных [18], клопидогрел добавляли к терапии АСК при остром коронарном синдроме без стойких подъёмов сегмента ST. Длительность терапии составила 3–12 мес, в среднем, 9 месяцев. 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 клопидогреля и 1,4 % в группе плацебо; ОР 0,86; 95 % доверительный интервал 0,63–1,18).

В связи с этим, ESO 2008 указывают на пользу комбинированной антитромбоцитарной терапии клопидогрелем с АСК для профилактики повторного инсульта у пациентов с нестабильной стенокардией, не-Q-образующим ИМ и стентированием коронарных артерий с продолжительностью терапии до 9 месяцев [20].

Комбинация АСК с дипиридамолом МВ. Относительно недавно выполненные испытания, такие как ESPS2 [13] и ESPRIT [19], где использовали высокие дозы дипиридамола МВ (400 мг), показали достоверную выгоду от комбинированной терапии (400 мг дипиридамола + 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 приёме АСК и дипиридамола МВ, отмечались примерно в четверти случаев. Частота геморрагических осложнений была одинакова во всех группах. Был сделан вывод, что антитромбоцитарная терапия дипиридамолом МВ в сочетании с АСК более эффективно предупреждает повторный ишемический инсульт, чем монотерапия АСК [20].

Однако следует учитывать, что у коронарных пациентов с развитой коллатеральной сетью препарат может вызывать «синдром обкрадывания», обусловленный его коронародилатирующим действием [1]. Исследований, показавших эффективность дипиридамола МВ у больных ИБС нет. Кроме того, испытаний, в которых бы при лечении дипиридамолом МВ учитывался также и риск коронарных осложнений, спланировано не было.

Комбинация АСК с дипиридамолом МВ против клопидогреля. В исследовании PROfESS проводилось сравнение эффективности комбинации АСК (50 мг) и дипиридамола МВ (400 мг) против монотерапии клопидогрелем 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, серьёзные геморрагические осложнения чаще возникали в группе комбинированной терапии (0,8 % больных) по сравнению с монотерапией (0,4 % больных, $p < 0,001$). Относительный риск внутримозговых кровоизлияний при этом составил 42 %. При приёме АСК и дипиридамола МВ чаще отмечалась головная боль ($p < 0,05$), в связи с чем почти 6 % участников прекратили приём 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, клопидогреля, 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 после ишемического инсульта в течение 1–5 лет после инсульта. Так, смертность от повторного инсульта составила 5 %, осложнения после первого инсульта составили 10 %, а смерть от других кардиоваскулярных заболеваний 41 % [21]. 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 антитромботического средства должен осуществляться с учётом 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 клопидогреля [20].

Литература

1. Антитромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Российские рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 8 (приложение 6): 20.
2. Ворлоу Ч.П., Деннис М.С., ван Гейн Ж. с соавт. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных. СПб.: 1998.
3. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М.: МЕДпресс-информ, 2008; 288.

4. Панченко Е.П., по поручению участников регистра REACH в РФ. Результаты трёхлетнего наблюдения за амбулаторными больными с клиническими проявлениями атеротромбоза (анализ российской популяции регистра REACH) // Кардиология. 2009; 10: 9–15.
5. Сковорова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В. Вторичная профилактика инсульта. М.: ПАГРИ, 2002; 120.
6. Суслина З.А., Танашян М.М., Ионова В.Г. Гемостаз, гемореология и атерогенная активность сосудистой стенки при ишемических нарушениях мозгового кровообращения. С. 130–141. В кн.: Очерки ангионеврологии / Под ред. Суслиной З.А. М.: Атмосфера, 2005.
7. Суслина З.А., Танашян М.М., Домашенко М.А. Антитромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения. М.: Медицинское информационное агентство, 2009; 224.
8. Becker D.M., Segal J., Vaidya D. et al. Sex differences in platelet reactivity and response to low-dose aspirin therapy // JAMA. 2006; 295: 1420–1427.
9. Boussier M.-G. Antithrombotic agents in the prevention of ischemic stroke // Cerebrovasc Dis. 2009; 27: Suppl 3: 12–19.
10. Boussier M.-G., Eschwege E., Hagenau M. et al. «AICLA» controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of athero-thrombotic cerebral ischemia // Stroke. 1983; 14: 5–14.
11. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE) // Lancet. 1996; 348: 1329–1339.
12. Diener H.C., Bogousslavsky J., Brass L.M. et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. 2004; 364: 331–337.
13. Diener H.C., Cunha L., Forbes C. et al. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridam and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke // J Neurol Sci. 1996; 143: 1–13.
14. Diener H.C., Sacco R.L., Yusuf S., Steering Committee of PROFESS Study Group: Rationale, design and baseline data of a randomized, double-blind, controlled trial comparing two Antithrombotic regimen (a fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus ASA with clopidogrel) and telmisartan versus placebo in patients with stroke. The Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes Trial (PROFESS) // Cerebrovasc Dis. 2007; 23: 368–380.
15. Guiraud-Chaumeil B., Rascol A., David J. et al. Prevention of recurrences of cerebral ischemic vascular accidents by platelet antiaggregants: results of a 30 year controlled therapeutic trial // Rev Neurol (Paris). 1982; 138: 367–385.
16. Sacco R.L., Adams R., Albers G. et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack // Stroke. 2006; 37: 577–617.
17. Steg G., Bhatt D.L., Wilson P.W.F. et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis // JAMA. 2007; 297: 1197–1206.
18. The Atrial Fibrillation Investigators. The efficacy of aspirin in patients with atrial fibrillation: analysis of pooled data from 3 randomized trials // Arch Intern Med. 1997; 157: 1237–1240.
19. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effect of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation // N Eng. J Med. 2001; 345: 494–502.
20. The ESPRIT study group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischemia of arterial origin (ESPRIT): randomized controlled trial // Lancet 2006; 367: 1665–1673.
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; 25: 457–507.
22. Hankey G.J., Warlow C.P. Treatment and secondary prevention of stroke: Evidence, costs and effects on individuals and population // Lancet 1999; 354: 1457–1463.