

et al. Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory treatment of obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study in patient with and without tics. Arch Gen Psychiatry 1994;51:302–8.

13. Коллюцкая Е.В. Обсессивно-фобические расстройства в рамках шизофрении и расстройств шизофренического спектра. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2001.

14. Ravizza L., Barzega G., Bellino S. et al. Therapeutic effect and safety of adjunctive risperidone in refractory obsessive-compulsive disorder. Psychopharmacol Bull 1996;32:677–82.

15. Stein D., Bouwer G., Hawkrig S., Emsley R.A. Risperidone augmentation of serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive and related disorders. Clin Psychiatry 1997;58:119–22.

16. Eriksson E. Brain neurotransmission in panic disorder. Acta Psychiatr Scand 1987; 335(Suppl.):31–37.

17. Калинин В.В. Современная фармакотерапия тревожных состояний. Новые достижения в терапии психических заболеваний. М., 2002;409–31.

18. Bowen R., South M., Fischer D., Looman T.

Depression, mastery and number of group sessions attended predict outcome of patients with panic and agoraphobia in a behavioral/medication program. Can J Psychiatry 1994;39(5):283–8.

19. Ito L.M., Gorenstein C., Gentil V., Miyakawa E. Minnesota Multiphase Personality Inventory correlates of panic disorder with agoraphobia: changes with treatment. Braz J Med Biol Res 1995;28:961–5.

20. Woods S., Black D. Fluvoxamin in the treatment of panic disorder in outpatients. Neuropsychopharmacology 1994;10:103.

21. Charney D., Breier A. Agoraphobia with panic attacks. Development, diagnostic stability, and course of illness. Arch Gen Psychiatry 1986;43:1029–36.

22. Сергеев И.И. Место антидепрессантов в терапии фобий. Психиатр и психофармакотер. Прил. 3 2001; с. 8–11.

23. Cowley D., Roy-Byrne P. Benzodiazepine sensitivity in panic disorder: effects of chronic alprazolam treatment.

Neuropsychopharmacology 1995;12:147–57.

24. Sutherland S., Tupler L. A 2-year follow-up of social phobia. Status after a brief medication trial. J Nerv Ment Dis 1996;184:731–8.

25. Иванов С.В., Ильина Н.А., Бурлаков А.В. Спектр терапевтической эффективности и безопасность применения лоразепам при тревожных расстройствах. Журн невропатол и психиатр 2003;(8):38–41.

26. Смулевич А.Б., Коллюцкая Е.В., Иванов С.В. Обсессивно-фобические расстройства с паническими атаками и явлениями стойкой агорафобии (клиника, прогноз, терапия). Соц и клин психиатр 1998;(4):40–8.

27. Лакосина Н.Д., Колупаев Г.П. Дифференциальная диагностика и прогноз фобических расстройств. Журн невропатол и психиатр 1998;(10):8–11.

28. Мосолов С.Н. Обсессивно-компульсивное расстройство. М., 2005;36 с.

29. Павличенко А.В. Множественные тревожно-фобические и обсессивно-компульсивные расстройства при шизофрении (феноменология, динамика, коморбидность). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007.

30. Калинин В.В., Сулимов Г.Ю. Купирование острой психотической симптоматики у больных шизофренией атипичным нейролептиком рисперидон: сравнение с классическими нейролептиками. Психиатр и психофармакотер 2000;(3):69–71.

**А.В. Фоныкин, Л.А. Гераскина**

*Научный центр неврологии РАМН, Москва*

## Антитромбоцитарная терапия во вторичной профилактике ишемического инсульта

*ANTITHROMBOCYTIC THERAPY IN THE SECONDARY PREVENTION OF ISCHEMIC STROKE*

*A.V. Fonyakin, L.A. Geraskina*

*Neurology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

*Approaches to preventing recurrent stroke by antithrombotic therapy are shown to be as diverse as its causes. The diagnosis of cardioembolic stroke in patients with atrial fibrillation should not limit the choice of an antithrombotic agent to only oral (indirect) anticoagulants (OAC). If OAC cannot be used, antithrombotic therapy, including combined (clopidogrel + ASA) one, may be considered as a reasonable alternative. Approaches to choosing the optimal antithrombotic drug in noncardioembolic strokes are intricate since atherosclerosis is a systemic vascular disease and the poststroke period is characterized by a higher risk for not only recurrent stroke, but also for coronary catastrophes. It is concluded that an antithrombotic agent should be chosen, by taking into account the multifocality of atherosclerosis, associated clinical conditions, diabetes mellitus, intravascular interventions and the individual risk of all cardiovascular events.*

