

Выбор антиагрегантного средства для вторичной профилактики церебрального инсульта

М.А. Трещинская

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

Резюме. Острый церебральный инсульт является одной из основных причин смертности и инвалидизации населения в Украине и во всем мире. Перенесенные инсульт и/или транзиторная ишемическая атака (ТИА) являются одними из наиболее сильных предикторов сосудистых событий, в том числе повторного церебрального инсульта, в связи с чем предупреждение инсульта у данной категории больных является чрезвычайно важным заданием. В статье представлены современные взгляды на роль антитромбоцитарных средств в профилактике повторных инсультов и транзиторных ишемических атак. Кроме того, дана оценка эффективности и безопасности различных представителей антитромбоцитарных средств с позиции доказательной медицины.

Ключевые слова: антитромбоцитарные средства, антиагреганты, ишемический инсульт, вторичная профилактика.

Инсульт является одной из важнейших медицинских и социальных проблем в мире. Это связано с тем, что острый церебральный инсульт - распространенная причина заболеваемости и длительной инвалидизации пожилого населения, одна из ведущих причин смертности [16]. В мире около 15 миллионов человек в год переносят инсульт, около 5 миллионов из них умирает и 5 миллионов теряют независимость в быту, что приносит огромный ущерб обществу и нарушает качество жизни пострадавших и их родственников. Предполагается, что к 2020 году инсульт лишит 61 миллион человек части «здоровых лет жизни» [23].

Около 85-88% церебральных инсультов имеют ишемический характер. Доля паренхиматозных и субарахноидальных кровоизлияний значительно меньше (9 и 3% соответственно, вместе около 15%) [31]. Острые нарушения мозгового кровообращения ишемического характера могут проявляться в виде транзиторных ишемических атак (кратковременный (обычно не более 1 часа) неврологический дефицит и отсутствие патологических изменений при нейровизуализации) или вызывать стойкие структурные изменения в головном мозге и неврологический дефицит. Около 2/3 нарушений мозгового кровообращения происходят в зоне кровоснабжения сонных артерий, 1/3 - в вертебробазилярном бассейне [23]. Примерно в 25% случаев

в основе заболевания лежит поражение крупных интракраниальных и экстракраниальных сосудов, в аналогичном проценте случаев - кардиогенная эмболия, а также поражение мелких мозговых сосудов (церебральная микроангиопатия). В небольшом проценте случаев причиной инсульта является неатеросклеротическое поражение сосудов, например расслоение артерии. Следствием поражения крупных артерий (макроангиопатия) и кардиогенной эмболии являются инфаркты в бассейне соответствующего сосуда (территориальные инфаркты), следствием микроангиопатии являются лакунарные инсульты.

Ишемические инсульты склонны к рецидивам, в связи с чем профилактика инсульта является важной клинической и социальной целью [23]. И инсульт и ТИА являются важными предикторами повторного события, особенно в первые несколько дней и месяцев после первого инсульта. И ТИА, и малый инсульт определяются как неотложные ситуации с необходимостью быстрой оценки состояния и назначения лечения на длительный период для уменьшения риска повторных событий.

В короткий период пациенты, которые перенесли некардиоэмболический инсульт или ТИА, склонны к повторным цереброваскулярным событиям в большей степени, чем к развитию кардиоваскулярных событий или поражению периферических артерий, хотя в течение 10 лет риск других сосудистых событий больше [23]. В настоящее время вре-

мя установлено, что у пациентов, выживших после инсульта вероятность развития повторного события достигает 30%, что в 9 раз превышает таковую в общей популяции. Пациенты с ТИА или неинвалидирующим ишемическим инсультом атеротромботического происхождения без профилактического лечения имеют риск возникновения больших сосудистых событий от 4 до 16% в год по данным клинических исследований и 9% - по данным популяционных исследований [5]. Частота повторного некардиоэмболического инсульта в течение первого года отличается для различных клинических вариантов инфаркта мозга: при тотальном инфаркте в каротидном бассейне она составляет 6%, лакунарном – 9%, частичном инфаркте в каротидном бассейне – 17%; инфаркте в вертебро-базилярном бассейне – 20%.

Первым шагом во вторичной профилактике является определение подтипа первого инсульта, поскольку около 88% повторных инсультов имеют тот же подтип, что и предыдущее событие. В более чем 30% случаев ишемический инсульт обусловлен атеросклеротическим поражением экстра- и/или интракраниальных артерий головного мозга. Главная причина острой ишемии при атеротромботическом варианте инсульта – тромботические осложнения атеросклероза, которые развиваются в области относительно молодых атеросклеротических бляшек, наиболее подверженных повреждению и разрывам. Определение ключевой роли тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза в тромбо- и атерогенезе диктует необходимость применения антиагрегантных препаратов для профилактики повторных некардиоэмболических инсультов.

