

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА: РОЛЬ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

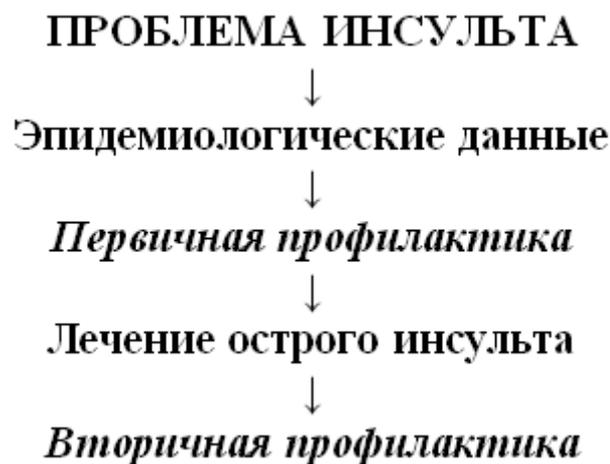
Л.А. Щепанкевич

*ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава»
(г. Новосибирск)*

В статье рассматриваются возможности первичной и вторичной профилактики инсульта.

Ключевые слова: вторичная профилактика инсульта, антитромботическая терапия

Щепанкевич Лариса Александровна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической неврологии и алгологии ФПК и ППВ, завуч кафедры ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава», рабочий телефон: (383) 355-47-74



Эпидемиологические данные

Каждый год 15 млн человек переносит инсульт, из них 5 млн погибает.

В 2001 году инсульт явился второй ведущей причиной смерти:

- 20 % больных с впервые возникшим инсультом умирают в течение 30-ти дней;
- для 40 % больных повторным инсультом фатальный исход – в течение 30-ти дней

Риск повторного инсульта:

- 30 %;
- у пациентов, перенесших ишемический инсульт (ИИ) или ТИА = 40 % в течение 5-ти лет.

Прогноз ТИА

- 90 дней после ТИА – 25 % пациентов достигает инсульт, ТИА или смерть [1, 2];
- 50 % этих осложнений произошла в первые четыре дня после первоначальной ТИА [2];
- риск последующего инсульта в течение первых двух дней после ТИА достигает 5 % [2];
- риск развития инсульта зависит от наличия факторов риска.

