

Антиагрегантная терапия в первичной и вторичной профилактике ишемического инсульта

А.С.Кадыков, Н.В.Шахпаронова, А.В.Кадыков
ФГБУ Научный центр неврологии РАМН

Резюме. Статья посвящена одной из наиболее распространенных болезней системы кровообращения – ишемическому инсульту. Рассказано о причинах его возникновения, особенностях течения, факторах риска. Изложены особенности антиагрегантной терапии как первичной и вторичной профилактики инсульта, направленной на улучшение кровоснабжения головного мозга. Освещены вопросы предотвращения осложнений антиагрегантной терапии.

Ключевые слова: ишемический инсульт; профилактика; антиагрегантная терапия.

Antiaggregant therapy in the primary and secondary prevention of ischemic stroke

A.S.Kadykov, N.V.Shakhparonova, A.V.Kadykov
Neurology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences

Summary. The paper deals with one of the most common circulatory system diseases – ischemic stroke. It reports its causes, clinical features, and risk factors and covers the specific features of antiaggregant therapy as primary and secondary stroke prevention to improve brain blood supply. The issues of prevention of antiaggregant therapy complications are outlined.

Key words: ischemic stroke, prevention, antiaggregant therapy.

Сведения об авторах

Кадыков Альберт Серафимович – д-р мед. наук, проф., зав. 3-м неврологическим отд-нием ФГБУ Научный центр неврологии РАМН

Шахпаронова Наталья Владимировна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. 3-го неврологического отд-ния ФГБУ Научный центр неврологии РАМН

Кадыков Александр Вадимович – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы ФГБУ Научный центр неврологии РАМН

Ежегодно в России происходит более 450 тыс. инсультов и из них 25% – повторных; 80% (т.е. 360 тыс.) составляют ишемические инсульты (ИИ). Большинство выживших больных – инвалиды. Все это обуславливает большую социальную и медицинскую значимость профилактики первичных и повторных инсультов.

Профилактика первичных инсультов осуществляется в рамках практической деятельности участковых терапевтов и семейных врачей. Она основана на выделении так называемых факторов риска (ФР), при наличии которых у человека повышается вероятность развития инсульта по сравнению с лицами того же возраста и пола. Наличие у одного и того же человека нескольких ФР резко повышает возможность развития инсульта.

Выделены следующие, относительно курабельные (поддающиеся медицинской коррекции и смене нездорового образа жизни на здоровый) ФР:

1. Артериальная гипертония (АГ).

Пути коррекции: оптимизация артериального давления (АД; в среднем не выше 140/90 мм рт. ст.). Общие принципы лечения АГ включают следующие положения (ДАГ-1, 2000):

- начало лечения с минимальных доз одного препарата;
- при недостаточной эффективности больших доз первоначально выбранного препарата или при появлении побочных явлений – переход на препарат другой группы;
- использование препаратов длительного действия (24-часовой эффект при однократном применении);
- самоконтроль больных за эффективностью проводимого лечения, особенно при подборе дозы препарата (двукратное измерение АД в домашних условиях);
- периодически суточный мониторинг АД (в стационаре и амбулаторно);

- уменьшение потребления поваренной соли до 2 г/сут;
 - гипотензивная терапия должна быть постоянной;
 - следует добиваться снижения выраженности подъема АД, часто наблюдаемого у больных с гипертонической энцефалопатией, и одновременно остерегаться чрезмерного снижения АД, которое также отмечается у части больных с гипертонической энцефалопатией (что может привести к усилению ишемии перивентрикулярного белого вещества и углублению когнитивного дефицита);
 - при далеко зашедших стадиях гипертонической энцефалопатии следует поддерживать уровень систолического АД в пределах 135–150 мм рт. ст. в связи с угрозой снижения перфузионного давления в ишемизированном перивентрикулярном белом веществе.
2. Атеросклероз магистральных артерий головы (сонных и позвоночных артерий). При наличии атеросклеротической бляшки, суживающей просвет внутренней сонной артерии (стеноз) более чем на 70%, показана реконструктивная операция на сосудах (эндартерэктомия или ангиопластика со стентированием). При атеросклерозе магистральных артерий головы (с меньшей степенью стеноза, чем указано ранее), коронарных артерий, периферических артерий показаны атеросклеротическая диета (ограничение животных жиров и общей калорийности пищи) и гиполипидемическая терапия (статины).

3. Заболевания сердца с высоким эмбологенным потенциалом: фибрилляция предсердий (ФП) с угрозой внутрикамерного тромбообразования и клапанная патология (ревматические, инфекционные и асептические эндокардиты, миксоматозные поражения при пролапсе митральных клапанов).

