
Антитромбоцитарная терапия в профилактике ишемического некардиоэмболического инсульта

*Основные положения
современных рекомендаций*

А. Б. Сумароков, Е. А. Широков, Л. И. Бурячковская

Москва 2015

АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ
В ПРОФИЛАКТИКЕ ИШЕМИЧЕСКОГО НЕКАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА
Основные положения современных рекомендаций
А. Б. Сумароков, Е. А. Широков, Л. И. Бурячковская. Москва 2015

Авторы:

Сумароков Александр Борисович – к.м.н., старший научный сотрудник
Института Клинической Кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ
Широков Евгений Алексеевич – д.м.н., профессор Первого МГМУ им. И. М. Сеченова,
руководитель службы превентивной ангионеврологии СТОП-ИНСУЛЬТ ЦЭЛТ
Бурячковская Людмила Ивановна – д.б.н., ведущий научный сотрудник
Института Экспериментальной Кардиологии ФГБУ РКНПК МЗ РФ

Ишемические инсульты и транзиторные ишемические атаки в большинстве случаев связаны с частичной или полной тромботической окклюзией артерий головного мозга. Тактика антитромботической терапии в значительной степени отличается в программах первичной и вторичной профилактики инсульта. Разные методы лечения выработаны для больных, страдающих церебральным атеросклерозом, ИБС, перенесших инфаркт миокарда, имеющих нарушения ритма сердца. Существует множество других обстоятельств (возраст, сопутствующие заболевания, опасность кровотечений и др.), которые требуют дифференцированной, целенаправленной, осторожной или активной антитромботической терапии. Для этих целей используются лекарственные средства различных фармакологических групп – антикоагулянты и тромбоцитарные антиагреганты. Антитромбоцитарная терапия является патогенетическим методом предупреждения и лечения ишемического инсульта, транзиторных ишемических атак и острого коронарного синдрома. Подавляя активацию тромбоцитов, она задерживает дальнейший рост уже образовавшихся тромбов и предотвращает образование новых, устраняя наиболее опасные механизмы острой церебральной ишемии.

Авторы обобщили современные подходы к применению антитромбоцитарных средств в профилактике ишемического некардиоэмболического инсульта с учётом новых зарубежных и российских рекомендаций и результатов научных исследований, опубликованных в последние годы.

Издание ориентировано на врачей общей практики, неврологов и кардиологов.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	3
1. Причины возникновения ИИ	4
2. Транзиторные ишемические атаки и ишемические инсульты: клиническая картина и принципы диагностики	6
3. Методы оценки риска инсульта	8
4. Рекомендации по применению антитромбоцитарной терапии в первичной профилактике ИИ/ТИА	12
5. Рекомендации по применению антитромбоцитарной терапии при вторичной профилактике ИИ/ТИА	16
5.1. Атеросклеротический стеноз крупных внутричерепных артерий.....	16
5.2. Экстракраниальная вертебробазилярная недостаточность	18
5.3. Атерома дуги аорты	19
5.4. Расслоение артерий головного мозга.....	20
5.5. Профилактика КЭИ/ТИА у больных с фибрилляцией предсердий.....	20
5.6. Кардиомиопатия	21
5.7. Пороки сердца	22
5.8. Открытое овальное окно	23
5.9. Искусственные клапаны сердца	23
5.10. Гиперкоагуляция и наследственные тромбофилии.....	24
5.11. Антифосфолипидный синдром.....	24
5.12. Беременность и кормление	25
5.13. Выбор тромбоцитарных антиагрегантов: новые тенденции	25
6. Антиагрегантная терапия в остром периоде инсульта.....	26
7. Особенности профилактики инсульта у женщин	28
8. Антитромбоцитарные препараты в лечении ИИ/ТИА.....	30
8.1. Особенности тромбоцитов, которые необходимо учитывать при лечении антитромбоцитарных препаратов	30
8.2. Аспирин.....	31
8.3. Дипиридамол.....	31
8.4. Клопидогрел	32
8.5. Тиклопидин.....	35
8.6. Трифузал	35
8.7. Цилостазол.....	35
8.8. Есть ли место для новых антиагрегантов у больных ИИ/ТИА?	35
8.9. Дженерики	35
9. Отсутствие ответа на терапию антитромбоцитарными препаратами (резистентность)	36
10. Тестирование агрегации тромбоцитов для оценки эффективности антиагрегантной терапии.....	38
11. Тройная антитромботическая терапия.....	39
Заключение	40

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДФ –	аденозиндифосфат
АВК –	антагонист витамина К
АСК –	ацетилсалициловая кислота
АЧТВ –	активированное частичное тромбопластиновое время
ГИ –	геморрагический инсульт
ДАТ –	двойная антиагрегантная терапия
ЖКТ –	желудочно-кишечный тракт
И –	инсульт
ИИ –	ишемический инсульт
ИБМ –	ишемическая болезнь мозга
ИБС –	ишемическая болезнь сердца
ИМ –	инфаркт миокарда
ИПП –	ингибиторы протонной помпы
ЛИ –	лакунарный инсульт
МНО –	международное нормализованное отношение
КЭИ –	кардиоэмболический инсульт
нКЭИ –	некардиоэмболический ишемический инсульт
НС –	нестабильная стенокардия
НОАК –	новые пероральные антикоагулянты
ОКС –	острый коронарный синдром
ОНМК –	острое нарушение мозгового кровообращения
СД –	сахарный диабет
ССЗ –	сердечно-сосудистые заболевания
ТА –	тромбоцитарные антиагреганты
ТИА –	транзиторная ишемическая атака
ФР –	факторы риска
ФП –	фибрилляция предсердий
ЧКВ –	чрескожное коронарное вмешательство

Антитромбоцитарная терапия в профилактике ишемического некардиоэмболического инсульта

Введение

Инсульт (И) – мозговой удар – гетерогенный клинический синдром повреждения центральной нервной системы, непосредственно связанный с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК). Понятие ОНМК включает в себя сложившиеся представления о причинах и механизмах острой церебральной ишемии или внутричерепной геморрагии. Ишемические инсульты (ИИ) (атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный, гемодинамический, микроциркуляторный) составляют 80 – 90% всех ОНМК. Обычно И приводит к стойкому нарушению функций головного мозга. На основании клинических критериев принято выделять малый И, протекающий с полным восстановлением функций. Транзиторная ишемическая атака (ТИА) – особая форма ОНМК, для которой характерно острое начало, быстрое и полное восстановление неврологического дефицита (в течение 24 часов). ТИА считается надёжным предиктором И. В течение 90 дней после эпизода ТИА риск развития ИИ составляет 17% с повышенной частотой в первую неделю. Последние Рекомендации по профилактике И АНА/ASA (2014) определяют ТИА как транзиторный эпизод локальной дисфункции головного, спинного мозга или сетчатки без визуальных признаков повреждения тканей нервной системы. С широким внедрением в клиническую практику методов визуализации головного мозга граница между ИИ и ТИА стала стираться. Известно, что у 1/3 пациентов с клиническими признаками ТИА современными методами инструментального исследования обнаруживаются очаговые повреждения тканей мозга. В тоже время у больных, не имеющих неврологического дефицита и ОНМК в анамнезе, при обследовании выявляются «немые» инфаркты, свидетельствующие о локальных повреждениях в прошлом. ТИА и немые инфаркты мозга на этих основаниях считаются важными, самостоятельными ФР И. ТИА в анамнезе или визуализация очаговых повреждений в тканях головного мозга служат достаточным основанием для проведения всех мероприятий по вторичной профилактике ОНМК.

Геморрагические инсульты (внутричерепные кровоизлияния и кровоизлияния в оболочку мозга) встречаются значительно реже ишемических. С увеличением эффективности контроля за АД их доля в структуре ОНМК продолжает уменьшаться.

Принято выделять острый период И (12–14 дней), подострый (около 30 дней) и период восстановления, который может продолжаться несколько лет.

Острые нарушения спинального кровообращения (спинальные инсульты) имеют существенные отличия в патогенеза и мероприятия по их предупреждению должны рассматриваться отдельно.

Инсульт занимает второе место после ИМ среди главных причин смерти и первое место среди причин стойкой потери трудоспособности. В РФ ежегодно регистрируется более 450 тысяч инсультов. В течение первого месяца умирает до 8% за-

болевших, к году – 20%, за три года – треть больных (31%). Выживаемость к 5 годам составляет 57%. Смертность от инсульта за последние десятилетия увеличилась и в настоящее время достигает 280 человек на 100 000 населения. Высока вероятность повторного ОНМК: у 5–25% больных И повторяется в течение года. Из числа больных, перенесших И, свыше 90% становятся инвалидами (около 20% нуждаются в постоянном постороннем уходе). Низка информированность населения о признаках ОНМК и методах лечения. По данным опросов 2012 года 80% респондентов знают, что такое инсульт, 50% из них имеют представление о симптомах этого заболевания, но только 20% представляют, что нужно делать, если он произошел.

В большинстве случаев И или ТИА развиваются у больных, страдающих артериальной гипертонией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), атеросклерозом артерий головного мозга и периферических сосудов, сахарным диабетом (СД). Ишемическая болезнь мозга (ИБМ) как результат хронической недостаточности мозгового кровообращения, повторных ОНМК, проявляется нарастающим когнитивным дефицитом и симптомами очагового повреждения головного мозга.

Предупреждение первого сосудистого эпизода является важнейшей задачей современной системы предупреждения ОНМК: более 77% И являются первичными.

Первичная профилактика И основывается на популяционной стратегии, направленной на уменьшение негативного влияния на здоровье человека ФР. В последние годы получает всё большее распространение активная тактика превентивной терапии антигипертензивными средствами, статинами и антитромбоцитарными препаратами больных, имеющих клинические проявления заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Вторичная профилактика И основывается на результатах углублённого обследования больных, перенесших ОНМК. Идентификация патогенетического подтипа И, разработка индивидуальной программы лечения является необходимым условием эффективности мер вторичной профилактики.

1. ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИИ

Современная концепция гетерогенности И предполагает существование множества причин и механизмов ОНМК. К важнейшим факторам риска И относится АГ, возникающая в результате нейрогуморальных нарушений, при увеличении периферического сопротивления, симпатикотонии или заболеваниях почек. С АГ ассоциируется почти 60% всех ОНМК. Гипертоническая макро- и микроангиопатия играет значительную роль в развитии острой и хронической церебральной ишемии. Микроциркуляторные нарушения в сочетании с АГ и системными повреждениями мелких внутримозговых артерий нередко приводят к развитию лакунарного инсульта (ЛИ).

Увеличение свёртываемости и вязкости крови, обусловленные обменными нарушениями (гиперхолестеринемия, гипергликемия, гипергомоцистеинемия) способствуют церебральной ишемии, создают условия для формирования внутрисосудистых тромбов (микроциркуляторный ишемический инсульт). ИИ может стать осложнением гематологических заболеваний, которые приводят к изменению реологических свойств крови (полицитемия, лейкопения). Коагулопатии (тромбоцитопения, тромбоцитомическая пурпура, дефицит протеинов S и C, антитромбина III,

устойчивость к активированному протеину С и др) способствуют развитию гиперкоагуляционного синдрома, часто осложняются ТИА и ИИ и требуют проведения систематической целенаправленной антитромботической терапии.

Более 20% ОНМК непосредственно связано с заболеваниями сердца (нарушения ритма, патология камер и клапанов сердца и др). При заболеваниях сердца кардиогенная эмболия является наиболее частой причиной острой церебральной ишемии – кардиоэмболический инсульт (КЭИ). Риск эмболии возрастает при инфекционном эндокардите, пролапсе створок митрального клапана, кардиомиопатии, внутрисердечной опухоли (миксома, фиброэластома). При КЭИ, причиной которого чаще становится фибрилляция предсердий (ФП), образование фибриново-эритроцитарных сгустков происходит в полостях и на клапанах сердца. Основу внутрикардиальных и венозных тромбов составляет фибрин, образование которого могут предотвращать антикоагулянты, которые согласно современным рекомендациям относятся к препаратам первого ряда при угрозе КЭИ. Только в случае невозможности применения антикоагулянтов, профилактическая тактика предполагает возможность применения аспирина (АСК) или клопидогреля (класс I, Уровень A). Антитромбоцитарные препараты, такие как АСК, клопидогрел и дипиридамол достоверно снижают риск некардиоэмболического ИИ (нкЭИ).

Атеросклероз артерий головного мозга – самая частая причина атеротромботического ИИ (20–32% всех ИИ). Атеросклероз крупных экстракраниальных артерий часто приводит к атеротромбозу на фоне активации тромбоцитов с формированием тромба непосредственно на атеросклеротической бляшке. Атеросклеротическое поражение средних и мелких внутримозговых артерий нередко сопровождается мелкоочаговыми ишемическими повреждениями головного мозга, в основе которых лежат гемодинамические и атеротромботические механизмы.

По данным международного регистра REACH (The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) атеросклеротический процесс развивается одновременно в различных участках сердечно-сосудистой системы, однако его клинические проявления некоторое время могут ограничиваться только одним сосудистым бассейном.



клинически не проявляющееся атеросклеротическое поражение сосудов другой локализации есть:

- у 25% больных, имеющих *коронарный атеросклероз (ИБС)*
- у 40% пациентов с *цереброваскулярной патологией*
- у большинства (62%) больных с *поражением периферических сосудов*

В основе как кардиальной, так и церебральной ишемии лежит единая природа патологического процесса – дислипидемия, атеросклероз и атеротромбоз. В большинстве случаев ИИ становится результатом декомпенсации мозгового кровообращения у больных, страдающих церебральным атеросклерозом, гипертонической болезнью и ИБС. Роль наследственных факторов в развитии ОНМК существенна, но не определяющая. Наиболее важное клиническое значение имеют наследственные дислипидемии и коагулопатии. Очевидным представляется негативное влияние на

патогенез заболеваний сердечно-сосудистой системы таких факторов риска как курение и злоупотребление алкоголем.

Практический врач, наблюдая больного с высоким риском И, может столкнуться с широким диапазоном различных заболеваний и синдромов, принимающих участие в формировании цереброваскулярной патологии. Предупреждение первого или повторного ИИ является главной задачей ведения больного, страдающего конкурирующими, патогенетически взаимосвязанными заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Эта задача достигается путём реализации стратегий, доказавших свою эффективность в профилактике ИИ: антигипертензивной терапии, терапии статинами и антитромботической терапии. Стратегии антитромботической терапии в настоящее время придаётся большое значение, поскольку обоснованное применение тромбоцитарных антиагрегантов и антикоагулянтов эффективно предотвращает эпизоды острой церебральной и коронарной ишемии.

