

Инсульт: что нового?

Результаты 10 основных исследований, проведенных в 2009–2011 гг.*

Часть 1

ROBERT G. HART¹, WIESLAW J. OCZKOWSKI²

¹Отдел сосудистой неврологии, кафедра неврологии, Университет Техасского Научного центра здоровья (США);

²Отделение сосудистой неврологии, отдел неврологии департамента медицины Университета МакМастера, Гамильтон (Канада)

Резюме

Инсульт: что нового? Результаты 10 основных исследований, проведенных в 2009–2011 гг. (часть 1)

Роберт Харт, Веслав Очковски

У п'яти дослідженнях, результати яких були опубліковані в 2009–2011 рр., розглядалися важливі питання профілактики інсультів у групах хворих з фібриляцією передсердь (ФП) і стенозом сонних артерій. У двох великих рандомізованих дослідженнях III фази вивчалася профілактика інсультів у пацієнтів з ФП новими пероральними антикоагулянтами. При цьому прямий інгібітор тромбіну дабігатран в дозі 150 мг двічі на добу виявився ефективнішим за варфарин (дослідження RE-LY), а прямий інгібітор Ха фактора апіксабан перевершував аспірин у хворих, які мали протипоказання до призначення варфарину (дослідження AVERROES). Частота великих кровотеч при призначенні обох нових антикоагулянтів не відрізнялася від груп порівняння. Комбінація клопідогрелю з аспірином більш ефективно, ніж один аспірин, попереджала розвиток інсульту у пацієнтів з ФП, що мали протипоказання до варфарину, проте подвійна антитромбоцитарна терапія призводила до достовірного зростання частоти великих кровотеч (дослідження ACTIVE A). У двох великих рандомізованих дослідженнях (CREST, ICSS) були отримані найбільш інформативні результати щодо найближчого ризику після проведення стентування сонних артерій і каротидної ендартеріектомії. В обох дослідженнях періопераційна частота інсультів була вищою при стентуванні, однак збільшення ризику стосувалося в основному пацієнтів старше 70 років. Для осіб молодшого віку ризик при проведенні стентування і ендартеріектомії практично не відрізнявся; подальшого вивчення вимагає оцінка віддалених наслідків цих методів лікування.

Ключові слова: фібриляція передсердь, стентування сонних артерій, клопідогрель, нові антикоагулянти, інсульт

Summary

What's new in stroke? The top 10 studies of 2009–2011. Part I

R.G. Hart, W.J. Oczkowski

Five studies published between 2009 and 2011 are reviewed that importantly inform stroke prevention for patients with atrial fibrillation (AF) or with cervical carotid artery stenosis. Two large, phase III randomized trials tested novel oral anticoagulants for stroke prevention in patients with AF: the direct thrombin inhibitor dabigatran 150 mg twice daily was superior to adjusted dose warfarin (RE LY trial) and the direct factor Xa inhibitor apixaban was far superior to aspirin in patients deemed unsuitable for warfarin (AVERROES trial). For both novel anticoagulants, major bleeding rates were similar to the comparator treatment. Clopidogrel plus aspirin was more efficacious than aspirin alone for prevention of stroke in patients with AF deemed unsuitable for warfarin, but major bleeding was significantly increased with dual antiplatelet therapy (ACTIVE A trial). Two large randomized trials (CREST, ICSS) provide the best available data on the short term risks of carotid artery stenting vs. endarterectomy. In both trials, periprocedural stroke was more frequent with stenting than with endarterectomy, but the increased risk was largely confined to patients >70 years old. For younger patients, periprocedural risks were comparable with stenting or endarterectomy, but long term outcomes are required to assess the relative merits of the two procedures.

Key words: atrial fibrillation, carotid stenting, clopidogrel, novel anticoagulants, stroke

Авторами были тщательно изучены материалы отобранных исследований, претендующих на десятку лучших, результаты которых были опубликованы в период с 2009 по 2011 гг. и которые оказали заметное влияние на клиническое понимание особенностей лечения инсультов, в том числе угрожающих жизни (табл. 1) [1–11]. В части I данной статьи были обобщены результаты 4 клинических исследований, касающихся ведения инсульта в острый период, и первого рандомизированного испытания, изучавшего эффективность чрескожного закрытия овального отверстия (ЧЗОО) в профилактике инсультов [12]. В дальнейшем были выделены еще

3 недавно завершённых исследования антитромботических средств в профилактике инсульта у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) и 2 новых исследования, сравнивавших эффективность стентирования сонной артерии и эндартериектомии.