При пароксизмальной и постоянной форме ФП угроза ИИ составляет 5% в 1 год (ежегодно из 100 больных с ФП у 5 развивается ИИ). В основе профилактики ИИ при ФП лежит прием антикоагулянтов: варфарина под контролем международного нормализованного отношения (МНО) или дабигатрана (прадакса) в дозе 150 мг 2 раза в день (М.А. Домашенко и соавт., 2013).

4. Сахарный диабет.

Метаболический синдром: сочетание сахарного диабета или преддиабета (нарушение толерантности к глюкозе), абдоминального ожирения (окружность талии более 120 см у мужчин и более 88 см у женщин), нарушения липидного обмена (гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия), АД $\geq$ 140/90 мм рт. ст.

5. Курение.

6. Ожирение и малоподвижный образ жизни.

Последнее время к ФР развития ИИ стали относить:

- нарушение реологических свойств крови: гипер-агрегабельность тромбоцитов (повышение их способности к «склеиванию» и образованию агрегатов с последующим тромбозом сосуда), повышение вязкости крови и гематокрита;

- транзиторные ишемические атаки: нарушение мозгового кровообращения ишемического характера с преходящей длительностью (не более 24 ч), очаговой неврологической симптоматикой (преходящими парезами, речевыми расстройствами или зрительными нарушениями и т.д.).

Большую роль в определении места гемореологических нарушений в ряду причин развития ИИ сыграли работы ученых Научного центра неврологии РАМН академика З.А.Суслиной, профессоров М.М.Танашиан и В.Г.Ионовой (Высоцкой). Ими показано, что такие «нормальные» свойства тромбоцитов, как адгезия (слипание) и агрегация (образование агрегатов), при наличии сосудистых заболеваний (сопровождающихся нарушениями нормальных реакций со стороны стенки сосудов) могут резко повышаться и способствовать развитию тромбозов. Метаанализы сотен триалов (плацебо-контролируемые лекарственные испытания), охватывающих сотни тысяч пациентов, показали эффективность антиагрегантной терапии в предотвращении повторных ИИ и инфарктов миокарда.

Одним из наиболее эффективных антиагрегантов является ацетилсалициловая кислота (АСК), которая необратимо ингибирует циклооксигеназу тромбоцитов, уменьшает синтез тромбоксана А, уменьшает агрегацию тромбоцитов и вазоконстрикцию. Работами З.А.Суслиной и соавт. (1983, 2004 гг.) показана эффективность малых доз АСК – в среднем 1 мг/кг массы тела пациента, т.е. 50–150 мг в день.

Первичная профилактика ИИ с помощью антиагрегантной терапии

Эффективность АСК в первичной профилактике ИИ изучалась в серии клинических плацебо-контролируемых исследований, охвативших в общей сложности 55 580 человек без сердечной патологии (З.А.Суслина и соавт., 2011). В результате отмечено достоверное снижение инфаркта миокарда на 32%, но снижения риска ИИ не отмечено. В более ранних исследованиях (BDS, 1988; PHS, 1989; AFASAK-II, 1999 и др.) также не получено данных об эффективности «тотальной» профилактики ИИ при приеме АСК всеми без разбора лицами определенного возраста (З.А.Суслина, М.М.Танашиан, 2004).

В настоящее время превалирует мнение, что первичная профилактика ИИ с помощью АСК показана при наличии:

- стабильной стенокардии напряжения;
- выраженного атеросклероза коронарных артерий, стеноза магистральных артерий головы и периферических артерий;
- транзиторных ишемических атак.

Вторичная профилактика ИИ

Из 450 тыс. ежегодных инсультов 25% – повторные. Поэтому профилактика повторных инсультов – важнейшая задача неврологии. Серьезность проблемы подчеркивается следующими обстоятельствами:

- повторные инсульты в ипсилатеральном по отношению к первому инсульту полушарии, как правило, углубляют имеющийся у больного неврологический дефицит;
- повторные инсульты в противоположном полушарии уменьшают функциональные возможности больного;
- при повторных инсультах наблюдается более высокая смертность.

Основные принципы профилактики повторных ИИ включают:

- выявление у больного ФР развития инсульта (как правило, одинаковых и для первого, и для второго инсульта), проведение их целенаправленной медицинской коррекции и модификации образа жизни (отказ от курения, диета, физические упражнения). Только изменение образа жизни снижает вероятность развития инсульта на 50% (Е.А.Широков, 2013);
- специальную целевую программу с учетом патогенетических механизмов развития первого инсульта.