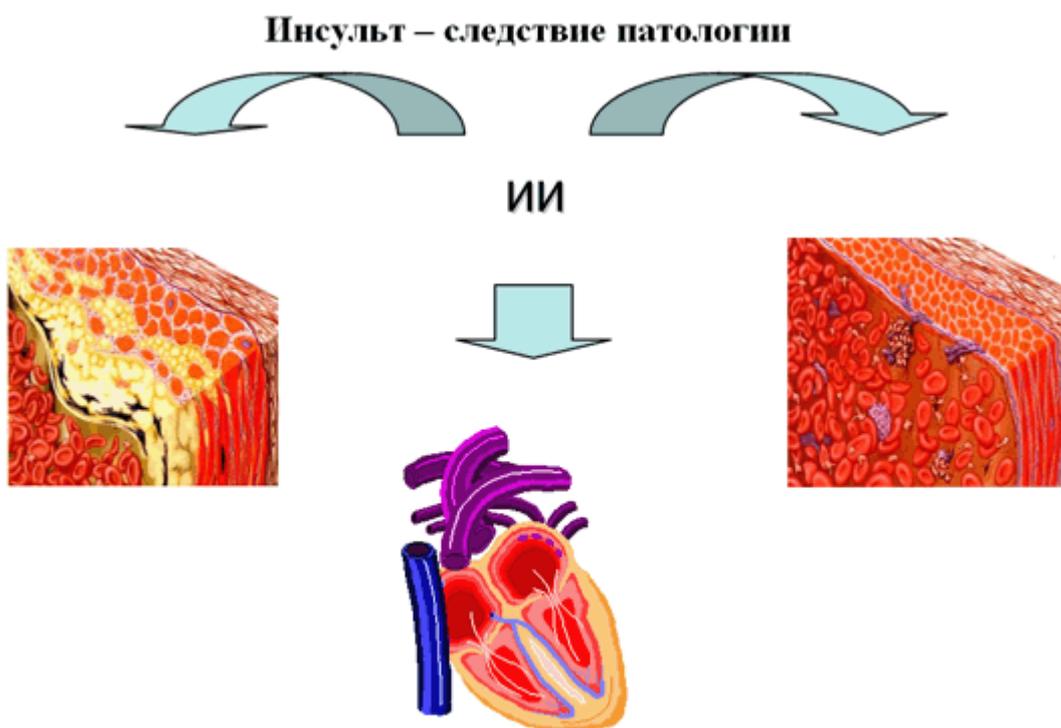


Рис. 1. Инсульт – следствие патологии

Механизм патофизиологии ишемического инсульта

- Активация системы гемостаза
- Изменение гемореологии
- Эндотелиальная дисфункция



- ухудшение кровоснабжения, нарастание ишемии мозга



Рис. 2.

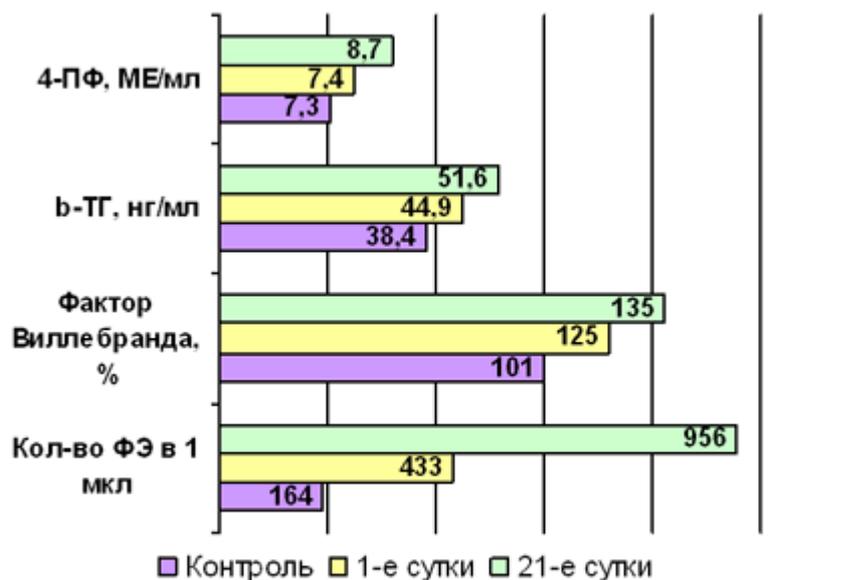


Рис. 3. Показатели гемореологии и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в остром периоде ишемического инсульта

Антитромботическая терапия – основа вторичной профилактики ишемических инсультов [3].

Антиагреганты (препараты, влияющие на адгезию и агрегацию тромбоцитов):

- АСК – 75–325 мг/сут.
- Клопидогрел – 75мг/сут.
- Дипиридамол-ретард 200 мг (в комбинации с АСК 25мг).