Один из авторов (Robert G. Hart) сотрудничал с консультативными комитетами исследований AVERROES («Сравнение апиксана и ацетилсалициловой кислоты в профилактике инсультов») [8] и ACTIVE A («Применение клопидогреля с ирбесартаном при фибрилляции предсердий с целью профилактики сосудистых осложнений»).

* Статья впервые опубликована в журнале Polish Archives of Internal Medicine: Robert G. Hart, Wieslaw J. What's new in stroke? The top 10 studies of 2009–2011 // *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. – 2011. – Vol. 121, №6. – P. 200–206.

Публикуется с разрешения редакционной коллегии в рамках украинско-польского проекта последипломного образования врачей. Polish Archives of Internal Medicine является международным ревьюированным изданием, индексированным в MEDLINE/Index Medicus, EMBASE/Excerpta Medica Database, Index Copernicus (IC), KBN/MNiSzW, Polish Medical Library (GBL), EBSCO, ISI Science Citation Index Expanded, Scopus, Directory of Open Access Journals (DOAJ) Celiac disease manifest in the elderly

Таблиця 1. Десять основных исследований инсульта, проведенных в период с 2009 по 2011 г.

1.	Анализ обобщенных данных 8 рандомизированных исследований показал существенный успех в/в t-PA в сроки от 3 до 4,5 ч после развития инсульта [1]
2.	Снижение артериального давления с помощью кандесартана может нанести вред в первые сутки острого инсульта (SCAST) [2]
3.	Применение чулок с градуированной компрессией, захватывающей область бедра, не снижает частоту венозных тромбозов у больных с острым инсультом (CLOTS 1) [3]
4.	Эндоскулярное формирование каркаса сосуда не уступает по отдаленной эффективности нейрохирургическим операциям иссечения при разрыве малых внутримозговых аневризм (ISAT) [4]
5.	Чрескожное закрытие овального отверстия не увеличивает эффективность медикаментозного лечения у пациентов молодого возраста с криптогенным инсультом (CLOSURE 1) [5]
6.	Новый пероральный прямой ингибитор тромбина дабигатран не менее эффективен, а в некоторых аспектах – даже превосходит варфарин в профилактике инсульта у пациентов с ФП (RE-LY) [6]
7.	Комбинация клопидогреля с ацетилсалициловой кислотой превосходит изолированное назначение ацетилсалициловой кислоты в профилактике инсульта у больных с ФП, имеющих противопоказания к варфарину, однако при этом наблюдается увеличение количества кровотечений (ACTIVE A) [7]
8.	Новый пероральный прямой ингибитор Ха-фактора апиксабан превосходит действие ацетилсалициловой кислоты у больных с ФП, которым не может быть назначен варфарин (AVERROES) [8]
9.	Частота осложнений при стентировании сонных артерий и каротидной эндартериектомии практически одинакова (CREST) [9]
10.	Стентирование сонных артерий приводит к большему количеству осложнений, чем каротидная эндартериектомия (ICSS и анализ обобщенных данных 3 европейских исследований) [10, 11]

Примечания: ФП – фибрилляция предсердий, в/в t-PA – внутривенное введение тканевого активатора плазминогена.

Новый пероральный прямой ингибитор тромбина дабигатран превосходит варфарин в профилактике инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий

Вот уже более 50 лет стандартными пероральными антикоагулянтами считаются антагонисты витамина К, в том числе варфарин, однако необходимость постоянного контроля уровня коагуляции, частая коррекция дозы, множественные межлекарственные взаимодействия и относительно узкое терапевтическое окно обусловили потребность в разработке новых пероральных антикоагулянтов, механизм действия которых был бы более совершенным [13].

В исследовании RE-LY («Рандомизированная оценка длительной антикоагулянтной терапии») приняли участие 18 113 больных с ФП и минимум одним дополнительным фактором риска инсульта. Они были распределены в группы лечения дабигатраном в дозе 110 мг дважды в сутки, 150 мг дважды в сутки или варфарином (его доза подбиралась по целевым значениям международного нормализационного отношения [МНО] 2–3), наблюдение за больными длилось в среднем 2 года [6]. Дозы дабигатрана назначались по двойному слепому принципу, варфарина – открыто. Исследование проводилось в 951 центре 44 стран в период с 2005 по 2009 гг. Средний возраст участников составил 71 год, мужчин было 64%, половина пациентов ранее принимала варфарин, у 20% имелись указания в анамнезе на инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), 20% пациентов в ходе исследова-

ования принимали ацетилсалициловую кислоту (<100 мг в сутки). Время, в течение которого доза варфарина поддерживалась в терапевтическом диапазоне, составило 64% [6, 14].

