

## ТРАНЗИТОРНЫЕ ИШЕМИЧЕСКИЕ АТАКИ: ОСНОВАНИЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ

**Е. Широков**, доктор медицинских наук, профессор  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова,  
ЗАО ЦЭЛТ, служба превентивной ангионеврологии  
СТОП-ИНСУЛЬТ, Москва  
**E-mail:** Evg-747747@yandex.ru

*В статье обсуждаются актуальные вопросы диагностики и лечения транзиторных ишемических атак (ТИА). Показано, что антитромбоцитарная терапия – патогенетически обоснованный, безопасный и эффективный метод лечения ТИА.*

**Ключевые слова:** инсульт, транзиторные ишемические атаки, гипертонические кризы, тромбоцитарные антиагреганты, антитромботическая терапия, двойная антиагрегантная терапия, статины.

**И**шемический инсульт (ИИ), несомненно, является самым острым вызовом для современной медицины. Несмотря на революционные перемены в диагностике заболеваний сердечно-сосудистой системы и фармации (визуализация головного мозга и сосудов, цифровая обработка информации, функциональные исследования, принципиально новые лекарства с доказанной эффективностью), результатом борьбы с инсультом пока стало в основном многократное увеличение затрат на обследование и лечение больных. Новые технологии способствовали уменьшению летальности в остром периоде инсульта, но не оказали существенного влияния на заболеваемость, которая продолжает расти в большинстве стран мира [1–3]. С увеличением средней продолжительности жизни острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) все чаще становятся причиной смерти и утраты трудоспособности. Гетерогенность ОНМК, сложность патогенеза, вероятность декомпенсации церебральной гемодинамики в зависимости от влияния множества внешних и внутренних факторов в значительной степени усложняют индивидуальный прогноз инсульта, а значит, не позволяют сосредоточить ресурсы здравоохранения на действительно значимых угрозах. Более 77% всех инсультов – это впервые возникшее ОНМК, ставшее неожиданностью как для больного, так и (к сожалению) для врача [3–5]. У пациентов, выживших после инсульта, вероятность развития повторного нарушения мозгового кровообращения достигает 30%, что в 9 раз выше, чем в общей популяции [1]. Поэтому вторичная профилактика инсульта, как правило, проводится более агрессивно и целенаправленно, хотя и слишком поздно – большинство больных, перенесших инсульт, уже не возвращаются к прежнему образу жизни.

Очень высок риск развития инсульта у больных с транзиторными ишемическими атаками (ТИА). Вероятность развития инсульта у перенесших ТИА достигает 20% в течение 1 мес [4, 5]. ТИА может служить надежным предиктором неблагоприятного течения заболеваний сердечно-сосудистой системы, ассоциированных с атеросклерозом [5, 6]. Своевременное выявление, обследование и лечение больных с ТИА – важное, чрезвычайно перспективное направление индивиду-

альной профилактики ОНМК. ТИА всегда свидетельствуют о декомпенсации кровообращения, кризовом течении болезни, появлении в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы новых звеньев, способствующих возникновению тяжелых осложнений [5, 7].

Принято считать, что ТИА — это клинический синдром, обусловленный нарушением мозгового кровообращения, с кратковременным появлением очаговой неврологической симптоматики. Принципиально важно, что ТИА всегда заканчивается полным восстановлением функций головного мозга. Иногда к ТИА относят нарушения спинального кровообращения или сетчатки глаза. Однако эти формы острого нарушения региональной гемодинамики имеют свои особенности этиологии и патогенеза. Классическая клиническая картина ТИА, как правило, отражает нарушение кровообращения в каротидном сосудистом бассейне. Многочисленные преходящие синдромы дисциркуляции в системе позвоночных артерий встречаются в клинической практике очень часто, но редко трактуются как ТИА.

Представления о ТИА во многом условны, подвержены эволюции и широкой клинической интерпретации. Это касается как клинических проявлений, так и оценки результатов визуализации мозга. Некоторые очевидные признаки дисфункции головного мозга не всегда можно уверенно отнести к очаговым симптомам. Например, внезапно возникшее головокружение (системное или несистемное) не обязательно связано с нарушением кровообращения и не всегда свидетельствует о локальных повреждениях мозга. Приступ мигрени нередко сопровождается кратковременными нарушениями зрения, а иногда и другими довольно яркими ассоциированными неврологическими симптомами. Расстройства чувствительности в виде онемения конечностей иногда носят весьма субъективный характер и могут быть обусловлены патологией со стороны периферических нервов или сосудов.