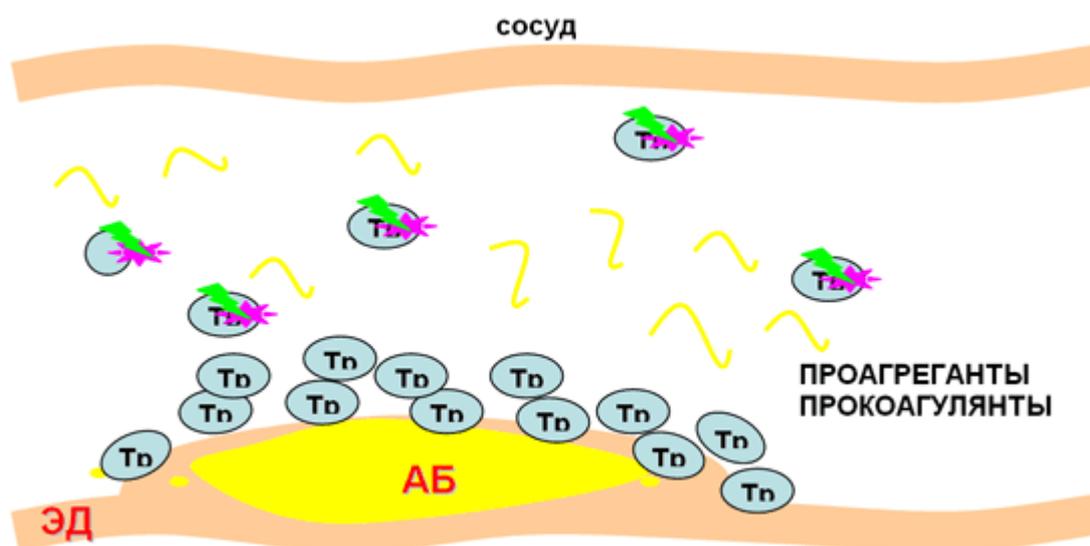


Рис. 4. Механизм действия АСК

Первичная профилактика инсульта

1. Больные с невысоким риском неблагоприятных исходов: небольшое снижение частоты ИИ у женщин (Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events U. S. Preventive Services Task Force (USPSTF), Stroke, 2006).
2. Первичная профилактика в группах среднего и высокого риска:
 - аспирин 75–325 мг/сут;
 - уменьшение риска «сосудистой» смерти и нефатальной ишемической болезни сердца (исследования PHS-1989, Primary Prevention Project-2001 TPT-1998)

Острый период ишемического инсульта

The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. Lancet 1997.

CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. Lancet 1997).

Таблица 1

CAST and IST

| | CAST (n = 20 655) | IST (n = 19 435) |
|---------------------------|-----------------------|------------------------|
| Дизайн | | |
| | Aspirin | |
| Доза, mg/d | 160 | 300 |
| Длительность приема, нед. | 4 | 2 |
| Контроль | Placebo | Открытое |
| Время от начала ИИ, ч | 0–48 | 0–48 |
| Период набора | Июнь 1993 – март 1997 | Январь 1991 – май 1996 |

| | | |
|------------------------|-------|-----------|
| Участники исследования | China | 34 страны |
|------------------------|-------|-----------|

Назначение АСК позволяет предотвратить 9 серьезных сердечно-сосудистых осложнений на 1000 леченых пациентов.

Аспирин – 75–325 мг/сут назначается сразу после подтверждения ишемического процесса (КТ).

Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke, Stroke. 2007



Aspirin Resistance and Atherothrombotic Disease

Peter J. Mason, MD, MPH, Alice K. Jacobs, MD, FACC, Jane E. Freedman, MD, FACC

Boston, Massachusetts

- 10–20 % сосудистых событий развиваются на фоне продолжающейся терапии АСК;
- 5–45 % АСК-Р в популяции.

Может ли результат лабораторного теста быть предиктором клинического исхода?

- Ни одно исследование не подтверждает, что изменение терапии улучшит исходы больных ИИ
- Неясна клиническая необходимость в рутинном определении АР
- Нет стандартизованных методик для определения АР

Aspirin Resistance, Rationale for Combination Antiplatelet Therapy Mary Ann E. Zagaria S, RPh, CGP, Thromb Res. 2006