Инсульт. Нормативные документы. Под редакцией П. А. Воробьева. М.: НЬЮДИАМЕД, 2010. Steg P., Bhatt D., et al. REACH Registry. J Amer Coll Cardiol. 2005; 45 (3 suppl 1): 390A–391A. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack Stroke. 2011; 42:227–276.

2. ТРАНЗИТОРНЫЕ ИШЕМИЧЕСКИЕ АТАКИ И ИШЕМИЧЕСКИЕ ИНСУЛЬТЫ: КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ

Любой эпизод ТИА служит основанием для всесторонней клинической оценки состояния больного и исчерпывающих мер вторичной профилактики И. Преходящая слабость конечностей, потеря чувствительности, нарушения координации движений и зрения, затруднения произношения слов и понимания речи – наиболее значимые очаговые симптомы, свидетельствующие о декомпенсации мозгового кровообращения. Кроме проявлений очаговой дисфункции, ТИА нередко сопровождаются общемозговыми симптомами (головная боль, головокружение, тошнота), нестабильностью АД и ритма сердца. Во многих клинических случаях трудно разграничить клиническую картину ТИА и гипертонического криза. Существует вполне обоснованная тенденция относить гипертонические кризы к ТИА. В большинстве клинических наблюдений признаки ТИА проходят в течение часа, но если очаговая неврологическая симптоматика сохраняться до суток, вероятность ишемических повреждений головного мозга существенно возрастает. Согласно проведенному АНА/ASA анализу, в 60% случаев длительность ТИА была < 1 час, и только у 14% больных она продолжалась > 6 часов. В то же время, критерий времени исчезновения симптоматики весьма условен и окончательный диагноз основывается на данных методов визуализации головного мозга.

Больные, перенесшие ТИА, составляют группу высокого риска. Уже в первые двое суток приблизительно у 10% из них развивается ИИ, а риск развития ИМ в течение года после ТИА в 2 раза выше, чем в общей популяции. Согласно исследованиям UK TIA Aspirin Trial и European Carotid Surgery Trial у 17% больных ИИ до его возникновения в тот же день был эпизод ТИА, у 9% он имел место накануне и у 43% в течение предыдущей недели.



**Своевременное выявление причин ТИА,
исполнение больными рекомендаций по
изменению образа жизни и прием назначенной
терапии может снизить число инсультов на 17%**

Согласно Российским стандартам (2012 г.) всех пациентов с ТИА в предыдущие 48 ч, необходимо госпитализировать. Предпочтение для этого отдается специализированным клиникам или больницам с блоком интенсивной терапии – стационарам, в которых возможно экстренное обследование с помощью методов нейровизуализации и назначение адекватного лечения. Объем обследования больных, впервые перенесших ТИА, может включать кроме методов нейровизуализации (КТ, МРТ) функциональные методы исследования системы кровообращения (ЭКГ, ЭхоКГ, ультразвуковое сканирование сонных и позвоночных артерий), лабораторные тесты (общий анализ крови, липидный профиль, уровень глюкозы и креатинина, МНО, АЧТВ).

Определение степени риска развития инсульта у больных с ТИА по шкале ABCD2		
Фактор риска	Категория	Балл
A возраст	≥ 60 лет	1
	< 60 лет	0
B артериальное давление	≥ 140/90	1
	иное	0
C клинические признаки	односторонняя слабость	2
	нарушение речи (без парезов)	1
	другие симптомы	0
D длительность симптомов	≥ 60 минут	2
	10–59 минут	1
	< 10 минут	0
диабет 2 типа		1
СТЕПЕНЬ РИСКА	НИЗКАЯ	0-3
	СРЕДНЯЯ	4-5
	ВЫСОКАЯ	6-7

Для ориентировочной оценки степени риска развития И у больных с ТИА используется шкала ABCD2. С помощью этой шкалы можно выявить категории больных с низким, средним и высоким риском И.

Клинические признаки И характеризуются внезапным появлением и быстрым развитием очаговых и общемозговых неврологических симптомов. Очаговые симптомы зависят от локализации очага повреждения и заинтересованного сосудистого бассейна. Частыми и наиболее демонстративными очаговыми симптомами являются параличи и парезы конечностей, которые у больных с И обычно проявляются по геми- типу (правые или левые конечности). Нарушения речи – второй по частоте симптом острой церебральной ишемии. Очаговые симптомы могут выражаться нарушениями зрения, координации движений, расстройствами чувствительности. Изменения сознания, судорожные припадки, рвота, головокружения – общемозговые симптомы, характерные для И. У больных с ГИ нередко обнаруживаются менинге-

альные симптомы. Не существует надёжных клинических критериев, позволяющих без методов нейровизуализации установить характер ОНМК (ишемия, геморрагия) или определить величину очага повреждения. Но очаговые неврологические симптомы позволяют судить о локализации повреждения.

На догоспитальном этапе оказания медицинской помощи врачи чаще всего ограничиваются диагнозом ОНМК без уточнения его этиологии и патогенеза. На исходы И прямое влияние оказывает время, необходимое для госпитализации и время, затраченное для обследования больного в стационаре. В соответствии с действующими требованиями (Приказ МЗ РФ №389 – 2009) при поступлении больного в специализированный стационар результаты минимальных лабораторных исследований (определение содержания в крови тромбоцитов, глюкозы, МНО, АЧТВ) должны быть получены в течение 20 мин. Данные нейровизуализации врач должен иметь через 40 мин. В течение 3 часов необходимо выполнить дуплексное сканирование экстракраниальных и интракраниальных артерий головного мозга. Жесткость этих критериев диагностики определяет возможность применения наиболее эффективных методов лечения больных, в том числе тромболитической терапии.

Независимо от исходов И, уже в остром периоде заболевания задача предупреждения повторных эпизодов ОНМК становится актуальной. Меры вторичной профилактики основываются на результатах клинической оценки состояния больного, данных дополнительных лабораторных и инструментальных исследований. Антитромбоцитарная терапия – важная, доступная и наиболее эффективная стратегия вторичной профилактики И/ТИА.

Диагностика и лечение фибрилляций предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, 2012.
Инсульт. Нормативные документы. Под редакцией П. А. Воробьева. М.: НЬЮДИАМЕД, 2010.
Стандарт специализированной медицинской помощи при транзиторной ишемической атаке ПРИКАЗ МЗ РФ от 29 декабря 2012 г. N 1693н.
Burns J., Rabinstein A., L. Roger V., et.al. Incidence and predictors of myocardial infarction after transient ischemic attack. A population-based study stroke. 2011; 42:935-940.
Miller E, Summers D. Update on Transient Ischemic Attack Nursing Care. Stroke. 2014;45:e71-e73.
Walter N. et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2014; 45: 2160-2236.
Jauch E.C. et al. Guidelines for the early management of patient with acute ischemic stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association /American Stroke Association., Stroke. 2013; 44:1033-1045.
Sacco R., et.al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. A Statement for Healthcare Professionals From the AHA/ASA. Stroke. 2013;44:2064-2089

3. МЕТОДЫ ОЦЕНКИ РИСКА ИНСУЛЬТА

Оценить степень риска тяжелых осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы можно основываясь на данных, полученных в популяционных исследованиях, таких как Framingham Heart Study, которые показали связь важнейших ФР с заболеваемостью И. Установлено, например, что ежегодный риск И в возрастной группе 45-54 лет он составляет 1 случай на 1000 человек, в возрасте 75 – 84 лет – 1 случай на 50 человек. Подобные данные существуют и в отношении других ФР. Курение табака, например, увеличивает риск И в 2 – 3 раза, а недостаточная физическая

активность в 3 – 4 раза. Повышение АД на 10 мм рт.ст. по отношению к норме увеличивает риск И в 2-4 раза. Относительный риск – это риск сосудистого события у в группе лиц, испытывающих воздействие определённых ФР, по сравнению с группой лиц, свободных от этого влияния. Для оценки риска первого инсульта в настоящее время чаще используется шкала SCORE. По этой шкале степень 10-летнего риска фатальных сосудистых событий может достигать 20% в зависимости от влияния важнейших кардиоваскулярных ФР, таких как АГ, курение, возраст и гиперхолестеринемия. Результаты популяционных исследований не в полной мере коррелируются с состоянием конкретного пациента и точность прогнозов, основанных на таких исследованиях невелика. В тоже время установленные корреляции между ФР и частотой тяжёлых сердечнососудистых осложнений служат веским основанием для изменения образа жизни, отказа от курения, контроля за уровнем АД.

В клинической практике принята стратификация общего сердечно-сосудистого риска на категории низкого, среднего, высокого и очень высокого (Рекомендации ESH/ESC 2013). В основе этой прогностической системы лежат градации уровней АД.

Стратификация общего сердечно-сосудистого риска ESH/ESC 2013

Другие факторы риска, бессимптомное поражение органов-мишеней или ассоциированные заболевания	Артериальное давление (мм рт.ст.)			
	Высокое нормальное САД 130-139 Или ДАД 85-89	АГ 1 степени САД 140-159 или ДАД 90-99	АГ 2 степени САД 160-179 или ДАД 100-109	АГ 3 степени САД >180 или ДАД >110
Других факторов риска нет		Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
1-2 фактора риска	Низкий риск	Средний риск	Средний и высокий риск	Высокий риск
3 и более факторов риска	Низкий и средний риск	Средний и высокий риск	Высокий риск	Высокий риск
Поражение органов-мишеней, ХБП 3 ст или диабет	Средний и высокий риск	Высокий риск	Высокий риск	Высокий и очень высокий риск
Клинически манифестные сердечно-сосудистые заболевания, ХБП >4 ст или диабет с поражением органов-мишеней или факторами риска	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

АД – артериальное давление; АГ – артериальная гипертензия; ХБП – хроническая болезнь почек; ДАД – диастолическое артериальное давление; САД – систолическое АД;

До 1994 значения АД были единственным критерием для стратификации риска. В последующем было введено понятие суммарного риска, который учитывает негативное влияние и других факторов, которые в совокупности определяют более тяжелый прогноз. Но оценка суммарного риска оказалась сложной задачей, поскольку зависимость сосудистых событий от набора ФР не является линейной. Новые дополнения

в последних версиях этой прогностической системы учитывают негативное влияние более 30 наиболее значимых ФР. Хотя прогностическая точность стратификации риска ESH/ESC невелика, эта система оценки позволяет выделить из массы больных, страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы группу высокого риска.

Чувствительность системы прогнозирования зависит от выбора ведущего синдрома, способного привести к развитию И. Например, для больных с ФП более надёжной является шкала CHA2DS2VASc.

Шкала CHA2DS2VASc

Факторы риска	Баллы
Хроническая сердечная недостаточность	1
Артериальная гипертензия	1
Возраст > 75	2
Диабет	1
Ишемический инсульт, ТИА, системные эмболии	2
Поражение артерий Инфаркт миокарда АКШ в анамнезе Заболевания периферических артерий	1
Возраст 65 – 74 года	1
Женский пол (за исключением женщин <65 лет без других факторов риска, кроме женского пола)	1

АКШ – аортокоронарное шунтирование; ТИА- транзиторные ишемические атаки.

Хотя эта шкала предназначена для определения показаний к назначению антикоагулянтов, её прогностическая ценность представляется значительной. Вместе с суммой баллов растёт годовой риск И: 1-2 балла – 4.5%; 8-9 баллов – 18 – 24%. Вместе с тем, эта шкала учитывает и другие важные ФР (возраст, СД и др). Введение баллов в структуру шкалы позволяет ранжировать риски, уточняя их «вес» и увеличивать точность прогноза. Этот методический приём используется в шкале оценки риска повторных сердечно-сосудистых осложнений ESRs.

Шкала ESRs

Фактор риска	Баллы
Возраст менее 65 лет	0
Возраст 65-75 лет	1
Возраст более 75 лет	2
Артериальная гипертензия	1
Сахарный диабет	1
Инфаркт миокарда	1
Другие сердечнососудистые заболевания (ХСН, ИБС, желудочковые аритмии), за исключением ИМ и фибрилляции предсердий	1

Заболевания периферических артерий	1
Курение	1
Транзиторная ишемическая атака или ишемический инсульт в дополнение к оцениваемому событию	1

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИМ – инфаркт миокарда.

Сумма в 3 балла и более свидетельствует о 4% годовом риске.

Тенденции последних лет в оценке риска сердечно-сосудистых осложнений характеризуются появлением новых прогностических систем, которые ориентированы на расчеты индивидуального абсолютного годового риска. Абсолютный годовой риск (вероятность сосудистого события в течение определённого периода времени) более тесно связан с гемодинамическими, клиническими или лабораторными синдромами, чем с традиционными ФР. Эти данные получают в процессе клинических испытаний лекарственных средств. Так построена простая и удобная для практического применения «пятипроцентная» прогностическая шкала.

Пятипроцентная шкала риска инсульта

Репрезентативный синдром	Годовой риск инсульта
Артериальная гипертония	5%
Гиперкоагуляционный синдром	5%
Аритмия	5%
Атеросклеротический стеноз магистральных артерий головного мозга (>50%)	5%

Низкий риск – 5% и менее (1 синдром), умеренный риск – 5 – 10% (2 синдрома), высокий риск 10 – 15% (три синдрома), очень высокий риск – 3 – 4 синдрома. Граница низкого и умеренного риска служит основанием для принятия решения о превентивном лечении (назначение антитромботических средств, статинов и других лекарств).

Применение прогностических систем, ориентированных на оценку индивидуального риска, несомненно, увеличивает их точность. Прогностические системы, оценивающие относительный и абсолютный риск, демонстрируют сходные результаты. Рекомендации по предупреждению инсульта AHA/ASA (2014) определяют границу умеренного риска сосудистых событий – 3-4% в год, пятипроцентная шкала – 5%, шкала ESRs – 4%.

Таким образом, в клинической практике применяются прогностические системы, основанные на результатах популяционных исследований и анализе влияния на развитие инсульта различных факторов риска (шкала SCORE и стратификация общего сердечно-сосудистого риска ESH/ESC). Эти методы прогнозирования ориентировочны, рассчитаны на длительный период времени (10 лет) и применимы, преимущественно, в программах первичной профилактики инсульта. Степень риска серьёзных сосудистых событий, определяемая по этим шкалам, как правило, существенно ниже, чем степень риска, определяемая у больных, перенесших

И, ТИА или ИМ, с клиническими признаками выраженного атеросклеротического процесса и других заболеваний сердечно-сосудистой системы. В рамках вторичной профилактики И более надёжными являются прогностические системы, в основе которых лежат результаты клинических испытаний лекарственных средств (шкала ESRs, CHA2DS2VASc, пятипроцентная шкала).

