

Стенозирующий атеросклероз артерий головного мозга: современные стратегии диагностики и лечения больных

Е.А. Широков[✉]

ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;
ЗАО Центр эндохирургии и литотрипсии. 111123, Россия, Москва, ш. Энтузиастов, д. 62

В статье обобщены современные принципы ведения больных с атеросклерозом артерий головного мозга. Представлены методы диагностики атеросклеротических стенозов экстра- и интракраниальных артерий головного мозга. Особое внимание автор уделил методам оценки индивидуального риска сосудистых осложнений. В статье подробно отражены современные стратегии антитромбоцитарной терапии у больных с высоким риском ишемического инсульта.

Ключевые слова: атеросклероз артерий головного мозга, каротидный стеноз, антитромбоцитарная терапия, двойная антитромбоцитарная терапия, атеротромботический инсульт.

[✉]Evg-747747@yandex.ru

Для цитирования: Широков Е.А. Стенозирующий атеросклероз артерий головного мозга: современные стратегии диагностики и лечения больных. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (9): 37–44.

Stenosing atherosclerosis of cerebral arteries: modern strategies for diagnosis and treatment of patients

E.A. Shirokov[✉]

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2;
Closed joint-stock company Center of endosurgery and lithotripsy. 111123, Russian Federation, Moscow, sh. Entuziastov, d. 62

The article summarizes the modern principles of management of patients with atherosclerosis of the cerebral arteries. The article presents methods of diagnostics of atherosclerotic stenosis of extra- and intracranial cerebral arteries. Special attention is paid to methods of assessing individual risk of vascular complications. The article covers in detail current strategies of antiplatelet therapy in patients with high risk of ischemic stroke.

Key words: atherosclerosis of the cerebral arteries, carotid stenosis, antiplatelet therapy, dual antiplatelet therapy, atherothrombotic stroke.

[✉]Evg-747747@yandex.ru

For citation: Shirokov E.A. Stenosing atherosclerosis of cerebral arteries: modern strategies for diagnosis and treatment of patients. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (9): 37–44.

В течение последних 25 лет заболеваемость ишемическим инсультом (ИИ) в мире возросла примерно на 26% [1]. Проблема профилактики острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) чрезвычайно актуальна для Российской Федерации, где коэффициент смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 3–4 раза выше, чем в большинстве европейских стран. Только прямые затраты, связанные с лечением больных, пострадавших от болезней сердца и сосудов, достигают 1 трлн руб. в год [2]. К 2014 г. в РФ сердечно-сосудистая заболеваемость увеличилась на 3,8% по сравнению с 2008 г. [3]. Высокая распространенность в популяции болезней системы кровообращения, ассоциированных с атеросклерозом, низкое качество диагностики и неполноценное лечение – не последние обстоятельства, которые привели к уменьшению средней продолжительности жизни в России на 8–11 лет в сравнении со странами Европы. Амбулаторно-поликлинический регистр (2013 г.) показал, что в реальной клинической практике при обследовании больных, страдающих артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и цереброваскулярной болезнью только в 8,6% выполняется ультразвуковое исследование (УЗИ) сонных артерий, а коронарография – в исключительных случаях (1,6%) [4]. Немногим больше 1/2 (60,4%) больных с высоким сердечно-сосудистым риском получают тромбоцитарные антиагреганты (ТА), еще меньше – гиполипидемическую терапию (35%) [4]. Между тем в последние годы стратегии активного ведения больных с высоким кардиоваскулярным риском становятся рутинной практикой. «Управление факторами риска», «агрессивная медикаментозная терапия», лечение «так скоро, насколько возможно» – подобные формулировки отражают сущность новых тенденций в обследовании и лечении больных. Эти тенденции предполагают индивидуальную оценку риска на основе современных методов обследова-

ния и активное превентивное лечение с использованием новых медицинских технологий. Результаты уже есть – впервые за долгий период наступления ССЗ в странах с высокими стандартами медицинской помощи было достигнуто статистически значимое улучшение ситуации по таким важнейшим показателям, как заболеваемость, летальность, число повторных сосудистых событий [5–9]. По данным The American Heart Association (АНА), смертность от ССЗ в период с 2000 по 2013 г. уменьшилась с 342,9 до 223,9 на 100 тыс. населения, от ИБС, соответственно, – с 186,8 до 102,6, от инсульта – с 60,9 до 36,2 [9].

Первое условие успешной профилактики инсульта – адекватная оценка риска

Обоснованные предположения о течении ССЗ и вероятности развития осложнений (прогноз) лежат в основе выбора оптимальных методов диагностики и лечения и, в конечном счете, определяют результат. Ранее мы уже подробно анализировали традиционные и перспективные методы оценки риска сосудистых катастроф [10]. Поэтому остановимся на главном: врач должен различать понятия популяционного и индивидуального риска. Рекомендованная в большинстве современных руководств по ведению больных шкала SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) предназначена для оценки 10-летнего риска смерти от сосудистых причин и не может быть использована для оценки индивидуального риска сосудистых событий (инсульт, инфаркт миокарда – ИМ, смерть по сосудистым причинам, тромбозы периферических сосудов, тромбоэмболии).

Клинический пример

Женщина, 48 лет. Активно жалоб не предъявляет. Работает. Физические нагрузки переносит хорошо. Не курит.

В течение последних 10 лет отмечает периодическое повышение артериального давления (АД) до 150–160 мм рт. ст. (регулярно принимает один из антигипертензивных препаратов в небольших дозах с хорошим эффектом). Холестерин сыворотки крови – 6,2 ммоль/л.

Этих данных вполне достаточно для использования шкалы SCORE, согласно которой больная имеет низкий 10-летний риск смерти от ССЗ (1–2%). Попробуем получить больше объективных данных о состоянии сосудов этой пациентки.

Дуплексное сканирование (ДС) сонных и позвоночных артерий: признаки атеросклероза, атеросклеротические бляшки (АБ) гетерогенной структуры, стеноз правой внутренней сонной артерии – 40%, левой – 20%.