Рекомендации по ведению пациентов с ТИА или ишемическим инсультом артериального происхождения включают несколько подходов, направленных на уменьшение риска повторного инсульта и других серьезных сосудистых событий: изменение образа жизни (прекращение курения, регулярная физическая нагрузка, низкосолевая диета с ограничением потребления животных жиров), контроль артериального давления, липидснижающая и антиагрегантная терапия. Антитромбоцитарная терапия представляет собой важную часть профилактики ишемического инсульта некардиоэмболического характера [23]. Так, метаанализ 2002 исследований показал, что антитромбоцитарные препараты приводят к снижению абсолютного риска серьезных сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульта или сосудистой смерти) на 3,6% у пациентов после инсульта/ТИА. Метаанализ включал исследования как по первичной профилактике, так и работы, посвященные вторичной профилактике (включая пациентов с инфарктом миокарда (6 исследований) или инсультом/ТИА в анамнезе (10 исследований)). Метаанализ исследований по вторичной профилактике показал, что аспирин умень-

шает частоту крупных коронарных событий (коэффициент 0,8; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,73-0,88), всех видов инсульта (0,81; 0,71-0,92), ишемического инсульта (0,78; 0,61-0,99) и серьезных сосудистых событий (0,81; 0,75-0,87). При этом аспирин повышает риск крупных экстракраниальных кровотечений (2,69; 1,25-5,76) и приводит к недостоверному повышению риска геморрагического инсульта (1,67; 0,97-2,9). Когда был проведен анализ эффективности аспирина в первичной и вторичной профилактике, оказалось, что аспирин оказывал статистически достоверное влияние на частоту геморрагических инсультов (1,39; 1,08-1,78) и увеличивал риск фатального геморрагического инсульта (1,74; 1,2-2,53) [3]. Эти данные послужили стимулом для поиска альтернативной терапии и на сегодняшний день для профилактики повторного инсульта рекомендуется использовать не только аспирин.

Хотелось бы напомнить, что препараты, уменьшающие риск повторного события, относятся по АТС-классификации к группе В (средства, влияющие на систему крови и гемопоэз), а именно Во1-«Антитромботические средства». Средства, входящие в эту группу, используют также для лечения острого ишемического инсульта, а именно альтеплазу (относящуюся к подгруппе Во1А D «Ферменты»). Для профилактики кардиоэмболических цереброваскулярных событий используют препараты, относящиеся к другим подгруппам антитромботических средств: (1) Во1А А «Антагонисты витамина К» (варфарин, аценокумарол, фениндион); (2) Во1А Е «Прямые ингибиторы тромбина» (дабигатран); (3) Во1А F «Прямые ингибиторы фактора Ха» (ривароксабан). Препараты, относящиеся к подгруппе Во1А В «Группа гепарина», используются преимущественно для профилактики тромбоза глубоких вен нижних конечностей у лежачих пациентов в остром периоде инсульта. С целью профилактики повторных некардиоэмболических событий используются препараты, относящиеся к подгруппе Во1А С «Антиагреганты», а именно те из них, которые имеют соответствующую доказательную базу (ацетилсалициловая кислота, тиклопидин, клопидогрель, трифлузал, а также комбинация аспирина и дипиридамола замедленного высвобождения). Метаанализ 287 исследований (Antiplatelet Trialists Collaboration, 2002) показал 25% снижение относительного риска серьезных сосудистых событий (нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или сосудистой смерти) под влиянием антитромбоцитарной терапии у пациентов, перенесших ишемический инсульт или ТИА, и этот позитивный результат превосходил абсолютный риск серьезных экстракраниальных кровотечений [6, 15].

В зависимости от механизма действия выделяют несколько классов антитромбоцитарных препаратов, эффективность которых доказана в многочисленных многоцентровых рандомизированных исследованиях:

1. Ингибиторы циклооксигеназы – ацетилсалициловая кислота, трифлузал.
2. Активаторы аденилатциклазы – дипиридамо́л, трифлузал.
3. Ингибиторы АДФ-зависимой агрегации тромбоцитов – тиклопидин, клопидогрель.
4. Блокаторы гликопротеина IIb/IIIa тромбоцитов – абциксимаб, тирофибан, эптифибатид.

Блокаторы гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов воздействуют на конечную стадию агрегации тромбоцитов, блокируя участок взаимодействия гликопротеинов IIb/IIIa на поверхности тромбоцитов с фибриногеном, фактором фон Виллебранда и другими адгезивными молекулами. Исследования, посвященные оценке эффективности и определению места во вторичной профилактике препаратов, относящихся к данному классу аниагрегантов, находятся на конечных этапах и в ближайшем будущем дадут информацию для обновления рекомендаций по вторичной профилактике ишемического инсульта и ТИА.

Аспирин (ацетилсалициловая кислота).