Поэтому наиболее надежными клиническими признаками ТИА служат такие очаговые симптомы, как моно- или гемипарез, нарушения речи, памяти (амнезия). Так называемые общемозговые симптомы (головокружения, головная боль, тошнота, нарушения сознания) не характерны для ТИА, хотя нередко сопутствуют основным симптомам. Гипертонические кризы очень часто демонстрируют сходные с ТИА признаки, однако общемозговые симптомы при обязательном условии повышения АД всегда преобладают в клинической картине заболевания [7]. Трудности и разночтения в оценке клинических симптомов дисфункции головного мозга и диагностики ТИА отражаются на статистике — точных данных о распространенности ТИА в популяции нет. Считается, что ТИА диагностируется примерно в 2 раза реже, чем инсульт [1, 2, 5].

Продолжительность клинических проявлений ТИА (не более 24 ч) длительное время считалась важным критерием диагностики. Однако в последние годы с применением компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) временные рамки, определяющие диагностические оценки при ТИА, стали изменяться. Оказалось, что у многих больных с очаговой неврологической симптоматикой, проявляющейся около 24 ч, современными методами визуализации удается обнаружить признаки повреждения мозга — МРТ в диффузионно-взвешенном режиме в 30–50% случаев показывает наличие локального ишемического повреждения мозга [8]. Эти факты склоняют специалистов к уменьшению времени проявления очаговых симптомов в рамках ТИА до 1 ч: именно это время ассоциируется с минимальными признаками повреждения тканей мозга.

Хотя и этот временной критерий представляется излишне ограниченным — а если у больного полное восстановление функций произошло через 1,5 ч? А если испуганный пациент не успел заметить время или ему как-то было не до критериев диагностики? Очень частое несоответствие между клинической картиной и результатами визуализации мозга не должно смущать врача. Ведь в клинической практике нередко случаи, когда очевидный, довольно крупный инфаркт мозга не приводит к заметному неврологическому дефициту. А как трактовать клинический синдром, если кратковременная демонстрация очаговых симптомов связана с мелким внутримозговым кровоизлиянием? При всей очевидности ответа на этот вопрос (геморрагический инсульт), преходящие очаговые симптомы и в этом случае могут быть обусловлены вторичной церебральной ишемией.

Для врача принципиально важны правильная клиническая оценка состояния больного и ближайший прогноз. В настоящее время для этого принято использовать шкалу ABCD2 (Age, Bloodpressure, Clinicalfeatures, Durationofsymptoms, Diabetesmellitus) [6]. Эта система клинической оценки больных с признаками ТИА включает ряд пунктов (см. таблицу).

Шкала компактна и очень удобна для практического применения. Она основана на оценке важных очаговых неврологических симптомов, несомненно характерных для ТИА: гемипарез и речевые расстройства. Чрезвычайно важны динамические критерии оценки — длительность проявления симптомов. Специальными исследованиями показано, что риск развития инсульта в течение 90 дней в 7 раз выше у пациентов с баллом по ABCD2 >3 (при ABCD2 ≤3—4% — у 18–38%, в среднем у 28%) [6].

Пациентов с ТИА при оценке ≥2 балла следует госпитализировать, что соответствует современным рекомендациям по ведению больных с ОНМК [9]. В последние годы шкалу ABCD2 расширяют с учетом данных диффузионно-взвешенного изображения МРТ или результатов КТ. Свежие очаговые изменения тканей мозга в существенной мере изменяют прогноз: у 7% «позитивных» пациентов с ТИА в течение 7 дней развивается инсульт (для сравнения: среди «негативных» — только у 0,4%) [8].

Принципиально важно, что ТИА у больного требует от врача активных действий, направленных на диагностику причин и механизмов ОНМК и разработку конкретных направлений лечения в рамках вторичной профилактики инсульта. Контроль АД, ЭКГ (при подозрении на пароксизмальные формы аритмий — холтеровское мониторирование), УЗИ экстра- и интракраниальных артерий головного мозга, анализы крови, включающие оценку состояния гемостаза — необходимый комплекс диагностических исследований. Он может

Шкала ABCD2

Критерий	Оценка, баллы
Возраст >60 лет	1
АД при поступлении >140/90 мм рт. ст.	1
Слабость конечностей с одной стороны	2
Речевые расстройства без слабости в конечностях	1
Длительность существования симптомов: 10–60 мин	1
Длительность существования симптомов >60 мин	2
Сахарный диабет	1

быть расширен, если врач не получает убедительного ответа на вопрос о причинах и механизмах ТИА [9–11].