Определение границы низкого и умеренного риска необходимо для принятия решения о назначении превентивного лечения. Все больные, перенесшие И, ИМ или ТИА относятся к категории высокого риска и нуждаются в комплексном лечении, включающем антитромботическую терапию.

Диагностика и лечение фибрилляций предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и ACCX, 2012.

Рекомендации ESH/ESC 2013 г. по лечению артериальной гипертензии.

Системные гипертензии. 2013; 10(3): 5–38.

Симоненко В.Б., Широков Е.А., Фролов В.М.

Клиническая кризология в кардионеврологии. Руководство для врачей. М.: KBOPUM, 2013.

O'Donnell C.J., Elosua R. Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study.

Rev Esp Cardiol. 2008; 61(3): 299–310.

Conroy R.M., et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease

in Europe: the SCORE project. Eur Heart J. 2003; 24 (11): 987–1003.

Weimar Ch., Diener H.-Ch., Alberts M.J. et al. The Essen Stroke of Risk Score predicts recurrent cardiovascular events. Stroke. 2009; 40: 350–354.

4. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ В ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ИИ/ТИА

Согласно рекомендациям Американских обществ АНА/ASA 2011 г. применение антитромбоцитарной терапии для первичной профилактики ИИ оправдано только в ограниченном числе случаев. В первую очередь к ним относятся программы ведения больных с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Пациентам с низким риском, диабетом или болезнью периферических артерий дезагрегантная терапия для первичной профилактики ТИА/ИИ не рекомендована.

Разработчики рекомендаций	Рекомендации по приему антиагрегантов для первичной профилактики ТИА/ИИ	Класс и уровень доказательства
АНА/ASA Первичная профилактика инсульта Stroke. 2011; 42:517–584	Аспирин рекомендован для профилактики сердечно-сосудистых событий (включая инсульт, но без специфичности для него) лицам с высоким 10-летним риском сердечно-сосудистых событий (6% – 10%), для которых польза лечения превышает риски побочного действия	I A
	Аспирин не рекомендован для первичной профилактики инсульта у больных низкого риска	III A
	Аспирин не используется для первичной профилактики инсульта у лиц с диабетом или диабет + бессимптомно протекающая болезнь периферических артерий (лодыжечно-брахиоцефальный индекс 0,99)	III B

В последнее время широко обсуждается вопрос замены АСК на клопидогрел. В рекомендациях АСС и ESC у больных с непереносимостью АСК или у лиц, которым его назначение противопоказано предлагается замена АСК на клопидогрел 75 мг/сут на длительный срок. В мета-анализе 22 исследований, включавших 173 371 больных, оценивали эффективность и безопасность разных антитромбоцитарных препаратов в профилактике И у больных группы высокого риска. Показано, что добавление клопидогрела к АСК (двойная анти-тромбоцитарная терапия – ДАТ) по сравнению с монотерапией АСК снижает относительный риск всех И на 20% ($P<0.0001$), а ИИ или ТИА на 23% ($P<0.0001$) без увеличения риска внутричерепной геморрагии. Сходные результаты получены при анализе Шведского регистра RIKS-HIA включившем 173233 больных с ИМ в период с 1998 по 2008 г, у которых оценивали риск развития И в последующий год. Число ИИ в течение года после ИМ снизилось с 4.2% в 1998 г. до 3,7% в 2008 г. ($P<0.01$) у больных без СД и еще более выражено с 7.1% до 4.7% при СД ($P<0.01$). Причинами такого снижения считаются увеличение числа больных, принимавших ДАТ с клопидогрелем (4,8% в 1998 г. и 60,2% в 2008 г.), статины (28,9% и 76,5% соответственно) и увеличение числа операций коронарного стентирования (с 10,3% до 29,7%).

Согласно последним Российским рекомендациям 2014 г по профилактике ИИ широкое использование АСК в рамках первичной профилактики у здоровых лиц является diskutabelным. В данном документе рекомендовано:

1. Использование АСК для профилактики всех сердечно-сосудистых событий рекомендуется для лиц, у которых 10-летний кардиоваскулярный риск, оцененный с помощью шкалы SCORE, составляет $\geq 5\%$.
2. АСК в небольших дозировках (75-150 мг в день) может быть полезна для профилактики первого И у женщин и первого ИМ у мужчин, у которых сердечно-сосудистый риск превышает вероятность геморрагических осложнений.
3. ТТА не рекомендуются для профилактики первого И при низком риске сердечно-сосудистых осложнений ($<5\%$ по шкале SCORE).
4. Терапия пероральными антикоагулянтами не рекомендуется для профилактики И при отсутствии потенциального кардиального источника эмболических осложнений.

Несмотря на то, что в последние годы в мире появились новые антикоагулянты с разным механизмом действия, и они получили преимущество в профилактике КЭИ у больных с ФП, в отдельных случаях осталось место для применения тромбоцитарных антиагрегантов. В исследованиях по первичной профилактике КЭИ при ФП было показано, что АСК по сравнению с плацебо снижает относительный риск И на 22%. Наименее выраженный профилактический эффект АСК был у лиц старше 75 лет. Исходя из этого, в Российских рекомендациях сохранена возможность применения ТА при ФП:

1. Для пациентов с неклапанной ФП, имеющих низкий риск И (счет по шкале CHA₂DS₂VASc=0), антитромботическая терапия либо не рекомендуется (что более предпочтительно), либо используется АСК в дозировке 75-325 мг/сут.

2. Для пациентов с неклапанной ФП, имеющих средний риск И (счет по шкале CHA2DS2VASc=1), рекомендуется терапия пероральными антикоагулянтами (что более предпочтительно), либо АСК в дозировке 75-325 мг/сут или комбинированная терапия АСК 100 мг/сут и клопидогрелом 75 мг/сут (при условии низких рисков кровотечений).
3. Для пациентов с неклапанной ФП, имеющих высокий риск И (счет по шкале CHA2DS2VASc $\geq$ 2), при отсутствии противопоказаний рекомендуется терапия пероральными антикоагулянтами, имеющая преимущество перед монотерапией АСК или комбинированной терапией АСК и клопидогрелом.
4. Для пациентов с неклапанной ФП и стабильными формами ИБС (отсутствие острых коронарных событий и процедур коронарной реваскуляризации в течение последнего года) при необходимости приема пероральных антикоагулянтов рекомендуется монотерапия АВК варфарином в подобранной дозировке (МНО 2,0-3,0).
5. Если пациенту с неклапанной ФП и стабильными формами ИБС рекомендуется прием пероральных антикоагулянтов, но варфарин не приемлем из-за трудностей поддержания терапевтического уровня антикоагуляции, наличия побочных эффектов или невозможности контролировать МНО, рекомендуется один из НОАК: прямой ингибитор тромбина дабигатран или ингибитор фактора Ха (ривароксабан, апиксабан). При низком риске кровотечений (HAS-BLED $\leq$ 2) может осуществляться комбинированная терапия НОАК с антитромбоцитарными средствами (АСК 75-100 мг/сут, клопидогрел 75 мг/сут).

У больных с атеросклеротическим поражением коронарного и периферического сосудистого русла частота асимптомного гемодинамически значимого каротидного стеноза (60% и более просвета артерии) колеблется от 0,2% у мужчин моложе 50 лет до 7,5% у мужчин старше 80 лет. Специальных исследований целесообразности использования антитромбоцитарной терапии в данном случае нет. Однако назначение АСК в исследовании сравнительной эффективности хирургического и консервативного лечения сопровождалось отчетливым снижением риска ИМ по сравнению с больными, не получавшими антиагрегантную терапию, что позволило рекомендовать назначение АСК при асимптомном атеросклеротическом поражении сонных артерий. На основании этого, пациентам с асимптомным каротидным стенозом рекомендуется длительное применение АСК 75-100 мг/сут.

В случае проведения таким больным каротидной эндартерэктомии им показана длительная комбинированная антитромбоцитарная терапия:

1. Пациентам с каротидным стенозом после выполнения эндартерэктомии рекомендуется долгосрочная терапия антиагрегантами: АСК 75-100 мг/день, клопидогрел 75 мг/день, дипиридамол МВ 200 мг плюс АСК 25 мг дважды в день. Терапия клопидогрелом и дипиридамолом МВ плюс АСК может быть предпочтительнее монотерапии АСК.
2. Транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием сонных артерий выполняется на фоне комбинированной антитромбоцитарной терапии АСК 75-325 мг и клопидогрела 75 мг. Терапия должна начинаться не менее чем за 3 дня до стентирования и продолжаться в течение 3-х месяцев (но не менее 1 месяца) после выполнения эндоваскулярной процедуры. По проше-

ствии этого срока больные переводятся на длительную монотерапию одним из антиагрегантов.

3. Пациентам с каротидным стенозом, принимающим по кардиальным показаниям пероральные антикоагулянты, после выполнения каротидной эндартерэктомии необходимо возобновить монотерапию АВК, доведя показатель МНО до целевых предоперационных значений. При этом потребности в антитромбоцитарной терапии нет.
4. Пациентам с каротидным стенозом, принимающим по кардиальным показаниям пероральные антикоагулянты. После выполнения трансклюминальной баллонной ангиопластики со стентированием сонных артерий они должны возобновить терапию АВК с подбором МНО до целевых дооперационных значений на фоне комбинированной антитромбоцитарной терапии в течение не менее 1 месяца. В дальнейшем рекомендуется долгосрочная терапия АВК в подобранной дозировке.

В рекомендациях по первичной профилактике инсульта АНА/ASA-2014 детализовано применение антитромбоцитарной терапии для первичной профилактики ИИ и сделан акцент на сопутствующие кардиологические патологии. Согласно им, АСК больным с высоким риском ИИ можно назначать через день.

АСК в дозе 81 мг/день или 100 мг через день рекомендован больным с высоким риском И, включая пациентов с хроническими заболеваниями почек. АСК не следует использовать для первичной профилактики И у больных с одним фактором риска (диабет или бессимптомным заболеванием периферических артерий).

Варфарин (МНО 2.0-3.0) и низкие дозы аспирина показаны после пересадки аортального клапана последней генерации больным с/ без факторов риска	I B
Варфарин (МНО 2.0-3.0) и низкие дозы аспирина показаны больным после пересадки механического аортального клапана и факторами риска (фибрилляция предсердия, тромбоэмболия в анамнезе, дисфункция левого желудочка, гиперкоагуляция)	I B
Аспирин показан после пересадки аортального или митрального клапана с биопротезом	Ila B
Антикоагулянты или антитромбоцитарные препараты показаны больным сердечной недостаточностью без фибрилляции предсердий или тромбоэмболии в анамнезе	Ila A

Больным с атеросклерозом артерий нижних конечностей рекомендуется прием цилостазола.

Фонякин А. В., Гераскина Л. А. Профилактика ишемического инсульта. Рекомендации по антитромботической терапии. Под ред. Суслиной З.А. Москва, Има-Пресс, 2014.
Goldstein L. et.al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. Stroke. 2011;42:517–584.
Gouya G. et.al. Antiplatelet Treatment for Prevention of Cerebrovascular Events in Patients With Vascular Diseases. A Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke. 2014; 45:492–503.
Jakobsson S. et.al. Risk of ischemic stroke after an acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2014;7:95–101.
Meschia J. et.al. AHA/ASA Guideline for the Primary Prevention of Stroke. Stroke. 2014;45(12):3754–3832

5. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ИИ/ТИА

Антитромбоцитарная терапия является ключевым звеном в лечении больных, перенесших ТИА/ИИ. Согласно рекомендациям научного центра неврологии РАН 2014, которые вышли на несколько месяцев раньше, чем новые рекомендации АНА/ASA 2014, все пациенты, перенесшие ИИ/ТИА, должны получать антитромботическую терапию. Больным, которым не показаны антикоагулянты, необходимо назначать антитромбоцитарные препараты.

5.1. АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЙ СТЕНОЗ КРУПНЫХ ВНУТРИЧЕРЕПНЫХ АРТЕРИЙ

Доказательства преимуществ антитромбоцитарной терапии у таких больных получены в нескольких больших многоцентровых рандомизированных исследованиях. В двойном слепом исследовании WASID, включившем 569 больных ИИ/ТИА с 50% – 99% стенозом внутричерепных артерий головного мозга, сравнивали влияние лечения АСК или варфарином (МНО 2-3) на первичные конечные точки (ИИ, геморагии мозга, сосудистая смерть). Работа была досрочно приостановлена в связи с высоким уровнем смерти и больших геморагий в группе варфарина. Отдалённые результаты по конечным точкам, прослеженные в течение 1,8 года, имели место у 22 % больных и не отличались в обеих группах.

В исследовании TOSS, включившем 135 больных с симптоматическим стенозом внутричерепных артерий, сравнивали комбинацию ингибитора фосфодиэстеразы цилостазола 200 мг/сут + АСК 100 мг/сут с монотерапией АСК 100 мг/сут. Оценивали влияние лечения на уровень прогрессирования артериального стеноза. В группе цилостазол + АСК выявлено уменьшение степени стеноза через 6 месяцев лечения ($P < 0.008$). За период наблюдения ни в одной из групп не отмечены случаи развития ИИ.

Позднее, в исследовании TOSS-2 у 457 сходных больных провели сравнение лечения в течение 7 месяцев комбинации цилостазола (100 мг дважды в сут) и АСК (75-150 мг/сут) с клопидогрелем (75 мг/сут) и АСК (75-150 мг/сут). Различия в прогрессировании стеноза, развитии рестеноза, ишемических сосудистых событий и геморагических осложнений между группами были статистически не достоверными. В рандомизированном контролируемом открытом многоцентровом исследовании CLAIRC, 70 больных с симптомами ИИ/ТИА, стенозированием крупных внутричерепных артерий и церебральной микроэмболией были разделены на две группы: клопидогрел+АСК и группа монотерапии АСК. В течение 7 дней с помощью транскраниальной доплерографии оценивали признаки микроэмболизации сосудов. Комбинация клопидогрел+АСК оказалась более эффективной по сравнению с монотерапией АСК (относительное снижение риска 56.5%, 95% CI 2,5–80,6; $P = 0,029$).