Метаанализ 11 клинических исследований, в которых участвовало более 10000 пациентов с церебральным атеротромботическим инсультом, показал уменьшение относительного риска сосудистых событий (инсульта, инфаркта миокарда, сосудистой смерти) на 13% (ДИ 95% - 6-19%) среди пациентов, принимавших аспирин, по сравнению с группой плацебо. Разницы в эффективности низких (50-163 мг/сут.) и высоких доз (более 325 мг/сут.) выявлено не было, в то время как применение низких доз ассоциировалось с меньшим риском желудочно-кишечных и геморрагических осложнений [2, 23].

Аспирин – наиболее давно используемый антиагрегант. Его антитромбоцитарный эффект обусловлен ацетилированием и необратимым ингибированием циклооксигеназы (ЦОГ) или простагландин H синтетазы, которая является начальным ферментом в синтезе простагландинов – превращении арахидоновой кислоты в простагландин H [25]. Известно два изофермента: ЦОГ-1 или простагландин H синтетаза-1 и ЦОГ-2 или простагландин H синтетаза-2. Фермент ЦОГ-1 экспрессируется во всех клетках тела и ответственный за модуляцию ряда физиологических функций простагландинов, таких как контроль локальной перфузии (почек), гемостаза и защита слизистой желудочно-кишечного тракта. Фермент ЦОГ-2 индуцируется преимущественно при сильной стимуляции (цитокинами, факторами роста, эндотоксинами) и служит для медиации таких процессов, как воспаление, иммунный ответ и митогенез [25, 29]. Особенностью ЦОГ-1 является ее чрезвычайно высокая чувствительность к действию ацетилсалициловой кислоты, которая в десятки раз превышает таковую ЦОГ-2. На этом основывается дозозависимый эффект аспирина – в дозе 0,5-1,0 мг/кг/сутки препарат проявляет пре-

имущественно антитромбоцитарный эффект, а в более высоких дозах (5-10 мг/кг/сутки, 30-50 мг/кг/сутки и 80-100 мг/кг/сутки) – обезболивающий, жаропонижающий и противовоспалительный эффекты соответственно. Эффективность аспирина как антитромбоцитарного препарата ограничена максимальными дозами 160-320 мг/сутки [26].

В тромбоцитах необратимая блокада ЦОГ-1 приводит к ингибированию формирования протромбогенного тромбоксана A₂ и эндопериксисей на весь период жизни тромбоцита (около 7-10 дней), хотя период полужизни препарата составляет всего 15-20 мин., что связано с невозможностью ресинтаза фермента в клетке без ядра. В клетках сосудистой стенки, преимущественно эндотелиоцитах, необратимая блокада ЦОГ приводит к ингибированию продукции простаглицлина – естественного антиагреганта и вазодилатора.

Частота желудочно-кишечных осложнений вследствие приема аспирина зависит от дозы, низкие дозы аспирина безопаснее, а вот частота серьезных кровотечений не зависит от дозы препарата. Метаанализ 22 РКИ (включивших 30496 пациентов) показал, что низкие дозы аспирина (75-325 мг/сутки) назначенные с целью профилактики сосудистых событий вызывают повышение относительного риска крупных кровотечений на 71% (коэффициент 1,71, 95% размах: 1,41-2,08) [28]. Аспирин не рекомендуется пациентам с неконтролируемой гипертензией, поскольку в этой ситуации риск кровотечений возрастает [16, 32].

Большинству пациентов рекомендуется назначение аспирина не позже чем через 24-48 часов после возникновения ишемического инсульта. Результаты двух больших рандомизированных слепых исследований продемонстрировали эффективность аспирина при его назначении в первые 48 часов после перенесенного инсульта – было дополнительно 13 выживших и независимых в быту пациентов на каждую 1000 пролеченных больных; дополнительно у 10 пациентов наблюдалось полное восстановление на каждую 1000 пролеченных пациентов [19]. Вероятно, такой эффект связан со снижением риска повторного сосудистого события. Антиагрегантная терапия приводила к небольшому, но достоверному увеличению количества симптомных внутримозговых кровоизлияний (у дополнительных 2 пациентов на 1000 пролеченных), но это компенсировалось уменьшением 7 повторных событий и 1 тромбоэмболии легочной артерии. Если пациенту планируется проведение тромболитической терапии, то аспирин не следует назначать до и после нее в течение 24 часов.

Трифлузал – антитромбоцитарное средство, производное салицилатов, но не ацетилсалициловой кислоты, что дает ему уникальные фармакологические свойства, обеспечивая большей безопасностью и органопротекторными свойствами [12].