Результаты УЗИ радикально меняют прогноз: индивидуальный годовой риск инсульта около 5% – в 30 раз выше, чем наши первоначальные предположения! Однако здесь нет противоречия. По шкале SCORE мы можем оценить риск смерти на основе данных, полученных в популяционных исследованиях для этой возрастной группы. С высокой степенью вероятности 48-летняя женщина благополучно проживет предстоящие 10 лет даже при высоком риске инсульта. Посчитаем: за 10 лет – 50% вероятность развития инсульта, если позволить событиям развиваться пассивно, без участия врача. Но в этом и суть превентивной медицины: получив прогноз, необходимо построить оптимальную программу лечения (изменение образа жизни, коррекция традиционных факторов риска, активная медикаментозная терапия, при необходимости – хирургическое лечение), которая уменьшит вероятность сосудистых катастроф [8]. Комплекс этих мер снижает относительный риск (ОР) сосудистых событий на 85% [2]!

В современных руководствах для оценки индивидуального риска чаще используется синдромологический принцип: прогноз зависит от клинических синдромов, которые патогенетически связаны с развитием ИИ. Наиболее значимых синдромов, «ответственных» за ОНМК, четыре: мерцательная аритмия, АГ, гиперкоагуляция и стенозирующий атеросклероз артерий головного мозга. Каждый из них увеличивает годовой риск ИИ примерно на 5% – «пятипроцентная шкала» [10]. Американское руководство по первичной профилактике инсульта (2014 г.) устроено примерно так же: потенциально опасные в отношении инсульта состояния (фибрилляция предсердий, стеноз сонных артерий, порок сердца и т.д.) оцениваются с точки зрения риска осложнений, и на основании обобщенных результатов клинических исследований высокой степени достоверности предлагаются стратегии лечения [11].

Атеросклероз как маркер кардиоваскулярного риска

Атеросклероз сонных артерий – это очевидный признак системных атеросклеротических поражений сосудистого русла. Существует общее морфологическое понятие атеросклероза – когда уплотнение сосудистой стенки и единичные мелкие АБ привлекают внимание врача как результат исследования сосудов. За таким суждением обязательно следуют выводы о необходимости лекарственной терапии. Изменение образа жизни (характер питания, физические нагрузки, отказ от курения и т.д.) – достаточно эффективная мера профилактики в большинстве подобных случаев. С другой стороны, врачу нужны представления о клинически значимом, «доказанном» атеросклерозе. Это принципиально меняет подходы к лечению. Доказанный атеросклероз как клиническое понятие – это признаки выраженных атеросклеротических изменений по данным ангиографии (компьютерная томография – КТ, магнитно-резонансная томография – МРТ), ДС аорты и ее ветвей, сонных и других центральных артерий, а также ИМ,

острый коронарный синдром (ОКС) или реваскуляризация миокарда в анамнезе [2]. Доказанный, клинически значимый атеросклероз, несомненно, свидетельствует о существовании очень высокого кардиоваскулярного риска, независимо от самочувствия больного.

Ультразвуковые методы исследования сосудов занимают ведущее место в программах скрининговой диагностики (доступность, безопасность, высокая информативность). Ценность ДС сонных артерий в отношении диагностики атеросклероза как системного процесса была убедительно подтверждена результатами исследования Leipzig LIFE Heart Study (2016 г.). Пациентам (n=2216) после ДС сонных артерий была выполнена коронарография, которая обнаружила высокую степень корреляции между ультразвуковыми признаками каротидного стеноза и частотой критического сужения коронарных артерий [12].

Стандартный протокол УЗИ предполагает описание геометрии сосуда, состояния сосудистой стенки, толщины комплекса интима–медиа, АБ (локализация, структура, характер поверхности). Обязательно отражается степень стеноза (сужения) сосуда. Градации стеноза принято выражать в процентах (отношение высоты АБ к внутреннему диаметру артерии): грубые стенозы (70–99%), умеренные – (50–69%). Сужение просвета артерии менее чем на 20% не принято определять как стенозирующий процесс: в этих случаях другие признаки атеросклероза имеют большее значение. Считается, что «гемодинамически значимый» стеноз – это сужение просвета артерии на 70–75%. Существуют приблизительные ориентиры степени риска в зависимости от градации стеноза: менее 70% – годовой риск ИИ 7–8%, более 70% – 18–20% [1, 10, 11]. Сужение артерии в процентах к внутреннему диаметру сосуда – это линейный показатель, не всегда отражающий всю картину атеросклеротических повреждений. В последнее время используют более точные признаки, указывающие на степень сужения сосуда, – квартили (четверти). Стеноз верхнего, или высокого, квартиля – это 25% сохраненного для кровотока просвета артерии, среднего – 50%, нижнего – 75% (рис. 1). Квартили позволяют более точно распределять выборку больных, учитывая все атеросклеротические изменения, а не только участок с минимальным сужением сосуда в области АБ.

Атеросклеротические поражения сонных артерий могут быть выраженными, но при этом не приводить к значительным сужениям просвета сосуда. В таких случаях принято вычислять общую площадь АБ. Если этот показатель превышает 149 мм², то риск инсульта считается высоким [13, 14]. Для уточнения степени атеросклеротических повреждений артерий головного мозга в сомнительных случаях необходимо прибегать к уточнениям (КТ, МРТ, ангиография).

Влияние атеросклероза на состояние мозгового кровообращения не ограничивается локальными гемодинамическими факторами. Артерио-артериальные эмболии (источник – АБ крупных экстракраниальных артерий) примерно в 9% случаев становятся причиной ИИ [14]. Ультразвуковое мониторирование мозгового кровотока с детек-



цией микроэмболических сигналов – полезный инструмент уточнения индивидуального риска у больных с каротидными стенозами [14].

Таким образом, группа пациентов с каротидными стенозами в прогностическом отношении оказывается неоднородной. В каких-то случаях это начальные признаки атеросклероза: небольшие, плотные, однородной структуры АБ или уплотнение сосудистой стенки. В других – гетерогенные АБ, с нарушенной покрывкой, существенно сужающие просвет артерии. Иногда поведение атеросклероза заставляет думать о его активности, агрессивном течении, о чем могут свидетельствовать микроэмболические сигналы, изменения структуры АБ.

