

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ МУЛЬТИФОКАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

А.Н. Кузнецов

Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова

УДК 616.13-004.6: 616-004.6

MODERN PRINCIPLES OF TREATMENT OF MULTI-FOCAL ATHEROSCLEROSIS

A.N. Kuznetsov

Атеросклероз, а также связанные с ним атеротромбоз и тромбоэмболия являются одной из важнейших проблем современной медицины, прежде всего, вследствие их бесспорного лидерства среди причин смерти. Первое место занимает ишемическая болезнь сердца, второе – цереброваскулярные заболевания, ведущую роль в патогенезе которых играет атеросклероз.

Атеросклероз является системным заболеванием, поэтому в значительной части случаев поражение не ограничивается одним сосудистым бассейном. По данным международного регистра REACH (2006 г.) примерно у 20% пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), ишемической болезнью мозга (ИБМ) и атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей (АПАНК) имеются симптомы атеротромбоза более чем в одном сосудистом бассейне, а примерно у 2% больных симптомы имеются во всех 3 бассейнах. А если учитывать асимптомные поражения, которые могут быть выявлены с помощью дополнительных методов исследования, то доля мультифокальных поражений по данным различных авторов достигает нескольких десятков процентов.

Патогенетические механизмы атеросклеротического поражения сосудов различных бассейнов едины, поэтому аналогичным является и набор факторов риска. В то же время, значимость различных факторов риска не идентична. Наиболее важный фактор риска коронарного атеросклероза – высокий уровень холестерина, при инсульте – артериальная гипертензия, а при атеросклерозе артерий нижних конечностей – сахарный диабет и курение. Наиболее важным и модифицируемым фактором риска всех трех сосудистых заболеваний является курение. Кроме того, важно отметить, что наличие атеросклеротического поражения одного из сосудистых бассейнов является фактором риска развития поражения другого бассейна. Поэтому выявление атеросклеротического поражения одного из сосудистых бассейнов является указанием на необходимость тщательного обследования других бассейнов.

При атеросклеротическом поражении всех сосудистых бассейнов заболевание в течение длительного времени может протекать асимптомно. Длительность такого асимптомного течения определяется не только степенью стено-окклюзирующего поражения, но и возможностями

коллатерального кровоснабжения, которое отличается значительной индивидуальной вариабельностью. Так, в значительной части случаев даже при полном закрытии просвета артерии может отсутствовать клиническая манифестация поражения. Тем не менее, в клинической практике используется понятие гемодинамической значимости атеросклеротического поражения, прежде всего, для определения показаний к хирургической или эндоваскулярной реваскуляризации.

Клиническая манифестация атеросклеротического поражения возникает в результате реализации двух возможных механизмов – тромбоэмболического и гемодинамического. В первом случае, на поверхности атеросклеротической бляшки вследствие активации тромбоцитов на поврежденном эндотелии формируется фибрин-тромбоцитарный тромб (белый тромб), который может отрываться от поверхности бляшки и вызывать артерио-артериальную эмболию. Артерио-артериальная эмболия также может быть следствием изъязвления атеросклеротической бляшки и выхода ее компонентов в сосудистое русло. Гемодинамический механизм реализуется при падении системного артериального давления. В этом случае объемный кровоток в пораженном бассейне быстро снижается, несмотря на работу коллатералей. Необходимо отметить, что более значимым является тромбоэмболический механизм развития острого сосудистого события, а также то, что оба вышеперечисленных механизма, как правило, тесно сосуществуют, поэтому в клинической практике четко определить ведущий из них не всегда представляется возможным. Поэтому принято считать, что главной причиной острой манифестации атеросклероза (острый коронарный синдром, ишемический инсульт) является атеротромбоз.

Клиническими предвестниками острых сосудистых событий могут быть транзиторные или преходящие нарушения кровообращения. Для инсульта – это транзиторная ишемическая атака (ТИА), для инфаркта миокарда – нестабильная стенокардия, для атеросклероза артерий нижних конечностей – это критическая ишемия нижних конечностей. Быстрая диагностика и лечение этих состояний предупреждают развитие стойкого ишемического повреждения. На протяжении многих лет к нестабильной стенокардии относятся как к ургентному состоянию, но

лишь недавно ТИА стали считать угрожающим жизни состоянием. Показано, что риск развития инсульта наиболее высок в первые 2 недели после перенесенной ТИА. Больных с ТИА необходимо госпитализировать в инсультное отделение для наблюдения, всестороннего обследования и проведения профилактики ишемического инсульта.