**Key words:** ischemic stroke, secondary prevention, antithrombotic therapy.

*Andrey Viktorovich Fonyakin: neurocor@rol.ru*

Сосудистые заболевания головного мозга из-за высокой распространенности и тяжелых последствий для здоровья представляют важнейшую медицинскую и социальную проблему [1]. Обоснованно считают, что инсульт легче предупредить, чем добиться полного восстановления утраченных функций, а тем более полного излечения пациента. Кроме того, перенесенный инсульт ассоциируется со значительным увеличением риска развития повторного инсульта. Установлено, что общий риск повторного инсульта в первые 2 года после первого инсульта составляет 4–14%. При этом риск повторных острых ишемических цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) наиболее высок в первые несколько месяцев [2].

Антитромботическая терапия обязательна для всех пациентов, перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) [3, 4]. С целью профилактики повторного ишемического инсульта в терапевтической практике используется широкий спектр антитромботических препаратов, выбор которых необходимо осуществлять с учетом этиологических различий основных факторов внутрисосудистого или внутрисердечного тромбообразования. К последним можно отнести патологию крупных артерий головы, включая экстра- и интракраниальные артерии, эмбологенную кардиальную патологию и заболевания мелких артерий мозга [5]. При поражении артерий

крупного калибра (около 25% всех ишемических инсультов) имеет место атеротромботический процесс на фоне активации тромбоцитарного звена гемостаза с формированием тромба на атеросклеротической бляшке. При кардиальной патологии, являющейся причиной кардиоэмболического инсульта (КЭИ), в основном происходит образование фибриново-эритроцитарных сгустков в полостях и на клапанах сердца. И наконец, поражение мелких артерий с формированием лакунарных инфарктов головного мозга (25—30% всех случаев ишемического инсульта) также имеет в своей основе тромботический процесс. Такое деление инсультов широко применяется при проведении контролируемых испытаний, выполняемых в рамках профилактики повторного ишемического инсульта, и определяет стратегию длительной антитромботической терапии [3].

**Антитромботическая терапия при КЭИ.** В настоящее время наибольшая доказательная база в отношении медикаментозных методов профилактики КЭИ сложилась по терапии оральными (непрямыми) антикоагулянтами (ОАК) [3]. Лечение ОАК рекомендуется больным, перенесшим КЭИ вследствие фибрилляции предсердий (ФП), как постоянной, так и пароксизмальной, на фоне острого инфаркта миокарда (ИМ), при тромбозе левого желудочка, пациентам с митральным пороком сердца независимо от наличия ФП, при неишемической дилатационной кардиомиопатии и протезированных клапанах. Препаратом выбора является варфарин, высокая терапевтическая активность которого продемонстрирована в многочисленных клинических исследованиях [6]. Важнейшим условием эффективности профилактики эмболических осложнений является достижение необходимого уровня гипокреотации, которому соответствует целевой уровень международного нормализованного отношения (МНО) 2,0—3,0.

В случае иных причин КЭИ антитромботическая терапия основывается на применении тромбоцитарных антиагрегантов. С этой целью назначают ацетилсалициловую кислоту (АСК), при непереносимости которой возможна замена клопидогрелом либо дипиридамолом медленного высвобождения (МВ). Комбинированное лечение варфарином в сочетании с антиагрегантами рекомендуется только при остром ИМ (до 6 мес), а также больным, у которых повторный КЭИ развился даже при достижении целевого уровня МНО на фоне приема варфарина [3].

Тем не менее у ряда больных имеются объективные противопоказания к назначению ОАК. К ним относятся невозможность регулярного амбулаторного контроля МНО, индивидуальная непереносимость, повышенный риск падений, неконтролируемая эпилепсия, желудочно-кишечные кровотечения. В подобных случаях средством выбора становятся тромбоцитарные антиагреганты, преимущественно АСК. Однако следует учитывать, что терапия АСК менее существенно снижает риск повторного инсульта, уступая по эффективности варфарину. Это обстоятельство заставляет предпринимать поиски других, более оптимальных режимов антитромботической терапии. Предположение, что добавление клопидогрела к АСК позволит в большей степени уменьшить риск сердечно-сосудистых осложнений у больных с ФП, было положено в основу исследования ACTIVE A (Aspirin).