Существуют и клинические критерии оценки риска: выделяют симптоматический и бессимптомный стеноз артерий головного мозга. Хотя понятие «симптоматический» весьма условно, повреждения головного мозга на стороне стеноза (очаговая неврологическая симптоматика, признаки повреждений по результатам визуализации) часто свидетельствуют о непосредственном участии атеросклероза в патогенезе и клинической картине ССЗ. Необходимо помнить, что бессимптомный стеноз – это лишь не реализованная на момент осмотра опасность с высоким потенциалом осложнений. Если рассматривать атеросклеротический стеноз как независимый маркер кардиоваскулярного риска, то сторона повреждения не так значима, важен факт значительных повреждений сосудистого русла.

Другой клинический признак агрессивного течения атеросклероза – транзиторные ишемические атаки (ТИА). ТИА – это острая церебральная ишемия с очаговой неврологической симптоматикой, которая сохраняется менее 24 ч [15, 16]. Существует вполне обоснованная тенденция не относить время проявления клинических симптомов к важным критериям диагностики ТИА, а больше опираться на признаки повреждения мозга или их отсутствие. С широким внедрением в клиническую практику методов визуализации мозга было установлено, что в 16–20% случаев после ТИА обнаруживаются ишемические очаги в тканях мозга [16]. При изучении анамнеза больных с ИИ оказалось, что у 43% из них примерно за 1 нед до инсульта были ТИА [17]. ТИА – надежный предиктор ИИ, риск развития которого чрезвычайно высок – до 20% в течение 1 мес.

Об агрессивном течении атеросклероза могут косвенно свидетельствовать и лабораторные тесты. Высокий уровень холестерина, выраженная дислипидемия, гипергликемия – показатели, позволяющие думать о возможной нестабильности АБ, прогрессировании атеросклероза. Определение С-реактивного белка и других маркеров воспаления может быть полезным для выбора стратегии лечения. Коагулограмма, хотя бы в пределах интегральных показателей (активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение), поможет врачу принять обоснованное решение о назначении антитромботической терапии. Тестирование агрегации тромбоцитов (ТАТ) на практике выполняется редко. Однако это исследование входит в российский стандарт оказания помощи больным с ОНМК, в частности, его целесообразно проводить больным с ТИА. В профилактических программах к ТАТ необходимо прибегать, если есть основания думать о гиперкоагуляционном синдроме или есть сомнения в эффективности применяемых лекарств (резистентность, нарушения всасывания и др.).

Таким образом, больной с выраженными клиническими и ультразвуковыми признаками атеросклероза артерий головного мозга требует лечения и наблюдения, поскольку такие данные свидетельствуют о высоком кардиоваскулярном риске.

АГ, атеросклероз и атеротромбоз – мишени для медикаментозной терапии

Атеросклеротические изменения сосудов формируются годами и большую часть жизни не проявляют себя клиническими симптомами. Дестабилизация АБ (разрушение, отек, воспаление, кровоизлияние, расслоение сосудистой стенки, тромбоз), быстрое прогрессирование атеросклеротических повреждений – это катастрофическая перемена в течении болезней, ассоциированных с атеросклерозом.

Один из основных факторов дестабилизации и агрессивного развития атеросклероза как патологического процесса – АГ. Гемодинамические нагрузки приводят к изменению структуры АБ, вызывают отек тканей, приводят к развитию кровоизлияний, создают условия для прогрессирования патологического процесса [8]. АГ способствует ремоделированию сердца и крупных артерий (макроангиопатия), повреждению артерий мелкого калибра. Антигипертензивная терапия – одна из ключевых стратегий ведения больных с доказанным атеросклерозом. В последних исследованиях, изучавших эффективность мероприятий по предупреждению инсульта, достижению целевых значений АД (<140/90 мм рт. ст.) уделялось первостепенное внимание [5–8, 12, 16]. Особенностью течения цереброваскулярной болезни при стенозировании внутримозговых артерий следует считать большую зависимость мозгового кровообращения от АД и склонность к повторным ишемическим атакам. Допустимо лишь незначительное повышение АД (150/90 мм рт. ст.) у пожилых больных с двухсторонними выраженными стенозами внутренних сонных артерий.

Течение атеросклероза как патологического процесса зависит от состояния крови и обменных процессов: высокий уровень холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, глюкозы приводит к увеличению площади атеросклеротических повреждений, способствует формированию АБ, их разрушению. Статины предотвращают активацию АБ, способствуют регрессу атеросклеротических повреждений, подавляют агрегацию тромбоцитов [6, 8]. Современные стандарты ведения больных с атеросклеротическими стенозами артерий головного мозга настоятельно требуют назначения гиполипидемических препаратов [11, 14, 17].

Атеротромбоз – ключевое звено внутрисосудистых патологических процессов, ассоциированных с атеросклерозом. Тромбоз артерий мелкого и среднего калибра с соответствующей очаговой неврологической симптоматикой – наиболее типичный исход прогрессирующих атеросклеротических повреждений внутримозговых артерий. Артерио-артериальные эмболии маловероятны при развитии тромбоза дистальных отделов артериальной системы мозга. Напротив, артерио-артериальные эмболии – основной механизм повреждения головного мозга у больных с крупными атероматами дуги аорты [14]. Каротидный стеноз – самое частое проявление атеросклеротической болезни крупных артерий, для которой характерно образование тромбов в области наиболее выраженных повреждений и артерио-артериальные эмболии.

Атеротромботический ИИ – результат тромботической окклюзии экстра- или интракраниальных артерий головного мозга – отличается тяжелым течением и составляет большую часть (до 40%) ОНМК, протекающих по ишемическому типу [1, 5]. Активация тромбоцитов является ключевым звеном формирования артериальных тромбов, и преимущества ТА перед антикоагулянтами для предупреждения атеротромботического ИИ сегодня не вызывают сомнений [2, 14, 15].