Диагностические и лечебно-профилактические мероприятия при атеросклеротическом поражении различных сосудистых бассейнов регламентированы международными и локальными клиническими рекомендациями, базирующимися на данных доказательной медицины (см. Приложение). При инсульте, инфаркте миокарда и острой ишемии конечностей необходимы экстренные диагностика и лечение с размещением пациентов в соответствующих отделениях интенсивного лечения.

В случае развития острого сосудистого события основной задачей является удаление или растворение сформировавшегося тромба (тромбоэмбола), а также предупреждение дальнейшего роста тромба.

Тромбэктомия давно и широко используется для восстановления кровотока по артериям нижних конечностей. В то же время, эндоваскулярное удаление тромба из церебральных артерий стало выполняться лишь недавно и в настоящее время является предметом клинических испытаний, некоторые из которых продемонстрировали первые обнадеживающие результаты.

Методом выбора при острой окклюзии коронарных и церебральных артерий является тромболитическая терапия. Тромболизис при ишемическом инсульте имеет свои особенности. Они обусловлены высокой предрасположенностью к геморрагической трансформации очагов ишемического повреждения головного мозга, что в условиях ограниченного внутричерепного пространства может иметь фатальный результат. Поэтому к использованию при инсульте для проведения внутривенного (системного) тромболизиса разрешен только тканевой активатор плазминогена (актилизе). Терапевтическое окно, согласно существующим рекомендациям, составляет 3 часа. В настоящее время предпринимаются попытки расширения терапевтического окна для пациентов с инсультом. Так, уже в настоящее время разрешено проведение внутриартериального (локального) тромболизиса при окклюзии средней мозговой артерии актилизе или про-урокиназой в течение 6 часов от дебюта инсульта. Кроме того, в клинических испытаниях тестируется 4-часовое окно для актилизе, новые тромболитические препараты (десмотеплаза) в более широком терапевтическом окне, а также новые МРТ-критерии для расширения терапевтического окна. При остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST могут быть использованы и другие тромболитические препараты – стрептокиназа, ретеплаза, тенектеплаза, вводимые внутривенно, а терапевтическое окно составляет 12 часов, а в некоторых случаях может достигать 24 часов. При острой ишемии нижних конечностей используется только внутриартериальная тромболитическая терапия,

при этом длительность терапевтического окна и перечень разрешенных препаратов четко не определены.

На предотвращение дальнейшего тромбообразования направлена ранняя антикоагулянтная терапия. Гепарин и его производные активно используются при остром тромбозе периферических артерий и при остром коронарном синдроме. В то же время, при ишемическом инсульте использование гепарина остается предметом дискуссии в связи с высоким риском геморрагических осложнений, а низкомолекулярные гепарины не доказали свою эффективность в клинических испытаниях. Однако европейские рекомендации и наш собственный опыт показывает, что терапия полными дозами внутривенного гепарина при ряде патогенетических подтипов инсульта (особенно при кардиоэмболическом инсульте) эффективна и безопасна.

Наиболее широко в качестве средства ранней антитромботической терапии используется антитромбоцитарный препарат аспирин. Однако эффективность аспирилотерапии при поражении артерий нижних конечностей не доказана. При остром коронарном синдроме широко используется клопидогрель, а также комбинация аспирина с клопидогрелем. Терапию начинают с первых суток заболевания с так называемой насыщающей дозы клопидогреля (300 или 600 мг). При ишемическом инсульте клопидогрель не показан в качестве средства ранней антитромботической терапии. При остром коронарном синдроме также назначают антагонисты G_P-рецепторов тромбоцитов, которые обладают высокой антиагрегантной активностью. Использование этих препаратов при ишемическом инсульте является предметом клинических испытаний.