В исследование ACTIVE A были включены 7554 пациента с ФП, повышенным риском инсульта (в том числе повторного) и противопоказаниями к назначению ОАК или отказом больных от лечения ОАК [7]. После рандомизации все

больные получали АСК (75—100 мг/сут), к которой в одной группе добавлялся клопидогрел (75 мг/сут), а в сравняемой группе — плацебо. Первичными исходами считали любое серьезное сосудистое событие (инсульт, внемозговая системная эмболия, ИМ или смерть по сердечно-сосудистым причинам). Наблюдение за больными продолжалось в среднем 3,6 года. Частота первичных исходов в группе комбинированной терапии составила 6,8% (832 больных) в год, в группе монотерапии — 7,6% (924 больных) в год, что указывало на снижение относительного риска (ОР) в группе комбинированной терапии до 0,89 (95% доверительный интервал — ДИ 0,81—0,98;  $p=0,001$ ). Из первичных исходов в группе комбинированной терапии наиболее значительным было снижение риска инсульта (2,4% против 3,3% в год). Уменьшение ОР составило 0,72 (95% ДИ 0,62—0,83;  $p<0,001$ ). Различия между группами больных в частоте ИМ были недостоверными, хотя частота коронарных осложнений в группе комбинированной терапии была меньше. Применение комбинации клопидогрела и АСК сопровождалось достоверным повышением риска развития крупных и малых кровотечений. Существенно увеличивался риск развития желудочно-кишечных кровотечений (ОР 1,96; 95% ДИ 1,46—2,63;  $p<0,001$ ) и внутричерепных кровоизлияний (ОР 1,87; 95% ДИ 1,19—2,94;  $p=0,006$ ).

В итоге, по данным исследования ACTIVE A, на каждую 1 тыс. пациентов, пролеченных в течение 3 лет, предотвращено дополнительно 34 сосудистых события, из них 28 инсультов (в том числе 17 фатальных или инвалидизирующих) и 6 случаев ИМ. Зарегистрировано дополнительно 20 случаев серьезных (немозговых) кровотечений, 3 из которых были фатальны. Однако абсолютный риск геморрагических осложнений, несмотря на значительные различия, не выглядел столь драматично. Так, доля пациентов с крупными кровотечениями в группе монотерапии составила 1,3%, а в группе комбинированной терапии — 2,0% [7]. Более того, в другом сравнительном исследовании ACTIVE W [8] обнаружена полная идентичность риска геморрагических осложнений, отмеченных в группах лечения варфарином либо комбинацией АСК и клопидогрела.

**Антитромботическая терапия при некардиоэмболическом инсульте.** Антитромботическую терапию при некардиоэмболическом инсульте следует считать неотъемлемой частью глобальной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, так как церебральные и коронарные осложнения имеют сходные сосудистые факторы риска, а пациенты с ишемическим инсультом отличаются повышенной угрозой развития ИМ, и наоборот [9]. Поэтому антитромботическая терапия должна рассматриваться не только с точки зрения предупреждения повторных церебральных событий, но и с учетом генерализованности атеротромботического процесса как вторичная профилактика всех сердечно-сосудистых осложнений.

Понятие атеротромбоза сформировалось в результате накопления большого числа доказательств того, что атеросклероз, лежащий в основе развития атеросклеротической бляшки, и тромбообразование на поврежденной ее поверхности тесно связаны друг с другом [10]. Морфологически атеротромбоз характеризуется наличием разрыва, трещины или эрозии на поверхности атеросклеротической бляшки, «прикрытых» тромбом размером от пристеночного до полностью окклюзирующего просвет артерии.

На сегодняшний день имеются убедительные доказательства, подтверждающие генерализованность атероскле-

ротического процесса у пациентов с ЦВЗ, невзирая на то что манифестирующие клинические проявления некоторое время способны ограничиваться только одним сосудистым бассейном. В пользу этого свидетельствуют результаты организованного в 2003 г. международного регистра REACH (The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health). Задачей этого исследования была оценка частоты классических факторов риска и развития сердечно-сосудистых заболеваний на фоне терапии, влияющей на исходы, у амбулаторных больных со стабильными на момент включения проявлениями атеротромбоза и множественными факторами риска [11]. Регистр REACH охватил множество регионов, включая страны Северной и Латинской Америки, Западной и Восточной Европы, Ближнего Востока, Азии и Австралии. Всего в регистр REACH были включены около 68 тыс. пациентов из 44 стран.