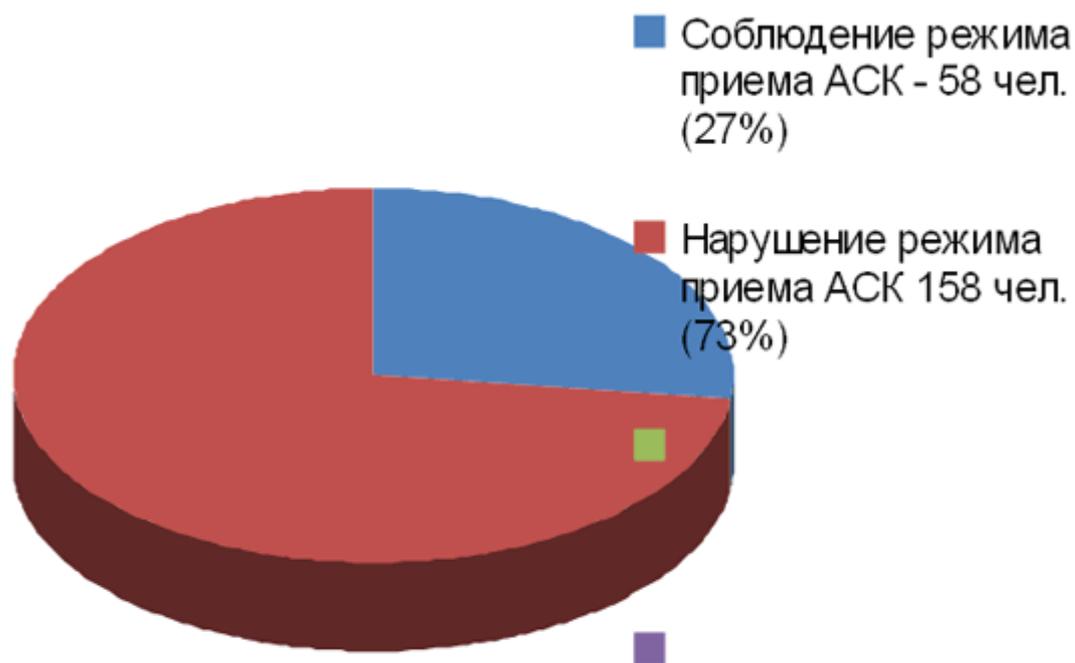


Рис. 5. Соблюдение режима приема АСК у больных с повторным ИИ

Побочные эффекты АСК

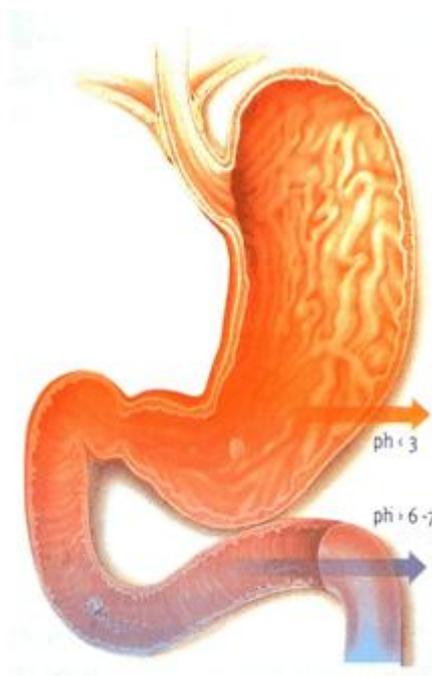


Рис. 6.

Побочные эффекты АСК возникают у 5–8 % пациентов

- НПВС-индуцированные язвы желудка;
- повреждение слизистой оболочки тонкого и толстого кишечника.

Кардиомагнил. Уникальные свойства

- первая комбинация АСК с антацидом (гидроксид магния) в России;
- доказанные, эффективные дозы АСК, соответствующие международным стандартам (75 и 150 мг);
- не противопоказан при язвенной болезни вне обострения;
- низкий спектр побочных эффектов.

Альтернатива

1. Клопидогрель (75 мг/сут) – как монотерапия [4, 5].
2. Комбинация дипиридамола + аспирин (200/25 мг 2 р/с) [6, 7].

