

П.Р. КАМЧАТНОВ

д.м.н., профессор

Кафедра неврологии и
нейрохирургии РГМУ
им. Н.И. Пирогова

Вторичная профилактика ишемического инсульта: роль антитромбоцитарной терапии

Ишемический инсульт (ИИ) был и остается одной из основных причин летальности и стойкой инвалидизации (1, 2). У больных, перенесших ИИ, имеется высокий риск развития повторного инсульта, который в 9 раз превышает таковой среди здоровых сверстников (3).

Вероятность возникновения повторного ИИ во многом определяется характером поражения сосудистого русла головного мозга. Так, у пациентов с атеросклеротическим стенозом внутренней сонной артерии, в особенности с критическим стенозом, она многократно выше, чем у больных с микроангиопатиями (4). Повышенный риск повторного ИИ имеется как у больных, перенесших симптомный ИИ, так и у пациентов с асимптомными инсультами (5).

Несмотря на разнообразие патогенетических механизмов развития ИИ, общие направления вторичной профилактики являются, в прин-

ципе, сходными. Важен как систематический прием лекарственных препаратов, так и проведение всех немедикаментозных мероприятий вторичной профилактики, направленных на устранение имеющихся потенциально модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска. Мероприятия вторичной профилактики должны начинаться максимально рано после перенесенного эпизода острой церебральной ишемии.

Кардинальным направлением вторичной профилактики ИИ является назначение антитромбоцитарных препаратов. С этой целью наиболее широко применяется ацетилсалициловая кислота (АСК), сочетающая высокую эффективность и относительно низкую стоимость. Рандомизированные клинические испытания доказали способность АСК достоверно снижать частоту повторных случаев ИИ, инфаркта миокарда и сосудистой смертности в целом (6). Мета-анализ большого числа рандомизированных клинических исследований, однозначно

подтверждает эффективность АСК как средства вторичной профилактики ишемического инсульта, в первую очередь некардиоэмболического (7). Выполненный в 2009 г. подобный мета-анализ (более 100 тыс. пациентов) однозначно подтвердил эффективность АСК в качестве средства вторичной профилактики ИИ (8). Выраженный эффект при относительной безопасности достигается при использовании низких доз препарата – 0,5-1,5 мг/кг в сутки (убедительных преимуществ использования препарата в более высоких дозировках не получено), причем длительность терапии по сути является пожизненной.

Целесообразность применения АСК в качестве средства первичной профилактики ИИ в настоящее время широко обсуждается. Вероятно, его применение может быть обосновано у определенных групп асимптомных больных с множественными факторами риска и высокой вероятностью развития ИИ.

Систематическое применение АСК сопряжено с повреждающим действием препарата на слизистую желудка. Риск желудочно-кишечных осложнений выше у пациентов в возрасте старше 65 лет, перенесших язвенную болезнь желудка, у курящих, при одновременном применении нестероидных противовоспалительных препаратов и/или кортикостероидов. Важно, что вероятность поражения слизистой желудка сохраняется при использовании даже низких дозировок АСК.

Выраженное уменьшение гастро-токсического эффекта возможно при одновременном применении

Несмотря на разнообразие патогенетических механизмов развития ишемического инсульта, общие направления вторичной профилактики являются, в принципе, сходными. Важен как систематический прием лекарственных препаратов, так и проведение всех немедикаментозных мероприятий вторичной профилактики, направленных на устранение имеющихся потенциально модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска. Мероприятия вторичной профилактики должны начинаться максимально рано после перенесенного эпизода острой церебральной ишемии.

антацида – гидроксида магния. Указанная комбинация входит в состав препарата Кардиомагнил (75 мг и 150 мг АСК в таблетке). Наличие гидроксида магния существенным образом не сказывается на антитромбоцитарном эффекте АСК. У пациентов с повышенным риском гастроинтестинальных осложнений возможно применение препаратов АСК (в том числе Кардиомагнила) одновременно с ингибиторами протонной помпы или антагонистами H₂ гистаминовых рецепторов. Имеются данные о том, что указанная комбинация не снижает антиагрегантный эффект АСК.

Определенные трудности вызывают необходимость применения АСК терапии у больных с артериальной гипертензией. В настоящее время считается, что подавляющему большинству пациентов с симптомными расстройствами мозгового кровообращения показан прием АСК, причем особенно нуждаются в нем больные с другими факторами сосудистого риска (9). Анализ результатов проведенных исследований свидетельствует о целесообразности применения АСК в качестве средства вторичной профилактики цереброваскулярных расстройств у больных с гипертензией (10). Убедительные данные о влиянии приема АСК на уровень артериального давления отсутствуют. Применение антиагрегантов ни в коей мере не исключает необходимость систематического контроля уровня артериального давления с использованием как лекарственных препаратов, так и немедикаментозных мероприятий.

