

ПРОФИЛАКТИКА ПОВТОРНОГО ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ СОСУДИСТЫМ РИСКОМ

В. Шмыев, доктор медицинских наук,
С. Крыжановский, кандидат медицинских наук, **М. Можаровская**
УНМЦ УД президента РФ, Москва
E-mail: smk@inbox.ru

Пациентам с высоким сосудистым риском следует уделять особое внимание, так как у них наиболее велик риск развития инсульта. Крупные рандомизированные исследования свидетельствуют о том, что этот риск можно снизить путем приема таких антиагрегантов, как аспирин и клопидогрел.

Ключевые слова: повторный инсульт, клопидогрел, аспирин.

По данным ВОЗ, инсульт занимает 2-е место в структуре общей смертности и 1-е — среди причин стойкой утраты трудоспособности [1]. В России заболеваемость инсультом и связанная с ним смертность остаются одними из самых высоких в мире [2].

Особого внимания заслуживает профилактика повторного нарушения мозгового кровообращения (НМК), поскольку около 30% инсультов — повторные, которые гораздо чаще приводят к грубым неврологическим расстройствам и смерти [2, 3].

Риск развития повторного инсульта у пациентов, ранее перенесших НМК, в 6–14 раз выше, нежели у людей того же пола и возраста, у которых инсульта не было [4]. В нашей стране частота повторных инфарктов мозга колеблется в разных регионах от 20 до 40% в год и является самой высокой в мире [5].

Повторное НМК наиболее часто (в 1,9–9% случаев) возникает в раннем периоде (90 дней) после ишемического инсульта (ИИ) и в 12% случаев в течение 1-го года [6]. Начиная со 2-го года средний ежегодный риск равен 4% [4], однако он может быть ниже — до 1,5–2% в год — в случае лакунарного и малого инсульта, а также при отсутствии физической зависимости от окружающих в первые 30 дней после ИИ [7].

Наиболее высок риск рецидива в течение 30 дней после 1-го инсульта у пациентов, перенесших (по критериям National Institute of Neurological Diseases and Stroke Data Bank) инсульт в результате атеросклероза крупных артерий — 18,5%, при кардиоэмболии — 5,3%, лакунарном инсульте — 1,4% и инсульте неустановленной этиологии — 3,3% [8]. При этом наиболее ранние повторные инсульты развиваются в той же области или сосудистом бассейне, что и первый инсульт, особенно у пациентов с распространенным атеросклерозом артерий, у которых риск развития повторного НМК — самый высокий [9].

Таким образом, наиболее высок риск развития повторного инсульта у пациентов с атеросклеротическим поражением сосудистого русла. Данные эпидемиологического исследования REACH [10] об этом бесценны. Отмечено, что у 1/4 наблюдаемых кардиологами

пациентов с клиническими проявлениями атеросклеротического поражения коронарных артерий, имеются также симптомы атеротромботического поражения в других бассейнах артериального русла (цереброваскулярные заболевания — ЦВЗ — и атеросклероз сосудов нижних конечностей). Практически у каждого 2-го пациента с патологией церебрального сосудистого бассейна определялись поражения артерий коронарного русла и нижних конечностей, но наиболее выраженная картина генерализации атеротромботического процесса отмечена у пациентов с поражением периферических артерий. Исследование продемонстрировало, что процессу атеросклеротического поражения артерий свойствен системный, распространенный характер. Риск развития ишемического события в значительной мере повышается в случае клинических проявлений атеросклероза в других бассейнах. Комбинированный риск события (ИИ, инфаркт миокарда — ИМ, сердечно-сосудистая смерть) в значительной мере (на 25%) выше в случае поражения 2 сосудистых бассейнов и практически удваивается (51%) при вовлечении в патологический процесс 3 бассейнов [11]. Кроме того, несмотря на межрасовые различия и генетические особенности, для всех пациентов с атеротромбозом характерны высокая частота гипертензии (81,8%), гиперхолестеринемии (72,4%) и сахарного диабета — СД (44,3%) [10].

Для выделения пациентов с высоким риском развития повторных ишемических событий вследствие наличия нескольких патологических процессов, характеризующихся поражением артериального русла, был введен специальный термин «пациенты с высоким сосудистым риском». В эту категорию входят больные с инсультом в анамнезе, атеросклерозом периферических артерий, симптомным поражением коронарных артерий или СД. Данный термин нашел отражение в Европейских рекомендациях ESO [12]; в частности, было отмечено, что клопидогрел эффективнее ацетилсалициловой кислоты (АСК) у пациентов с высоким сосудистым риском (класс I, уровень доказательности А). Этому выводу предшествовал ряд сравнительных исследований клопидогрела, в которых оценивали эффективность препарата в профилактике повторного инсульта (CAPRIE, MATCH, PROFESS). Оценка приема антиагрегантов с целью предотвращения повторного инсульта особенно важна.