Очевидно, что в самом общем виде меры профилактики ИИ у больных, перенесших ТИА, должны быть комплексными, направленными на коррекцию важнейших факторов сердечно-сосудистого риска (артериальная гипертензия, избыточная масса тела, недостаточная физическая активность, сахарный диабет, курение и т.д.). Но это долгосрочные, иногда трудновыполнимые задачи, большинство из которых останутся нереализованными (в виде планов и добрых намерений). Между тем не следует забывать, что ТИА – форма ОНМК с исходом, во многом определяемым тактикой лечения, которую выбирает врач. Сегодня не вызывает сомнения тот факт, что в большинстве случаев острая церебральная ишемия обусловлена внутрисосудистым тромбозом [12–14]. Атеротромбоз – непосредственная причина не менее 40% всех ИИ. Кардиоэмболический инсульт, занимающий 2-е место среди ИИ, чаще связан с церебральной кардиоэмболией, реже, – с артериоартериальной тромбозом [10, 13]. Микроциркуляторные нарушения довольно часто становятся причиной ТИА. При этом гиперкоагуляционный синдром практически всегда присутствует в патогенезе всех преходящих расстройств гемодинамики [5]. Таким образом, ТИА – это почти всегда результат тромботической окклюзии. В тех редких случаях, когда клиническая картина ТИА связана с декомпенсацией церебральной гемодинамики (например, при стенозе сонных артерий или сердечной недостаточности), угроза локального тромбоза все равно остается самой актуальной. Следовательно, антитромботическая терапия – важный патогенетический метод лечения больных с ТИА, который способен предотвратить развитие инсульта [13]. Кроме того, антитромботическая терапия предотвращает повторные эпизоды церебральной ишемии и все другие сосудистые события, в том числе острый коронарный синдром (ОКС), тромбоз периферических артерий [13–15].

При выборе антитромботической терапии ключевым становится вопрос, что использовать: тромботические антиагреганты (ТА) или антикоагулянты? Во всех случаях внезапного возникновения клинических симптомов ТИА или инсульта в первые часы и дни необходимо назначать ТА. Клинические признаки, свидетельствующие о возможности очагового повреждения мозга, делают применение антикоагулянтов чрезвычайно опасным из-за высокой вероятности внутричерепных кровотечений. Даже при очевидной кардиоэмболической природе ИИ назначение антикоагулянтов (варфарин или новые оральные антикоагулянты) возможно лишь через 3–12 дней (иногда – позже) после появления первых симптомов (в зависимости от величины очага повреждения, уровня АД и других факторов, способных увеличить опасность геморрагических осложнений) [10]. ТА можно назначать всем больным с признаками ОНМК, в том числе на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи, когда еще нет уверенности в том, как будет развиваться патологический процесс. Ведь неизвестно, ограничится обострение заболевания кратковременными очаговыми неврологическими симптомами или перерастет в типичную картину инсульта.

В связи с неопределенностью диагностических суждений при манифестации симптомов ОНМК возникает и другой вопрос: является ли геморрагический инсульт противопоказанием к назначению ТА? Оказалось, что доказательства безопасности назначения ТА у больных с геморрагическим инсультом существуют.

В специальном исследовании, которое проводилось в странах, где методы визуализации мозга недоступны в первые часы госпитализации, больным с клиникой инсульта назначали ацетилсалициловую кислоту (АСК) [16]. Контрольную группу составили больные, не получавшие АСК. При уточнении диагноза оказалось, что число ОНМК по геморрагическому типу в обеих группах достигало 34%, т.е. больные с внутричерепными кровоизлияниями получали АСК. Внутригоспитальная летальность среди всех больных, получавших АСК, снизилась с 85 до 81 на 1000, а число повторных инсультов в период госпитализации – с 58 до 50 на 1000. Авторы приходят к выводу, что в условиях ограниченных ресурсов, если в первые часы ОНМК невозможна дифференциальная диагностика между геморрагическим инсультом и ИИ, назначение АСК безопасно и приводит к улучшению результатов лечения.