Было обнаружено, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) в выбранной популяции имела у 40 258 (60%) больных, при этом у 75% этих пациентов данная нозология была единственным проявлением атеросклеротического поражения, а у 25% сочеталась с ЦВЗ и поражением периферических артерий. Пациентов с ЦВЗ насчитывалось несколько меньше — 18 843 (28%), однако полиорганное поражение у них регистрировалось чаще: у 40% больных были диагностированы коронарная патология, периферический атеросклероз или сочетание этих процессов. Еще более выраженная картина генерализации атеротромботического процесса отмечалась у пациентов с клинически значимым поражением периферических артерий. Так, у 60% из 8273 больных имелись ЦВЗ, ИБС и их сочетания. Результаты годичного наблюдения показали, что вовлечение в атеротромботический процесс более 1 сосудистого бассейна сопровождается значительным возрастанием серьезных осложнений, таких как ИМ, инсульт и смерть от сердечно-сосудистой патологии [11]. Также показано, что у 1 (14,5%) из 7 пациентов с инсультом в анамнезе за год регистрируется 1 из перечисленных осложнений.

Российские врачи из 77 центров также участвовали в составлении регистра REACH. Было включено 999 больных [12]. По результатам 3-летнего наблюдения выявлено, что в РФ у амбулаторных больных со стабильным состоянием, несмотря на проводимую терапию, частота неблагоприятных исходов по сердечно-сосудистым причинам достаточно высока, прогрессивно увеличивается и составляет за 1, 2 и 3 года наблюдения соответственно 5,5; 8,7 и 13,9%, что превышает средние цифры по регистру в целом. Наибольшая частота развития ИМ/ишемического инсульта/сердечно-сосудистой смертности отмечена у больных с ЦВЗ и у пациентов с мультифокальным атеросклерозом [12]. Эти пациенты нуждаются в постоянной медикаментозной профилактике осложнений атеротромбоза и обеспечении адекватного контроля выполнения рекомендаций по базисной терапии. Лекарственная терапия у них заключается в жестком контроле уровня холестерина, АД и выборе универсального антитромбоцитарного препарата, эффективность которого была бы доказана в отношении профилактики как ИМ, так и ишемического инсульта. В связи с этим при планировании антитромботической терапии у больных, перенесших некардиоэмболический инсульт, целесообразно учитывать все (в том числе и «немые») факторы риска сердечно-сосудистых осложнений. В итоге борь-

ба происходит не только за предотвращение повторного инсульта, но и за продление жизни больного.

Антиагреганты являются средством выбора профилактики артериальных сосудистых событий. В метаанализе АТТС [13], включившем 135 тыс. пациентов из 287 исследований, антитромбоцитарные препараты уменьшали комбинированный риск инсульта, ИМ и смерти от сосудистой патологии на 25%. В этих исследованиях были проанализированы 4 антиагрегантных препарата: АСК, тиклопидин, клопидогрел и дипиридамол, действующие на 2 основных пути агрегации тромбоцитов: опосредованный тромбоксаном А<sub>2</sub> и аденозиндифосфат (АДФ)-индуцированный.

Попытки поиска новых антитромбоцитарных препаратов обусловлены таким феноменом, как резистентность, под которым понимают, с одной стороны, неспособность препарата предотвратить тромботический эпизод, а с другой — недостаточное подавление функции тромбоцитов на фоне приема антиагрегантов по результатам различных лабораторных тестов. Клиническое значение данного феномена до конца не изучено, стандартизованного теста по выявлению «резистентных» пациентов, который можно было бы рекомендовать для широкой практики, в настоящее время нет. Другими словами, в повседневной клинической практике у врача отсутствует инструмент оценки эффективности избранного антиагрегантного препарата. В связи с этим весьма актуальна проблема оптимального выбора того или иного средства, так как в качестве критерия эффективности лечения в конечном счете выступают клинические события, в частности повторные церебральные нарушения. Поэтому антитромбоцитарные препараты должны назначаться в соответствии с клиническими показаниями в дозах, эффективность и безопасность которых документирована в крупных контролируемых испытаниях [10].

**АСК** относится к наиболее изученным антитромбоцитарным средствам, уменьшающим комбинированный риск инсульта, ИМ и смерти от сосудистой патологии на 25% [13]. АСК — эффективный препарат, который необратимо ингибирует циклооксигеназу тромбоцитов, вследствие чего уменьшается синтез тромбоксана А<sub>2</sub> — индуктора агрегации тромбоцитов и вазоконстриктора. Назначение АСК позволяет снизить на 15% частоту смерти от сердечно-сосудистой патологии и на 30% частоту нефатальных сердечно-сосудистых событий [10].

Прием АСК снижает риск сосудистых событий независимо от дозы (50—1300 мг/сут), хотя высокие дозы (>150 мг) увеличивают риск побочных явлений (язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, кровотечения). Поэтому в качестве длительной базисной терапии целесообразно назначать дозы АСК >150 мг, так как это не приносит дополнительной пользы, а риск геморрагических осложнений увеличивается [4]. К сожалению, по данным лабораторных тестов, почти у половины пациентов с ЦВЗ выявляется недостаточная антиагрегантная реакция тромбоцитов на добавление АСК, что является поводом к оценке индивидуальной чувствительности и эффективности других антиагрегантов [14].