Профилактика развития острых ишемических повреждений осуществляется путем воздействия на модифицируемые факторы риска. Основу вторичной профилактики составляет антитромбоцитарная терапия, поскольку на поверхности атеросклеротической бляшки формируются так называемые белые фибрин-тромбоцитарные тромбы, образование которых связано с активацией тромбоцитов на поврежденном эндотелии. По данным мета-анализа антитромбоцитарная терапия снижает риск развития сосудистых событий. В клинической практике используется несколько групп антитромбоцитарных средств, которые блокируют разные механизмы активации тромбоцитов. «Золотым стандартом» остается назначение аспирина. Свою эффективность в клинических испытаниях при поражении всех сосудистых бассейнов продемонстрировал клопидогрель, который оказался более эффективным, хотя и несколько менее безопасным, чем аспирин. В качестве альтернативы аспирину и клопидогрелю у больных, перенесших инсульт, используется дипиридамо́л, однако он несколько менее эффективен, чем аспирин и клопидогрель. Особый интерес в настоящее время направлен на изучение эффективности и безопасности комбинации нескольких антитромбоцитарных препаратов. Комбинированная

терапия направлена на блокирование нескольких путей активации тромбоцитов, что позволяет избежать развития резистентности к препарату в случае монотерапии. Эффективность комбинации аспирина с дипиридамолом продемонстрирована для пациентов, перенесших инсульт или ТИА, а эффективность комбинации аспирина с клопидогрелем – для пациентов, перенесших острый коронарный синдром.

Варфарин при атеротромбозе используется лишь в некоторых специальных случаях, когда возникают предпосылки к образованию красных фибрин-зависимых богатых эритроцитами тромбов, в частности, при развитии мерцательной аритмии вследствие атеросклеротического кардиосклероза, а также после острого инфаркта миокарда с верифицированным тромбом.

Хирургическая реваскуляризация давно и широко используется при атеросклеротическом поражении различных сосудистых бассейнов. При поражении сонных артерий – это каротидная эндартерэктомия (при асимптомном стенозе более 60%, при симптомном – более 50–70% просвета артерии), при коронарном атеросклерозе – это аорто-коронарное шунтирование, при поражении артерий нижних конечностей – это различные виды шунтирования (аорто-бедренное, бедренно-подколенное). Выполнение хирургических вмешательств при острых ишемических событиях остается предметом дискуссии. Кроме того, в настоящее время отсутствуют четкие рекомендации по хирургическому лечению извитости брахиоцефальных артерий, а также атеросклеротического поражения артерий вертебрально-базилярного бассейна.

В последние десятилетия все шире в клинической практике используются эндоваскулярные методы реваскуляризации – ангиопластика и стентирование. Наиболее хорошо изучены коронарная ангиопластика и стентирование. Причем, в последние годы они с успехом выполняются при остром коронарном синдроме, а также при многососудистом поражении, составляя все большую конкуренцию аорто-коронарному шунтированию.

Ангиопластика и стентирование артерий нижних конечностей используется в качестве альтернативы шунтирующим операциям при более проксимально расположенных единичных непротяженных стенозах. Широко используется ангиопластика и стентирование почечных артерий при их стено-окклюзирующем поражении.

Продолжается сравнительное изучение каротидной эндартерэктомии и каротидной ангиопластики и стентирования. После появления систем с эмболопротекцией эти два вида церебральной реваскуляризации сравнялись по своей эффективности и безопасности. Выбор метода реваскуляризации в настоящее время базируется на эмпирических представлениях. Каротидная эндартерэктомия предпочтительнее эндоваскулярного вмешательства в случае выраженной извитости сонной артерии, а также при рестенозе после ранее выполнявшейся ангиопластики со стентированием. Предпочтение каротидной

ангиопластике со стентированием отдают у пожилых пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, при расположении бляшки в труднодоступном для открытой операции месте, а также в случае рестеноза после ранее выполнявшейся каротидной эндартерэктомии. По данным одного из сравнительных исследований SAPHIRE каротидное стентирование имеет преимущество перед эндартерэктомией при симптомных каротидных стенозах более 50% просвета и при асимптомных стенозах более 80% просвета сонной артерии. После выполнения ангиопластики и стентирования показано назначение комбинации аспирина и клопидогреля.