В исследовании SAMMPRIS больным, перенесши ИИ/ТИА на фоне 70%-99% стеноза внутричерепных артерий, в сроки не позднее 30 дней после сосудистого события была назначена агрессивная ДАТ АСК 375 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут в течение 90 дней или дезагрегантная терапия + ангиопластика со стентированием

(стенг Wingspan). Работа была преждевременно приостановлена после включения 451 больного, так как 30-дневный уровень ИИ и смертности в группе стентирования был 14.7% по сравнению с 5.8% среди пациентов, получавших только медикаментозную терапию ($P=0.002$). Среди больных с повторным И в первые 30 дней после включения в исследование, симптомы геморагии мозга были у 10 из 33 (30.3%) пациентов из группы стентирования и ни у одного из 12 (0%) в группе медикаментозного лечения. В течение года после проведенного лечения массивные кровотечения ГИ или не связанные с ним кровотечения другой локализации) имели место у 9% больных из группы стентирования и у 1,8% в группе принимавших лекарства ($P<0.001$).

Рекомендации по приему антиагрегантов для вторичной профилактики ТИА/ИИ АНА/АSА – 2014 атеросклероз интракраниальных сосудов	Класс и уровень док-ва	Изменения по сравнению с 2011 г.
Антитромбоцитарные препараты имеют преимущество перед оральными антикоагулянтами в снижении риска повторного инсульта или других сердечно-сосудистых событий у больных с некардиоэмболическим ИИ/ТИА	I A	сохранено
• Монотерапия аспирином (50–325 мг/сут) • или комбинация аспирина 25 мг + дипиридамола медленного высвобождения 200 мг дважды/сут показаны как терапия первого уровня после ТИА/ИИ для предотвращения последующего инсульта	I A I B	пересмотр текста
Монотерапия клопидогрелом (75 мг) является оправданным выбором взамен аспирина, его комбинации с дипиридамолом или у больных с аллергией на аспирин	Ia B	изменен с Ia C на Ia B
Выбор антитромбоцитарного препарата должен быть индивидуализированным с учетом факторов риска, стоимости, переносимости, эффективности и других клинических характеристик	I C	изменен с Ia C на I C
ДАТ аспирином и клопидогрелом может быть оправдана в течение 24 час после малого ИИ/ТИА и продолжена 90 дней	Iib B	новая рекомендация
Продление ДАТ аспирином и клопидогрелом после малого ИИ/ТИА до 2-3 лет не рекомендована в связи с повышением риска геморагии	III A	новая рекомендация
Для больных, у которых ИИ/ТИА произошел на фоне приема аспирина повышение дозы не приводит к дополнительному эффекту. Несмотря на частое обсуждение альтернативной терапии, нет доказательных исследований для выбора другого препарата	Iib C	пересмотр текста
Добавление антитромбоцитарных препаратов для снижения риска ишемических событий у больных с ИИ/ТИА, фибрилляцией предсердий и ССЗ в анамнезе и принимающих антагонист витамина К для снижения риска остается под сомнением. Нестабильная стенокардия и стентирование коронарных артерий создают особую ситуацию, оправдывающую применение тройной терапии ДАТ/АВК	Iib C	новая рекомендация

Данные этих исследований легли в основу новых рекомендаций АНА/АSА – 2014. Рекомендации АНА/АSА (2014) впервые вводят различия в тактике антитромбоцитарной терапии в подостром периоде ИИ или в течение 30 дней после ТИА в зависимости от степени стеноза крупных внутримозговых артерий. Для больных с выраженными стенозами (70-99%) это ДАТ (АСК + клопидогрел). (Класс Ia, Уровень B). Пациентам с умеренным стенозированием внутримозговых артерий (50 – 99%) может быть назначен клопидогрел в качестве монотерапии или ДАТ или цилостазол (Класс Ia, Уровень C).

Рекомендации по приему антиагрегантов для вторичной профилактики ТИА/ИИ АНА/АSА – 2014 экстракраниальная вертебробазилярная недостаточность	Класс и уровень док-ва	Изменения по сравнению с 2011 г.
Всем больным со стенозом экстракраниальных вертебральных артерий для профилактики ИИ рекомендована стандартная терапия по снижению уровня липидов, контролю кровяного давления, оптимизация образа жизни. Особое значение придается антитромботической терапии	I C	сохранено
Стентирование больных со стенозом экстракраниальных вертебральных артерий может рассматриваться в случаях сохранения симптоматики, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию	IIb C	сохранено
Оперативное вмешательство, включающее вертебральную эндартеректомию и трансплантацию вертебральных артерий может рассматриваться в случаях сохранения симптоматики, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию	IIb C	сохранено

Российские рекомендации (2014) поддерживают АСК как основу антитромботической терапии у пациентов с ИИ/ТИА, угрозой нКЭИ. Рациональная комбинация двух антитромбоцитарных средств (за исключением дипиридамола МВ в сочетании с АСК) имеет определенные преимущества при нестабильных проявлениях атеротромбоза, то есть у пациентов с высокой вероятностью повторных атеротромботических осложнений, превышающей риск кровотечений. Сочетание клопидогрела с АСК предпочтительно у больных с ОКС, ИМ или недавним коронарным либо каротидным стентированием, но в типичных ситуациях не рекомендуется из-за отсутствия клинической эффективности в связи с повышением риска геморрагических осложнений. Для пациентов с некардиоэмболическим инсультом/ТИА использование ТА предпочтительнее, чем пероральных антикоагулянтов, и рекомендуется для снижения риска повторного И и других сердечно-сосудистых осложнений. Тактика ведения больных, перенесших нКЭИ, вероятно, ассоциированного с атеротромбозом, обобщена в российских рекомендациях:

АСК 75-150 мг/день, комбинация АСК 25 мг с дипиридамолом МВ 200 мг дважды в день и клопидогрел 75 мг/день приемлемы для первоначальной терапии. Терапия клопидогрелом или дипиридамолом МВ плюс АСК может быть предпочтительнее монотерапии АСК. При непереносимости АСК рекомендуется клопидогрел.

Выбор препарата должен быть осуществлен индивидуально с учетом сопутствующих факторов риска, цены, переносимости и других клинических характеристик.

Добавление АСК к клопидогрелу увеличивает риск геморрагических осложнений и в обычной практике для вторичной профилактики И не рекомендуется.

Для пациентов, перенесших повторный И на фоне приема АСК, нет доказательств пользы от увеличения дозировки АСК, или замены на другой ТА, либо комбинации двух средств.

Другие варианты комбинированной антитромбоцитарной терапии находятся в стадии изучения.

5.2. ЭКСТРАКРАНИАЛЬНАЯ ВЕРТЕБРОБАЗИЛЯРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Стеноз экстракраниальных позвоночных артерий является основной причиной ИИ вертебробазилярного бассейна, которые составляют приблизительно 9%

от всех ОНМК. Патогенез этого типа ИИ может быть связан с разрушением атеросклеротической бляшки, атеротромбозом, артерио-артериальной эмболией или и гемодинамической недостаточностью. В исследовании CAVATAS показано, что у таких больных медикаментозное лечение имеет преимущество перед стентированием. Эта работа была завершена в 1997 г, когда уровень применяемой для превентивного лечения медикаментозной терапии не соответствовал современному. С тех пор не проводилось доказательных исследований с изучением больших групп больных, страдающих вертебробазилярной недостаточностью. Поэтому рекомендации по адекватной медикаментозной терапии предлагаются исходя из данных исследования SAMMPRIS (см. предыдущий подраздел) которые включают агрессивную антитромбоцитарную терапию (АСК+клопидогрел), гиполипидемическую и гипотензивную терапию, а также модификацию важнейших ФР. В то же время отмечается, что доказательной базы ее применения у больных стенозом экстракраниальных позвоночных артерий нет.

5.3. АТЕРОМА ДУГИ АОРТЫ

Атеросклероз дуги аорты ассоциируется с высоким риском ишемических повреждений головного мозга. До сих пор нет специальных исследований по эффективности медикаментозной терапии в первичной и вторичной профилактике ИИ у таких больных. Рекомендации основаны на косвенных данных. В исследовании SPAF III, включавшем 583 больных с неклапанной ФП, из которых у 382 была документированная атерома аорты, сравнивали терапию варфарином с комбинацией: низкие дозы варфарина и АСК (325 мг). У больных на терапии подобранными дозами варфарина уровень эмболических событий был ниже, чем в группе низкие дозы варфарина+АСК (5,9% и 17,3%, $P=0,01$). Но исследование выполнено в группе больных с ФП и трудно определить, с чем связаны причины эмболии. Сейчас проводится проспективное, рандомизированное, открытое исследование ARCH по сравнению эффективности и переносимости варфарина (МНО 2-3) и комбинации ТА: 75 мг клопидогрел+75 мг АСК в сутки. Но результаты еще не доложены. Для вторичной профилактики ишемических событий у больных с атеромой аорты рекомендованы статины.

Рекомендации по приему антиагрегантов для вторичной профилактики ТИА/ИИ АНА/АSА – 2014 <i>атерома дуги аорты</i>	Класс и уровень док-ва	Изменения по сравнению с 2011 г.
Больным с ИИ/ТИА и атеромой дуги аорты рекомендована антитромбоцитарная терапия	I A	новая рекомендация
Нет сведений о эффективности антикоагулянтной терапии варфарином по сравнению с антитромбоцитарной у больных с ИИ/ТИА и атеромой дуги аорты	IIb C	новая рекомендация

5.4. РАССЛОЕНИЕ АРТЕРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Расслоение (диссекция) сонной или позвоночной артерии достаточно частая причина ИИ/ТИА, особенно у молодых людей. Расслоение стенки крупной артерии может приводить к формированию аневризмы, образованию тромба. Общепринятой стратегии лечения больных с расслоением артерий не существует. Применяются антикоагулянты и ТА, выполняется ангиопластика со стентированием или без стентирования. В некоторых случаях лечение ограничивается наблюдением без применения специфической терапии. В Кокрейновском обзоре 1262 больных с расслоением сонной артерии не выявлено различий по числу ИИ в зависимости от антикоагулянтной или антитромбоцитарной терапии, но последней отдаётся предпочтение.

Рекомендации по приему антиагрегантов для вторичной профилактики ТИА/ИИ АНА/АSА – 2014 <i>расслоение артерии</i>	Класс и уровень док-ва	Изменения по сравнению с 2011 г.
У больных ИИ/ТИА и расслоением каротидных или вертебральных артерий целесообразна антикоагулянтная или антитромбоцитарная терапия сроком от 3 до 6 месяцев	IIb B	сохранено
Данных о преимуществе антитромбоцитарной терапии перед антикоагулянтной нет	IIb B	сохранено
Если у больных ИИ/ТИА и расслоением каротидных или вертебральных артерий не смотря на медикаментозную терапию наблюдаются повторные ишемические события мозга, может рассматриваться эндоваскулярное лечение (стентирование) или хирургическое вмешательство	IIb C	сохранено

5.5. ПРОФИЛАКТИКА КЭИ/ТИА У БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

В профилактике КЭИ ведущее место занимает антикоагулянтная терапия. АВК и НОАК при назначении адекватных доз эффективно предупреждают повторные эпизоды кардиоцеребральной эмболии у больных с ФП. Однако в отдельных случаях, когда прием антикоагулянтов невозможен, альтернативой могут выступать ТА. АСК снижает риск ИИ на 21% по сравнению с плацебо. Согласно исследованию SPAF 1, наиболее безопасными и эффективными считаются дозы АСК 75-100 мг/сут. В исследовании ACTIVE A в течение 3,6 лет сравнивали эффективность АСК и АСК+клопидогрел у 7550 больных ФП. ДАТ оказалась эффективнее монотерапии (3,3% и 2,4% в год, $P<0.001$). В то же время, было отмечено некоторое увеличение числа больших кровотечений, составивших 2,2% в группе ДАТ по сравнению с 1.3% на монотерапии. Кумулятивный анализ «риск-польза» показал, что различия между группами не достоверны ($P=0.54$). Исходя из этого, сделано заключение, что добавление клопидогрела дает небольшой, но положительный эффект.

Рекомендации по приему антиагрегантов для вторичной профилактики ТИА/ИИ АНА/АSА – 2014 <i>фибрилляция предсердий</i>	Класс и уровень док-ва	Изменения по сравнению с 2011 г.
Больным с ИИ/ТИА и ФП, которые не могут принимать пероральные антикоагулянты, рекомендована монотерапия аспирином. Добавление клопидогрела к аспирину по сравнению с монотерапией аспирином, может быть оправдано	I A IIb B	пересмотр рекомендации

В конкретных клинических ситуациях, особенно у пожилых больных, атеротромбоз развивается у больных с фибрилляцией предсердий. Российские рекомендации (2014) в случаях сочетания атеротромбоза с возможностью кардиоэмболии отдают предпочтение АВК:

1. Для пациентов с неклапанной ФП и атеротромбозом брахиоцефальных и интракраниальных артерий, перенесших ИИ или ТИА, при отсутствии противопоказаний рекомендуется длительная терапия АВК в подобранной дозировке (МНО 2,0-3,0), имеющая преимущество перед монотерапией АСК или комбинированной терапией АСК и клопидогрелом.

5.6. КАРДИОМИОПАТИЯ

Повышенный годовой риск И у больных ишемической и неишемической дилатационной кардиомиопатией достигает 3.9%. В исследовании WARCEF на 2305 больных сердечной недостаточностью с синусовым ритмом и фракцией выброса $\leq 35\%$ сравнивали эффективность лечения варфарином (МНО 2-3) с АСК (325 мг/сут). В течение 3,5 лет наблюдения не было выявлено различий по конечным точкам, таким как общая смертность, ИИ или внутримозговые геморрагии ($P=0.40$). Однако риск больших кровотечений был выше на варфарине, чем на АСК (1,78% и 0,87 соответственно, $P<0.001$). В то же время различий в отношении случаев ИМ и обострения сердечной недостаточности не было.