**Тиклопидин** относится к производным тиенопиридина, механизм действия которых связан с селективным ингибированием АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов. Тромбоциты имеют 3 вида рецепторов к АДФ: регулируемый лигандами ионный канал P2X<sub>1</sub>, связанный с G-белком

рецептор P2Y<sub>1</sub> и изученный в меньшей степени рецептор P2Y<sub>12</sub>. Тиклопидин необратимо модифицирует рецептор P2Y<sub>12</sub>, что, в свою очередь, приводит к ингибированию стимуляции аденилатциклазного механизма и блокированию связанного с ним сигнала, направленного на усиление агрегации тромбоцитов. Начало действия тиаенопиридинов отсрочено, и обусловлено это необходимостью их превращения в печени в активные метаболиты, которые и осуществляют воздействие на тромбоциты.

Тиклопидин оценивался в 3 рандомизированных испытаниях у пациентов с цереброваскулярной патологией. В плацебоконтролируемом исследовании применение тиклопидина в дозе 250 мг 2 раза в день приводило к снижению ОР повторного инсульта [15]. По сравнению с АСК использование тиклопидина на протяжении 3 лет у пациентов с недавно перенесенным малым инсультом [16] сопровождалось 21% снижением ОР повторного инсульта, а также 9% снижением суммарного риска наступления конечных событий (инсульт, ИМ, смерть, обусловленная сосудистой патологией). И наконец, в 3-м исследовании [17], включавшем больных, недавно перенесших некардиоэмболический ишемический инсульт и получавших тиклопидин или АСК, не выявлено различий в риске развития комбинации событий (инсульт, ИМ, смерть из-за сосудистой патологии) на протяжении 2 лет.

Однако в группе тиклопидина отмечались частые побочные эффекты: диарея (приблизительно в 12%), другие желудочно-кишечные симптомы и сыпь. Частота геморрагических осложнений оказалась сопоставимой с таковой при приеме АСК. Нейтропения встречалась у 2% пациентов, принимавших тиклопидин, но была обратимой при отмене препарата. Кроме того, зарегистрирована тромбоцитопеническая пурпура.

**Клопидогрел** (плавикс), созданный тем же разработчиком, что и тиклопидин, имеет лучший профиль безопасности и практически заменил последний в большинстве клинических ситуаций. Клопидогрел является ацетилированным производным тиклопидина, в 6 раз превышающим его антиагрегантное действие [18]. Клопидогрел быстро метаболизируется в печени с участием цитохрома P450. Активный метаболит клопидогрела связывается с молекулой цистеина рецептора АДФ, подавляя активацию тромбоцитов. Помимо этого, клопидогрел может ингибировать агрегацию тромбоцитов, вызванную другими индукторами, через влияние на содержание внутриклеточного АДФ, необходимого для активации гликопротеина IIb/IIIa тромбоцитов. В исследованиях с учетом здоровых добровольцев было показано, что быстрое и эффективное ингибирование агрегации тромбоцитов может быть достигнуто при однократном приеме 300 мг препарата, а полный антиагрегантный эффект в этом случае наблюдается уже в течение 1,5–3 ч [18].

Клопидогрел оценивался в большом числе клинических испытаний, посвященных профилактике повторного инсульта (CAPRIE, MATCH, PRoFESS). В крупном многоцентровом исследовании CAPRIE (1996 г.) выявлено преимущество клопидогрела (75 мг/сут) перед АСК (325 мг/сут) в виде уменьшения комбинированного ОР ишемического инсульта, ИМ и смерти от сосудистой патологии на 8,7%. Это означало предотвращение 24 серьезных клинических событий на 1 тыс. пациентов, получавших клопидогрел, по сравнению с 19 в группе больных, принимавших АСК [19]. Частота всех побочных явлений при приеме клопидогрела не превышала та-

ковую при лечении АСК. При субанализе испытания и раздельной оценке частоты развития основных сердечно-сосудистых осложнений обнаружена более высокая эффективность клопидогрела в отношении профилактики ишемического инсульта и ИМ, а наиболее выраженное протективное действие отмечено при наличии периферического атеросклероза. Это нашло отражение в Европейских рекомендациях ESO [4], согласно которым клопидогрел предпочтителен у больных с инсультом и ИМ в анамнезе, а также с периферическим атеросклерозом и сахарным диабетом 2-го типа.