Несмотря на общность факторов, подчеркивающих системную природу атеросклероза, эпидемиологические исследования показывают и некоторое различие патогенетических процессов и особенностей реализации факторов риска у кардиологических и неврологических больных. Исследования, проведенные у больных с симптоматическим атеросклерозом, показали, что в 77–79% случаев повторных сосудистых событий в группе пациентов с инсультом развивался инсульт, а у пациентов с ИМ в 76–84% случаев — повторный ИМ [13]. Такая же тенденция отмечена и в исследовании CAPRIE (1996) [14]. У пациентов, перенесших инсульт, в 7 раз чаще, чем ИМ, развивался повторный инсульт, и соответственно у пациентов с ИМ в 4 раза чаще, чем инсульт, развивался повторный ИМ. Это позволяет сделать вывод, согласно которому большинство пациентов с инсультом должны получать антиагреганты, эффективность которых следует изучать именно у больных, перенесших острые цереброваскулярные события.

В большинстве сравнительных исследований в качестве эталонного препарата использовали аспирин. Эффективный режим его дозирования был изучен в аналитическом исследовании Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002), в котором установлена приблизительно одинаковая эффективность АСК в дозах от 75 до 1500 мг/сут. Учитывая меньший риск осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта при использовании средних и небольших доз АСК, определили дозы АСК, оптимальные для профилактики ССЗ, — от 75 до 325 мг/сут [15].

В исследовании CAPRIE (n=19 195) оценивали эффективность клопидогрела в предотвращении сосудистых событий у пациентов с высоким сосудистым риском [14], среди которых были лица, недавно перенесшие ИИ, ИМ, и больные с поражением артерий нижних конечностей. Все пациенты были рандомизированы в 2 группы, получавшие либо аспирин (325 мг/сут), либо клопидогрел (75 мг/сут). Пациенты принимали препараты в среднем 1,9 года. Исследование показало достоверное преимущество клопидогрела в снижении комбинированного относительного риска (ОР) ИИ, ИМ и сосудистой смерти на 8,7% в сравнении с аспирином (5,32 против 5,83%). Анализ показал, что наибольший эффект в предотвращении повторных событий достигнут у пациентов с атеросклерозом периферических артерий — снижение относительного риска (ОР) на 23,8%; по сравнению с АСК клопидогрел снижал риск возникновения ИИ на 7,3% у пациентов, перенесших инсульт, и на 5,2% — во всех группах. Клопидогрел давал сопоставимую с таковой у аспирина суммарную частоту геморрагических осложнений, при этом аспирин несколько повышал риск желудочно-кишечного кровотечения, а клопидогрел — риск диареи (ОР — 1,34; 95% доверительный интервал — ДИ — 1,2–1,6) и кожной сыпи (ОР — 1,32; 95% ДИ — 1,2–1,5).

Исследование продемонстрировало, что эффективность клопидогрела возрастает у пациентов с атеротромботическим поражением 2 и более сосудистых бассейнов, а также в популяции пациентов с СД (13,1%), атеросклерозом периферических артерий (23,8%), перенесших ИИ или ИМ (14,9%), и больных, перенесших аортокоронарное шунтирование (36,3%) [16–18].

С учетом высокого риска развития повторных сосудистых событий у пациентов с атеротромбозом и данных о резистентности к антиагрегантам сравнивали результаты комбинированной терапии клопидогрелом и аспирином и их применения в режиме монотерапии.

Сочетанное применение аспирина (доза — 75–162 мг/сут) и клопидогрела (75 мг/сут) в сравнении с приемом аспирина (доза — 75–162 мг/сут) изучено в ходе исследования CHARISMA [19] у 15 603 пациентов с высоким риском кардиоваскулярных заболеваний. В эту группу вошли пациенты (n=4320), перенесшие инсульт или ТИА в предшествующие 5 лет. В случае комбинированной терапии спустя 2,5 года было достигнуто 22% снижение риска серьезных сосудистых событий у пациентов, перенесших НМК (в группе комбинированной терапии — 10,7%; в группе аспирина — 8,4%; ОР — 0,78; 95% ДИ — 0,62–0,98). Прием комбинации препаратов в противоположность приему аспирина не сопровождался повышением риска тяжелого кровотечения, однако был отмечен рост частоты кровотечений умеренной тяжести. Итак, комбинированная терапия (АСК+клопидогрел) статистически достоверно эффективнее монотерапии АСК в снижении риска ишемических событий у пациентов с мультифокальным атеросклерозом.