Рекомендации по приему антиагрегантов для вторичной профилактики ТИА/ИИ АНА/АSА – 2014 <i>кардиомиопатия</i>	Класс и уровень док-ва	Изменения по сравнению с 2011 г.
У больных ИИ/ТИА с дилатационной кардиомиопатией (фракция выброса $\leq 35\%$) или облитерирующей кардиомиопатией без признаков тромбов в левом желудочке или предсердии эффективность антикоагулянтной терапии перед антитромбоцитарной находится под сомнение, поэтому выбор должен быть индивидуализированным	IIb B	пересмотр рекомендации

Существует согласованная позиция, допускающая индивидуализацию антитромботического лечения в зависимости от клинической ситуации. В качестве антитромбоцитарной терапии могут быть равноценно использованы АСК, клопидогрел и дипиридамол МВ в комбинации с АСК. Российские рекомендации дают больше свободы врачу в индивидуализации выбора лечения.

1. У пациентов с ИИ/ТИА с синусовым ритмом и кардиомиопатией (фракция выброса ЛЖ $\leq 30\%$) преимущественная польза лечения варфарином не установлена.
2. Варфарин в подобранной дозировке (МНО 2,0-3,0), АСК 75-150 мг, клопидогрел 75 мг, комбинация АСК (25 мг 2 раза в день) с дипиридамолом МВ (200 мг 2 раза в день) могут быть одинаковы по эффективности во вторичной профилактике И у пациентов с кардиомиопатиями.

5.7. ПОРОК СЕРДЦА

Степень риска кардиоцеребральной эмболии у больных с пороками сердца зависит от природы и тяжести заболевания. Больным высокой степени риска показано лечение антикоагулянтами, остальные могут принимать антитромбоцитарные препараты или оставаться без антитромботической терапии. Во всех случаях при назначении терапии необходим индивидуальный взвешенный подход к оценке существующих у больного рисков тромбоэмболии и кровотечения. До сих пор нет сравнительных исследований применения антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов у этой группы больных. Поэтому рекомендации даны с учетом данных, полученных по лечению антиагрегантами больных ИИ/ТИА.

Антитромботическая терапия может уменьшить, но не исключить вероятность развития повторного И и системных тромбоэмболических осложнений у пациентов с клапанным поражением сердца. Российские рекомендации (2014) обобщают тактику антитромботической терапии у больных с пороками сердца:

1. Больным ИИ/ТИА, имеющим ревматический митральный порок (стеноз) как с ФП, так и без него, рекомендуется долгосрочная терапия варфарином (МНО 2,0-3,0). Антитромбоцитарные препараты в повседневной практике не следует добавлять из-за высокого риска геморрагических осложнений.
2. Для пациентов с ИИ/ТИА, патологией естественного аортального клапана, неревматической патологией митрального клапана, пролапсом митрального клапана, кальцификацией митрального кольца, не имеющих ФП, терапия ТА предпочтительна.

Рекомендации по приему антиагрегантов для вторичной профилактики ТИА/ИИ АНА/АSА – 2014 <i>порок сердца</i>	Класс и уровень док-ва	Изменения по сравнению с 2011 г.
У больных ИИ/ТИА, имеющих ревматизм митрального клапана без ФП или каротидный стеноз длительная терапия антагонистами витамина К может быть заменена на антитромбоцитарную	IIb C	новая рекомендация
Больным с ревматизмом митрального клапана, которым после ИИ/ТИА назначена терапия антагонистами витамина К, не следует рутинно добавлять антитромбоцитарные препараты	III C	сохранено
Больным с ревматизмом митрального клапана, у которых ИИ/ТИА случились на фоне терапии антагонистами витамина К, добавление аспирина может быть оправдано	IIb C	новая рекомендация
Больным ИИ/ТИА с врожденными нарушениями аортального клапана или патологией митрального клапана неревматоидной природы, у которых нет ФП или других показаний для назначения антикоагулянтов, рекомендуется антитромбоцитарная терапия	I C	пересмотрена
Больным ИИ/ТИА с кольцевой кальцификацией митрального клапана, у которых нет ФП или других показаний для назначения антикоагулянтов, рекомендуется антитромбоцитарная терапия , как это было в случаях без митральной кольцевой кальцификации	I C	пересмотрена
Больным с пролапсом митрального клапана, у которых произошел ИИ/ТИА, но нет ФП или других показаний для назначения антикоагулянтов, рекомендуется антитромбоцитарная терапия, как это было в случаях без пролапса митрального клапана	I C	пересмотрена

5.8. ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО

Открытое овальное окно создаёт условия для попадания в головной мозг эмболов из глубоких вен нижних конечностей или венозных сплетений таза. Эта патология встречается у 15-25% взрослых лиц и связана с высоким риском ИИ. В исследовании PICSS сравнивали эффективность терапии АСК или варфарином у 631 больного с открытым овальным окном и ИИ. Частота повторных церебральных эпизодов или смерти оказалась высокой: 16,5% в группе варфарина и 13,2% в группе АСК.

Рекомендации по приему антиагрегантов для вторичной профилактики ТИА/ИИ АНА/АНА – 2014 <i>открытое овальное окно</i>	Класс и уровень док-ва	Изменения по сравнению с 2011 г.
Больным ИИ/ТИА и открытым овальным окном, не принимающим антикоагулянты, рекомендована антитромбоцитарная терапия	I B	пересмотр рекомендации

Согласно российским рекомендациям (2014) пациенты с ИИ, ассоциированным с открытым овальным окном, должны получать ТА:

1. Для пациентов, перенесших ИИ/ТИА, ассоциированный с открытым овальным окном, предпочтительна терапия ТА (АСК 75-150 мг, клопидогрел 75 мг, комбинация АСК 25 мг с дипиридамолом МВ 200 мг 2 раза в день).
2. На сегодняшний день не имеется достаточных данных, свидетельствующих о преимуществе или эквивалентности терапии антикоагулянтами перед ТА в профилактике повторного ИИ у больных с открытым овальным окном.

5.9. ИСКУССТВЕННЫЕ КЛАПАНЫ СЕРДЦА

У всех больных с механическими клапанами сердца есть высокий риск развития тромбоемболии. Риск КЭИ достоверно снижают антикоагулянты – антагонисты витамина К (АВК). У больных с биопротезом клапана, перенесших КЭИ, риск повторных эпизодов церебральной эмболии превышает 5% в год. На сегодняшний день нет доказательных сведений относительно тактики антитромботической терапии для таких больных. АСС/АНА рекомендуют проведение адекватной терапии с учетом приверженности к ней.

Рекомендации по приему антиагрегантов для вторичной профилактики ТИА/ИИ АНА/АНА – 2014 <i>искусственные клапаны сердца</i>	Класс и уровень док-ва	Изменения по сравнению с 2011 г.
Больным с механическим митральным или аортальным клапаном и историей ИИ/ТИА до их постановки рекомендовано добавление 75-100 мг/сут аспирина к терапии антагонистами витамина К, если больной относится к группе низкого риска кровотечений	I B	новая рекомендация
Для больных с механическим митральным клапаном, у которых ИИ или системная эмболия произошли несмотря на адекватную антитромботическую терапию, оправдана более интенсивная терапия, включающая повышение дозы аспирина до 325 мг/сут или повышения целевого значения МНО с учетом риска кровотечения	Ila C	пересмотрена
Больным с биопротезом аортального или митрального клапана, историей ИИ/ТИА до их постановки и не имевшим показаний для назначения антикоагулянтов за 3-6 месяцев до протезирования, рекомендована длительная терапия 75-100 мг/сут аспирином , который предпочтительнее, чем антикоагулянты	I C	новая рекомендация

Российские рекомендации (2014) оставляют возможность более широкого применения АСК у больных с искусственными клапанами сердца:

1. Пациентам с ИИ/ТИА и с механическими протезированными клапанами, перенесшим повторный ИИ/ТИА на фоне адекватной гипокоагуляции, достигнутой с помощью варфарина (МНО 2,5-3,5), рекомендуется добавить АСК 75-100 мг/сутки, если отсутствуют указания на повышенный риск кровотечений (данные анамнеза, сосудистые аномалии и т.д.). Пациентам с биопротезированными клапанами рекомендуется только терапия варфарином (МНО 2,0-3,0).

5.10. ГИПЕРКОАГУЛЯЦИЯ И НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ТРОМБОФИЛИИ

Наследственные тромбофилии (дефицит протеина С и S, антитромбина III, фактора V Лейдена, мутация G20210A протромбина и C677T метилентетрафолатредуктазы) редко бывают причиной ОНМК у взрослых, но играют важную роль в случаях развития ИИ у детей. Венозный тромбоз является оказанием для длительной или краткосрочной антикоагулянтной терапии в зависимости от клинических и гематологических показаний. Согласно рекомендации Американского общества гематологов, больным с различными тромбофилиями показана бессрочная терапия антикоагулянтами. ТА могут быть использованы, если применение антикоагулянтов невозможно.

Рекомендации по приему антиагрегантов для вторичной профилактики ТИА/ИИ АНА/ASA – 2014 <i>гиперкоагуляция и наследственные тромбофилии</i>	Класс и уровень док-ва	Изменения по сравнению с 2011 г.
Антитромбоцитарная терапия рекомендована больным, у которых обнаружены отклонения в коагуляционных тестах после первичного ИИ/ТИА, если антикоагулянтная терапия не помогает	I A	пересмотр рекомендации

5.11. АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ

Синдром антифосфолипидных антител приводит к множественным венозным и артериальным тромбозам. В исследовании случай-контроль у 255 больных (средний возраст 66 лет) наличие антител к кардиолипину было связано с значительным повышением риска ИИ. Нет единого мнения относительно оптимальной стратегии антитромботической терапии у больных ИИ/ТИА с антифосфолипидными антителами. Некоторым группам больных рекомендуется лечение варфарином высокой интенсивности или средней интенсивности+ назначение антитромбоцитарной терапии. Однако больших клинических исследований поддерживающих такую тактику нет. Показано, что интенсивное лечение больных с антифосфолипидными антителами и венозным или артериальным тромбозом варфарином (МНО 3.1–4.0) не оказалось эффективнее средне-интенсивного (МНО 2–3). В небольшом исследовании (30 больных с ИИ и антифосфолипидными антителами) комбинация АСК с антикоагулянтами показала преимущество перед монотерапией АСК во вторичной профилактике И. Однако пока нет четких данных относительно наиболее эффективных и безопасных подходов к терапии этих больных.

Рекомендации по приему антиагрегантов для вторичной профилактики ТИА/ИИ АНА/АSА – 2014 антифосфолипидный синдром	Класс и уровень док-ва	Изменения по сравнению с 2011 г.
Больным ИИ/ТИА, у которых обнаружены антифосфолипидные антитела но не удовлетворяющих критериям антифосфолипидного синдрома, рекомендована антитромбоцитарная терапия	I B	пересмотр рекомендации
Больным ИИ/ТИА, которые соответствуют критериям антифосфолипидного синдрома, но антикоагулянтная терапия не применялась, показано назначение антитромбоцитарных препаратов	I A	новая рекомендация

5.12. БЕРЕМЕННОСТЬ И КОРМЛЕНИЕ

У беременных частота ИИ колеблется от 4 до 26 на 100000 рожениц, а наиболее высокий риск отмечается в трехдневном сроке до и после родов. Опасность повторного ИИ увеличивается в послеродовом периоде. Во время беременности чаще развивается первый И. Беременность затрудняет выбор антитромботической терапии у женщин с ИИ/ТИА в анамнезе, так как клиницисты должны балансировать между опасностью повторных ОНМК и возможностью вреда, который может быть нанесён плоду лекарственными средствами. Доказано, что после первого триместра беременности низкие дозы АСК (50-150 мг/сут) безопасны для плода и новорожденного, не вызывают повышения риска кровотечений, врожденных пороков развития и не влияют на развитие ребенка. Так как АСК проникает через плаценту, его применение в первом триместре, в период органогенеза, может повысить риск врожденных пороков развития, таких как гастроцитоз и анофталамия/микрофталамия. Американская организация по контролю за лекарственными препаратами и продуктами питания (FDA) перевела АСК в категорию «Д», которая означает, что препарат может применяться при беременности несмотря на существование эмбрионального риска. Другие ТА не проходили проверку при беременности, поэтому нет данных об их безопасности, даже если эффективность в профилактике ИИ/ТИА широко известна.

Рекомендации по приему антиагрегантов для вторичной профилактики ТИА/ИИ АНА/АSА – 2014 беременность	Класс и уровень док-ва	Изменения по сравнению с 2011 г.
При низком риске ИИ/ТИА в случаях, когда антитромбоцитарная терапия была назначена вне беременности, малые дозы аспирина (50-150 мг/сут) могут быть рекомендованы после первого триместра беременности	Ila B	пересмотр рекомендации
При низком риске ИИ/ТИА в случаях, когда антитромбоцитарная терапия была назначена вне беременности, терапия малыми дозами аспирина у беременных может быть рассмотрена	Ilv C	новая рекомендация

5.13. ВЫБОР ТРОМБОЦИТАРНЫХ АНТИАГРЕГАНТОВ: НОВЫЕ ТЕНДЕНЦИИ

Если в стратегиях первичной профилактики ИИ/ТИА АСК остаётся золотым стандартом, то вторичная профилактика требует более агрессивной антитромботической терапии и это главная тенденция последних лет. Американские рекомендации 2014 более детализированы по клиническим ситуациям. Интра- и экстракраниаль-

ные атеросклеротические стенозы разных градаций требуют различных подходов к превентивной терапии. Детализированы рекомендации для дезагрегантной терапии при атероме дуги аорты, гиперкоагуляционных синдромах, пороках сердца. Российские рекомендации (2014) подробны, направлены на решение конкретных клинических задач и не вступают в противоречия с последними версиями АНА/АSA.

Для современных тенденций характерно более частое применение комбинированной антитромботической терапии. Более широко предлагается применение клопидогрела. В Британских рекомендациях (2012) по ведению больных с И клопидогрелу отдаётся предпочтение в наиболее распространённых клинических ситуациях:

1. Больным ИИ/ТИА с синусовым ритмом клопидогрел должен стать стандартной антитромботической терапией.
- Клопидогрел должен применяться в дозе 75 мг/сут.
- Больным с непереносимостью к клопидогрелу предлагается замена на АСК 75 мг/сут в комбинации с дипиридамолом медленного освобождения 200 мг/2 раза в день.
- Если клопидогрел и дипиридамолом противопоказаны или к ним существует невосприимчивость, предлагается АСК 75 мг/сут.
- Если клопидогрел и АСК противопоказаны или к ним существует невосприимчивость, предлагается дипиридамолом медленного освобождения 200 мг/2 раза в день.
- Комбинация АСК с клопидогрелем не рекомендуется для длительной профилактики после ИИ/ТИА и имеет другие показания, такие как ОКС или процедура коронарного стентирования.