Было показано, что дабигатран в дозе 150 мг дважды в сутки превосходил лечение варфарином по воздействию на любой вид инсульта, частоту системных эмболий, все причины смерти, а его применение не сопровождалось повышением риска крупных кровотечений. Прием дабигатрана в дозе 110 мг дважды в сутки ассоциировался с тенденцией (статистически недостоверной) к снижению частоты вышеупомянутых событий по сравнению с варфарином, но существенно реже вызывал крупные кровотечения. Частота внутричерепных кровотечений – наиболее опасных осложнений антикоагулянтной терапии у пациентов пожилого возраста – была достоверно ниже при назначении обеих доз дабигатрана. Не было отмечено серьезных случаев гепатотоксичности, но диспепсия вдвое чаще развивалась при лечении дабигатраном (табл. 2).

Должен ли дабигатран заменить варфарин в антитромботической профилактике у больных с ФП? Столь кардинальный подход имеет ряд предостережений [15, 16].

Для дабигатрана характерны клинически важные межлекарственные взаимодействия с ингибиторами гликопротеина Р, в том числе верапамилом, амиодароном, хинидином, при этом значимость такого взаимодействия не всегда полностью выявляется в рандомизированных исследованиях у отобранных популяций больных. В настоящее время не существует приемлемого метода подавления антикоагулянтного эффекта дабигатрана в случаях серьезных кровотечений, хотя он имеет относительно короткий период полувыведения (около 12 часов) и может быть частично удален с помощью гемодиализа. Установлено, что если время, в течение которого поддерживается адекватная терапевтическая доза варфарина, составляет >70%, эффекты варфарина и дабигатрана в профилактике инсульта при ФП практически одинаковы [17], однако такой уровень гипокоагуляции варфарином достига-

Таблиця 2. Основные результаты исследования RE-LY: сравнение дабигатрана и варфарина у больных с фибрилляцией предсердий [6, 14]

Показатель	Дабигатран 110 мг 2 раза в сутки (n=6015)	Дабигатран 150 мг 2 раза в сутки (n=6076)	Варфарин (n=6022)
Инсульт или эмболия вне ЦНС ^a , % в год	1,5 ^d	1,1 ^c	1,7
Инсульт ^b , % в год (n)	1,4 ^d (171)	1,0 ^c (122)	1,6 (185)
Инфаркт миокарда, % в год	0,8	0,8	0,6
Крупные кровотечения, % в год	2,9 ^c	3,3	3,6
Внутричерепные кровотечения ^a , % в год	0,2 ^c	0,3 ^c	0,7
Все случаи смерти, % в год	3,8	3,6 ^a	4,1
Диспепсия, %	12 ^c	11 ^c	6

Примечания: ЦНС – центральная нервная система; ^a – предусмотренный протоколом первичный исход; ^b – к инсультам были отнесены все случаи ишемического инсульта и первичных внутримозговых кровоизлияний; внутричерепные кровотечения включали первичные внутримозговые кровоизлияния, субдуральные гематомы и субарахноидальные кровотечения; ^c – p<0,01 по сравнению с варфарином; ^d – p<0,01 при сравнении двух доз дабигатрана; ^e – p=0,05 по сравнению с варфарином.

ется в клинической практике не столь часто. Как отметил один из авторов: «...пациенты, которые принимают варфарин и добились отличного контроля МНО, вряд ли дополнительно что-либо выиграют от перехода на дабигатран. Однако у многих других больных с ФП и наличием еще хотя бы одного фактора риска инсульта успех от назначения дабигатрана может оказаться очевидным» [18]. Недавно в руководстве Американской ассоциации сердца и Американской коллегии кардиологов было одобрено применение дабигатрана как альтернативы варфарину у пациентов с ФП [19]. Дабигатран был утвержден для профилактики инсультов при ФП и Европейским агентством медицинских средств.