Антиагреганты (препараты, влияющие на адгезию и агрегацию тромбоцитов):

1. АСК – 75–325 мг/сут.
2. **Клопидогрел – 75 мг/сут.**
3. Дипиридамола-ретард 200 мг (в комбинации с АСК 25мг) [3].

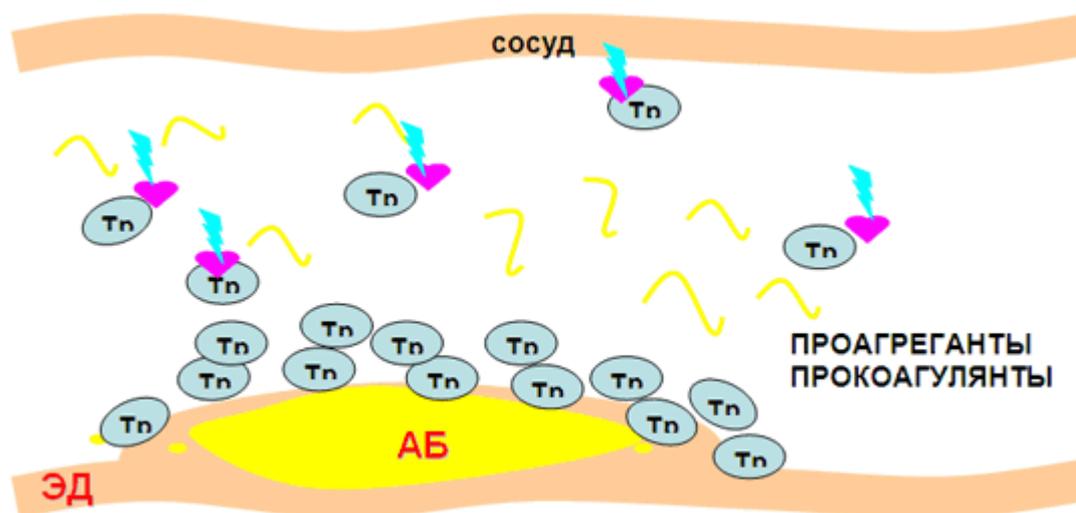


Рис. 7. Механизм действия Плавикса

CHARISMA: заключение

- Не применять комбинацию АСК и клопидогреля для первичной профилактики.
- Возможна комбинация АСК и клопидогреля для больных из группы высокого риска (ОИМ в ПИТ).
- Не применять комбинацию у больных со стабильными ССЗ или в случае первичной профилактики у лиц с ФР.
- Рекомендовать комбинацию АСК и клопидогреля кардиологическим больным.

MATCH: заключение

Дополнительное назначение АСК к терапии клопидогрелем не имеет преимуществ перед монотерапией клопидогрелем и увеличивает количество нежелательных явлений.

Угрожающие жизни кровотечения:

- АСК + Клопидогрель – 2,6 %;
- клопидогрель – 1,3 %

Не было различий в смертности.
MATCH Study, Lancet 2006

Антиагреганты (препараты, влияющие на адгезию и агрегацию тромбоцитов):

- АСК – 75–325 мг/сут.
- Клопидогрел – 75 мг/сут.
- Дипиридамол-ретард 200 мг (в комбинации с АСК 25мг)[3].

Дипиридамол-ретард:

- ингибитор фосфодиэстеразы Тр – потенцирование действия PGI₂;
- прямая стимуляция выработки PGI₂ эндотелием.

Профилактика повторной кардиогенной эмболии

Для предотвращения 1 случая повторной кардиогенной эмболии необходимо пролечить за 1 год:

- варфарином 32 больных;
- аспирином 59 больных.

WASID Study; Stroke 2000; 31: 2536

Виды непрямых антикоагулянтов

1924 год – штат Дакота (США) – выявлен случай геморрагического заболевания коров после употребления сладкого клевера

1939 год – этот агент идентифицирован как дикумарол

1948 год – синтезирован более мощный препарат – варфарин

С 50-х годов – непрямые антикоагулянты стали играть главную роль в профилактике тромбозов (табл. 2).