Как и аспирин, трифлузал необратимо ацетирует циклооксигеназу 1 (ЦОГ) и таким образом ингибирует биосинтез тромбоксана А₂. Основной метаболит трифлузала, 2-гидрокси-4-(трифлуорометил)-бензойная кислота, также имеет обратимое ингибирующее влияние на ЦОГ-метаболизм, при этом период полувыведения метаболита составляет до 35 часов, что дает возможность поддерживать пиковые концентрации препарата в утренние часы, самые опасные для тромбоза. В отличие от аспирина, трифлузал ингибирует тромбоцитарную фосфодиэстеразу (фермент, отвечающий за деградацию цАМФ и цГМФ) и, таким образом, оказывает потенцирующее влияние на систему эндотелиального фактора релаксации (NO). Другими словами, повышает чувствительность тканей и продлевает эффект NO, поскольку замедляет деградацию цГМФ, через который оксид азота осуществляет свое влияние. Следует сказать, что препарат, цАМФ-опосредованно, стимулирует образование простаглицина в эндотелиальных клетках и защищает его от инактивации продуктами перекисного окисления липидов. Аденозин оказывает эффекты, создающие в тканях условия, позволяющие им более благоприятно переносить ишемию или продлевать период жизнеспособности клеток в условиях ишемии.

Мульти-modalность в механизме действия обеспечивает трифлузалу меньшую вероятность возникновения клинической резистентности.

Благодаря селективности действия трифлузал не влияет на синтез таких простаглицлинов, как эндотелиальный PGI₂ (простаглицлин), физиологическая роль которого состоит в восстановлении поврежденных эндотелиальных клеток и предотвращении ремоделирования сосудистой стенки, антиагрегантом и вазодилатирующем действии, а также PGE₂, участвующего в защите слизистой ЖКТ. Так, в исследовании TACIP трифлузал показал лучший профиль гастробезопасности в сравнении с аспирином (0,1% vs 0,8% соответственно, p=0,021) [27].

В ходе контролируемых клинических исследований у пациентов с острым инфарктом миокарда [11] и у пациентов с ишемическим инсультом или ТИА трифлузал продемонстрировал эффективность, сравнимую с аспирином, в предотвращении сосудистых событий, но с более низким риском геморрагических осложнений. Эти результаты были подтверждены в метаанализах 8 исследований, включивших в общей сложности 2994 пациента с инсультом или ТИА, которые продолжались 6-47 месяцев [10]. Аспирин ассоциировался с более высоким риском геморрагий, как больших (2,42; ДИ: 1,56-3,77) так и малых (1,62; ДИ: 1,31-2,01).

Важные данные были получены при анализе результатов исследования TIM [11] по подгруппам, оценивавшим частоту острых цереброваскулярных событий у пациентов, получавших тромболити-

ческую терапию с использованием r-tPA (рекомбинантного тканевого плазминогена) и антиагреганты в последствии. Так, частота возникновения инсульта была значительно ниже при использовании в дальнейшем трифлузала, чем аспирина (0,5 vs 2,3% соответственно p=0,03), что связано, в основном, со снижением частоты геморрагического инсульта в группе трифлузала, по сравнению с группой аспирина, более чем в 10 раз (0 vs 1,6% соответственно, p=0,01).

Кроме того, в подгруппе пациентов, получавших ингибиторы АПФ как компонент базовой гипотензивной терапии, было выявлено снижение частоты нефатальных цереброваскулярных событий (0% vs 1,8%) у лиц, получавших трифлузал, в сравнении с аспирином, вследствие межлекарственного взаимодействия ингибиторов АПФ и аспирина [11].

Так, исследование TIM показало значимое 63% снижение риска нефатальных цереброваскулярных событий в группе трифлузала в сравнении с аспирином (0,5 vs 1,3% соответственно) [11].

Также было проведено исследование [3], результаты которого показали, что трифлузал в сравнении с аспирином у пациентов, перенесших атеротромботический ишемический инсульт, также эффективен в профилактике сосудистых событий и при этом более безопасный по риску развития крупных кровотечений в ходе длительной терапии. Особенностью данного исследования явилось то, что наблюдение за пациентами длилось в среднем 17,2 года (максимально – 27 лет), что оказало влияние на достоверность полученных результатов, особенно относительно побочных явлений. Хотелось бы отметить, что в более коротких исследованиях были получены аналогичные результаты относительно большей безопасности трифлузала в сравнении с аспирином при сравнимой эффективности в отношении профилактики сосудистых событий [10, 11, 27].

Основываясь на метаанализе, Европейская организация инсульта (ESO) [19] рекомендовала трифлузал как альтернативу комбинированной терапии аспирина и дипиридамола или монотерапии клопидогрелем (Класс 1, уровень доказательности А). Эффективность трифлузала в снижении риска повторных инсультов близка к аспирину, однако характерно меньшее количество побочных эффектов.

Учитывая роль в нейрональном повреждении после инсульта воспалительного процесса, интересным является способность трифлузала модулировать уровень провоспалительных цитокинов IL-1, 3, 6 и хемокинов MIP-1, MCP-1, снижать активность фактора транскрипции NF-κB, что клинически способствует уменьшению зоны ишемии [4].