Комбинация клопидогреля с ацетилсалициловой кислотой превосходит изолированное назначение ацетилсалициловой кислоты в профилактике инсульта у больных с фибрилляцией предсердий, имеющих противопоказания к варфарину

В двойном слепом рандомизированном исследовании ACTIVE A у пациентов с ФП, которым в силу различных причин не мог быть назначен варфарин, сравнивали комбинацию клопидогрель (75 мг) плюс ацетилсалициловая кислота (75–100 мг в сутки) с применением только ацетилсалициловой кислоты. Участие в нем приняли 7554 больных с наличием хотя бы одного дополнительного фактора риска инсульта. Исследование проводилось в 561 центре 33 стран (33% участников были из Восточной Европы) в период с 2003 по 2008 гг. [7]. Причины, по которым участники не могли получать варфарин, были различными: у 23% был высоким риск кровотечений (в том числе при предрасположенности к падениям и травмам головы, регулярном приеме НПВП, неконтролируемой гипертен-

зии, наличии в анамнезе серьезных кровотечений, связанных с приемом варфарина), в 26% случаев это было предпочтение самих больных, в 50% – рекомендации врача, основанные на оценке соотношения риска и пользы (при невозможности адекватного контроля МНО, риске падений, употреблении алкоголя). В исследование не включались больные с очень высоким риском кровотечений: обострением язвенной болезни в последние 6 месяцев, перенесенным внутримозговым кровоизлиянием, тромбоцитопенией, алкоголизмом. Средний возраст участников составил 71 год, мужчин среди них было 58%, 13% ранее перенесли инсульт/ТИА, период наблюдения длился в среднем 3,6 года.

Применение двойной антитромбоцитарной терапии позволило снизить частоту всех инсультов (ишемических и геморрагических) на 28% ($p < 0,001$), но крупные кровотечения при этом участились на 57% ($p < 0,001$) (табл. 3). Учитывая абсолютную частоту событий, следует отметить, что снижение всех инсультов на 0,9% (или инвалидизирующего/фатального инсульта на 0,5%) сопровождалось повышением частоты крупных кровотечений на 0,7%. Среди 992 участников, ранее перенесших инсульт/ТИА (а следовательно – имевших наибольший риск инсульта), частота инсультов составила 6,3% в группе ацетилсалициловой кислоты и 4,5% в группе двойной антитромбоцитарной терапии (снижение относительного риска 28%, $p = 0,05$; применение двойной антитромбоцитарной терапии позволяло предотвратить 1 из 55 случаев инсульта в течение 1 года).

По результатам исследования ACTIVE W, у больных, которым показано назначение антикоагулянтов, комбинированная антитромбоцитарная терапия оказалась существенно менее эффективной, чем адекватные дозы варфарина [20]. В целом, исследование ACTIVE A продемонстрировало, что ценой снижения всех видов инсульта при комбинированном антитромбоцитарном лечении является практически аналогичное повышение частоты крупных геморрагий (в основном – желудочно-кишечных). Европейским агентством по медикаментозным средствам было одобрено применение двойной антитромбоцитарной терапии у больных с ФП, не получающих варфарин и не имеющих высокого риска кровотечений, однако такое решение до сих пор не получило подтверждения Европейской организации инсультов. Пациентам с высоким риском кровотечений из верхних отделов пищевого канала, принимающим антитромбоцитарные препараты, в том числе двойную терапию, рекомендовано применение ингибиторов протонной помпы (в частности, пантопразола и других средств этой группы) [21].

Таблица 3. Основные результаты исследования ACTIVE A: комбинация клопидогреля с аспирином против аспирина у больных с фибрилляцией предсердий [7]

Показатель	Аспирин, % в год (n=3782)	Аспирин + клопидогрель, % в год (n=3722)	Снижение относительного риска (95% ДИ)	p
Общее количество инсультов (n)	3,3 (408)	2,4 (296)	28% (17, 38)	<0,001
Все случаи инвалидизирующего/ фатального инсульта	2,1	1,6	26%	0,001
Все внутримозговые кровотечения*	0,2	0,4	-87%	0,006
Крупные кровотечения, за исключением внутримозговых*	1,1	1,8	-57%	0,001
Инсульт или крупное кровотечение	4,4	4,2	–	нд
Все случаи смерти	6,6	6,4	–	нд

Примечания: * – внутримозговые кровотечения включали внутримозговые кровоизлияния, субдуральные гематомы и субарахноидальные кровотечения; внутримозговые кровоизлияния учитывались также при оценке количества инсультов; субдуральные гематомы рассценивались также как крупные кровотечения, но не дублировались при подсчете количества инсультов; нд – недостоверно.