В 10-20% наблюдается резистентность (низкая чувствительность) к АСК (11), обусловленная рядом факторов – низкой биодоступностью препарата, усиленным образованием тромбоцитов, избыточной стресс-индуцированной экспрессией ЦОГ-2 в тромбоцитах, повышенной чувствительностью тромбоцитов к проагрегантам, генетически детерминированными особенностями структуры рецепторов гликопротеина IIb/IIIa, коллагена, тромбосана, ферментов, участвующих в их синтезе (12). Ре-

зистентность к АСК характерна для больных с острыми ишемическими процессами, сахарным диабетом, табакокурильщиков. К сожалению, лабораторные тесты определения агрегации тромбоцитов в ответ на действие различных индукторов далеко не всегда позволяют своевременно диагностировать резистентность к АСК.

В случае резистентности к АСК (сохраняющихся на фоне лечения эпизодах церебральной и/или коронарной ишемии) целесообразно одновременное назначение дипиридамола. Препарат за счет угнетения активности фосфодиэстеразы тромбоцитов обеспечивает повышение концентрации цАМФ и цГМФ, оказывая антитромбоцитарный и вазодилатирующий эффекты.

Многочисленные исследования показали, 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 (13). Максимальную пользу от его приема получают больные с симптомным поражением экстра- или интракраниальных артерий, перенесшие неинвалидирующий инсульт (14). Ряд недавно закончившихся исследований подтвердил целесообразность применения АСК и дипиридамола. Необходимо подчеркнуть, что подавляющее большинство исследований было проведено с использованием медленно высвобождающейся формы препарата дипиридамола, обеспечивающей стабильную концентрацию его в крови и стабильность на фоне лечения параметров центральной гемодинамики.

С целью вторичной профилактики ИИ широко используется антитромбоцитарный препарат клопидогрел – блокатор комплекса гликопротеидов тромбоцитов IIb/IIIa (15). Назначение клопидогрела по 75 мг в сутки оказывает больший эффект по сравнению с применением АСК (325 мг/сут.) в отношении возникновения повторного ИИ и других тяжелых сердечно-сосудистых событий. Применение клопидогрела также сопряжено с повышением

риска поражения слизистой желудка, причем одновременное назначение ингибиторов протонной помпы способно снижать антитромбоцитарный эффект клопидогрела.

Монотерапия различными антиагрегантами не всегда приводит к полному устранению риска развития повторного ИИ, в связи с чем неоднократно предпринимались попытки проведения комбинированной терапии. Так, в исследовании MATCH сравнивалась эффективность клопидогрела (75 мг/сут.) и клопидогрела (75 мг/сут.) в сочетании с АСК (75 мг/сут.) у больных, в недавнем прошлом перенесших ТИА или ИИ (16). Частота всех острых сосудистых событий в обеих группах оказалась практически идентичной, тогда как число жизнеугрожающих геморрагических осложнений оказалось в 2 раза выше в группе комбинированной терапии.

Проведенное несколько позже исследование CHARISMA показало, что несмотря на некоторые преимущества комбинированной терапии (75 мг клопидогрела и 75-162 мг АСК в сутки) сочетанное применение двух антиагрегантов ведет к значительному повышению риска развития побочных эффектов (17). Наконец, мета-анализ 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 (18).

Необходимо, однако, отметить, что в ряде случаев комбинированная антиагрегантная терапия является необходимой. В первую очередь это касается больных, перенесших эндоваскулярное вмешательство на магистральных артериях головы (ангиопластика, стенирование), которым показано применение клопидогрела и АСК на протяжении 6-12 месяцев после проведенной операции, однако речь не идет о длительном (пожизненном) приеме препаратов. Целесообразность проведения комбинированного



лечения должна рассматриваться при резистентности к АСК, обусловленной, в частности, генетически детерминированными нарушениями функции тромбоцитов, тромбоцитемиями. Оптимальной в этой ситуации считается комбинация АСК и дипиридамола, хотя имеются сообщения о применении на протяжении достаточно длительного периода времени (до 28 месяцев) комбинации трех антиагрегантов – АСК, дипиридамола и клопидогрела (19).

НЕПРЯМЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ – ПРОФИЛАКТИКА КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Необходимым способом как первичной, так и вторичной профилактики ИИ у ряда больных является применение непрямых антикоагулянтов. Наиболее широко с этой целью используются производные кумарина (Варфарин), обладающие несомненными преимуществами фармакокинетики, в частности обеспечения стабильного уровня антикоагуляции. Высокая эффективность Варфарина и предсказуемость оказываемого им эффекта позволяют сегодня рассматривать его в качестве золотого стандарта непрямого антикоагулянта (20, 21).