Таблица 2

| Кумарины | Индандионы |
|--|--|
| Варфарин (мареван, кумадин) Пелентан (диндерал, неодикумарин, дикумарил) Синкумар (аценокумарин, аценокумарол) | Фенилин (фениндион, диндеван, фенилининдандион) Омефин |

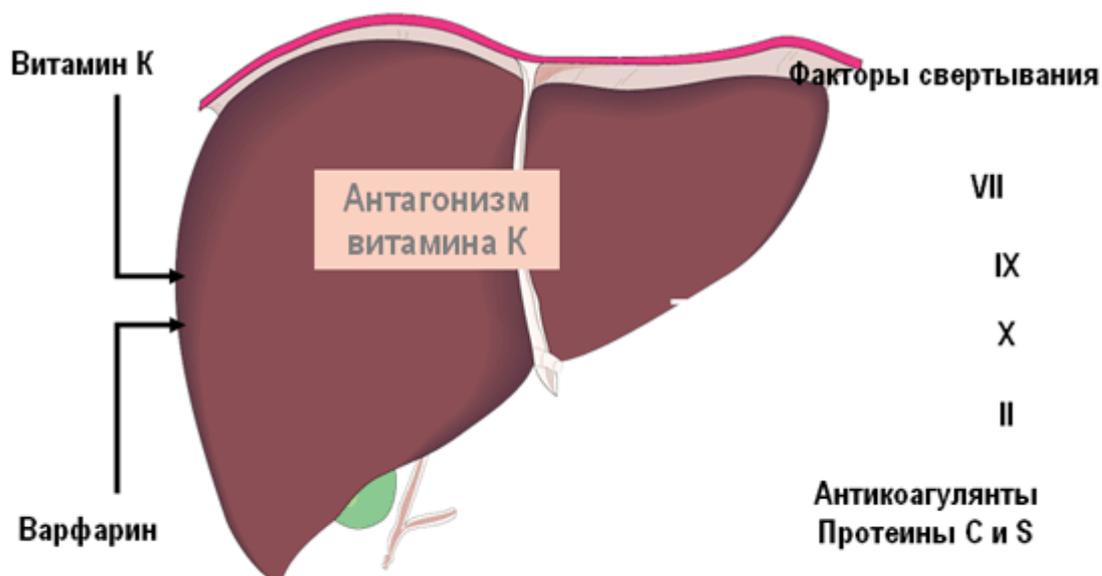


Рис. 8. Механизм действия варфарина

Антикоагулянтная терапия

Показана больным:

- перенесшим инсульт, связанный с фибрилляцией предсердий (при МНО 2,0–3,0);
- имеющим искусственные клапаны сердца (при МНО 3,0–4,0);
- с доказанным кардиоэмболическим инсультом, если имеется высокий риск его повторения (при МНО 2,0–3,0).

КЭИ – рекомендации по вторичной профилактике (EUSI) 2004

- ОАК (МНО 2–3) показана после ИИ, ассоциированного с мерцательной аритмией (уровень 1). ОАК нежелательны у пациентов с сопутствующими патологическими состояниями (обмороки, эпилепсия, тяжелая деменция, ЖК кровотечения).
- Пациенты с ИКС должны получать длительную терапию ОАК с целевым МНО 2,5–3,5 или выше.
- Пациенты с доказанным КЭИ должны получать ОАК при высоком риске рецидива с целевым МНО 2–3.

Мониторинг

Стационар:

- ежедневно до достижения терапевтического МНО в течение 2-х дней;
- затем 1–2 раза в неделю – в течение 2-х недель;
- затем реже (зависит от уровня МНО).

Амбулаторно:

- 1 раз в несколько дней до достижения целевого уровня МНО;
- затем 1 раз в 4 недели.