ТА: препаратов много, а выбор небольшой

В ангионеврологии нашли применение три ТА: препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК), дипиридамола и

Таблица 1. Сравнение превентивной эффективности АСК в РКИ в 1988–2005 и 2008–2014 гг. с расчетами снижения ОП крупных сосудистых событий: инсульт, ИМ, смерть по другим сосудистым причинам (использованы материалы М. Miedema, J. Hoguelet, S. Virani [19]).

1988–2005		2008–2014	
РКИ	ОП	РКИ	ОП
PHS (The Physicians Health Study)	0,56 (0,45–0,70)	POPADAD (The Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes)	0,98 (0,76–1,26)
HOTT (Hypertension Optimal Treat Trial)	0,85 (0,73–0,99)	JPAD (Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes)	0,80 (0,58–1,10)
TRT (Thrombosis Prevention Trial)	0,80 (0,64–0,99)	AAA (The Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis)	1,03 (0,84–1,27)
PPP (Primary Prevention Project)	0,71 (0,80–1,03)	JPPP (The Japanese Primary Prevention Project)	0,94 (0,77–1,15)
Снижение ОП	27%	Снижение ОП	8%

клопидогрел. Цилостазол упоминается в отдельных рекомендациях как резервный препарат, однако противопоказания, связанные с ИБС, ограничивают его применение в сосудистой неврологии. Тиклопедин в настоящее время не используется в связи с большим числом побочных явлений. Тикагрелор является мощным антиагрегантом, используется для лечения больных с ОКС, но в неврологии не применяется в связи с большой вероятностью внутричерепных кровоизлияний.

В низких дозах (50–150 мг/сут) АСК ингибирует циклооксигеназу-1, которая принимает участие в синтезе тромбоксана A_2 – важнейшего из внутриклеточных активаторов тромбоцитов. Подавление агрегации тромбоцитов после приема АСК развивается быстро, уже через 15 мин, и сохраняется в течение всей жизни тромбоцита (7–10 дней). Кишечнорастворимые и буферные формы АСК замедляют начало действия препарата до 1–4 ч [17].

Дипиридамол имеет отличный от АСК механизм действия – он угнетает фосфодиэстеразу-3, 5. Однако действие дипиридамола наступает при достаточно высокой дозе однократного приема – 200 мг. Пик концентрации в крови действующего вещества достигается примерно через 1 ч. В отличие от АСК влияние препарата на тромбоциты обратимо, и через 4–6 ч требуется новый прием. Поэтому дипиридамол рекомендуется назначать в форме препаратов медленного высвобождения, увеличивающих период подавления агрегации тромбоцитов до 8–12 ч [15, 17].

Для клопидогрела мишенью служит пуриновый рецептор P2Y₁₂, расположенный на мембране тромбоцита. Клопидогрел является пролекарством – он метаболизируется в печени, и активная его форма находится в крови около пол часа, необратимо подавляя тромбоциты на весь период их жизни. Это уменьшает побочные эффекты, но увеличивает возможность резистентности к препарату (8–18%) [17, 18]. Действие клопидогрела развивается медленно, и максимальная эффективность при назначении ежедневной дозы 75 мг достигается через 3–7 дней. Нагрузочные дозы (300–600 мг однократно) используются в острых случаях. Очевидным преимуществом клопидогрела следует считать возможность применения препарата для лечения коморбидных больных с сочетанной кардиocereбральной патологией.

От крайней осторожности до агрессивного лечения

Превентивные и лечебные возможности АСК изучены наиболее полно: 100-летний опыт сделал это лекарство самым распространенным за всю историю медицины [19]. Метаанализ 9 крупных исследований, включавших больных, не переносивших ИИ или ИМ (первичная профилактика), демонстрирует снижение ОП серьезных сосудистых событий примерно на 10% [20]. Предупреждение повторных сосудистых эпизодов (вторичная профилактика) с помощью АСК в несколько раз эффективнее: снижение ОП ИИ на 25%, ИМ – на 30% [21]. Однако в последние годы

практические рекомендации становятся все более осторожными в отношении применения препаратов АСК в первичной профилактике ССЗ. Новые исследования (The Japanese Primary Prevention Project – JPPP, The Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis trial – AAA) продемонстрировали неожиданный результат: в этих испытаниях превентивная эффективность АСК оказалась очень низкой (снижение ОП на 6% в исследовании JPPP и полное отсутствие различий в группах, получавших и не получавших АСК, в исследовании AAA) [19, 22].

Если сопоставить результаты крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ), выполненных в конце XX в. и последнее десятилетие XXI в. (табл. 1), то различия станут очевидными. Четверть века назад применение АСК для предупреждения крупных сосудистых событий было эффективнее – снижение ОП достигало 27%, теперь этот показатель около 8%.

Вероятно, эти различия объясняются не изменившимися свойствами АСК или несоответствием дизайна сравниваемых исследований. Пациенты, принимавшие участие в «новых» РКИ, получали гиполипидемические препараты и современные антигипертензивные средства. Кроме того, в «новых» исследованиях больше внимания уделялось управлению традиционными факторами риска (курение, питание, физическая активность). РКИ 2008–2014 гг. обнаружили еще один важный феномен: у больных старше 70 лет эффективность АСК ниже, а опасность кровотечения разной локализации – выше.

С учетом значительного количества гастроинтестинальных и внутричерепных кровотечений тактика применения препаратов АСК в первичной профилактике ССЗ стала более осторожной. Рекомендации для пациентов (США, 2015 г.) ограничиваются назначением малых доз АСК (81 мг/сут) для предупреждения ССЗ у лиц с 10% 10-летним риском по шкале SCORE [23]. Наиболее безопасный возраст для применения в программах первичной профилактики сосудистых событий АСК – 50–59 лет. Считается, что в этой возрастной группе соотношение «польза/вред» наиболее благоприятно. Тактика антитромбоцитарной терапии для больных 60–69 лет должна быть индивидуальной, одобренной врачом. Ограничения появляются для пациентов старше 70 лет – в этой возрастной группе возрастает вероятность опасных для жизни кровотечений [19, 23]. Таким образом, тенденции последних лет в отношении АСК характеризуются снижением суточной дозы и более осторожным лечением больных старшего возраста. В современных рекомендациях нет даже упоминаний о назначении АСК «по возрасту» или «по болезни». Только индивидуально, с учетом риска сосудистых событий и вероятности кровотечений [1, 14, 24].