Новый пероральный прямой ингибитор Ха-фактора аписабан превосходит ацетилсалициловую кислоту по эффективности профилактики инсультов у больных с фибрилляцией предсердий, которым не показано назначение варфарина

Для миллионов пациентов с ФП, которые не могут получать адекватную профилактику инсульта антагонистами витамина К, насущной потребностью является разработка хорошо перенося-

Таблиця 4. Основные результаты исследования AVERROES: сравнение апиксабана с аспирином при фибрилляции предсердий [8]

Показатель	Апиксабан, % в год (n=2808)	Аспирин, % в год (n=2791)	Соотношение риска	P
Все случаи первого инсульта (n), ишемического инсульта (n)	1,5 (49) 1,1 (35)	3,3 (105) 3,0 (93)	0,46 0,37	<0,001 <0,001
Внутричерепные кровотечения ^a	0,4	0,4	0,85	нд
Крупные экстракраниальные кровотечения	1,1	0,9	1,23	нд
Все крупные кровотечения ^b	1,4	1,2	1,13	нд
Все случаи смерти	3,5	4,4	0,79	нд

Примечания: ^a – включены внутримозговые кровоизлияния, субдуральные гематомы и субарахноидальные кровотечения; ^b – включены все случаи первого внутричерепного кровоизлияния и экстракраниальные кровотечения; нд – недостаточно.

мого, простого в применении и безопасного антитромботического лечения, которое было бы более эффективным в предотвращении инсульта, чем ацетилсалициловая кислота. Хотя в исследовании ACTIVE A было показано, что комбинация клопидогреля с ацетилсалициловой кислотой превосходит по эффективности ацетилсалициловую кислоту, повышение количества кровотечений, связанное с двойной терапией, уменьшило число приверженцев комбинированного антитромботического лечения [7].

Апиксабан – новый пероральный прямой ингибитор Ха-фактора, селективно и обратимо его блокирующий. В рандомизированном исследовании III фазы AVERROES апиксабан сравнивался с ацетилсалициловой кислотой у 5999 пациентов с ФП и минимум одним дополнительным фактором риска инсульта, которые не могли получать варфарин (40% из них в прошлом получали антагонист витамина К) [8]. Двойным слепым методом участники были распределены в группы апиксабана (5 мг дважды в сутки, у отдельных категорий больных – по 2,5 мг дважды в сутки) и ацетилсалициловой кислоты (дозы варьировали от 81 до 325 мг один раз в сутки). Исследование проводилось в период с 2007 по 2010 гг. в 522 международных центрах. Основными критериями исключения были

Таблиця 5. Основные результаты исследования CREST: сравнение стентирования сонной артерии и эндартериектомии [9]

Показатель	Стентирование, % (n=1262)	Эндартериектомия, % (n=1240)	Соотношение риска (95% ДИ)	P
Первичный исход ^a	7,2	6,8	1,11 (0,81–1,51)	–
Периоперационные осложнения: – ишемический инсульт, инфаркт миокарда, все случаи смерти	5,2	4,5	–	нд
– все ишемические инсульты	4,1	2,3	–	0,01
– обширный инсульт	0,9	0,6	–	нд
– инфаркт миокарда ^b	1,1	2,3	–	0,03
Ипсилатеральный ишемический инсульт в сроки от 30 дней до 4 лет	2,0	2,4	–	нд
Инсульт или смерть в течение 4 лет	6,4	4,7	1,5	0,03

Примечания: ^a – комбинация ишемического инсульта, инфаркта миокарда и любой смерти в течение первых 30 дней плюс ипсилатеральный ишемический инсульт в течение 4 лет после операции, средний период наблюдения 2,5 года; ^b – включены случаи безболевого («немного») инфаркта миокарда: повышенный уровень тропонина, наличие характерных ЭКГ-изменений при отсутствии симптомов; нд – недостаточно.

недавно перенесенные серьезные кровотечения, язвенная болезнь в стадии обострения и тяжелая почечная недостаточность (около 25% апиксабана выводится почками). Средний возраст участников составил 70 лет, мужчин было 59%, 14% – ранее перенесли инсульт/ТИА и 9% пациентов каждой группы в ходе наблюдения дополнительно принимали ацетилсалициловую кислоту, прием которой не был предусмотрен дизайном исследования. Испытание было остановлено после промежуточного анализа приблизительно через 1,1 года в связи с эффективностью апиксабана, превышавшей ожидаемую [8].