Этот вывод подтверждается результатами небольшого исследования CARESS (The Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis) [20], в котором оценивали эффективность и безопасность комбинации клопидогрела (в 1-е сутки насыщающая доза — 300 мг, затем — 75 мг/сут) и аспирина (75 мг/сут) в целях ранней вторичной профилактики инсульта у больных с атеротромбозом сонных артерий. В исследование вошли 107 пациентов, перенесших инсульт или ТИА в бассейне сонной артерии в последние 3 мес; при этом имело место стенозирование (на 50% и более) эмбологенной атеросклеротической бляшкой каротидных артерий по данным УЗИ. Установлено, что к 7-м суткам количество микроэмболов было значительно меньше в группе пациентов, получавших комбинированную терапию (МЭС регистрировали у 43,8% пациентов в группе комбинированного лечения против 72,7% в группе монотерапии). Во время лечения не отмечено развития жизненно опасных, массивных и интрацеребральных кровотечений. Исследование продемонстрировало эффективность ранней профилактики путем комбинированной терапии у пациентов с атеротромботическим поражением каротидных артерий, ставшим причиной НМК, что особенно важно, поскольку у таких больных риск в 1-й месяц после сосудистой катастрофы выше, чем у лиц, которые перенесли инсульт другой этиологии.

В исследовании MATCH (Management of ATherothrombosis with Clopidogrel in High-risk patients) [21, 22] изучена эффективность сочетанной терапии (клопидогрел+аспирин) в сравнении с монотерапией клопидогрелом. Было рандомизировано 7599 пациентов, перенесших церебральные ишемические события в течение 3 мес до рандомизации и имеющих 1 или более дополнительных факторов риска (в течение 3 предшествующих лет): ИИ, ИМ, стенокардия, СД, симптоматическое атеросклеротическое поражение периферических артерий. Спустя 18 мес не продемонстрировано преимуществ комбинированной антитромбоцитарной терапии в предупреждении серьезных сосудистых событий; относительная редукция риска составила 6,4% (в группе клопидогрела — 16,7%, клопидогрел+аспирин — 15,7%; ОР — 0,94; 95% ДИ — 0,84–1,05). Риск нежелательных явлений в группе комбинированного приема был достоверно выше: отмечено увеличение частоты жизнеугрожающих кровотечений — как внутричерепных (0,7% — клопидогрел, 1,1% — клопидогрел+аспирин), так и желудочно-кишечных (0,6% — клопидогрел и 1,4% — клопидогрел+аспирин). Возможно, впрочем, что такой результат объясняется неправильно выбранной популяцией: практически у 5-й части пациентов наблюдалась резистентность к аспирину.

В исследовании PROFESS сравнивали эффективность клопидогрела (75 мг/сут) с эффективностью комбинации дипиридамола медленного высвобождения (400 мг/сут) и аспирина (50 мг/сут) в снижении риска сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших некардиоэмболический инсульт или ТИА. Исследование не продемонстрировало преимуществ комбинированной терапии в отношении предотвращения повторного инсульта. В среднем в обеих группах инсульт развился приблизительно в 9% случаев. При этом комбинированное лечение характеризовалось высокой частотой прерывания терапии: около 6% больных прервали терапию в связи с головной болью [23].

Профилактика повторного инсульта по-прежнему актуальна, поскольку сохраняется высокий уровень распространенности ЦВЗ, наиболее частым осложнением которых явля-