Препараты АСК являются основой антитромботической терапии при ОНМК и включены во все современные рекомендации по ведению больных [9, 11, 17]. Результаты 2 больших рандомизированных слепых плацебоконтролируемых исследований и последующий их метаанализ, охвативший около 40 тыс. пациентов, пострадавших от инсульта, продемонстрировали эффективность и безопасность АСК при назначении в первые 48 ч после развития инсульта [14, 15]. Установлено достоверное уменьшение риска повторного ИИ в группе больных, получавших АСК (1,6% против 2,3%;  $p < 0,0001$ ). Отмечено снижение частоты смертельных исходов, обусловленных инсультом (5,0% против 5,4%;  $p = 0,05$ ). При назначении АСК зарегистрировано небольшое, статистически незначимое увеличение риска геморрагического инсульта или геморрагической трансформации инфаркта мозга (1,0% против 0,8%;  $p = 0,07$ ). В итоге (с учетом риска повторного инсульта и госпитальной летальности при лечении АСК) суммарные события зарегистрированы у 8,2% больных, среди получавших плацебо – у 9,1% ( $p = 0,001$ ). В абсолютных цифрах это означало дополнительно 13 выживших и независимых пациентов в каждой 1000 больных. Кроме того, лечение АСК увеличивало отношение шансов благоприятного исхода: полное восстановление наблюдалось у дополнительных 10 пациентов на 1000 пролеченных. Наиболее эффективной терапия АСК была у мужчин, при отсутствии нарушений ритма сердца и уровне систолического АД 160–190 мм рт. ст. У пожилых больных и пациентов с высоким АД не выявлено существенного повышения частоты повторного ИИ и, что особенно важно, – геморрагического инсульта. Таким образом, применение препаратов АСК при ОНМК эффективно и безопасно. Необходимо отметить, что в большинстве исследований анализировали только начальный период лечения – первые 48 ч. После формирования крупных очагов ишемического повреждения вероятность геморрагической трансформации инфаркта мозга возрастает, что требует более осторожного применения любых методов антитромботической терапии.

Для лечения больных с ТИА используют низкие дозы АСК – 75–320 мг/сут [9, 11, 12]. Время играет важную роль, если речь идет о воздействии на процесс внутрисосудистого тромбообразования. Поэтому предпочтение отдают формам АСК, которые быстро всасываются и в короткие сроки проявляют антитромботический эффект. Этим задачам соответствуют все кишечнорастворимые формы АСК, биодоступность которых низка, а необходимая концентрация действующего вещества в крови достигается только через 4–5 ч. Для лечения больных с признаками ТИА нужно применять лекарственные формы АСК с растворением в желуд-



ке. Антитромбоцитарная активность этих препаратов проявляется уже через 40 мин.

Самые значимые из побочных эффектов АСК связаны с повреждением слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Повреждения, обусловленные воздействием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП-гастро- и энтеропатия) угрожают примерно 25% больных с такими факторами риска, как язвенная болезнь в анамнезе, возраст >65 лет [18]. Развитие большинства побочных эффектов опосредовано раздражающим действием АСК на слизистые оболочки и подавлением синтеза простагландинов, обладающих цитопротективными свойствами [15, 18].

Однако снижение концентрации эндогенных простагландинов – не единственный механизм формирования желудочно-кишечных повреждений. У больных, принимающих АСК, повреждается защитный слизистый барьер, что делает слизистые оболочки уязвимыми для других агрессивных факторов.

Необходимо отметить, что для всех больных с ОНМК важна проблема защиты слизистых оболочек ЖКТ. Это связано с очевидными нарушениями режима и характера питания больных с клиникой острой церебральной ишемии, нередко возникающей рвотой в остром периоде заболевания, рефлюкс-эзофагитом, нейрогенной дисфункцией ЖКТ.

В настоящее время ангионеврологи нашли применение только 3 ТА: АСК, дипиридамол и клопидогрел. В некоторых странах по ограниченным показаниям для предупреждения ИИ применяются трифузал и цилостазол. Назначение дипиридамола при ОНМК ограничено негативным влиянием на коронарное кровообращение и высокой вероятностью развития синдрома обкрадывания. Следовательно, для лечения больных с признаками ТИА на практике можно использовать только препараты АСК (и) или клопидогрел.

Клинические исследования последних лет продемонстрировали высокую эффективность и безопасность двойной антиагрегантной терапии (ДАТ) у больных с ТИА и малым ИИ [19, 20]. Некоторые Европейские рекомендации по ведению больных с инсультом включают возможность ДАТ у больных с признаками ТИА [17]. Кроме того, в последние годы при ОНМК рекомендуется назначение статинов. Агрессивная лекарственная терапия преследует две цели: 1) остановить развитие текущего атеротромбоза; 2) предотвратить повторные эпизоды острой церебральной ишемии и ОКС.