ТА, применяемые в ангионеврологии: АСК, дипиридамол, клопидогрел – по своей превентивной эффективности сопоставимы. Одно из последних крупных сравнительных исследований (ProFESS) не показало преимуществ дипиридамола + АСК перед клопидогрелом [25]. Кроме того, активное применение дипиридамола ограничивается

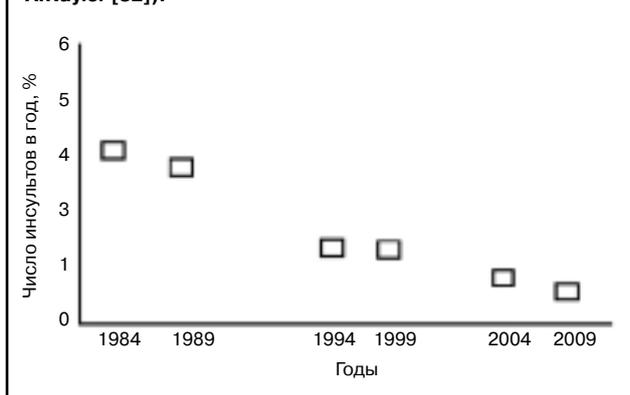
противопоказаниями, связанными с ИБС. Это важно для больных с доказанным атеросклерозом сонных артерий (большая часть этих пациентов имеют выраженные повреждения коронарного русла). В то же время клопидогрел давно и успешно применяется в кардиологии, в том числе у больных с ОКС. Клопидогрел оказался лучше АСК для предупреждения повторных сосудистых событий у больных с тяжелыми проявлениями атеросклероза (исследование CAPRIE) – снижение на 8,7% [26]. У клопидогрела лучше профиль безопасности – достоверно меньшее число госпитализаций, связанных с кровотечениями [18, 25]. Однако в первичной профилактике некардиоэмболического ИИ препаратом 1-й линии остается АСК [11, 26, 27]. Другие ТА или комбинации препаратов используются при непереносимости (или опасности) препаратов АСК и при высоких рисках сосудистых событий.

Комбинированная (АСК + дипиридамола) и двойная (ДАТ) антиагрегационная терапия (АСК + клопидогрел), несомненно, повышает эффективность лечения. Действие 2 ТА, имеющих разные механизмы подавления агрегации тромбоцитов, с высокой степенью вероятности предотвращает тромбоз, хотя и увеличивает возможность кровотечений. Впервые в неврологии ДАТ стали применять именно при острой ишемии головного мозга без признаков тяжелых очаговых повреждений (малые инсульты и ТИА). Основанием для ДАТ в клинической практике стали результаты исследования FASTER (Fast Assessment of Stroke and Transient Ischemic Attack to prevent Early Recurrence) [28]. В этом РКИ, дизайн которого не предполагал разделения ОНМК по патогенетическим подтипам, комбинация АСК + клопидогрел оказалась лучше АСК (ИИ 7,1 и 10,8% соответственно). ДАТ (АСК + клопидогрел) показала преимущества и при механизме артерио-артериальной эмболии в сравнении с варфарином [29].

В РКИ CHANCE сравнивали АСК + клопидогрел и АСК для предупреждения ИИ после ТИА и малого инсульта (вторичная профилактика) [30]. Антиагреганты назначали в течение 24 ч после появления первых симптомов неблагополучия. ДАТ (АСК + клопидогрел) назначалась на 21 день, после чего больные получали клопидогрел. Оказалось, что ДАТ существенно лучше монотерапии АСК (снижение ОР повторного ИИ или ТИА на 32%). Кровотечений в обеих группах было очень мало (0,3%). Субанализ этого РКИ (2016 г.) подтвердил безопасность применения ДАТ в остром периоде: активная антиагрегантная терапия приводила к достоверному снижению повторных ИИ (6,57% при назначении ДАТ против 8,91% при назначении АСК) [31]. Впервые ДАТ включена в рекомендации по ведению больных с ТИА и малым ИИ: комбинация АСК + клопидогрел может быть назначена в течение 24 ч и продолжена до 90 дней (класс Ib, уровень B) [15].

ДАТ (АСК + клопидогрел) более эффективно предупреждает повторные сосудистые события: нарастающий во времени эффект клопидогрела приходится на период наиболее вероятных эпизодов тромбозов и артерио-артериальных эмболий. После окончания острого периода все больные, перенесшие ТИА или ИИ, должны получать ТА (класс I, уровень A) [15, 26]. Препараты АСК для этой цели рекомендуются практически всеми современными руководствами по ведению больных. Однако британские рекомендации (National Clinical Guideline for Stroke, 2012) отдают предпочтение клопидогрелу в связи с высокой эффективностью препарата в сравнении с АСК, доступностью эффективных и недорогих генериков [32]. Применение генериков клопидогрела также становится актуальным и в России. Один из популярных у врачей и пациентов генерик клопидогрела Плагрил® был изучен в сравнительном исследовании с оригинальным клопидогрелом Н.А.Мазуром и соавт. [33]. В контролируемом слепом перекрестном клиническом исследовании была продемонстрирована прак-

Рис. 2. Снижение ежегодного риска ипсилатеральных ИИ у больных с бессимптомными каротидными стенозами в период с 1984 по 2009 г. (использованы материалы A.Naylor [32]).



тически идентичная остаточная агрегационная активность тромбоцитов у больных, получавших последовательно оригинальный и воспроизведенный препараты.