Большую роль в современных представлениях о патогенезе, клинике, лечении и профилактике ИИ сыграло учение о его гетерогенности и патогенетических подтипах ИИ (З.А.Суслина и соавт., 2001; Инсульт. 2008). Выделены следующие патогенетические подтипы ИИ:

1. Атеротромботический ИИ (АТИИ; 30–34% всех ИИ) – возникает в результате острого развития тромбоза в области атеросклеротической бляшки, расположенной в экстракраниальном (чаще) или интракраниальном (значительно реже) отделе сосуда.

Для развития атеротромбоза обычно необходимы 2 условия:

- наличие нестабильной атеросклеротической бляшки (изъязвленная поверхность бляшки, кровоизлияние в бляшку);
- повышение агрегационной способности тромбоцитов.

Внутри АТИИ выделяют еще один вид ИИ, который происходит по механизму артерио-артериальной эмболии, – когда возникающий на фоне нестабильной бляшки тромбоцитарный агрегат отрывается от нее и с током крови уносится в дистально расположенный более мелкий сосуд, закупоривая его. В основе профилактики повторных АТИИ должны лежать постоянный прием антиагрегантов (АСК) и антисклеротическая терапия (диета, статины).

2. Гемодинамический ИИ (ГДИИ; 15% всех ИИ). В основе ГДИИ лежит остро развившаяся недостаточность кровообращения отдельных областей мозга в результате нарушения гемодинамики. Для развития ГДИИ обычно требуются 2 условия:

- стеноз (сужение) просвета сосуда в результате атеросклеротической бляшки, перегибы сосуда, сдавление – стеноз гемодинамически значимый (для внутренней сонной артерии – 70% и более);
- нарушение системной гемодинамики в результате резкого (часто критического) падения АД, уменьшения минутного объема сердца (острая, часто безболевая ишемия миокарда, периоды асистолии, транзиторная брадиаритмия) или острой кровопотери.

Для профилактики повторных ГДИИ проводятся реконструктивные операции на сосудах, применяются антиагреганты, антисклеротическая терапия, при необходимости – кардиотонические средства.

3. Кардиоэмболический ИИ (КЭИИ; 22% всех ИИ). Причинами КЭИИ являются:

- внутрикамерное образование тромба, наблюдаемое при ФП, гипокинезе миокарда или аневризме сердца, развившихся в результате инфаркта миокарда, дилатационной кардиомиопатии, опухоли сердца;
- клапанная патология (ревматический, бактериальный или асептический эндокардит; миксоматозная дегенерация клапана при пролапсе митрального клапана; искусственные клапаны сердца);

- парадоксальная эмболия (при сочетании открытого овального отверстия межпредсердной перегородки и тромбофлебита – или флеботромбоза – вен нижних конечностей и малого таза).

В основе обязательных профилактических мероприятий при КЭИИ лежит прием антикоагулянтов: варфарина под контролем МНО (норма МНО – 1, при ФП должна быть 2–3, при искусственных клапанах – 3–4) или дабигатрана (прадакса) 150 мг 2 раза в день.

В качестве дополнительных профилактических мероприятий применяют (А.В.Фонякин, 2004):

- антиаритмическую терапию при ФП;
- антиангинальные препараты при ишемической болезни сердца;
- терапию хронической сердечной недостаточности (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики);
- кардиохирургические манипуляции: удаление вегетаций при эндокардитах, пластика овального отверстия, установка кардиостимулятора, ушивание ушка правого предсердия.

4. Лакунарный инфаркт (ЛИ; 20–22% всех ИИ) – подтип ИИ, генез которого связан с деструкцией стенок (в виде фибриноидного некроза, гиалиноза и склероза) мелких артерий мозга (диаметром 150–500 мкм), их сужением (а иногда и полной закупоркой) в результате длительно существующей АГ с резкими колебаниями АД (Н.В.Верещагин и соавт., 1997). Размеры ЛИ небольшие (0,5–1,5 мм), неврологическая симптоматика легкая и часто регрессирующая в течение первых 2–4 нед.

Профилактика повторных ЛИ включает оптимизацию АГ, антиагрегантную терапию (АСК), прием препаратов, улучшающих микроциркуляцию (пентоксифиллин).