Под влиянием апиксабана количество инсультов (как ишемических, так и геморрагических) резко снизилось по сравнению с ацетилсалициловой кислотой (соотношение риска 0,46; 95% ДИ 0,33–0,65; p<0,001), при этом абсолютное снижение достигло 1,8% в год. Частота крупных кровотечений была недостаточно выше при лечении апиксабаном (44 или 1,4% в год в группе апиксабана против 39 или 1,2% в год в группе ацетилсалициловой кислоты, соотношение риска 1,13; 95% ДИ 0,74–1,75) (табл. 4). Случаи отмены препарата реже наблюдались среди принимавших апиксабан (p=0,03). В группе апиксабана было отмечено 11 случаев внутричерепных кровоизлияний, в группе ацетилсалициловой кислоты – 13 [8].

Поразительно позитивные результаты AVERROES следует учитывать в дальнейшем. В исследовании не было отмечено заметного повышения частоты крупных кровотечений в группе апиксабана по сравнению с ацетилсалициловой кислотой. Межлекарственные взаимодействия апиксабана, в частности с препаратами, которые метаболизируются системой CYP450, полностью описаны не были. Дополнительные предосторожности при применении препарата не отличались от таковых для любого нового перорального антикоагулянта [22]. Следует учитывать, что применение апиксабана у больных с ФП пока еще не утверждено основными регулирующими органами. В настоящее время проходит исследование ARISTOTEL («Апиксабан с целью снижения частоты инсультов и других тромботических осложнений при фибрилляции предсердий»), в котором апиксабан сравнивается с варфарином, результаты ожидаются в конце 2011 г. и помогут расширить понимание роли апиксабана в лечении больных с ФП [23]. Предварительные результаты крупного рандомизированного исследования, в котором сравнивали другой прямой ингибитор Ха-фактора, ривароксабан с варфарином при ФП, свидетельствуют об одинаковой частоте инсультов при назначении обоих препаратов [24].

Частота осложнений при стентировании каротидных артерий и каротидной эндартериектомии по результатам двух крупных рандомизированных исследований

В период с 2000 по 2009 гг. в 9 канадских и 108 американских центрах проводилось сравнение каротидной эндартериектомии и ангиопластики/стентирования сонных артерий у 2502 рандомизированных больных

в исследовании CREST («Сравнение реваскуляризации сонных артерий с помощью эндартериэктомии и стентирования»), которое спонсировалось Национальным институтом здоровья США [9]. Первичным исходом служила комбинация ишемического инсульта, инфаркта миокарда и всех случаев смерти в первые 30 дней после процедуры плюс ипсилатеральный ишемический инсульт в течение 4 лет после операции (средний период наблюдения составлял 2,5 года). Около половины (53%) участников имели симптомы стеноза сонной артерии, перекрывающего ее просвет $\geq 50\%$, у остальных были асимптомные стенозы $\geq 60\%$; в целом у 86% пациентов был обнаружен стеноз $\geq 70\%$ просвета сонной артерии. В исследовании применялся один тип стентов и устройства для профилактики эмболий (RX-ACCULINK и RX-ACCUNET), практически у всех (96%) больных использовались устройства для церебропротекции. Каротидная эндартериэктомия проводилась под общей анестезией у 90% пациентов, интраоперационные шунты были использованы в 57% случаев. В исследовании тщательно контролировался профессионализм врачей, проводящих оперативные вмешательства. Средний возраст участников составил 69 лет, мужчин было 65%, у 30% пациентов имел место сахарный диабет, 26% были активными курильщиками, среднее артериальное давление (АД) на момент включения в исследование составляло 141/74 мм рт.ст.

Результаты исследования CREST показали более высокий риск развития инфаркта миокарда в послеоперационный период при проведении эндартериэктомии и повышение периоперационного риска инсульта после стентирования каротидных артерий (табл. 5). Следует отметить, что многие случаи инфаркта миокарда были безболевыми, диагноз основывался на данных ЭКГ и повышении уровня тропонина, в то время как все случаи инсультов имели клинические проявления. Частота ипсилатеральных инсультов в первые 30 дней была низкой при обоих видах лечения. С учетом количества всех инсультов и смертей, возникших в течение 4 лет, эндартериэктомия превосходила по безопасности стентирование. Не наблюдалось достоверного влияния на эффект лечения пола больного и выраженности его симптомов, однако было отмечено статистически значимое влияние на первичные исходы возраста пациента ($p=0,02$): у лиц в возрасте младше 70 лет имелась тенденция к повышению эффективности стентирования, старше 70 лет – большей эффективностью эндартериэктомии [9].