Особенности ведения у больных с атеросклеротическими стенозами артерий головного мозга

В конце XX в. хирургические методы лечения атеросклеротических стенозов крупных артерий достигли принципиально нового уровня: каротидная эндартерэктомия – КЭА или эндоваскулярное вмешательство (ангиопластика со стентированием – АС) стали достоянием широкой клинической практики. Число операций по поводу каротидного стеноза увеличивалось, а показания к КЭА и АС расширялись. Однако клинические наблюдения последних лет заставили специалистов пересмотреть некоторые принципы ведения больных, казавшиеся ранее несомненными. В первую очередь это коснулось бессимптомных каротидных стенозов.

Обобщение обширной базы данных РКИ за последние десятилетия показало, что абсолютный риск ИИ у больных с бессимптомными каротидными стенозами снизился с 4–5% до 1% (или близких к этому значений); рис. 2 [34]. Можно предположить, что столь заметных успехов удалось достичь за счет внедрения в клиническую практику новых лекарств и новых методик их применения [7, 14]. В 2012 г. опубликованы результаты исследования SAMMPRISS (The Stenting and Aggressive Medical Management for Prevention of Recurrent Stroke in intracranial Stenosis). В этом РКИ принимали участие больные, перенесшие атеротромботический инсульт на фоне стенозирующего атеросклероза внутримозговых артерий. Сравнивали результаты стентирования + медикаментозная терапия с медикаментозной терапией без хирургического вмешательства [35, 36]. В обеих группах больные получали ТА (АСК 325 мг + клопидогрел 75 мг/сут) 90 дней, статины и антигипертензивные препараты. Медикаментозная терапия была названа агрессивной, поскольку целевых уровней АД (<140/90 мм рт. ст.) и липопротеидов низкой плотности (<70 мг/дл) удавалось достичь у большинства пациентов. ИИ в течение 1-го месяца наблюдения в медикаментозной группе развился у 6% больных, в группе хирургического вмешательства – у 14% (главным образом в периоперационном периоде). В последующие месяцы лечения кривые продолжали расходиться, подтверждая высокую эффективность ДАТ (АСК + клопидогрел) в предупреждении атеротромбоза. По окончании 3 мес агрессивной медикаментозной терапии больные получали АСК, статины и антигипертензивные препараты (без клопидогрела). Исследователи уделяли особое внимание контролю традиционных факторов риска (масса тела, физические упражнения, курение). Недавно были опубли-

Таблица 2. Обобщенные данные из Рекомендации по первичной профилактике инсульта АНА/ASA (2014 г.) и Рекомендаций по антитромботической терапии Научного центра неврологии АМН РФ (2014 г.) [11, 26].

Больные с бессимптомным каротидным стенозом должны получать АСК и статины	Класс I, уровень C
Необходимо ежегодно оценивать состояние сосудов с помощью ультразвукового сканирования или других методов диагностики	Класс IIa, уровень C
Целесообразно рассматривать вопрос о КЭА у больных со стенозом внутренней сонной артерии более 70%, если риск периоперативных осложнений (ИИ, ИМ, смерть) не превышает 3%. Однако результаты адекватной медикаментозной терапии и оперативного вмешательства сопоставимы	Класс IIa, уровень A
АСК может быть полезна у ограниченного числа больных с каротидными стенозами 60–70%. Однако результаты адекватной медикаментозной терапии и оперативного вмешательства сопоставимы	Класс IIa, уровень B

кованы результаты дальнейшего наблюдения «медикаментозной» группы (n=227, продолжительность наблюдения – медиана 32,7 мес). Всего 15% пациентов достигли конечной точки (повторный инсульт, смерть) – годовой риск менее 5% [35].

В новых рекомендациях по вторичной профилактике ИИ (2014 г.) детально разработана тактика применения ТА в зависимости от степени стенозирования внутримозговых артерий [15]. Больным с грубым стенозом (70–99%) после ТИА или ИИ рекомендована ДАТ (АСК + клопидогрел) 90 дней (класс IIb, уровень C). При меньших градациях стеноза убедительных доказательств для применения комбинации АСК + клопидогрел нет – можно назначать АСК, или клопидогрел, или комбинацию дипиридамола + АСК.

Принципы применения ТА у больных с бессимптомным каротидным стенозом можно обобщить в табл. 2.

Несомненно, больные с высокими градациями каротидного стеноза имеют очень высокий риск всех сердечно-сосудистых осложнений. Степень этого риска необходимо уточнять индивидуально. Если опасность атеротромботического инсульта подтверждена (регистрация микроэмболических сигналов, высокая степень стенозирования сонных артерий, большая площадь атеросклеротических повреждений), то допустимы отклонения от стандартной антитромботической терапии на основе АСК: ДАТ (АСК + клопидогрел) может быть назначена на длительное время [14].

Осторожность при проведении ДАТ нужна, если не удастся надежно контролировать АД, если у больного высокий риск кровотечений, если клиническая картина ОНМК говорит о возможном формировании крупного ишемического очага в тканях мозга, если у больного тяжелый инсульт в анамнезе. Последнее обстоятельство имеет особое значение, ведь РКИ, на которых основана тактика ДАТ, включали больных, не имевших тяжелых, крупноочаговых повреждений мозга. Для невролога в большинстве случаев оценка неврологического статуса является главным диагностическим критерием, позволяющим судить о размерах ишемического очага. В сомнительных случаях МРТ с диффузионно-взвешенными изображениями может уточнить характер повреждений.

Заключение

Атеросклероз артерий головного мозга устойчиво ассоциируется с атеротромботическим ИИ. Медикаментозные стратегии первичной профилактики для больных с атеросклерозом мозговых артерий окончательно не определены – они могут зависеть от множества обстоятельств. Среди них: степень стенозирования артерий головного мозга, признаки агрессивного течения атеросклероза (деструкция АБ, регистрация микроэмболических сигналов, биохимические маркеры воспаления и др). Клинические признаки цереброваскулярной недостаточности играют важную роль: бессимптомное течение стенозирующего процесса не требует агрессивной медикаментозной терапии, а целесообразность превентивного оперативного вмешательства в этих случаях сомнительна.

Сдержанное отношение к оперативному лечению больных с бессимптомными каротидными стенозами не противоречит клинической практике, требующей активного ведения больного, если риск осложнений очень высок. Симптоматические каротидные стенозы всегда требуют участия сосудистого хирурга для выбора адекватной стратегии лечения. В некоторых случаях реваскуляризация становится необходимостью и не может быть заменена самыми лучшими лекарствами.