Наиболее сложным является выбор тактики лечения при множественном атеросклеротическом поражении. Выбор медикаментозной профилактики не вызывает больших трудностей. Препаратами выбора для вторичной профилактики являются аспирин, клопидогрель, а также их комбинация. Что касается первичной профилактики, то назначение антитромботических препаратов эффективно лишь для профилактики инфаркта миокарда у лиц, имеющих высокий и очень высокий риск. В этом случае, как правило, назначают аспирин. Также используются другие препараты для профилактики острых сосудистых расстройств (антигипертензивные, гиполипидемические, противодиабетические и другие средства).

Тактика хирургического лечения всегда индивидуальна и в настоящее время определяется несколькими основными принципами.

– Поэтапное хирургическое лечение предпочтительнее одномоментных операций. Одномоментные операции (например, каротидная эндартерэктомия плюс аорто-коронарное шунтирование) продемонстрировали более высокий риск развития осложнений и худшие клинические исходы. Одномоментные операции рекомендуют лишь при критическом поражении церебральных и коронарных артерий, а также при интраторакальной локализации поражения брахиоцефальных артерий.

– Следует начинать хирургическое лечение с того бассейна, где имеется нестабильная клиническая ситуация или более грубое поражение по данным инструментальных исследований. Начало лечения с клинически нестабильного бассейна позволяет избежать развития осложнений, которые могут стать фатальными (ишемический инсульт, острый инфаркт миокарда). Согласно клиническим рекомендациям по аорто-коронарному шунтированию (2004 г.), каротидная эндартерэктомия должна предшествовать АКШ, если у пациента имеется симптомный каротидный стеноз, а также асимптомный одно- или двусторонний стеноз более 80% просвета сонной артерии.

– Эндоваскулярная реваскуляризация при мультифокальном поражении имеет потенциальное преимущество перед хирургическим лечением, поскольку является более безопасной процедурой, а также позволяет одномоментно выполнить реваскуляризацию в нескольких сосудистых бассейнах.

– Лечение пациентов с мультифокальным атеросклерозом должно осуществляться командой специалистов – кардиохирургов, сосудистых и эндоваскулярных хирургов, кардиологов, неврологов – с необходимостью совместного обсуждения и выработки тактики лечения пациента. Его целесообразно проводить в условиях многопрофильного стационара.

Таким образом, проблема мультифокального атеросклероза актуальна и многогранна, и пока далека от своего окончательного решения. Атеросклеротическое поражение артерий различных сосудистых бассейнов наряду с едиными патогенетическими механизмами развития обладает рядом особенностей, что предопределяет различие в подходах к лечению и профилактики, а также делает особенно сложной выработку тактики лечения при мультифокальном поражении. Дальнейшая разработка протоколов тромболитической терапии, развитие методов тромбоэкстракции, дальнейшее изучение комбинированной антитромбоцитарной терапии, более широкое внедрение эндоваскулярных методов лечения, а также тесный контакт специалистов различного профиля должны позволить в дальнейшем значительно улучшить результаты лечения пациентов с мультифокальным атеросклерозом.

Приложение. Действующие клинические рекомендации

Первичная профилактика:

- Primary Prevention of Ischemic Stroke (AHA/ASA, 2006)
- Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke (AHA, 2002)

Вторичная профилактика:

- Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack (AHA/ASA, 2006)
- Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease (AHA/ACC, 2006)

Поражение церебральных артерий:

- Early Management of Adults With Ischemic Stroke (AHA/ASA, 2007)
- Stroke Management (EUSI, 2003)
- Carotid Endarterectomy (AHA, 1998; 2007)
- Carotid Stenting and Angioplasty (AHA, 1998; 2007)

Поражение коронарных артерий:

- Management of Patients With Chronic Stable Angina (ACC/AHA, 2003)
- Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction (ACC/AHA, 2007)
- Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes (ESC, 2007)
- Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (ACC/AHA, 2004)
- Percutaneous Coronary Interventions (ESC, 2005)
- Coronary Artery Bypass Graft Surgery (ACC/AHA, 2004)

Поражение периферических артерий:

- Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (ACC/AHA, 2005)
- Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II, 2007)