Уникальность трифлузала в неврологической практике основывается и на данных, что на фоне терапии препаратом замедляется прогрессирование постинсультных когнитивных нарушений (по данным шкалы ADAS-cog) в сравнении с плацебо (p=0,024) [21].

Таким образом, трифлузал является препаратом выбора для вторичной профилактики инсульта или ТИА, инфаркта миокарда, стабильной и нестабильной стенокардии, а также используется с целью уменьшения риска тромбообразования после коронарного шунтирования.

Во вторичной профилактике инсульта и ТИА трифлузал будет иметь особое преимущество у пациентов:

1. С колебаниями артериального давления и/или цифрами систолического АД выше 180 мм рт. ст., диастолического АД выше 110 мм рт. ст., из-за высокого риска кровотечений, в том числе внутричерепных кровоизлияний и геморрагической трансформации ишемического инсульта.
2. У молодых пациентов, имеющих повышенный риск геморрагического события.
3. У лиц с когнитивными нарушениями.
4. У пациентов со спровоцированным ЖКТ.
5. У больных с сопутствующим сахарным диабетом.
6. У пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой и непереносимостью аспирина.
7. У пациентов, имеющих повторные случаи инсульта и/или инфаркта миокарда на фоне антитромбоцитарной терапии.

Известно, что антитромбоцитарное действие аспирина и трифлузала обусловлено преимущественно блокадой синтеза тромбоксана А₂, однако существует ряд потенциальных индукторов тромбоцитарной активности, которая возникает независимо от простагландинового пути. Такими стимулами могут быть аденозиндифосфат (АДФ), тромбин, серотонин, тромбоцитаактивирующий фактор катехоламины и др. [26].

Дипиридамол (дигидроэрготамин).

В терапевтической концентрации (0,5-1,9 мкг/мл) дипиридамол ингибирует захват аденозина тромбоцитами, эндотелиальными клетками и эритроцитами, что является дозозависимым процессом (до 90% при приеме 200 мг дважды в сутки) [18]. Ингибирование захвата приводит к увеличению концентрации аденозина в плазме, который взаимодействует с рецепторами А₂ на поверхности тромбоцитов. В результате увеличивается активность тромбоцитарной аденилатциклазы, что приводит к повышению внутриклеточного уровня циклического-3,5-аденозинмонофосфата (цАМФ) и угнетению агрегации тромбоцитов в ответ на различные стимулы – фактор активации тромбоцитов, коллаген, АДФ [30].

Дипиридамол влияет на метаболизм арахидоновой кислоты, увеличивая продукцию простагландина в сосудистой стенке и в тромбоцитах, тормозит биосинтез тромбоксана А₂ путем подавления тромбоксансинтетазы. В результате происходит уменьшение адгезии тромбоцитов к эндотелию сосудов, субэндотелию и коллагену поврежденной сосудистой стенки, увеличивается продолжительность жизни тромбоцитов, предотвращается их агрега-

ция и реакция высвобождения активных веществ.

Модификация транспортной формы дипиридамола (пеллеты с пористой оболочкой и кристаллом винной кислоты в центре для снижения рН желудка, что увеличивает биодоступность препарата) позволяет использовать препарат в терапевтической дозе (200 мг 2 раза в сутки) для достижения вышеописанных эффектов.

Головная боль в начале терапии, которая со временем уменьшается и исчезает, является наиболее распространенным побочным эффектом дипиридамола. Другими, менее распространенными побочными эффектами, является головокружение, гипотензия, тошнота, лабильность артериального давления, приливы, рвота, диарея [17, 30].

Дипиридамол + Аспирин.

Доказанная эффективность аспирина во вторичной профилактике инсульта как антитромбоцитарного препарата, а также плейотропные свойства дипиридамола, послужили основанием для создания и исследования эффективности комбинации аспирина и дипиридамола.

Метаанализ 6 исследований по определению эффективности комбинации дипиридамола и аспирина в сравнении с аспирином среди пациентов с церебральной ишемией преимущественно артериального происхождения показал, что комбинированная терапия снижает относительный риск комбинации событий: инсульта, инфаркта миокарда или сосудистой смерти на 18% (ДИ 95% 9-26%; р=0,0003) в сравнении с аспирином [15, 23].

Экспериментальные исследования показали, что наиболее эффективное ингибирование тромбообразования происходит при сочетании низкой дозы аспирина (50 мг/сутки) и высокой дозы дипиридамола (400 мг/сутки) длительного высвобождения в соотношении 8:1. Большое, хорошо контролируемое исследование (European Stroke Prevention Study 2) ESPS-2 [14], оценивая роль антитромбоцитарной терапии в предотвращении инсульта, показало, что фиксированная комбинация 25 мг аспирина и 200 мг дипиридамола модифицированного высвобождения при приеме 2 раза в сутки почти в два раза эффективнее, чем монотерапия дипиридамолом или аспирином в аналогичной форме и дозе. А именно, по сравнению с плацебо прием низкой дозы аспирина (50 мг/сутки) статистически значимо уменьшал риск инсульта на 18% и на 13% инсульта и/или смерти, прием дипиридамола длительного высвобождения в дозе 400 мг в сутки приводил к уменьшению риска инсульта на 16% и на 15% инсульта и/или смерти. В комбинации аспирин и дипиридамол (25/200 мг 2 раза в сутки) статистически достоверно уменьшали риск инсульта на 37% и на 24% инсульта и/или смерти [20]. Это исследование подтвердило теоретическое предположение о том, что в комбинации аспирин и дипиридамол обладают истинным синергизмом действия [20, 23].