Показанием для назначения Варфарина в неврологической клинике является предупреждение кардиоэмболического инсульта у больных с мерцательной аритмией, тромбах в полостях сердца, дисфункцией левого желудочка, застойной сердечной недостаточностью. Риск развития эмболических осложнений (в том числе церебральных)

возрастает при сочетании указанных факторов, а также у больных, уже перенесших симптомные церебральные кардиогенные эмболии, при наличии сопутствующих артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа.

Определение необходимости применения непрямых антикоагулянтов достигается стратификацией степени риска, в частности с применением шкалы CHADS₂, позволяющей произвести решение вопроса о назначении непрямых антикоагулянтов непосредственно у постели больного (22). Абсолютное снижение риска ИИ при применении Варфарина составляет 31 случай на 1000 человек в год, при том, что относительный риск уменьшается на 68%.

Применение Варфарина проводится под контролем международного нормализованного отношения (МНО), значения которого должны находиться в пределах 2,0–3,0. Достижение этого уровня МНО, с одной стороны, обеспечивает выраженный защитный эффект в отношении риска развития эмболий, а с другой – отличается низким риском геморрагических осложнений. При правильном отборе пациентов и адекватном контроле МНО вероятность развития тяжелых кровотечений составляет 1,3% в год (23).

Проведение терапии Варфарином у больных, перенесших ИИ, имеет ряд существенных особенностей. Так, вследствие имеющихся двигательных нарушений (парезы, атаксия) значительная часть пациентов, перенесших инсульт (в первую очередь кардиоэмболический), не в состоянии самостоятельно посещать медицинские учреждения с целью определения уровня МНО, что мо-

жет привести к неконтролируемому приему препарата и повышению риска развития побочных эффектов. Риск передозировки антикоагулянтов существует у больных с когнитивными расстройствами, нарушением памяти, поэтому при невозможности контроля режима приема препарата у таких пациентов со стороны медицинского персонала или оказывающих уход родственников потенциальный риск окажется значительно перевешивающим возможную пользу лечения.

Если необходимость применения Варфарина у больных с риском кардиоэмболического ИИ доказана убедительно, 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.

При невозможности применения Варфарина, обусловленной непереносимостью препарата, высоким риском кровотечений и пр., 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 пациентов в связи с высоким риском геморрагических осложнений.

ПРОБЛЕМА ПРИВЕРЖЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ К ЛЕЧЕНИЮ

Широкое применение антитромбоцитарной терапии с целью вторичной профилактики ИИ сдерживается низкой приверженностью больных к систематическому лечению. В значительной степени это связано с недостаточной мотивацией устранения факторов сердечно-сосудистого риска, отсутствием правильного понимания необходи-

Необходимым способом как первичной, так и вторичной профилактики ишемического инсульта у ряда больных является применение непрямых антикоагулянтов. Наиболее широко с этой целью используются производные кумарина (Варфарин), обладающей несомненными преимуществами фармакокинетики, в частности обеспечения стабильного уровня антикоагуляции. Высокая эффективность Варфарина и предсказуемость оказываемого им эффекта позволяют сегодня рассматривать его в качестве золотого стандарта непрямого антикоагулянта.

NYCOMED



 *Положа руку на сердце*

КАРДИО МАГНИЛ®

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 язвобактерное действие кислоты на слизистую желудка
- Специальные кардиологические дозировки – 75 мг и 150 мг, соответствующие международным стандартам

ООО «Никомед Дистрибушн Сентэ»:
119048, Москва, ул. Усачева, 33, стр. 4,
т.: (495) 933 5511 ф.: (495) 502 1625. www.nycomed.ru

Рег. № МЗ РФ: П № 013875/01 от 25.12.2007.
Информация для специалистов здравоохранения.
Полная информация в инструкции по применению.

мости систематического лечения, наличием неверных представлений о существующих опасностях терапии.

Результаты наблюдения двух-летних наблюдения за группой из 3796 больных, перенесших ТИА или ИИ и имеющих показания к применению антитромбоцитарных препаратов, показали, что 689 пациентов (18%) самостоятельно прекратили прием препарата, причем практически половина из прекративших лечение сделала это без веских на то медицинских оснований (24). Интересно, что значительно большая приверженность больных к продолжению лечения была установлена в проспективном исследовании, проведенном Германским Банком Данных Инсульта, в которое было включено 3420 больных, проходивших курс лечения в специализированных сосудистых отделениях по поводу ИИ. Оказалось, что 96% больных через год после выписки из стационара продолжают придерживаться проведения по мень-

шей мере одного из направлений вторичной профилактики ИИ с применением антитромбоцитарных препаратов.