Особое внимание к пожилым: повышенный риск кровотечения

- с увеличением возраста увеличивается чувствительность к обычным дозам;
- повышенная частота сопутствующих заболеваний;
- большее количество лекарств, принимаемых по другим показаниям (лекарственное взаимодействие);
- повышенный риск кровотечения независимо от указанных причин.

Вторичная профилактика инсульта

- антитромбоцитарная терапия (АСК – кардиомагнил, клопидогрель);
- непрямые антикоагулянты (варфарин) при кардиогенной эмболии;
- эндартерэктомия при гемодинамически значимом стенозе сонных артерий, проявляющемся клинически;
- антигипертензивная терапия;
- гиполипидемическая терапия.

Список литературы

1. Johnston S. C. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA / S. C. Johnston [et al.] // *Jama*. – 2000. – Vol. 284, N 290. – P. 1–6.
2. Rothwell P. M. Timing of TIAs preceding stroke : time window for prevention is very short / P. M. Rothwell, C. P. Warlow // *Neurology*. – 2005. – Vol. 64. – P. 817–820.
3. Antithrombotic Trialists Collaboration // *BMJ*. – 2002. – Vol. 324. – P. 71–86.
4. Norris J. W. CHARISMA : the antiplatelet saga continues. *Stroke* / J. W. Norris, H. J. Barnett. – 2006 (Sep.).
5. Myers R. I. The variability of platelet response to aspirin and clopidogrel: revisiting the Caprie, Cure, Credo, and Match trials / R. I. Myers // *Proc. (Bayl Univ Med Cent)*. – 2005 Oct. – Vol. 18 (4). – P. 331–6.
6. Diener H. C. European Stroke Prevention Study. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke / H. C. Diener [et al.] // *J. Neuro. Sci.* – 1996.
7. Halkes P. H. for the ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT) : randomised controlled trial / P. H. Halkes [et al.] // *Lancet*, 2006. – Vol. 367. – P. 1665–73.

SECONDARY PREVENTION OF THE STROKE: THE ROLE OF ANTITROMBOTIC THERAPY

L.A. Shchepankevich

The state educational institution of the higher professional education «Novosibirsk state medical university of Russian public health» (Novosibirsk)

The possibilities of primary and secondary preventive maintenance of a stroke are considered in this article.

Keywords: secondary preventive maintenance of a stroke, antitrombotic therapy

About authors:

Shchepankevich Larissa Aleksandrovna – the candidate of medical sciences, the assistant of chair of clinical neurology and alcoholology FPK and PPV, the director of studies of chair The state educational institution of the higher professional education «Novosibirsk state medical university of Russian public health», an office number: (383) 355-47-74

List of the Literature:

1. Johnston S. C. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA / S. C. Johnston [et al.] // *Jama*. – 2000. – Vol. 284, N 290. – P. 1–6.
2. Rothwell P. M. Timing of TIAs preceding stroke : time window for prevention is very short / P. M. Rothwell, C. P. Warlow // *Neurology*. – 2005. – Vol. 64. – P. 817–820.
3. Antithrombotic Trialists Collaboration // *BMJ*. – 2002. – Vol. 324. – P. 71–86.
4. Norris J. W. CHARISMA : the antiplatelet saga continues. *Stroke* / J. W. Norris, H. J. Barnett. – 2006 (Sep.).
5. Myers R. I. The variability of platelet response to aspirin and clopidogrel: revisiting the Caprie, Cure, Credo, and Match trials / R. I. Myers // *Proc. (Bayl Univ Med Cent)*. – 2005 Oct. – Vol. 18 (4). – P. 331–6.
6. Diener H. C. European Stroke Prevention Study. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke / H. C. Diener [et al.] // *J. Neuro. Sci.* – 1996.
7. Halkes P. H. for the ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT) : randomised controlled trial / P. H. Halkes [et al.] // *Lancet*, 2006. – Vol. 367. – P. 1665–73.