В первые часы активной терапии при ОНМК антиромбоцитарный эффект основывается на действии АСК, а в последующие дни – на более надежной блокаде агрегации тромбоцитов клопидогрелом (75 мг 2 раза в сутки) в сочетании с АСК. Ингибиторы ГМГ Ко-А редуктазы (статины) в нагрузочных дозах 40–80 мг/сут проявляют противовоспалительное действие, стабилизируя активность в области атеросклеротической бляшки, и подавляют агрегацию тромбоцитов. Контроль целевого уровня АД – важное условие безопасности комбинированного применения ТА.

Таким образом, активная антиромбоцитарная терапия является основным патогенетическим методом лечения больных с клиническими признаками ТИА. Раннее назначение ТА уменьшает вероятность инсульта и ОКС, снижает смертность и улучшает исходы ОНМК независимо от этиологии процесса. «Золотым стандартом» антиромбоцитарной терапии остается АСК – быстрое подавление активности тромбоцитов обеспечивает цели неотложной помощи больным с признаками острой церебральной ишемии. ДАТ эффективна и безопасна при ТИА и малых ИИ без обширных очаговых повреждений тканей головного мозга. Агрессивная медикаментозная терапия (ДАТ

+ статины) обеспечивает не только высокую эффективность лечения в остром периоде заболевания, но и предупреждает повторные эпизоды ОНМК. Своевременная диагностика, полноценное обследование и активное ведение больных с признаками ТИА могут в значительной степени снизить заболеваемость инсультом, формируя обособленное направление индивидуальной профилактики сосудистых катастроф.

## Литература

1. Неврология. Национальное руководство. Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
2. Общая заболеваемость всего населения России в 2013 году. Статистические данные. Ч. II. www.rosminzdrav.ru
3. Kernan W., Ovbiagele B., Black H. et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. – 2014; 45: 2160–236.
4. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт / М.: Медицинское информационное агентство, 2012.
5. Широков Е.А. Гемодинамические кризы / М.: Кворум, 2011.
6. Tsvigoulis G., Stamboulis E., Sharma V. et al. Multicenter external validation of the ABCD2 score in triaging TIA patients // *Neurology*. – 2010; 74 (17): 1351–7.
7. Симоненко В.Б., Широков Е.А., Фролов В.М. Клиническая кризология в кардионеврологии / М.: Кворум, 2013.
8. Giles M., Albers G., Amarenco P. et al. Early stroke risk and ABCD2 score performance in tissue – vs time defined TIA // *Neurology*. – 2011; 77: 1222–8.
9. Инсульт. Нормативные документы. Под ред. П.А. Воробьева / М.: Ньюдиамед, 2010.
10. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, 2012; (вып. 2).
11. Goldstein L. Modern medical management of acute ischemic stroke // *MDCVJ*. – 2014; 2: 99–104.
12. Сумароков А.Б., Широков Е.А., Бурячковская Л.И. Антитромбоцитарная терапия в профилактике некардиоэмболического инсульта. Основные положения современных рекомендаций / М., 2015.
13. Фонакин А.В., Гераскина Л.А. Антитромбоцитарная терапия в лечении и профилактике ишемического инсульта // *Нервные болезни*. – 2011; 1: 2–7.
14. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20 000 patients with acute ischemic stroke // *Lancet*. – 1997; 349: 1641–9.
15. IST (International Stroke Trial) Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischemic stroke // *Lancet*. – 1997; 349: 1569–81.
16. Berkowitz A. et al. Aspirin for acute stroke of unknown etiology in resource-limited settings // *Neurology*. – 2014; 9: 787–93.
17. National clinical guideline for stroke, 4th ed. / London: Royal College of Physicians, 2012.
18. 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.
19. Wang Y. et al. Clopidogrel with Aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack // *N. Eng. J. Med.* – 2013; 4: 11–9.
20. Фонакин А.В., Гераскина Л.А. Профилактика ишемического инсульта. Рекомендации по гипоплидеммической терапии / М.: Има-Пресс, 2015.

## TRANSIENT ISCHEMIC ATTACKS: GROUNDS FOR ANTIPLATELET THERAPY

Professor E. Shirokov, MD

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

STOP STROKE Preventive Angioneurology Service, Center of Endosurgery and Lithotripsy

*The paper discusses the topical problems of the diagnosis and treatment of transient ischemic attacks (TIA). Antiplatelet therapy is shown to be a pathogenetically sound, safe, and effective treatment for TIA.*

**Key words:** stroke, transient ischemic attacks, hypertensive crises, platelet antiaggregants, antiplatelet therapy, double antiaggregant therapy, statins.