**Дипиридамола МВ.** Дипиридамола представляет собой производное пиримидо-пиримидина с вазодилатирующими и антитромбоцитарными свойствами. Известно 2 механизма антитромбоцитарного действия дипиридамола: первый связан с повышением содержания в тромбоцитах цАМФ за счет ингибирования фосфодиэстеразы — фермента, превращающего цАМФ в 5'-АМФ, второй — с блокадой захвата аденозина и стимуляцией аденилатциклазного механизма тромбоцитов. Абсорбция дипиридамола варьирует, поэтому его системная биодоступность низкая. В последние годы создан препарат дипиридамола МВ с улучшенной биодоступностью (200 мг 2 раза в день) в комбинации с малыми дозами АСК (25 мг 2 раза в день).

Дипиридамола выводится с желчью. Период полужизни составляет около 10 ч, поэтому его принимают дважды в день. Дипиридамола представляет собой умеренный антиагрегантный препарат, применяющийся в комбинации с АСК во вторичной профилактике некардиоэмболического инсульта на протяжении последних 30 лет. Более ранние исследования не продемонстрировали преимущество от комбинированной терапии по сравнению с монотерапией АСК [20, 21].

**Комбинированная антитромбоцитарная терапия. Комбинация АСК с клопидогрелом.** В исследовании MATCH оценивали эффективность комбинации АСК (75–162 мг) с клопидогрелом (75 мг) по сравнению с монотерапией клопидогрелом (75 мг) у 7599 пациентов старше 40 лет, перенесших в предшествующие 3 мес некардиоэмболический инсульт или ТИА [22]. После 2,5-летнего наблюдения не было отмечено достоверного различия между группами по частоте ИМ, ишемического инсульта, смерти от сосудистых патологий. Кроме того, в группе комбинированной терапии зарегистрировано увеличение случаев жизнеугрожающих кровотечений: 2,6% против 1,3% в группе монотерапии клопидогрелом. Итак, исследование показало, что с целью профилактики инсульта добавление АСК к монотерапии клопидогрелом не имеет явных преимуществ [4].

В исследовании CURE, включившем 12 562 больных [23], клопидогрел добавляли к терапии АСК при остром коронарном синдроме без стойких подъемов сегмента ST. Длительность терапии составила 3–12 мес, в среднем — 9 мес. Часть пациентов подверглась коронарному стентированию. За этот срок суммарный риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений, несмертельного ИМ и инсульта достоверно уменьшился на 20%. Существенного изменения частоты повторного инсульта не произошло, хотя у получавших клопидогрел он встречался несколько реже (1,2% в группе клопидогрела и 1,4% в группе плацебо; ОР 0,86; 95% ДИ 0,63–1,18).

В связи с этим полагают, что комбинированная антитромбоцитарная терапия клопидогрелом с АСК может быть полезна для профилактики повторного инсульта у пациентов с нестабильной стенокардией, не-Q-образующим ИМ,



сахарным диабетом и стентированием коронарных артерий с продолжительностью терапии до 9 мес [4].

**Комбинация АСК с дипиридамолом МВ.** Относительно недавно выполненные испытания, такие как ESPS2 [24] и ESPRIT [25], где использовали высокие дозы дипиридамола МВ (400 мг), показали достоверное преимущество комбинированной терапии (400 мг дипиридамола + 50 мг АСК) перед монотерапией АСК. В исследовании ESPS2 комбинированное лечение сопровождалось снижением риска повторного инсульта по сравнению с плацебо на 37%, а по сравнению с АСК — на 18%. Частота геморрагических осложнений была одинакова во всех группах. Однако побочные эффекты, приводящие к отмене лечения в группе терапии АСК и дипиридамолом МВ, отмечались примерно в 1/4 случаев. Был сделан вывод, что антитромбоцитарная терапия дипиридамолом МВ в сочетании с АСК более эффективно предупреждает повторный ишемический инсульт, чем монотерапия АСК [4].

Однако следует учитывать, что у больных с коронарными нарушениями с развитой коллатеральной сетью препарат может вызывать «синдром обкрадывания», обусловленный его коронародилатирующим действием [10]. Данных об эффективности дипиридамола МВ у больных ИБС, подтвержденных исследованиями, нет. Кроме того, испытаний, в которых бы при лечении дипиридамолом МВ учитывался также и риск коронарных осложнений, спланировано не было.