Такие преимущества связываются с высокой эффективностью препарата и меньшей частотой случаев самовольного прекращения его приема по сравнению с другими ТА. Британский Национальный институт качества медицинской помощи (NICE) рекомендует назначение дженериков клопидогрела для уменьшения стоимости лечения при сохранении его эффективности.

Диагностика и лечение фибрилляций предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, 2012.

Фонякин А. В., Гераскина Л. А. Профилактика ишемического инсульта. Рекомендации по антитромботической терапии. Под ред. Суслиной З. А. Москва, Има-Пресс, 2014.

Kernan W. et.al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2014;45:2160–2236.

Intercollegiate Stroke Working Party. National clinical guideline for stroke, 4th edition. London: Royal College of Physicians, 2012

6. АНТИАГРЕГАНТНАЯ ТЕРАПИЯ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНСУЛЬТА

Анализ методов лечения острого И показывает, что убедительные результаты приносит только системный или селективный тромболизис (Класс I, Уровень А). Каждый больной с ИИ, поступивший в специализированное отделение в пределах 4,5 ч после появления очаговой неврологической симптоматики, должен рассматриваться как кандидат для проведения тромболитической терапии. Введение тканевого активатора плазминогена в период <6 час от дебюта неврологической

симптоматики значительно улучшает исход у пациентов с ИИ. Однако реальная частота проведения медикаментозного тромболизиса в среднем не превышает 5–7%, а в России составляет лишь 2,15%. Раннее начало антитромботической терапии для профилактики повторного мозгового или кардиального события должно быть обязательным и в последующем иметь непрерывный характер. С этой целью в терапевтической практике используются антикоагулянты и антитромбоцитарные препараты.



Цели антитромботической терапии

- ✓ остановить дальнейшее тромбообразование в зоне ОНМК
- ✓ способствовать улучшению микроциркуляции вокруг очага повреждения
- ✓ Предупредить
 - системные тромбоэмболии
 - венозные тромбозы
 - повторных ОНМК
 - развитие ОКС

Не существует убедительных доказательств эффективности антикоагулянтов в остром периоде И, но достоверно известно, что вероятность внутричерепных кровоизлияний и геморрагической трансформации ишемического очага увеличивается. Поэтому не рекомендуется применение антикоагулянтов для ранней профилактики повторного ИИ (класс III A) или их использование через 24 час после фибринолиза с помощью rtPA (класс III, Уровень B). Исключение составляет использование низкомолекулярного гепарина в профилактической дозе у больных с высоким риском тромбозов глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии. Результаты двух больших рандомизированных слепых плацебоконтролируемых исследований CAST и IST и последующий их мета-анализ, охвативший около 40 тыс. пациентов, продемонстрировали эффективность и безопасность АСК при назначении в первые 48 ч после развития И. Было выявлено достоверное снижение риска повторного ИИ в группе больных, получавших АСК (1,6% против 2,6%) и частоты смертельных исходов, не связанных с И (5,0% против 5,4%). Увеличилось число больных с полным восстановлением (дополнительно 10 на 1000). Повышение риска ГИ или геморрагической трансформации инфаркта мозга было незначимым (1,0% против 0,8%, $p=0,07$). Исследования относительно использования клопидогрела и дипиридамола при остром ИИ малочисленны. Так как клопидогрел в дозе 75 мг/сут достигает достаточного уровня подавления агрегации тромбоцитов к 5 дню приема, это создает проблему его применения в остром периоде ИИ. При лечении ИМ эта задача решается с помощью нагрузочных доз (300–600 мг). В одном из небольших исследований (20 больных) применили такую тактику у больных острым ИИ, назначая нагрузочные дозы в интервале 25 час после начала заболевания с последующим переходом на поддерживающую дозу 75 мг. Это не привело к появлению случаев неврологического ухудшения или внутричерепных геморрагий. В другом пилотном исследовании LOAD (включавшем 40 больных), 325 мг клопидогрела добавляли к 325 мг АСК через 36 часов после состоявшегося ИИ/

ТИА. Такая комбинация была безопасна и снижала неврологические нарушения. Однако, согласно рекомендациям АНА/АSА – 2013 по ведению больных в остром периоде ИИ, этих данных недостаточно для широкого применения клопидогрела.

Рекомендации по ведению больных в остром периоде ИИ АНА/АSА – 2013	Класс и уровень док-ва	Изменения по сравнению с 2007 г.
Прием аспирина в начальной дозе 325 мг рекомендован большинству больных не позднее чем через 24-48 час после начала инсульта	I A	сохранена
Применение клопидогрела при остром ИИ до конца не доказано . Необходимо дальнейшее проведение исследований его скоромощного использования при остром ИИ	IIb C	пересмотр рекомендации
Эффективность внутривенного тирофибана и эптифибатид до конца не доказана и эти препараты могут быть использованы только при проведении клинических исследований	IIb C	новая рекомендация
Прием аспирина не рекомендован если больному выполнялось лечение тканевым активатором плазминогена	III B	сохранена
Применение других внутривенных антитромбоцитарных препаратов ингибиторов рецептора ГП IIb/IIIa не рекомендуется	III B	пересмотр рекомендации
Прием аспирина или других антитромбоцитарных препаратов в качестве дополнительной терапии в пределах 24 час проведения внутривенного фибринолиза не рекомендован	III C	пересмотр рекомендации

Позднее, в 2014 году появились данные большого исследования CHANCE, проведенного в Китае и включившего 5170 больных с малым ИИ/ТИА. В пределах 24 часов после возникновения симптомов давали нагрузочные дозы 300 мг клопидогрела с последующим лечением 90 дней 75 мг клопидогрела+75 мг АСК или монотерапия 75 мг АСК. К 90 дню ДАТ имела преимущество перед монотерапией по снижению числа ИИ и ГИ (8,2% и 11,7%, $P < 0.001$). Различий по уровню кровотечений не было. Это крупное рандомизированное двойное слепое исследование подтверждает пользу ДАТ с клопидогрелем, однако остается вопрос о распространении его результатов на популяции вне Китая. С целью проверки эффективности и безопасности ДАТ начато исследование POINT со сходным дизайном и до публикации его результатов вопрос остается открытым.

Фонякин А. В., Гераскина Л. А. Ключевые направления консервативной терапии при ишемическом инсульте. *Неврол нейронпсихиатр психосом.* 2013;2:69–72.
 Jauch E. et.al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013; 44:870–937.

7. ОСОБЕННОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ИНСУЛЬТА У ЖЕНЩИН

По данным международных исследований ИИ чаще наблюдается у женщин, чем у мужчин. От него страдает 1,5% женщин США и 1,3% мужчин. Кроме того, летальность от всех форм И у женщин выше и составляет 43,4% случаев И, тогда как мужчины умирают в 36,6%. Это вызвало необходимость изучения особенностей патогенеза ОНМК у женщин. Проведя оценку ФР, половой специфичности и физиологических различий, группа экспертов АНА/АSА определила особенности, влияющие на повышенный риск ИИ у женщин.

Факторы риска инсульта	Связанные с полом	Преобладают у женщин	Характерны для обоих полов
Беременность	X		
Преэклампсия	X		
Гестационный диабет	X		
Оральная контрацепция	X		
Постменопауза	X		
Мигрень с аурой		X	
Фибрилляция предсердий		X	
Диабет		X	
Гипертония		X	
Гиподинамия		X	
Возраст			X
ССЗ			X
Ожирение			X
Курение			X
депрессия		X	

Полученные данные привели к разработке рекомендаций по профилактике И у женщин. Особенности мер превентивного лечения коснулись снижения грааций стеноза внутричерепных артерий в показаниях к проведению оперативного вмешательства в целях восстановления мозгового кровообращения. Для профилактики ИИ у женщин с бессимптомным каротидным стенозом >60% (по ангиографии) или 70% (по доплерографии) может проводиться эндартерэктомия. При среднем одностороннем 50%–69% каротидном стенозе оперативное вмешательство рекомендуется с учетом возраста и коморбидности. Женщинам с недавним ТИА или ИИ и односторонним 70%–99% каротидным стенозом эндартерэктомию лучше проводить в последующие 6 месяцев. При показаниях к данной процедуре после ТИА или ИИ, предпочтительнее провести ее в течение 2 недель, если нет противопоказаний к ранней реваскуляризации. Антитромбоцитарная терапия для предупреждения ИИ у женщин поддерживается в рекомендациях 2014 г.

Рекомендации по приему антиагрегантов для профилактики ИИ у женщин AHA/ASA – 2014	Класс и уровень док-ва
Аспирин (если нет противопоказаний) рекомендован женщинам после эндартерэктомии, так как его применяли во всех больших исследованиях, продемонстрировавших эффективность данной процедуры	I C
Аспирин 75–325 мг/сут (если нет противопоказаний) целесообразно принимать женщинам с сахарным диабетом 2 типа	IIa B
При высоком прогнозируемом 10-летнем риске ССЗ >10% у женщин с непереносимостью к аспирину может быть замена на клопидогрел	I B
Женщинам старше 65 лет при контроле АД и сниженном риске ИИ и ИМ аспирин можно принимать через день для снижения риска геморрагического инсульта и кровотечений в ЖКТ. Такая схема может быть оправдана и у женщин моложе 65 лет для предупреждения ИИ	IIb B

Bushnell C., et.al. Guidelines for the prevention of stroke in women. Stroke 2014;45:1545-1588

8. АНТИТРОМБОЦИТАРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Больные, перенесшие ИИ/ТИА должны получать антитромбоцитарную терапию (Класс I, Уровень A). Четыре антитромбоцитарных препарата (АСК, комбинация АСК+дипиридамола медленного высвобождения, клопидогрел, тиклопидин) одобрены FDA для профилактики сосудистых событий у больных ИИ/ТИА. В среднем, ТА снижают относительный риск ИИ, ИМ и смертность на 22%. Анализ более 19 000 больных ИИ/ТИА показал, что ТА способны предотвратить рецидив у 36 из 1000 больных, получавших антитромбоцитарную терапию на протяжении двух лет. К настоящему времени не разработано дифференцированной тактики назначения ТА в зависимости от клинического варианта ИИ (лакунарный, атеротромботический и др), поэтому важен индивидуальный подход к выбору препарата исходя из знаний его особенностях, клинической картины заболевания, приверженности больного к лечению. При назначении ТА следует учитывать коморбидность ССЗ, степень риска осложнений, переносимость препарата, предпочтения больного, экономические факторы.

8.1.ОСОБЕННОСТИ ТРОМБОЦИТОВ, КОТОРЫЕ НЕОБХОДИМО УЧИТЫВАТЬ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ АНТИТРОМБОЦИТАРНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Особенности тромбоцитов

- ✓ ежедневно рождается 10^{11} молодых тромбоцитов
- ✓ продукция тромбоцитов происходит в утренние часы (с 5 до 9 час)
- ✓ срок жизни тромбоцитов у здоровых лиц 7-10 дней
- ✓ при патологии ежедневная продукция может возрастать в 10 раз
- ✓ при патологии срок их жизни может сокращаться вплоть до 1 дня
- ✓ при патологии могут рождаться тромбоциты с повышенной активностью
- ✓ такие тромбоциты содержат больше рецепторов и измененный ферментный состав

Когда назначают препараты, направленные на подавление чрезмерной активности тромбоцитов, которая может приводить к тромбозу артерий разного калибра, необходимо учитывать, что ежедневно в организме человека обновляется 15% пула тромбоцитов. Рождение тромбоцитов происходит в 5-9 часов утра, поэтому появление в крови молодых тромбоцитов, особенно в условиях патологии, может приводить к усилению тромбообразования. Вероятно, это одна из важных причин того, что ИИ и ИМ в большом числе случаев происходят в 9-10 часов утра. При различных патологических процессах, таких как инфекции, воспаление, атеросклероз, количество вновь рожденных тромбоцитов возрастает, что требует внимательного подхода к соблюдению регулярности приема лекарства и объяснения больному важности этой рекомендации. Тромбоцит – сложная клетка и пути ее активации многообразны, а каждый из препаратов способен блокировать только один из них, поэтому для повышения эффективности, все чаще предлагается их совместное использование в виде ДАТ.

8.2. АСПИРИН

АСК в низких дозах (50-150 мг/сут) способен необратимо на весь срок жизни тромбоцита ингибировать циклооксигеназу-1, которая участвует в синтезе тромбоксана A₂, одного из важнейших внутриклеточных активаторов тромбоцитов. Поэтому блокирование его синтеза приводит к снижению активации тромбоцитов и как следствие, снижению риска тромбоза и его последствий. Антиагрегантный эффект АСК развивается быстро и может проявляться уже через 15 минут после приема, но его скорость зависит от выбора формы лекарственного средства в зависимости от места всасывания. При разжевывании всасывание начинается сразу после приема, а для кишечнорастворимой формы время максимально отсрочено и составляет в среднем 3,5-4 часа, а у отдельных больных и 6-8 часов. Согласно исследованиям Chinese Acute Stroke Trial (CAST) и International Stroke Trial (IST), лечение аспирином (300 мг/сут) больных ИИ, начатое в течение первых 24 часов после появления симптоматики значительно снижает повторные ИИ в 14-дневный срок с 3,9% до 2,8% ($P < 0.001$) без повышения числа геморрагических осложнений. Не отмечается больших различий в эффективности лечения в зависимости от применения больших (до 1500 мг/сут) и малых доз АСК, хотя осложнения со стороны ЖКТ достоверно чаще отмечаются при приеме больших доз. Для больных с ИИ/ТИА старших возрастных групп характерны клинические проявления ИБС. ТА в таких случаях уменьшают вероятность развития ОКС. Больные, не получавшие к моменту появления симптомов ИИ/ТИА АСК и/или другие антиагреганты первой линии (клопидогрел или его дженерики) уже в первые 24 часа должны начать лечение при условии исключения геморрагической природы И. Прием АСК для таких больных становится постоянным. Следует учесть некоторые исключения, в частности, лечение с применением тромболитиков, при котором назначение АСК следует отсрочить. Изредка встречаются больные с непереносимостью салицилатов или сопутствующей язвенной болезнью в стадии обострения. Плохо переносят АСК многие больные бронхиальной астмой. В этих случаях необходимо рассматривать возможность замены АСК на клопидогрел.