Одно из самых крупных исследований по вторичной профилактике некардиоэмболического инсульта – PROFESS – показало, что комбинации аспирина и дипиридамола замедленного высвобождения сравнима с клопидогрелем в плане профилактики повторного инсульта, хотя большие геморрагические события (несущие угрозу для жизни) встречались несколько чаще в группе больных, принимавших дипиридамол модифицированного высвобождения в комбинации с аспирином, по сравнению с пациентами, получавшими клопидогрель (4,1 против 3,6%, $p=0,06$), чаще в первой группе наблюдались и геморрагические инсульты (0,8 против 0,4%) [13].

Комбинированный препарат назначается на седьмые сутки после появления первых симптомов инсульта с целью уменьшения риска возникновения повторного события.

Производные тиенопиридинов

Тиклопидин – мощный ингибитор функции тромбоцитов. Основной механизм действия состоит в ингибировании аденозиндифосфат (АДФ)-индуцированной агрегации тромбоцитов и повышении содержания в них внутриклеточного кальция. Также препарат потенцирует физиологические антиагреганты (простагландины I₂, D₂, E₁); повышает деформируемость эритроцитов, замедляет пролиферацию гладкомышечных клеток в сосудистой стенке, снижает фиксацию фибриногена на тромбоцитах.

Ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов является дозозависимым процессом. Рекомендуемая суточная доза тиклопидина составляет 500 мг, при этом ингибируется агрегация 50% массы тромбоцитов, а время кровотечения увеличивается в 2-3 раза от исходного.

Переносимость препарата со стороны желудочно-кишечного тракта лучше, если суточная доза разбивается на 2 приема (250 мг 2 раза в день). Начало действия тиклопидина наступает через 24-48 часов, а полного антитромбоцитарного эффекта следует ожидать на 3-5-й день.

Побочные явления при терапии тиклопидином существенно ограничивают его применение: диарея (у 20,7% пациентов), сыпь (в 11,6% случаев), лейкопения (2,4%), тромбоцитопеническая пурпура, анемия и нарушение функции почек. Гематологические осложнения развиваются обычно в первые 3-4 месяца профилактического лечения, поэтому необходимым является осуществление контроля состава периферической крови не менее 1 раза в неделю в первые 3 месяца лечения.

Исследование CATS показало, что у пациентов после инсульта, которые принимали 500 мг тиклопидина в сутки, в сравнении с плацебо уменьшается риск развития тяжелых сосудистых событий на

23,3% ($p<0,05$). При этом риск инсульта снижался на 33,5% по сравнению с плацебо ($p<0,05$).

В сравнении с ацетилсалициловой кислотой (650 мг) тиклопидин (исследование TASS) у пациентов с инсультом или ТИА снижал риск развития повторного события на 21%. Однако в обоих исследованиях у многих пациентов отмечались побочные явления в виде диареи, сыпи, нейтропении [24].

Таким образом, тиклопидин во вторичной профилактике инсульта превосходит по эффективности ацетилсалициловую кислоту, но вероятность побочных явлений в виде нейтропении и тромбоцитопенической пурпуры, предупреждение которых требует проведения лабораторного контроля клеточного состава крови в течение, как минимум, первых 3 месяцев терапии, значительно ограничивают возможности применения препарата. **Современные рекомендации по антитромбоцитарной терапии у пациентов после ишемического инсульта или ТИА не содержат показаний для применения тиклопидина.**

Клопидогрель также является производным тиенопиридина и неконкурентным антагонистом рецепторов тромбоцитов к АДФ, но лишен ряда побочных эффектов, свойственных тиклопидину.

В рандомизированном контролируемом исследовании CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events Study) пациенты после ишемического инсульта, инфаркта миокарда или симптомных заболеваний периферических артерий получали клопидогрель 75 мг или аспирин 325 мг в сутки в течение 2 лет. Была выявлена статистически значимая разница в пользу клопидогреля по профилактике повторных ишемических событий – снижение относительного риска инфаркта миокарда, инсульта и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 8,7% ($p=0,043$). Однако подгруппа пациентов, перенесших инсульт, не получала статистически значимой выгоды от приема клопидогреля, по сравнению с аспирином в плане профилактики повторного инсульта (7,3% ($p>0,05$)) [9]. Прием клопидогреля ассоциировался с большим количеством случаев сыпи и диареи, в то время как среди пациентов, принимавших аспирин, чаще наблюдались гастроэнтерологические осложнения и кровотечения [16].