В последние годы сформировались некоторые новые тенденции в ведении больных с признаками атеросклеротических поражений артерий головного мозга. Их можно обобщить следующим образом:

- Ведение больного во многом определяется индивидуальным риском тяжелых сердечно-сосудистых осложнений.
- Современная лекарственная терапия, если она проводится комплексно (антигипертензивные средства, гиполипидемические препараты, ТА), высокоэффективна и может быть сопоставима по результатам с оперативными вмешательствами.
- Антитромбоцитарная терапия является одной из наиболее эффективных и перспективных стратегий ведения больных с атеросклерозом артерий головного мозга.
- АСК как антитромбоцитарное средство 1-го ряда используется в программах первичной и вторичной профилактики ИИ. Однако клопидогрел все чаще становится альтернативой традиционному назначению препаратов АСК.
- Двойная антитромбоцитарная терапия (АСК + клопидогрел) демонстрирует высокую эффективность и безопасность для предупреждения атеротромботического инсульта у больных с выраженными признаками атеросклероза артерий головного мозга.
- Двойная антитромбоцитарная терапия (АСК + клопидогрел) показана больным с выраженными атеросклеротическими стенозами внутримозговых артерий после ТИА и малого ИИ.
- Оптимальная продолжительность ДАТ для больных, перенесших ИИ или ТИА, окончательно не определена, но период активного применения препаратов АСК в сочетании с клопидогрелом в период от 21 до 90 дней представляется наиболее обоснованным.

Общим правилом ведения больных с признаками атеросклероза артерий головного мозга следует считать отсутствие такого правила. Персонификация методов диагностики и лечения становится главной тенденцией последних лет. Множество индивидуальных факторов оказывает влияние на решение о применении тех или иных методов лечения у больных с доказанным атеросклерозом. Диапазон этих решений достаточно широк: от рекомендаций по изменению образа жизни до агрессивной медикаментозной терапии с применением ТА, статинов и антигипертензивных средств и хирургических вмешательств. Комплексное лечение современными лекарствами высокоэффективно и позволяет в большинстве случаев предупредить тяжелые сердечно-сосудистые осложнения. Однако лучшие результаты получаются при правильном применении медикаментозных стратегий в сочетании с управлением традиционными факторами риска.