Исследователи CREST пришли к заключению, что риск развития событий комбинированного первичного исхода достоверно не отличался при двух видах вмешательств [9], однако с точки зрения авторов, широкие колебания ДИ соотношения риска свидетельствуют об отсутствии статистической силы исследования в определении клинического превосходства одной из процедур (например, стентирование могло оказаться на 19% лучше или на 51% хуже эндартериэктомии). Поэтому окончательная

Таблица 6. Основные результаты исследования ICSS: исходы в течение 120 дней после проведения стентирования сонной артерии и эндартериэктомии [10]

Показатель	Стентирование (n=853)	Эндартериэктомия (n=857)	P
Инсульт, смерть или периоперационный инфаркт миокарда, n (%)	72 (8,5)	44 (5,2)	0,006
Инвалидизирующий инсульт или смерть, n (%)	34 (4,0)	27 (3,2)	нд
Любой инсульт, n (%)	65 (7,7)	35 (4,1)	0,02
Инвалидизирующий/фатальный инсульт, n (%)	26 (3,0)	22 (2,6)	нд
Неинвалидизирующий инсульт, n (%)	39 (4,6)	14 (1,6)	<0,001
Все случаи смерти, n (%)	19 (2,2)	7 (0,8)	0,02
Периоперационный инфаркт миокарда, n (%)	3 (0,4)	4 (0,5)	нд
Паралич черепных нервов, n (%)	1 (0,1)	45 (5,3)	<0,001

редакция выводов исследования звучит следующим образом: «Пока не будут получены новые данные, эндартериэктомия остается предпочтительным методом лечения для большинства больных с симптомным стенозом сонных артерий; выбор метода лечения асимптомных стенозов требует дальнейшего уточнения. Однако, учитывая отсутствие достоверных различий в частоте отдаленных исходов, наиболее приемлемой является индивидуализация выбора лечения» [25].

Международное рандомизированное исследование ICSS («Международное исследование каротидного стентирования») проводилось с 2001 по 2009 гг. в 50 центрах Европы, Австралии,

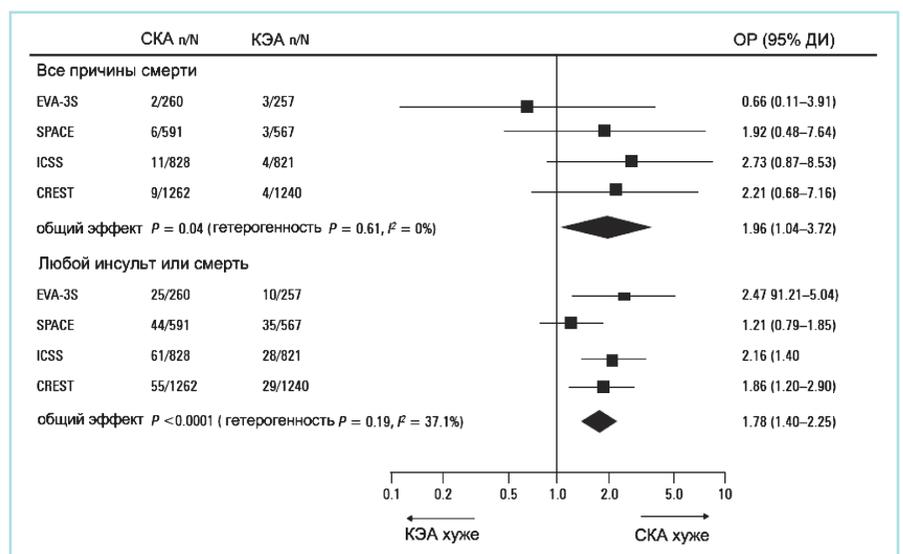


Рисунок. Отдельные и обобщенные данные об относительном риске смерти и комбинации инсульта и смерти в течение первых 30 дней от момента рандомизации в 4 рандомизированных исследованиях (см. объяснения в тексте)

Примечания: СКА – стентирование каротидных артерий, КЭА – каротидная эндартериэктомия, ОР – относительный риск, n – количество случаев, N – количество пациентов.