5. Гемореологический ИИ (ГРИИ; 7% всех ИИ) – ИИ, развивающийся по механизму гемореологической микроокклюзии. Приоритет выделения его принадлежит З.А.Суслиной и ее школе (З.А.Суслина и соавт., 2001; В.Г.Ионова, З.А.Суслина, 2002; З.А.Суслина, М.М.Танашян, 2004; Инсульт. 2008). Для ГРИИ характерны наличие выраженных гемореологических нарушений (гиперагрегация тромбоцитов и эритроцитов, повышение вязкости крови и эритроцитов) при отсутствии (или незначительной выраженности) основных заболеваний, приводящих к ИИ (АГ, атеросклероз, васкулиты), небольшие размеры инфарктов мозга, обычно легкая неврологическая симптоматика и значительный ее регресс.

Для профилактики повторных ГРИИ используют тромбоцитарные (АСК) и эритроцитарные антиагреганты (пентоксифиллин).

Эффективность АСК для вторичной профилактики большинства подтипов ИИ (кроме КЭИИ) показана в многочисленных плацебо-контролируемых исследованиях (AICLA, 1983; CAPRIE, 1996; ESPS-2, 1996; AA-ASPS, 2003 и др.). Применение АСК уменьшает комбинированный риск повторного ИИ, инфаркта миокарда и сосудистой смерти на 25% (З.А.Суслина и соавт., 2011).

К сожалению, АСК даже в малых дозах может вызывать разные осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, наиболее опасным из которых является развитие язв, сопровождающихся кровотечениями. Применение АСК с кишечнорастворимой пленочной оболочкой – препарата Тромбо АСС – в

значительной степени уменьшает повреждающее действие АСК на желудок. Тромбо АСС назначают в дозах 50 или 100 мг 1 раз в день перед едой.

Вторым «подводным камнем» применения АСК является нарастание у некоторых больных резистентности к ней. Даже в самом начале приема у части больных (5%) может наблюдаться резистентность к АСК, а еще у части – парадоксальная реакция. В связи с этим важно проводить тестирование перед началом лечения АСК, а также в ходе лечения (1 раз в полгода). В Научном центре неврологии РАМН разработана тест-система проверки чувствительности к разным антиагрегантам *in vitro* (З.А.Суслина, М.М.Танашян, 2004; З.А.Суслина и соавт., 2005).

Кроме АСК, в качестве антиагреганта может применяться клопидогрел (плавикс). Побочные явления при приеме клопидогрела в основном те же, что и при приеме АСК: осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта.

Противопоказан прием АСК и клопидогрела при эрозивных язвах желудочно-кишечного тракта, желудочно-кишечных кровотечениях, геморрагическом диатезе, повышенной чувствительности к препарату, беременности, лактации, в возрасте до 18 лет.

В Научном центре неврологии РАМН разработаны принципы антикоагулянтной терапии при сосудистых заболеваниях головного мозга (З.А.Суслина и соавт., 2005):

- постоянный, практически пожизненный, прием препаратов;
- индивидуальный выбор антиагреганта с учетом его эффективности (желательно исследовать его чувствительность по методике Научного центра неврологии РАМН) и переносимости;
- динамическое наблюдение за больным.

Список использованной литературы

1. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гүлєвская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 1997.
2. Ионов В.Г., Суслина З.А. Реологические свойства крови при ишемических нарушениях мозгового кровообращения. Неврол. журн. 2002; 7 (3): 4–9.
3. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. З.А.Суслиной, М.А.Пирадова. М.: МЕДпресс-информ, 2008.
4. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в РФ. Первый доклад Научного общества по изучению артериальной гипертензии (ДАГ-1). Кардиология. 2000; 11: 65–96.
5. Суслина З.А., Верещагин Н.В., Пирадов М.А. Подтипы ишемических нарушений мозгового кровообращения: диагностика и лечение. Cons. Med. 2001; 3 (5): 218–21.
6. Суслина З.А., Высоцкая В.Г. Антиагрегационное действие и клинический эффект малых доз аспирина при лечении больных с цереброваскулярной патологией на фоне артериальной гипертензии. Клиническая медицина. 1983; 9: 51–9.
7. Суслина З.А., Танашян М.М., Ионов В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая система, антитромботическая терапия. М.: Медицинская книга, 2005.
8. Суслина З.А., Танашян М.М. Анти тромботическая терапия в ангионеврологии. М.: Медицинская книга, 2004.
9. Суслина З.А., Фонякин А.В., Гераскина Л.А., Шандалин В.А. Кардионеврология. Справочное руководство с обзором клинических исследований. Под ред. З.А.Суслиной и А.В.Фонякина. М.: ИМА-ПРЕСС, 2011.
10. Широков Е.А. Профилактика инсульта: актуальные проблемы и новые тенденции. РМЖ. 2013; 10: 466–9.