**Комбинация АСК с дипиридамолом МВ в сравнении с клопидогрелом.** В исследовании PROFESS проводилось сравнение эффективности комбинации АСК (50 мг) + дипиридамола МВ (400 мг) и монотерапии клопидогрелом в отношении риска сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших некардиоэмболический инсульт или ТИА [3, 26]. Основной конечной точкой был повторный инсульт, который, по результатам 2,4-летнего наблюдения, развивался с одинаковой частотой (около 9% пациентов) в обеих группах. То же самое можно сказать и в отношении комбинации инсульта, ИМ и смерти, зарегистрированных у 13% пациентов в обеих группах. Тем не менее серьезные геморрагические осложнения чаще возникали в группе комбинированной терапии (0,8% больных) по сравнению с монотерапией (0,4% больных,  $p < 0,001$ ), увеличение ОП внутримозговых кровоизлияний при этом составило 41%. При приеме АСК и дипиридамола МВ чаще отмечалась головная боль ( $p < 0,05$ ), в связи с чем почти 6% участников прекратили прием препарата. Также несколько чаще фиксировались головокружение, обмороки и приступы мигрени [26].

**Выбор оптимальной антитромбоцитарной терапии у больных с некардиоэмболическим инсультом.** Итак, в современных клинических руководствах по профилактике повторных ишемических нарушений мозгового кровообращения указано, что для пациентов с некардиоэмболическим инсультом с целью снижения риска повторного инсульта более предпочтительны антитромбоцитарные препараты, нежели пероральные антикоагулянты [3, 4]. В качестве стартовой терапии возможно применение комбинации АСК с дипиридамолом МВ, клопидогрела, АСК либо тиклопидина, а выбор конкретного средства следует осуществлять с учетом многих факторов. Коморбидные заболевания, побочные эффекты, серьезные осложнения, индивидуальная непереносимость — все это имеет значение при принятии решения о назначении конкретного препарата. Рассмотрим достоинства и недостатки каждого из них.

**АСК** — самый популярный, недорогой и эффективный антитромбоцитарный препарат. Однако в связи с развитием аспиринорезистентности, недостаточной эффективностью при мультифокальном атеросклерозе, а также при сравнении с другими средствами в Европейских рекомендациях по инсульту 2008 г. АСК рассматривается как препарат второй линии. Считается, что по сравнению с АСК даже небольшое преимущество в плане снижения риска сосудистых событий с помощью относительно дорогостоящих комбинаций АСК + дипиридамола МВ или клопидогрела может оказаться экономически более выгодным в широкой социальной перспективе.

**Комбинация АСК + дипиридамола МВ** по сравнению с только АСК в большей степени снижает риск повторного инсульта. Однако этот комбинированный препарат не исследован при мультифокальном атеросклеротическом поражении, не может быть назначен пациентам с непереносимостью АСК (аллергия или побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта) и требует 2-кратного приема. Обращает на себя внимание увеличение числа внутримозговых кровоизлияний (по сравнению с клопидогрелом), хотя абсолютное число таких больных небольшое. Тем не менее этот факт следует учитывать при плохо контролируемой артериальной гипертензии и при наличии в анамнезе церебральных геморрагических осложнений. Кроме того, зарегистрирована относительно высокая частота побочных явлений, таких как головная боль и головокружение, потребовавших отмены препарата.

**Клопидогрел** более эффективен по сравнению с АСК в профилактике сосудистых событий. Сопоставим по эффективности и более безопасен по сравнению с комбинацией АСК и дипиридамола МВ. Имеет преимущество не только у пациентов с инсультом в анамнезе, но и при симптомном поражении коронарных артерий, атеросклерозе периферических артерий и сахарном диабете. Клопидогрел является оптимальной заменой АСК при подозрении на аспиринорезистентность (повторные атеротромботические события на фоне терапии).

**Комбинация клопидогрела с АСК** для пациентов с ишемическим инсультом в рутинной практике не рекомендуется, так как ее применение увеличивает риск кровоизлияний по сравнению с монотерапией клопидогрелом. Однако сочетанное назначение АСК и клопидогрела может быть приемлемым у больных, недавно перенесших нестабильную стенокардию, не-Q-образующий ИМ или операцию коронарного стентирования с продолжительностью терапии до 9 мес. Следует особо упомянуть важную роль комбинированной антитромбоцитарной терапии в профилактике сосудистых церебральных осложнений у больных, подвергшихся баллонной ангиопластике со стентированием сонных артерий.

**Тиклопидин** сопоставим по эффективности с АСК, имеет относительно большое количество побочных эффектов по сравнению с клопидогрелом. Не исследован у больных с мультифокальным атеросклерозом и не рекомендуется ESO (2008) для профилактики повторного инсульта. Однако с учетом доказанности его профилактической противоишемической эффективности и при должном индивидуальном контроле этот препарат может использоваться в клинической практике при непереносимости АСК.