Новой Зеландии и Канады, в нем также сравнивались стентирование сонных артерий и эндартериэктомия [10]. Все участники в течение последнего года имели симптомы, связанные со стенозом >50% просвета сонных артерий (у 90% участников стеноз превышал 70% просвета артерии). Первичным исходом было развитие инвалидирующего/фатального инсульта (в бассейне любой артерии) в течение длительного периода наблюдения, продолжительность которого пока не озвучивалась, были обнаружены лишь промежуточные результаты на 120-й день. Средний возраст участников – 70 лет, мужчины составили 71%, у 22% больных имел место сахарный диабет, 23% были активными курильщиками, среднее АД на момент включения в исследование составляло 146/78 мм рт.ст. При проведении процедур применялось несколько различных типов стентов и устройства для церебропротекции (последние использовались в 72% случаев). Центры исследования классифицировались на опытные и контролируемые в зависимости от количества процедур, ранее проведенных исследователями (>50 стентирований и/или >50 эндартериэктомий); 12% больных были включены в исследование в контролируемых центрах, однако частота исходов в обоих видах центров не различалась.

Основные отличия в первые 120 дней выявлены в отношении частоты неинвалидирующего инсульта, которая оказалась на 3% выше в группе стентирования ($p < 0,001$) (табл. 6). В субисследовании, включившем 15% всех участников, наблюдались выраженные различия по данным магнитно-резонансной визуализации: признаки острой ишемии головного мозга через 1 день после процедуры имелись у 50% из 124 больных, подвергшихся стентированию, и 17% из 104 больных, перенесших эндартериэктомию (при этом различий между больными, которым применялись устройства церебропротекции, не наблюдалось) [26]. 120-дневная частота инсультов в обеих ветвях ICSS была выше, чем в исследовании CREST, это частично можно объяснить симптомным течением стеноза у всех участников ICSS, что всегда ассоциируется с увеличением периоперационного риска инсульта [9]. Примечательно, что частота послеоперационного инфаркта миокарда в исследовании ICSS составила только 20% количества случаев, наблюдавшихся в CREST (что объясняется включением в эту категорию осложненных безболевыми форм инфаркта в исследовании CREST). Ни в одной из анализируемых подгрупп не наблюдалось лучших результатов при применении стентирования (в том числе, отсутствовала возрастная зависимость). Исследователи ICSS пришли к выводу, что их результаты «применимы к современному состоянию вопроса каротидного стентирования», следо-

вательно, до получения данных длительного наблюдения «каротидная эндартериэктомия должна оставаться лечением выбора для больных с симптомным каротидным стенозом, имеющим показания для оперативного вмешательства» [10].

Исследователями стентирования сонных артерий в рамках проекта Carotid Stenting Trialists' Collaboration были собраны данные о каждом из участников трех Европейских рандомизированных исследований, сравнивавших стентирование и эндартериэктомию у симптомных больных: EVA-3S («Сравнение эндартериэктомии с ангиопластикой у пациентов с тяжелым симптомным стенозом сонных артерий»), SPACE («Сравнение чрескожной ангиопластики с применением защищенных стентов и каротидной эндартериэктомии») и более позднего ICSS [11]. Два ранних исследования подверглись критике в связи с отсутствием у врачей должного опыта проведения стентирования (EVA-3S) и отсутствием применения устройств для церебропротекции (SPACE). Ближайшие результаты лечения 3433 рандомизированных больных в целом были однонаправленными во всех трех исследованиях, а также согласовывались с результатами CREST (рисунок) [27]. С учетом всех случаев смерти и инсульта в течение первых 120 дней риск был достоверно ниже при проведении эндартериэктомии (6%) по сравнению со стентированием (9%) ($p = 0,001$), при этом наблюдалась статистически значимая зависимость от возраста: дополнительный риск был отмечен при стентировании больных старше 70 лет. Полученные данные привели исследователей к выводу, что «у лиц старшего возраста (≥ 70 лет) с симптомным каротидным стенозом лучше избегать стентирования, однако у пациентов более молодого возраста оно не отличается по безопасности от эндартериэктомии» [11]. Поскольку результаты этих исследований были опубликованы недавно, Европейская организация инсультов [28] не успела внести в рекомендации соответствующие уточнения относительно показаний к каротидному стентированию и эндартериэктомии, не нашли они пока отражения и в других национальных руководствах. Ожидаются отдаленные результаты последних исследований, особенно относительно долговременной эффективности стентирования. Следует отметить, что одно из рандомизированных исследований стентирования при симптомном стенозе внутримозговых сосудов было недавно остановлено в связи с недопустимо высокой периоперационной частотой инсультов [29].

*Список литературы находится в редакции
и может быть предоставлен читателям по требованию*