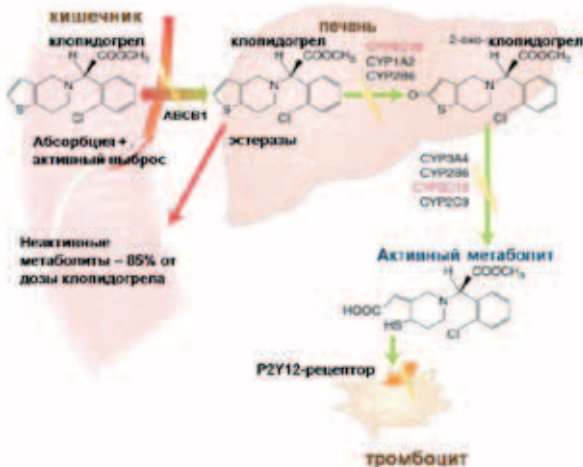
8.3. ДИПИРИДАМОЛ

Дипиридамо́л угнетает фосфодиэстеразы 3 и 5 тромбоцитов, стимулируя повышение концентрации цАМФ, обладающего антиагрегантным действием, но такой эффект наступает, если доза одномоментного приема достигает 200 мг. Кроме того, препарат способен блокировать захват аденозина эритроцитами и клетками эндотелия, а также стимулировать синтез оксида азота и простаглицлина в эндотелии сосудистой стенки. В отличие от АСК, эффект дипиридамола обратим. Пик концентрации в крови действующего вещества наступает через 1 час после приема, и продолжается недолго. Дипиридамо́л быстрого освобождения ингибирует тромбоциты на 4,5-6 часов, поэтому рекомендуется принимать лекарство 2-3 раза в день. Монотерапия этой формой дипиридамола не показала высокой эффективности в профилактике сосудистых осложнений. Появление формы медленного освобождения позволило повысить длительность ингибирования тромбоцитов до 8-12 часов, что дало возможность сократить число принимаемых таблеток до двух. В последних американских и российских рекомендациях предлагается использование дипиридамола медленного освобождения в виде комбинации с АСК. В исследовании ESPS2 такая форма ДАТ по-

казала своё преимущество перед монотерапией АСК (снижение риска ИИ на 37% по сравнению с 18% на АСК). В исследовании ESPRIT комбинированная терапия больных ИИ/ТИА снижала абсолютный риск ИИ, ИМ, больших кровотечений и смерти примерно на 1% в год. В исследовании PROFESS были получены аналогичные показатели. При вторичном анализе PROFESS комбинированная терапия АСК+дипиридамола приводила к повышению числа геморрагических явлений (4,1%) по сравнению с монотерапией клопидогрелом (3,6%, $P \leq 0,057$), а также увеличению внутричерепных геморрагий (1,4% и 1,0%, соответственно). Кроме того, отмечен значительно более высокий уровень отмены препарата на ДАТ (18% и 12,5% при монотерапии, $P \leq 0,006$). Помимо кровоточивости, многие больные отмечали головные боли на фоне приема дипиридамола, что являлось причиной самовольного отказа от терапии.

8.4. КЛОПИДОГРЕЛ

Мишенью для клопидогрела служит пуриновый рецептор P2Y₁₂, расположенный на мембране тромбоцита и ответственный за их активацию под действием АДФ, который относится к основным индукторам агрегации и реакции освобождения тромбоцитов. Источником АДФ служат эритроциты и тромбоциты, которые содержат значительные количества этого нуклеотида. Он выходит в кровоток из эритроцитов при их разрушении, а из тромбоцитов – при их активации разными агентами и усиливает их дальнейшую активность. Именно из-за того, что освобождение АДФ из тромбоцитов стимулируют все основные индукторы активации этих клеток (тромбин, коллаген, ТХА₂), P2Y₁₂-рецептор был выбран мишенью при разработке антиагрегантных препаратов. Кроме вышеперечисленных клеток, P2Y₁₂-рецептор обнаружен на лимфоцитах, с чем в последнее время стали связывать эффективность клопидогрела при воспалении; гладкомышечных клетках сосудов, активация которых посредством АДФ приводит к вазоконстрикции, а ингибирование препятствует вазоспазму; а также ограниченно на клетках глии и эндотелия капилляров мозга. В то же время, P2Y₁₂-рецептор может терять способность отвечать на повторное действие агониста (десенситилизация), что играет важную роль в регуляции активности тромбоцитов в сосудистом русле.



Клопидогрел является пролекарством. Он метаболизируется в печени и только 15% его превращается в активную субстанцию, поэтому доза 75 мг/сут минимальная для проявления антиагрегантного эффекта. В крови в активной форме он находится 0,5 часа. Для достижения быстрого эффекта, который наступает уже в течение 2 часов необходима нагрузочная доза 300-600 мг, а при дозе 75 мг его эффект проявляется на 5 сутки. Эффект препарата реализуется через необратимое блокирование рецепторов тромбоцитов. Поэтому последствие препарата продолжается до 5-7 дней. Это время определяется сроком жизни тромбоцита, хотя для исчезновения эффекта препарата не требуется 100% обновления всего пула клеток. Такая особенность действия антиагрегантных препаратов, действующих через необратимую блокаду пуриновых рецепторов, способствует стабильности эффекта при длительном приеме. Выведение препарата из организма проходит через почки и кишечник в равных долях, но не представляет большого интереса для клиники, так как не сказывается на конечном эффекте лекарства. У больных с почечной недостаточностью необходимость уменьшения доз клопидогрела отсутствует. Биодоступность клопидогрела возрастает при его приеме во время еды.

Клопидогрел входит практически во все рекомендации по профилактике ССЗ и его эффективность подтверждена в больших клинических исследованиях. В последние годы он получает более широкое применение в профилактике ИИ/ТИА. В исследовании CAPRIE клопидогрел показал сходные с АСК возможности в отношении предотвращения повторных ИИ с тенденцией в пользу клопидогрела при меньшей частоте побочных эффектов. Это положение подтверждается в мета-анализе Cochrane Collaboration (2010). В исследовании TARDIS комбинация клопидогрела с дипиридамолом превосходила комбинацию АСК с клопидогрелом для лечения больных с высоким риском ИИ. В исследовании CARESS, в котором наблюдались больные, имевшие стеноз сонных артерий свыше 50%, комбинация АСК + клопидогрел имела преимущество при сравнении с монотерапией АСК, а различий по частоте кровотечений обнаружено не было. В то же время, в исследованиях MATCH и CHARISMA у больных ИИ/ТИА ДАТ (АСК+клопидогрел) продемонстрировала незначительные преимущества по сравнению с монотерапией клопидогрелем или АСК, но при этом частота кровотечений была выше. Таким образом, окончательного однозначного вердикта по ДАТ с клопидогрелем во вторичной профилактике И нет, но очевидно, что для отдельных больных такая тактика антитромботической терапии допустима.

Клопидогрел имеет несколько более мягкий профиль побочных действий, чем АСК, прежде всего по щадящему влиянию на ЖКТ. Противопоказаниями для назначения клопидогрела служат тяжёлые поражения печени, а также общие для всех антиагрегантов состояния (наличие активных источников кровотечения, геморрагический диатез и др). Аллергия на клопидогрел встречается редко, но она не является противопоказанием к его отмене, так как терапия антигистаминными препаратами или кортикостероидами в течение 8-10 дней решает эту проблему на весь срок дальнейшего приема препарата.

При длительной терапии клопидогрел удобен для врача и больного, и неудобен одновременно. Достоинства клопидогрела заключаются в его достаточно высокой эффективности, продолжительном последствии и стабильности эффекта при длительной терапии, невысокой частоте побочных проявлений. Недостатки

клопидогрела связаны с трудностью быстрого достижения антиагрегантного эффекта (это важно в ургентной ситуации), индивидуальными различиями степени антиагрегантного эффекта, с зависимостью интенсивности метаболизма от генетических вариантов изоферментов (полиморфизм), что требует различных нагрузочных дозировок препарата. Таким образом, клопидогрел удобен для длительного поддержания достигнутого антиагрегантного эффекта, при условии подтверждения этого эффекта. Препарат удобен для приема в поддерживающей дозе. Для удобства назначения насыщающей дозы существуют таблетки, содержащие 300 мг клопидогрела, а при необходимости ДАТ выпускаются таблетки, содержащие 75 мг АСК+75 мг клопидогрела. Лечение больных ИИ с помощью клопидогрела на сегодняшний день является важной составной частью вторичной профилактики, однако такое лечение нельзя рассматривать как исключительно достаточное, оно является лишь важным компонентом программы лечения больных с помощью фармакологических и нефармакологических подходов. При условии эффективности препарата, что определяется на сегодня только лабораторными данными, одноразовый прием одной таблетки клопидогрела оптимально удобен для больных при длительной терапии. Некоторое время назад возникло беспокойство, что ингибиторы протонной помпы могут снижать эффективность клопидогрела. Однако в большом популяционном Датском исследовании показано, что сами ингибиторы протонной помпы могут повышать риск сердечно-сосудистых осложнений, хотя он и не превышает 2%. Так что вопрос о совместном применении этих препаратов снят.

Успех вторичной профилактики ИИ во многом зависит от комплексной терапии больных, страдающих ССЗ. Продолжительность жизни больного, перенесшего ИИ, часто определяется состоянием коронарного кровообращения. В кардиологии накоплен значительный опыт применения клопидогрела у больных ИБС.

Опыт применения клопидогрела у больных ИБС		
ДОСТОИНСТВА		
для больного	для врача	для исследователя
☐ эффективность ☐ низкая частота побочных явлений ☐ наличие дженериков ☐ разрешен при ИБМ ☐ удобство однократного приема	☐ доказанная эффективность ☐ низкая частота побочных явлений ☐ стабильность эффекта (при условии его достижения) ☐ большой опыт применения ☐ возможность применения при ИБМ	☐ имеется опыт многочисленных международных контролируемых исследований
НЕДОСТАТКИ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ		
☐ угроза кровотечения ☐ опасность синдрома отмены, особенно у больных ИБС вскоре после эндоваскулярного лечения ☐ медленное достижение эффекта, требующее применения нагрузочных доз ☐ высокая стоимость оригинального препарата	☐ до 25% больных столкнуться с проблемой резистентности ☐ необходимость паузы в приеме перед операциями с риском кровоточивости ☐ синдром отмены ☐ необходимость учета лекарственных взаимодействий	☐ требуется консенсус по системному контролю терапии ☐ до сих пор у больных ИБС не определены оптимальные сроки терапии ☐ окончательно не выяснено клиническое значение лекарственных взаимодействий ☐ не выяснены детали тактики применения при сочетании кардиологической и

8.5. ТИКЛОПИДИН

Еще один ингибитор P2Y₁₂ рецептора – тиклопидин – также необратимо блокирует агрегацию тромбоцитов. Его эффективность проверялась в 3 рандомизированных исследованиях на больных с цереброваскулярными патологиями. Он оказался эффективнее плацебо и АСК в одном из них и не имел преимуществ в другом. Однако серьезные побочные явления при его приеме (подавление клеток костного мозга, частые высыпания на коже, диарея и др) ограничивали его применение. С появлением клопидогрела, который оказался эффективнее и безопаснее, тиклопидин стал редко использоваться в клинической практике. В Американских рекомендациях 2014 он отсутствует, хотя есть данные, что в случае резистентности к клопидогрелу, его замена на тиклопидин возможна.

8.6. ТРИФУЗАЛ

Трифузал по структуре напоминает АСК, но препарат имеет несколько заметных отличий в механизме действия. Он необратимо блокирует циклооксигеназу тромбоцитов и подавляет их агрегацию, но в отличие от АСК незначительно ингибирует эндотелиальную циклооксигеназу, так что синтез простаглицина при этом снижается недостоверно. Кроме того, трифлузал ускоряет синтез оксида азота в нейтрофилах, в результате увеличивая вазодилататорный потенциал. В Cochrane Review проанализированы данные 3 исследований, которые показали сходную с АСК эффективность при ССЗ, но более низкий уровень геморрагий. Однако, пока этот препарат не получил широкого применения, что связано с его высокой ценой по сравнению с АСК, и отсутствием преимуществ в эффективности, хотя он включен в одну из Европейских рекомендаций (класс I, Уровень A).

8.7. ЦИЛОСТАЗОЛ

Цилостазол, ингибитор фосфодиэстеразы-3, проверялся в нескольких исследованиях по профилактике ИИ/ТИА, однако в настоящее время Комитет по лекарственным препаратам для медицинского применения (CHMP) при ЕМА рекомендует ограничить использование препарата, так как он существенно повышает риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и серьезных кровотечений. Цилостазол противопоказан при тахикардии, нестабильной стенокардии, а также не рекомендуется назначать его пациентам после ИМ и коронарного шунтирования. Не стоит применять препарат также одновременно с двумя или более антиагрегатами или антикоагулянтами.

8.8. ЕСТЬ ЛИ МЕСТО ДЛЯ НОВЫХ АНТИАГРЕГАНТОВ У БОЛЬНЫХ ИИ/ТИА?

Новые антитромбоцитарные препараты, обладающие высокой антитромбоцитарной дезагрегантной активностью (прасугрел, тикагрелор, варопоксар) несут более высокий риск развития внутричерепных геморрагий, особенно у больных старше 75 лет или пациентов с малой массой тела. В связи с этим использование их у больных ИБМ нежелательно.

8.9. ДЖЕНЕРИКИ

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выдвинула тезис о том, что ни в одной стране нет достаточных средств на здравоохранение. С целью снижения

стоимости фармакотерапии рекомендуется проведение в медицинской практике политики замены оригинальных препаратов на дженерики. Для обеспечения надлежащей безопасности дженериков FDA (США) ввело специальные требования к их качеству. Препараты категории А – это лекарства, эффективность которых сходна с оригинальными, с доказанной биоэквивалентностью, то есть дженерик должен быть фармацевтически идентичен оригиналу, с терапевтической эквивалентностью по результатам проведенных клинических исследований. Препарат, относящийся к категории А, производится на заводе, соответствующем правилам GMP, то есть требованиям ВОЗ к производству, регламентирующим жесткие стандарты в отношении помещений, оборудования, сырья, персонала, методов контроля и многого другого, соблюдение которых предполагает в конечном итоге высокое качество продукции. Из применяемых для профилактики ИИ/ТИА антитромбоцитарных препаратов только у клопидогрела есть дженерики, соответствующие этим требованиям. Таким дженерикам клопидогрела категории А полностью соответствует Плагрил (Др.Ред-дис). Он производится на заводах сертифицированных GMP и FDA, биоэквивалентен оригинальному препарату плавикс и согласно результатам проведенных клинических исследований эквивалентен терапевтически. Доступная стоимость и качество позволяет широко применять его как в кардиологии, так и в неврологии.