Литература/References

- Инсульт. Современные подходы диагностики, лечения и профилактики: методические рекомендации. Под ред. Д.Р.Хасановой, В.И.Данилова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. / *Insult. Sovremennye podkhody diagnostiki, lecheniia i profilaktiki: metodicheskie rekomendatsii*. Pod red. D.R.Khasanovoi, V.I.Daniilova. M.: GEOTAR-Media, 2014. [in Russian]
- Профилактика хронических неинфекционных заболеваний. Рекомендации. М., 2013. <http://www.angiologia.ru/specialist/cathedra/recommendations/2013/001.pdf> / *Profilaktika khronicheskikh neinfektsionnykh zabolevanii. Rekomendatsii*. M., 2013. <http://www.angiologia.ru/specialist/cathedra/recommendations/2013/001.pdf> [in Russian]
- Доклад о состоянии здоровья населения и организации здравоохранения по итогам деятельности органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации за 2014 год. http://static-0.rosminzdrav.ru/Doklad_o_sostoianii_zdorov'ia_naseleniia_i_organizatsii_zdravookhraneniia_po_itogam_deiatel'nosti_organov_ispolnitel'noi_vlasti_sub'ektov_Rossiiskoi_Federatsii_za_2014_god. <http://static-0.rosminzdrav.ru> [in Russian]
- Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю. и др. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний в Рязанской области (РЕКВАЗА): основные задачи, опыт создания и первые результаты. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013; 9 (1): 4–14. / Boitsov S.A., Yakushin S.S., Martsevich S.Iu. i dr. Ambulatorno-poliklinicheskii registr kardiovaskuliarnykh zabolevanii v Riazanskoj oblasti (REKVAZA): osnovnye zadachi, opyt sozdaniia i pervye rezul'taty. *Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii*. 2013; 9 (1): 4–14. [in Russian]
- Chimowitz M.I. The Feinberg award lecture 2013. Treatment of intracranial atherosclerosis: leaning from the past and planning for the future. *Stroke* 2013; 44: 9: 2664–69.
- Goldstein LB, Amarenco P, Zivin J et al. Statin treatment and stroke outcome in the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2009; 40: 3526–31.
- Park J, Ovbiagele B. Optimal combination secondary prevention drug treatment and stroke outcomes. *Neurology* 2015; 6 (84): 150–6.
- Фонякин А.В., Гераскина Л.А. Артериальная гипертензия и оптимизация медикаментозной профилактики ишемического инсульта. *Кардиология*. 2016; 56 (2): 5–11. / Foniakin A.V., Geraskina L.A. Arterial'naia gipertoniia i optimizatsiia medikamentoznoj profilaktiki ishemicheskogo insulta. *Kardiologiya*. 2016; 56 (2): 5–11. [in Russian]
- Heart Disease and Stroke Statistics—2016. Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133 (4): e38–e360.
- Широков Е.А. Традиционные и перспективные методы оценки риска инсульта. *РМЖ*. 2014; 22: 1649–854. / Shirokov E.A. Traditsionnye i perspektivnye metody otsenki riska insulta. *RMZh*. 2014; 22: 1649–854. [in Russian]
- Meschia J, Bushnell C et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke* 2014; 28: 1–79.
- Weissgerber A, Scholz M, Teren A et al. The value of noncoronary atherosclerosis for identifying coronary artery disease: results of the Leipzig LIFE Heart Study. *Clin Res Cardiol* 2016; 105: 172–81.
- Балашенко Н.С. Подбор индивидуальной дозы atorvastatina при лечении каротидного атеросклероза у больных с артериальной гипертензией I–II степени. *Вестн. ВГМУ*. 2014; 13 (5): 59–67. / Balashenko N.S. Podbor individual'noi dozy atorvastatina pri lechenii karotidnogo aterosklerozata u bol'nykh s arterial'noi gipertenziei I–II stepeni. *Vestn. VGMU*. 2014; 13 (5): 59–67. [in Russian]
- Bogiatzi C, Spence J. Secondary prevention after symptomatic large artery extracranial disease. *Ischemic Stroke therapeutics. A comprehension guide*. Switzerland: Springer international publishing, 2016.
- Kernan W, Obliagele B, Black H 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: 2160–236.
- Giles MF, Albers GW, Amarenco P et al. Early stroke risk and ABCD2 score performance in tissue – vs time defined TIA. *Neurology* 2011; 77: 1222–28.
- Сумароков А.Б., Широков Е.А., Бурячковская Л.И. Антитромбоцитарная терапия в профилактике некардиоэмболического инсульта. Основные положения современных рекомендаций. М., 2015. / Sumarokov A.B., Shirokov E.A., Buriachkovskaia L.I. Antitrombotsitarnaiia terapiia v profilaktike nekardioembolicheskogo insulta. Osnovnye polozheniia sovremennykh rekomendatsii. M., 2015. [in Russian]
- Добровольский А.В. Клопидогрел в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. *РМЖ*. 2009; 8: 558–67. / 18. Dobrovolskii A.V. Klopido-grel v lechenii zabo-levanii serdечно-sosudistoi sistemy. *RMZh*. 2009; 8: 558–67. [in Russian]
- Miedema MD, Hoguelet J, Virani SS. Aspirin for the Primary Prevention of cardiovascular disease: in need of clarity. Published online: 11 January 2016. DOI 10.1007/s11883-015-0555-0
- Berger J, Lala A, Krantz M et al. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients without clinical cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials *Am Heart J* 2011; 162 (1): 115.e112–124.e112.
- Газизов Р.М., Ацель Е.А. Применение ацетилсалициловой кислоты для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2014; 11: 827–31. / Gazizov R.M., Atsel' E.A. Primenenie atsetilsalitsilovoi kisloty dlia pervichnoi i vtorichnoi profilaktiki serdечно-sosudistykh zabolevanii. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*. 2014; 11: 827–31. [in Russian]
- Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312 (23): 2510–20.
- U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin to prevent cardiovascular disease (CVD) and cancer: consumer guide (draft recommendation). <http://www.uspreventiveserVICEStaskforce.org/Home/GetFileByID/2292>. Accessed on September 28, 2015.
- Инсульт: руководство для врачей. Под ред. Л.В.Стаховской, С.В.Котовой. М.: Медицинское информационное агентство, 2013. / *Insult: rukovodstvo dlia vrachei*. Pod red. L.V.Stakhovskoi, S.V.Kotovo. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2013. [in Russian]
- Diener HC, Sacco R, Yusuf S. PROfESS Study Group. Rationale, design and baseline data of a randomized, double-blind, controlled trial comparing two antithrombotic regimens (a fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus ASA with clopidogrel) and telmisartan versus placebo in patients with strokes: the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes trial (PROfESS). *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 368–80.
- CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–39.
- Фонякин А.В., Гераскина Л.А. Профилактика ишемического инсульта. Рекомендации по антитромботической терапии. Под ред. З.А.Суслиной. М.: ИМА-ПРЕСС, 2014. / Foniakin A.V., Geraskina L.A. Profilaktika ishemicheskogo insulta. Rekomendatsii po antitromboticheskoi terapii. Pod red. Z.A.Suslinoi. M.: IMA-PRESS, 2014. [in Russian]
- Kennedy J, Ryckborst K et al. for the FASTER investigators: Fast Assessment of Stroke and Transient Ischemic Attack to prevent Early Recurrence (FASTER): a randomized controlled pilot trial. *LancetNeurol* 2007; 6: 961–9.
- Amarenco P, Davis S, Jones R et al. Clopidogrel plus aspirin versus warfarin in patients with stroke and aortic arch plaques. *Stroke* 2014; 45: 1248–57.
- Chen Z, Sandercock P et al. Indications for Early Aspirin Use in Acute Ischemic Stroke A Combined Analysis of 40 000 Randomized Patients From the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. *Stroke* 2000; 31: 1240–9.
- Li Z, Wang Y et al. Treatment effect of clopidogrel plus aspirin within 12 hours of acute minor stroke or transient ischemic attack. *J Am Heart Ass* 2016. DOI:10/1161/JAHA.115.003038.
- National clinical guideline for stroke, 4th edition. London: Royal College of Physicians, 2012.
- Мазур Н.А., Ломоносова А.А., Золозова Е.А. и др. Возможности коррекции высокой остаточной реактивности тромбоцитов на терапии дезагрегантами. *Рос. кардиол. журн.* 2012, 4 (96): 74–8. / Mazur N.A., Lomonosova A.A., Zolozova E.A. i dr. Vozmozhnosti korrektsii vysokoi ostatochnoi reaktivnosti trombotsitov na terapii dezagregantami. *Ros. kardiol. zhurn.* 2012, 4 (96): 74–8. [in Russian]
- Naylor A. Time to rethink management strategies in asymptomatic carotid artery disease. *Nat Rev Cardiol* 2012; 9: 116–24.
- Turan TN, Lynn MJ, Nizam A et al. SAMMPRIS investigators. Rational, design, and implementation of aggressive risk factor management in the Stenting and Aggressive Medical Management for Prevention of Recurrent Stroke in intracranial Stenosis (SAMMPRIS) trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5: e51–e60.
- Waters M, Hoh B, Lynn N et al. Factors associated with recurrent stroke in the medical group of the SAMMPRIS trial. *JAMA Neurol*. DOI:10.1001/jamaneuro.2015.4315. Published online January 4, 2016.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Широков Евгений Алексеевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. семейной медицины (курс новых медицинских технологий) ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, рук. службы превентивной ангионеврологии СТОП-ИНСУЛЬТ ЗАО ЦЭЛТ. E-mail: Evg-747747@yandex.ru