ется ИИ, характеризующийся высокой степенью инвалидизации и смертности. Достижения современной медицины позволили снизить уровень смертности после инсульта, однако у данной категории больных риск повторного инсульта выше, чем в популяции, аналогичной по социально-демографическим характеристикам, а при повторном инсульте усугубляется инвалидизация и соответственно увеличиваются затраты на лечение и уход. Поэтому столь важны меры по совершенствованию вторичной профилактики инсульта. Особое внимание при этом необходимо уделять пациентам с высоким сосудистым риском, у которых риск развития повторного ишемического события особенно велик. В этой связи особую актуальность приобретает оптимизация фармакотерапии, в частности использование дженериков. Так, благодаря препарату Плагрил терапия клопидогрелом стала доступна большинству пациентов в Великобритании, Италии, Германии, Франции и в других странах ЕС. По данным IMS Europe (2011), каждый второй пациент в Великобритании получает данный препарат. Клопидогрел компании Др. Реддис (Плагрил) прошел также регистрацию в FDA*. Исследования показали, что чем распространеннее процесс, тем выше риск развития инсульта, ИМ, сердечно-сосудистой смерти. Аспирин в дозе 50–150 мг/сут остается основным антитромботическим препаратом, предупреждающим повторный инсульт. Однако клопидогрел может быть эффективнее аспирина, по данным исследования CAPRIE, особенно у пациентов с высоким сосудистым риском. В профилактике повторных НМК комбинация клопидогрел+аспирин не эффективнее самого клопидог-

рела, но эффективнее монотерапии аспирином. В связи с этим клопидогрел становится препаратом выбора у пациентов с мультифокальным атеросклеротическим поражением артериального русла, уже имевших эпизод ишемии. Комбинация с аспирином, возможно, потенциально полезна в предотвращении ранних рецидивов у больных с нестабильной атеросклеротической бляшкой после недавно перенесенного НМК в бассейне сонных артерий.

* Клопидогрел компании Др. Реддис (Плагрил) имеет статус discontinued в связи с отсутствием маркетингового продвижения, так как до 2012 г. в США действует патент на оригинальный препарат. Продажи стартуют в мае 2012 г.

Литература

1. URL: <https://apps.who.int>
2. Скворцова В. И. Медицинская и социальная значимость проблемы инсульта // *Болезни нервной системы.* – 2004; 4: 34–37.
3. Moroney J., Bagiella E., Myunghee C. et al. Risk factors for Early Recurrence After Ischemic Stroke The Role of Stroke Syndrome and Subtype // *Stroke.* – 1998; 29: 2118–2124.
4. Hardie K., Hankey G., Jamrozik K. et al. Ten-Year Risk of First Recurrent Stroke and Disability After First-Ever Stroke in the Perth Community Stroke Study // *Stroke.* – 2004; 35: 731.
5. Кадьков А. С., Шахпоронова Н. В., Шведков В. В. Больной, перенесший ишемический инсульт на амбулаторном лечении // *Неврология.* – 2000; 1: (2): 34–35.
6. Sandercock P., Tangkanakul C. Very early prevention of stroke recurrence // *Cerebrovascular. Diseases.* – 1997; 7: 10–15.



В потоке
ЖИЗНИ

DR. REDDY'S

ПЛАГРИЛ®

КЛОПИДОГРЕЛА ГИДРОСУЛЬФАТ

- Безопасная профилактика инфаркта миокарда на каждый день

- Единственный генерический клопидогрел в России, который одобрен Комитетом по контролю над лекарственными средствами и продуктами питания США (FDA US)



Представительство в России: Д-р Редди'с Лабораторис Лтд, 115035, Москва, Овчинниковская наб. д. 20 стр.1; тел.: (495) 795 3939, 783 2901; факс: (495) 795 3908; www.drreddys.ru

Reg. № ЛСР-005821/09, 17.07.09. Реклама. Информация для врачей и медицинских работников

7. Prencipe M., Culasso F., Rasura M. et al. Long-term prognosis after a minor stroke: 10-year mortality and major stroke recurrence rates in a hospital-based cohort // *Stroke*. – 1998; 29: 126–132.

8. Petty G., Brown R., Whisnant J. et al. Ischemic Stroke Subtypes: A Population-Based Study of Functional Outcome, Survival, and Recurrence // *Stroke*. – 2000; 31 (5): 1062–1068.

9. Coull Andrew J., Rothwell P. Underestimation of the Early Risk of Recurrent Stroke Evidence of the Need for a Standard Definition // *Stroke*. – 2004; 35: 1925.

10. Bhatt D. et al. For the REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis // *JAMA*. – 2006; 295: 180–189.

11. Steg P. et al. On behalf of the REACH Registry Investigators // *JAMA*. – 2007; 297 (11): 1197–1206.

12. ESO Executive comitee // *Cerebrovasc Dis.* – 2008; 25: 457–507.

13. Liao J. Secondary Prevention of Stroke and Transient Ischemic Attack: Is More Platelet Inhibition the Answer? // *Circulation*. – 2007; 115: 1615–1621.

14. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee // *Lancet*. – 1996; 348: 1329–1339.

15. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // *BMJ*. – 2002; 324: 71–86.

16. Harker L. et al. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin: results from CAPRIE. CAPRIE Steering Committee and Investigators. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events // *Drug Safety*. – 1999; 21: 325–335.

17. Ringleb P., Bhatt D., Hirsch A. et al. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events // *Stroke*. – 2004; 35: 528–532.

18. Bhatt D., Marso S., Hirsch A. et al. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus // *Am. J. Cardiol.* – 2002; 90: 25–628.

19. Bhatt D., Flather M., Hacke W. et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007; 49: 1982–1988.

20. Markus H., Droste D., Kaps M. et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using Doppler embolic signal detection: The clopidogrel and aspirin for reduction of emboli in symptomatic carotid stenosis (CARESS) trial // *Circulation*. – 2005; 111: 2233–2240.

21. Amarenco P., Donnan G. Should the MATCH results be extrapolated to all stroke patients and affect ongoing trials evaluating clopidogrel plus aspirin? // *Stroke*. – 2004; 35: 2606–2608.

22. Rothwell P. Lessons from MATCH for future randomised trials in secondary prevention of stroke // *Lancet*. – 2004; 364:305–307.

23. Diener H., Sacco R., Yusuf S. Steering Committee of PROFESS Study Group: Rationale, design and baseline data of a randomized, double-blind, controlled trial comparing two Antithrombotic regimen (a fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus ASA with clopidogrel) and telmisartan versus placebo in patients with stroke. The Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes Trial (PROFESS) // *Cerebrovasc Dis.* – 2007; 23: 368–380.

RESTROKE PREVENTION IN HIGH VASCULAR RISK PATIENTS

V. Shmyrev, MD; S. Kryzhanovskiy, Candidate of Medical Sciences;

M. Mozharovskaya

Training and Research Medical Center, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow

Patients at high vascular risk are a group requiring special attention as they have the greatest risk for stroke. Large-scale randomized trials show that this risk may be reduced by the use of antiaggregants, such as aspirin and clopidogrel.

Key words: restroke, clopidogrel, acetylsalicylic acid.

ВОЗМОЖНОСТИ ДРОТАВЕРИНА (НО-ШПЫ) В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

М. Пчелинцев, кандидат медицинских наук
СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург
E-mail: apis@spmu.rssi.ru

Проанализированы патогенетические механизмы развития синдрома раздраженного кишечника (СРК). Обсуждаются возможные медикаментозные подходы к его коррекции. Сопоставляются преимущества и недостатки спазмолитиков с различными механизмами действия в лечении СРК.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, спазмолитики, Но-шпа.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – функциональное нарушение, при котором боль и дискомфорт в животе сопровождаются поносами, запорами, качественными и количественными изменениями стула [14]. Очень часто этим функциональным нарушениям сопутствуют достаточно интенсивные боли по ходу кишечника. СРК относится к весьма распространенным заболеваниям желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), наблюдается у 10–15% населения и является частой причиной обращения к врачам. Многочисленные исследования моторики ЖКТ, изучение ее связи с психоэмоциональным статусом привели к формированию представления о СРК как о заболевании, при котором боль в животе и нарушения стула связаны между собой в единый синдром. Это понимание стало основой для формирования современных критериев диагностики и лечения СРК, зафиксированных в Римских консенсусах [14, 16, 24].

Клинические проявления СРК представлены дискомфортом в животе или болью, выраженность которых снижается после дефекации и которые связаны с изменением частоты и формы стула. Согласно Римским критериям III, названные симптомы при СРК сохраняются не менее 6 мес, в том числе в течение 3 мес проявляются постоянно. Патогенез СРК до конца не выяснен. Он характеризуется сочетанием разных факторов: влиянием окружающей среды; психосоциальной сферы; генетической предрасположенностью, определяющей патофизиологические реакции слизистой оболочки кишки на воздействие биологически активных веществ; перенесенными инфекциями [6, 13, 15, 20, 27].

Несмотря на традиционное представление об СРК как о функциональном заболевании кишечника, накапливается все больше данных о наличии при нем морфологических изменений в разных отделах кишечника [6]. Однако несомненной особенностью больных СРК является возникновение боли в животе в ответ на стрессы и диетические нарушения. Появление боли и изменение моторики ЖКТ связывают с повышенной чувствительностью меха-