Таким образом, подходы к профилактике повторного инсульта с помощью антитромбоцитарной терапии столь

же многообразны, как и сами его причины. Диагностика инсульта как КЭИ, особенно у пациентов с ФП, не должна ограничивать выбор антитромботического средства только ОАК. При невозможности назначения ОАК антитромбоцитарная терапия, в том числе комбинированная (клопидогрел + АСК), может рассматриваться в качестве разумной альтернативы. Подходы к выбору оптимального антитромбоцитарного препарата при некардиоэмболических инсультах не менее сложны, поскольку атеросклероз пред-

ставляет собой системное сосудистое заболевание, а постинсультный период характеризуется повышенным риском не только повторного инсульта, но и коронарных катастроф. В связи с этим выбор антитромбоцитарного средства должен осуществляться с учетом мультифокальности атеросклероза, ассоциированных клинических состояний, наличия сахарного диабета, интервенционных внутрисосудистых вмешательств и степени индивидуального риска всех сердечно-сосудистых осложнений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М.: МЕДпресс-информ, 2008;288 с.
2. Сковрцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В. Вторичная профилактика инсульта. М.: ПАГРИ, 2002;120 с.
3. Sacco R.L., Adams R., Albers G. et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2006;37:577—617.
4. The European Stroke Organization (ESO) Executive committee and the ESO Writing committee: guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attacks 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457—507.
5. Boussier M.-G. Antithrombotic agents in the prevention of ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009;27(Suppl. 3):12—9.
6. The atrial fibrillation investigators. The efficacy of aspirin in patients with atrial fibrillation: analysis of pooled data from 3 randomized trials. *Arch Intern Med* 1997;157:1237—40.
7. Connolly S., Progue J., Hart R. et al. The ACTIVE investigators: effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation (ACTIVE A). *New Engl J Med* 2009;360:2066—78.
8. Connolly S., Progue J., Hart R. et al. ACTIVE writing group of the ACTIVE investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel trial with Irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE W): a randomized controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903—12.
9. Ворлоу Ч.П., Деннис М.С., ван Гейн Ж. и др. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных. СПб., 1998.
10. Анти тромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Российские рекомендации. Кардиоваскуляр и профилактика 2009;8 (прилож 6). 20 с.
11. Steg G., Bhatt D.L., Wilson P.W.F. et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007;297:1197—206.
12. Панченко Е.П., по поручению участников регистра REACH в РФ. Результаты трехлетнего наблюдения за амбулаторными больными с клиническими проявлениями атеротромбоза (анализ российской популяции регистра REACH). *Кардиология* 2009;10:9—15.
13. Becker D.M., Segal J., Vaidya D. et al. Sex differences in platelet reactivity and response to low-dose aspirin therapy. *JAMA* 2006;295:1420—7.
14. Суслина З.А., Танащян М.М., Ионова В.Г. Гемостаз, гемореология и атерогенная активность сосудистой стенки при ишемических нарушениях мозгового кровообращения. В кн.: Очерки ангионеврологии. Под ред. З.А. Суслиной. М.: Атмосфера, 2005; с. 130—41.
15. Gent M., Blakely J.A., Easton J.D. et al. The Canadian American Ticlopidin Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989;1:1215—20.
16. Hass W.K., Easton J.D., Adams H.P. et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients: Ticlopidin aspirin stroke study group. *N Engl J Med* 1989;321:501—7.
17. Gorelick P.B., Richardson D., Kelly M. et al., for the African American Antiplatelet Stroke Prevention Study Investigators. Aspirin and ticlopidine for prevention of recurrent stroke in black patients (AAASPS): a randomized trial. *JAMA* 2003;289:2947—57.
18. Суслина З.А., Танащян М.М., Домашенко М.А. Анти тромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения. М.: Медицинское информационное агентство, 2009;224 с.
19. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329—39.
20. Boussier M.-G., Eschweg E., Haguena M. et al. «AICLA» controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of athero-thrombotic cerebral ischemia. *Stroke* 1983;14:5—14.
21. Guiraud-Chaumeil B., Rascol A., David J. et al. Prevention of recurrences of cerebral ischemic vascular accidents by platelet antiaggregants: results of a 30year controlled therapeutic trial. *Rev Neurol (Paris)* 1982;138:367—85.
22. Diener H.C., Bogousslavsky J., Brass L.M. et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331—7.
23. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effect of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494—502.
24. Diener H.C., Cunha L., Forbes C. et al. European stroke prevention study 2. Dipyridam and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1—13.
25. The ESPRIT study group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischemia of arterial origin (ESPRIT): randomized controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665—73.
26. Diener H.C., Sacco R.L., 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—80.