Iannopollo G., et al. Efficacy versus safety: the dilemma of using novel platelet inhibitors for the treatment of patients with ischemic stroke and coronary artery disease. Ther Clin Risk Manag. 2014;10:321–329.

Aw D., Sharma J. Antiplatelets in secondary stroke prevention: should clopidogrel be the first choice? Postgrad Med J 2012;88:34–37.

Shulga O., Bornstein N. Antiplatelets in secondary stroke prevention. Frontiers in Neurology. 2011;2(36):1-6.

Мазур Н. А. и соавт. Возможности коррекции высокой остаточной реактивности тромбоцитов на терапии дезагрегантами. Российский кардиологический журнал. 2012;4(96):74–78.

Якусевич В. В. и соавт. Влияние на дезагрегационную активность тромбоцитов оригинального и дженерического препаратов клопидогрела: результаты рандомизированного сравнительного перекрестного исследования. Клиницист. 2011; 4:64–70.

9. ОТСУТСТВИЕ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ АНТИТРОМБОЦИТАРНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ (РЕЗИСТЕНТНОСТЬ)

У отдельных больных назначение ТА не приводит к ожидаемому результату и это вызывает необходимость более пристального внимания к ним. Принципы решения проблемы толерантности к антиагрегантам достаточно подробно разработаны в кардиологии, они применимы и в отношении неврологических больных. Число больных ИИ со сниженным ответом к клопидогрелу варьирует от 8 до 18%, а к АСК у 5–60%. Это явление получило в литературе название «недостаточная эффективность препарата» или «резистентность», а больных называют резистентными или «не отвечающими». Несмотря на применение ТА, в том числе и клопидогрела, повторные коронарные эпизоды в течение первого года лечения происходят у 9% больных ИБС. В то же время частота такого жизненно опасного осложнения, как острый или подострый тромбоз стента при ЧКВ, составляет 0,8–1,3%. Это обусловлено не только тяжестью течения основного процесса и исходно повышенной активностью тромбоцитов, но и широкой вариабельностью ответа тромбоцитов на действие антитромбоцитарных препа-

ратов. Отсутствие эффекта свидетельствует о том, что данный препарат не достигает цели своего действия, так как именно тромбоциты служат него фармакологической мишенью. Выделяют клиническую и лабораторную резистентность к антиагрегантам. О «клинической резистентности» говорят, когда у пациента, несмотря на прием антитромбоцитарного средства, развиваются сосудистые события, а о «лабораторной резистентности», если выявляемая с помощью различных лабораторных методов активность тромбоцитов на фоне их приема остается высокой. К сожалению, клиническая резистентность в большинстве случаев выявляется постфактум, в виде тяжелых осложнений. О лабораторной резистентности судят по отсутствию снижения агрегации тромбоцитов у больных, принимающих ТА. Наблюдаемый разброс данных между частотой выявления клинической или лабораторной резистентности может быть обусловлен продолжительностью времени наблюдения в клинике. Различия могут быть связаны с использованием разных методов при лабораторных исследованиях тромбоцитов. Поэтому в практике врача лучше всегда ориентироваться на показания, полученные с помощью одного и того же метода. Хотя всегда существует определённая вероятность того, что пациент, не реагирующий на антитромбоцитарный препарат, просто не принимает его. Мета-анализ 15 исследований, включавший сведения о 3960 больных, получавших антиагрегантную терапию, показал, что 25% из них, согласно лабораторным тестам, считались «не реагирующими» на клопидогрел. Повторные ишемические события у «не реагирующих» больных встречались в 3,5 раза чаще, чем у реагирующих. Больные с коронарной недостаточностью, которые не отвечали на клопидогрел или АСК, имели более высокий риск последующих сосудистых событий и смерти. Изменение терапии с помощью повышения дозировки того же препарата не приводило к успеху. Но у кардиологов в арсенале появились новые препараты, такие как прасугрел и тикагрелор, которые могут служить эффективной заменой в таких случаях. И это подтверждено на больных после стентирования коронарных артерий. В отношении больных ТИА пока есть только одно исследование, которое включало 324 больных, разделенных по данным лабораторного анализа на группы чувствительных и нет (74 человека) к аспирину и клопидогрелу. К резистентным больным была применена тактика повышения дозы принимаемого препарата. Это не привело к успеху, число ишемических событий, геморрагий и смертей у них было выше. Это говорит о том, что простое повышение дозы малоэффективно и надо либо проводить замену на другой препарат, либо добавлять его к уже существующей схеме лечения. Но таких исследований до сих пор на больных ИИ/ТИА не проводились.

Резистентность к ТА зависит от влияния целого ряда клинических, фармакокинетических, клеточных и генетических факторов. К важным клиническим факторам формирования резистентности можно отнести метаболические нарушения при ожирении, СД, заболевания кишечника и печени. Больные диабетом часто имеют повышенные значения показателей агрегации тромбоцитов. Развитие острого или хронического воспалительного процесса в организме больного, в частности, внутрисосудистого воспаления при атеросклерозе, может приводить к снижению эффекта клопидогрела. В результате воспаления, сопровождающегося гиперцитокинемией, меняется процесс тромбоцитопоэза, связанный с повышением плоидности мегакариоцитов, что приводит к рождению более активных ретикулярных тромбоцитов. Появление в крови ретикулярных суперактивных тромбоцитов с повышенным со-

держанием белков и числа P2Y₁₂-рецепторов служит фактором риска тромботических событий и может быть причиной сниженной эффективности антиагрегантов, хотя, надо отметить, что в этих ситуациях клопидогрел предпочтительнее АСК. Прежде чем искать причину резистентности, необходимо точно выяснить, принимают ли регулярно больной назначенный препарат. Особенно тщательно необходимо подходить к этому вопросу, если есть данные лабораторных анализов с высокой активностью тромбоцитов. Известно, например, что уже к концу первого месяца после ИМ почти треть больных не принимают клопидогрел. Такое самостоятельное необоснованное прекращение лечения и невыполнение врачебных рекомендаций (низкая приверженность, или некомплаентность) является широко распространённой причиной как клинической, так и лабораторной резистентности. Чаще отказываются от приема препарата лица пожилого возраста, больные с низким образовательным уровнем, внутренне неорганизованные пациенты, одинокие. Недостаточное участие самого больного в лечении, отказ от приёма лекарства часто объясняют высокой стоимостью препарата, особенно оригинального. Удивительно, но порой причиной необоснованной отмены препарата становится рекомендация врача.

10. ТЕСТИРОВАНИЕ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ

В большом числе исследований показано, что высокая агрегантная активность тромбоцитов служит одной из причин повторных неблагоприятных событий, таких как ИМ, ИИ, ТИА и внезапная смерть. Острая ишемия мозга часто становится результатом тромба, образовавшегося на так называемых молодых бляшках, покрышка которых склонна к разрыву и изъязвлению. Под воздействием текущего патологического процесса активируются тромбоциты, увеличивается секреция различных факторов свёртывания, экспрессия рецепторов на поверхности клеток. При активации меняется форма тромбоцитов, увеличивается их адгезивная и агрегационная активность. Возникают клеточные агреганты различного состава и размеров. Изучение таких процессов, которые изменяют физико-химические свойства крови, лежит в основе различных методов измерения агрегации тромбоцитов, применяемых при регистрации фармакодинамических эффектов антиагрегантных препаратов. Повышенная агрегация тромбоцитов может возникать под влиянием физиологических факторов или может отражать наличие клинически скрытого, или явного заболевания. Например, повышение агрегации тромбоцитов может быть вызвано физической нагрузкой, недавним курением. Физиологическое повышение агрегации всегда носит преходящий характер, но иногда этот фактор может служить случайным артефактом и результатом методических нарушений проведения лабораторных тестов. В ряде случаев состояние системы гемостаза может отличаться от наиболее распространенных физиологических вариантов из-за наследуемых гематологических дефектов, обладающих различной степенью клинических проявлений. Нагрузка лекарствами может индуцировать проявления недостаточной функциональной активности тромбоцитов, которая может стать причиной различной степени геморрагий. Поэтому в реальной жизни мы сталкиваемся с различным состоянием агрегации тромбоцитов. У практически здоровых людей показатели агрегации обычно в пределах нормы, но могут быть повышены вследствие недавно перенесенной инфекции, скрытого воспа-

ления, в силу ряда преходящих факторов. У незначительного числа практически здоровых людей может быть зафиксирована гипокоагуляция, требующая расшифровки своей природы. Среди лиц старшего возраста с ростом частоты коморбидной патологии частота выявления повышенной агрегации тромбоцитов растет. Такая картина несколько напоминает распределение больных с И по возрасту. Длительность проводимой терапии при вторичной профилактике определяется не сроками заболевания, а выраженностью имеющихся у больного факторов риска, влияющих на течение болезни. Известно, что при И, также как и при ИМ наибольшая частота рецидивов приходится на первый год заболевания. Однако действие многих факторов риска сохраняется и в дальнейшем. Среди последних можно указать и повышенную агрегационную активность тромбоцитов. Поэтому вторичная профилактика ТА у многих больных должна носить длительный характер. Уточнить состояние активности тромбоцитов можно только лабораторными методами, так как антиагрегантная терапия не дает врачу никаких внешних опорных пунктов, за исключением симптомов повышенной кровоточивости, в отдельных случаях связанных с её избыточным влиянием на тромбоциты. На фоне приема препарата могут наблюдаться нормальные значения агрегации, а после её отмены они могут сохраниться на прежнем уровне, или несколько повыситься в пределах границ нормальных колебаний. В некоторых случаях лабораторные показатели после отмены препарата могут выйти за пределы нормы. Существенное превышение этих границ требует возобновления терапии. У других больных, относящихся к группе резистентных, на фоне лечения будут отмечаться повышенные значения агрегации. Таким пациентам необходима замена препарата, которую также следует проконтролировать. Контроль отмены антиагрегантной терапии у больных ИИ не проводится, но этот синдром описан клинически и по-видимому нежелательные побочные эффекты возникали в группе больных с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов. В настоящее время анализ на агрегацию тромбоцитов не входит в список рекомендуемых. Однако его проведение может помочь врачу в правильной тактике лечения, а больному избежать неблагоприятных событий. Проблема состоит в том, что не все лаборатории оснащены необходимыми приборами и высокопрофессиональным персоналом, требующимся для проведения этого теста.

11. ТРОЙНАЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Нет достаточных доказательств, что тройная терапия антикоагулянтом и тромбоцитарными антиагрегантами может снижать риск ИИ, но есть данные, что она повышает риск кровотечений. Известно, что 20% больных ИИ/ТИА связанных с ФП, имеют в анамнезе ИМ или стентирование. У других больных с ФП и риском ИИ/ТИА возникает ОКС, обязательным компонентом лечения которого служит ДАТ. Возникает сложная задача выбора между антикоагулянтной и дезагрегантной терапией. Предлагается 2 пути решения проблемы. С одной стороны риск событий в первые 12 месяцев после ОКС выше, чем ИИ при ФП, поэтому в этот период можно принимать ДАТ, а затем, отказаться от нее в пользу варфарина или НОАК. С другой стороны, есть данные о том, что варфарин эффективен в профилактике ИМ, поэтому у большинства больных с ФП и ССЗ может оказаться достаточной монотерапия варфарином.

Clappers N, Brouwer M.A, Verheugt F.W. Antiplatelet treatment for coronary heart disease. Heart. 2007;93:258–265

Заключение

Комплекс этиологических факторов, вызывающих нарушение мозгового кровообращения, необходимость выявления возможных механизмов развития сосудистой катастрофы, имеющих противоположные векторы физиологической реакции – тромбоз и геморрагия- делает весьма нелегким принятие врачебного решения при выборе тактики лечения. Увеличение риска кровотечения всегда надо принимать в расчет при проведении вторичной профилактики ИИ. Поэтому принципиальное значение имеет выявление возможной природы ИИ – поскольку дезагрегантная терапия показана прежде всего при нКЭИ Проблема предупреждения повторного КЭИ успешно решается с помощью антикоагулянтов. Однако в структуре ОНМК нКЭИ инсульты явно преобладают. Некардиоэмболические ишемические инсульты гетерогенны и в большинстве случаев непосредственно связаны с внутрисосудистым тромбообразованием. Физиологическое предназначение системы гемостаза заключается в поддержании жидкого состояния крови внутри целостной сосудистой системы. При появлении дефектов сосудистой стенки, например, в виде атеросклеротической бляшки, нарушается атромбогенная эндотелиальная выстилка внутренней поверхности сосуда, возникает контакт между клетками крови и тромбогенными структурами и веществами, содержащимися в окружающих сосуд тканях (коллагеновые волокна, тканевой фактор и др). У больных старших возрастных групп, страдающих ССЗ, обменными нарушениями, атеросклерозом, существенно снижаются резервы противосвёртывающих механизмов системы гемостаза. Таким образом, создаются местные и общие условия для смещения равновесия в сторону гиперкоагуляции. Образование тромба внутри артерии является заключительным этапом в цепи патологических процессов, которые приводят к ИИ или ИМ. Очевидно, что не существует программы или схемы лечения, способной предупредить развитие ИИ у всех больных. Современные тенденции превентивной терапии предполагают существование дифференцированных, персонализированных подходов к лечению больных, страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Прежде всего, эти подходы основаны на адекватной оценке риска серьёзных осложнений. Различная тактика превентивного лечения используется при первичной и вторичной профилактике ИИ. Новые тенденции в современной системе предупреждения ИИ характеризуются активным, интенсивным применением современных лекарств у больных с высоким риском осложнений и осторожным безопасным использованием препаратов у больных с низким риском. В любом случае, баланс эффективности и безопасности лежит в основе выбора тактики лечения.

Антитромбоцитарная терапия занимает особое место в профилактических программах. Способность ТА предупреждать ИИ и ОКС, доказана множеством клинических исследований высокой степени достоверности. Возможности антитромбоцитарной терапии в последние годы расширились: кроме хорошо изученной АСК, стали шире применяться и другие ТА, такие как клопидогрел и дипиридамол. Новые тенденции в тактике антитромбоцитарной терапии получили отражение в зарубежных и российских рекомендациях 2014 года, основные положения которых обобщены в данном руководстве.