Причины низкой приверженности к проведению систематической антитромбоцитарной (как и любой другой) терапии разнообразны и включают низкую медико-санитарную грамотность населения, недостаточную информированность пациентов о преимуществах продолжения лечения, желание избежать расходов на приобретение лекарственных препаратов и пр. Отказ от лечения, нарушения режима приема лекарственных препаратов могут быть обусловлены необходимостью одновременного приема нескольких препаратов, большой кратностью приема в течение суток лекарственных средств. Зачастую неприятные субъективные ощущения, в частности изжога, тошнота, боль в эпигастрии, наблюдающиеся при приеме антиагрегантов, расцениваются пациентами как признаки

тяжелого осложнения лечения, вызывая отказ от продолжения лечения. С низкой приверженностью к лечению ассоциированы возраст старше 65 лет, исходно низкий образовательный уровень, когнитивное снижение, обусловленное перенесенным ИИ или другими причинами.

Конечная эффективность проводимого профилактического лечения во многом обусловлена наличием контакта между лечащим врачом и пациентом или его близкими, если сам больной имеет когнитивные, депрессивные или выраженные двигательные расстройства. Повышению приверженности к лечению могут способствовать применение препаратов пролонгированного действия, комбинированных средств, не требующих многократного приема в течение суток. Целесообразно применение антитромбоцитарных средств, оказывающих минимальное воздействие на слизистую желудка, в частности, содержащих гидроксид магния. 

Литература

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. Инсульт: Приложение к Журналу неврологии и психиатрии. 2003; 8: 4-9.
2. Sacco R., Adams R., Albers G. et al. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. *Circulation* 2006; 113: e409-e449.
3. Coull A., Lovett J., Rothwell P. Oxford Vascular Study. Population based study of early risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke: implications for public education and organization of services. *BMJ*. 2004; 328: 326-328.
4. Lovett J., Coull A., Rothwell P. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology* 2004; 62: 569-573.
5. Vermeer S.E., Hollander M., Van Dijk E. et al. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003; 34: 1126-1129.
6. Lip G., Kamath S., Hart R. ABC of antithrombotic therapy: Antithrombotic therapy for cerebrovascular disorders. *BMJ* 2002; 325: 1161-1163.
7. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Antithrombotic Trialists' Collaboration*, 2002. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
8. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373(9678): 1849-1860.
9. Williams B., Poulter N.R., Brown M.J., Davis M., McNnes G.T., Potter J.F.; the BHS guidelines working party, for the British Hypertension Society. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV). *BMJ* 2004; 328: 634-40.
10. Felmeden D., Lip G. Antithrombotic therapy in hypertension: a Cochrane Systematic review. *Journal of Human Hypertension*. 2005; 19: 185-196.
11. Berrouschot J., Schwetlick B., von Twickel G. et al. Aspirin resistance in secondary stroke prevention. *Acta Neurol Scand* 2006; 113(1): 31-35.
12. Michelson A., Cattaneo M., Eikelboom J. et al. Aspirin Resistance: Position Paper of the Working Group on Aspirin Resistance, Platelet Physiology Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1-3.
13. Diener H., Cunha L., Forbes C. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143: 5-13.
14. De Schryver E., Algra A., van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (2): CD001820.
15. Diener H. The PROFESS trial: future impact on secondary stroke prevention. *Expert Rev Neurother*. 2007; 7(9): 1085-1091.
16. Diener H., Bogousslavsky J., Brass L. et al. on behalf of the MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischemic stroke or transient ischemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 364: 331-337.
17. Wang T., Bhatt D., Fox K. et al. An analysis of mortality rates with dual-antiplatelet therapy in the primary prevention population of the CHARISMA trial. *Eur Heart J*. 2007; 28(18): 2200-2207.
18. Keller T., Squizzato A., Middeldorp S. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (3): CD005158.
19. Willmot M., Zhao L., Heptinstall S., Bath P. Triple antiplatelet therapy for secondary prevention of recurrent ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2004; 13(3): 138-140.
20. Fitzgerald B., Cohn S., Klein A. Stroke prevention in atrial fibrillation: Current anticoagulation management and future directions. *Cleveland Clinic Journal Of Medicine* 2005; 72 51: 24-30.
21. Sacco R., Adams R., Albers G. et al. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. *Circulation* 2006; 113: e409-e449.
22. Gage B., Waterman A., Shannon W. et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864-70.
23. 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; 154: 1449-1457.
24. De Schryver E., van Gijn J., Kappelle L. et al. Non-adherence to aspirin or oral anticoagulants in secondary prevention after ischemic stroke. *J Neurol*. 2005; 252(11): 1316-21.