Клопидогрель несколько более эффективен, чем аспирин, в плане предотвращения сосудистых событий, особенно в группе пациентов с заболеваниями периферических артерий (CAPRIE Steering Committee, 1996). Он является препаратом выбора у пациентов с непереносимостью, противопоказаниями либо осложнениями на фоне приема аспирина, а также эффективным у пациентов группы высокого риска (пациенты, которые перенесли инсульт с сахарным диабетом, с заболеваниями периферических артерий, симптомными коронарными заболеваниями) [7].

В свою очередь чувствительность к клопидогрелю колеблется около 50%, что связывают с комплексом, вариабельностью абсорбции, образованием активных метаболитов и лекарственным взаимодействием [33].

В исследовании MATCH с участием больных, перенесших только острые нарушения мозгового кровообращения (инсульт или ТИА), уточнялась эффективность комбинации ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля по сравнению с монотерапией клопидогрелем. Комбинация аспирина и клопидогреля, по данным исследования MATCH, не показала большую эффективность в профилактике ишемического инсульта, инфаркта миокарда, сосудистой смерти или повторной госпитализации по поводу ишемических событий в сравнении с монотерапией клопидогрелем (6,4%; $p=0,244$). В то же время при терапии комбинацией аспирина и клопидогреля значительно повышался риск жизнеугрожающих кровотечений ($p<0,001$) [16].

Комбинация клопидогреля и аспирина в исследовании CHARISMA не показала превосходства над монотерапией аспирином для снижения первичной конечной точки (инфаркт миокарда, инсульт, или сосудистая смерть), кроме того, наблюдалась значимо большая частота умеренных кровотечений в группе комбинированной терапии [8].

Исследование CURE показало, что комбинированная терапия аспирином и клопидогрелем у пациентов с острым коронарным синдромом снижала риск инфаркта миокарда, ишемического инсульта и смерти от сосудистых причин на 20%, в частности снижался риск развития сердечной недостаточности, рефрактерной ишемии миокарда и необходимости реваскуляризации уже в первые 24 часа терапии. Данные этого исследования дают возможность рекомендовать кратковременное назначение комбинации препаратов у пациентов с очень высоким риском, поскольку у больных с острыми коронарными синдромами было выявлено статистически значимое увеличение частоты массивных кровотечений на фоне приема комбинации клопидогреля и аспирина (3,7%) по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой (2,7%) [1].

Последние рекомендации по вторичной профилактике объединили результаты современных метаанализов и рандомизированных исследований, посвященных лечению и профилактике ишемического инсульта или ТИА [19, 22]:

- Пациентам, перенесшим ишемический инсульт, рекомендуется применение антитромботической терапии (Класс I, уровень A).
- Больные, которым не показана антикоагулянтная терапия, должны получать антитромботическую терапию (Класс I, уровень A). Рекомендуется назначение комбинации аспирина и диглиридамола или клопидогреля. В качестве альтернативы возможно использование аспи-

рина или трифлузола (Класс I, уровень A).

- Комбинация клопидогреля и аспирина не рекомендована для пациентов после недавно перенесенного инсульта, за исключением специальных показаний (например, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без зубца Q, недавнее стентирование) с продолжительностью терапии до 9 месяцев (Класс I, уровень A).
- У пациентов, перенесших инсульт на фоне приема антитромботических препаратов, необходима повторная оценка патофизиологических механизмов и факторов риска инсульта (Класс IV, GCP).
- Терапия оральными антикоагулянтами (МНО 2,0-3,0) рекомендована больным после перенесенного ишемического инсульта, связанного с мерцательной аритмией (Класс I, уровень A). Прием оральных антикоагулянтов не рекомендован больным с частыми падениями, низкой приверженностью к терапии, неконтролируемой эпилепсией, желудочно-кишечными кровотечениями (Класс III, уровень C). Пожилой возраст не является противопоказанием для терапии оральными антикоагулянтами (Класс I, уровень A).
- Пациенты с кардиоэмболическим инсультом, не связанным с мерцательной аритмией, должны получать оральные антикоагулянты (МНО 2,0-3,0) при высоком риске повторного инсульта (Класс III, уровень C).
- Антикоагулянтная терапия не рекомендована для пациентов после некардиоэмболического инсульта, за исключением некоторых ситуаций, таких как атерома аорты, фузиформная аневризма основной артерии (a basilaris), диссекция артерий шеи или открытое овальное окно в сочетании с доказанным тромбозом глубоких вен голени или с аневризмой межпредсердной перегородки (Класс IV, GCP).

Список использованной литературы

1. Adams R.J., Albers G., Alberts M.J. et. al. Update to the AHA/ASA Recommendations for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2008;39:1647-1652.
2. Algra A., van Gijn J. Cumulative meta-analysis of aspirin efficacy after cerebral ischaemia of arterial origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 255.
3. Alvarez-Sabin J., Quitana M., Santamarina E., Maisterra O.: Triflusal and Aspirin in Secondary Prevention of atherothrombotic Ischemic Stroke: a Very Long-Term-Follow-Up: *Cerebrovasc Dis* 2014;37:155-234.
4. Alvarez-Sabin J., Penalba A. et al., *Cerebrovasc Dis.*, 2009; 28(4): 371-7.
5. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics: 2004 Update. Available at: http://www.americanheart.org/Heart_and_Stroke_A_Z_Guide/strokes.html. Accessed May 2005., Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomized controlled trial // *The Lancet*.-2006.-Vol. 367.-P.1665-1673.
6. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics: 2004 Update. Available at: http://www.americanheart.org/Heart_

- and *_Stroke_A_Z_Guide/strokes.html*. Accessed May 2005.
7. Bhatt D, Fox K, Hacke W, Berger P, Black H, Boden W, Cacoub P, Cohen E, Creager M, Easton J, Flather M, Haffner S, Hamm C, Hankey G, Johnston S, Mak K, Mas J, Montalescot G, Pearson T, Steg P, Steinhilb S, Weber M, Brennan D, Fabry-Ribaud L, Booth J, Topol E.: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706-1717.
 8. Blanco M., Nombela F., Castellanos M., Rodriguez-Yanez M., Garcia-Gil M., Leira R., Lizasoain I., Serena J., Vivancos J., Moro M.A., Davalos A., Castillo J.: Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: A controlled randomized study. *Neurology* 2007; 69: 904-910.
 9. CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 339: 1329-1339.
 10. Costa J., Ferro J.M., Matias-Guiu J., Alvarez-Sabin J., Torres F.: Triflusal for prevention serious vascular events in people at high risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3: CD004296.
 11. Cruz-Fernandez J.M., Lopez-Bescos L., Garcia-Dorado D. et al: Randomized comparative trial of triflusal and aspirin following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002; 21: 457-465.
 12. Culebras A., Borja J., Garcia-Rafanell J.: Triflusal versus aspirin for prevention of stroke. *Prog Neurother Neurofarmacol* 2008; 3:13-33.
 13. Diener H.C. et al. European Stroke Conference, Nice, France, 14 May 2008.
 14. Diener H.C., Cunha L., Forbes C. et al. European Stroke Prevention Study: 2 ... *Sci.* - 1996. - Vol. 143.
 15. Diener H.C., Bogousslavsky J., Brass L.M., Cimminiello C., Csiba L., Kaste M., Leys D., Matias-Guiu J., Rupprecht H.J.; MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 364: 331-337.
 16. Dockerson L., Carek P., Quattlebaum R. Prevention of recurrent ischemic stroke // *American Family Physician*. - 2007. - Vol.76, №3. - P. 382-388.
 17. Eisert W.G. Dipyridamole exhibits anti-thrombotic and anti-inflammatory activities. Dipyridamole amplifies the endogenous antithrombotic mechanisms of the vessel wall // 2003. - *IJCP*.-№57.- P.23-28.
 18. Eisert W.G. Dipyridamole. - 2002. - Academic Press. - P.803-815.
 19. European Stroke Organization (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee: Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457-507.
 20. Gamboa A. et al. Role of Adenosine and nitric oxide on mechanisms of action of dipyridamole. - *Stroke*. - 2005. - №36. - P.2170-2175.
 21. Gómez-Isla T. et al., *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2008: 22:21-29.
 22. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association (*Stroke*. 2011; 42: 227-276.)
 23. Hankey G. Antiplatelet therapy for the prevention of recurrent stroke and other serious vascular events: a review of the clinical trial data and guidelines// *Current medical research and opinion*.-2007.-Vol.23, №6.- P.1453-1462.
 24. Hass W.K.1, Easton J.D., Adams H.P. Jr, Pryse-Phillips W., Molony B.A., Anderson S., Kamm B. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med*. 1989 Aug 24; 321(8): 501-7.
 25. Lindstrom E., Boysen G., Nyboe J.: Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen City Heart Study. *BMJ* 1994; 309: 11-15.
 26. Malinin A., Eisert R., Atar D., Barkagan Z., Serebruany V. Aggrenox (Extended-Release Dipyridamole and Low-Dose Aspirin in Combination): Protecting Platelets from Excessive Activation in Patients with Vascular Events // *Heart Drug* - 2002. - №2. - P.93-104.
 27. Matias-Guiu J., Ferro J.M., Alvarez-Sabin J. et al; TACIP investigators: Comparison of triflusal and aspirin for prevention of vascular events in patients after cerebral infarction: the TACIP study: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Stroke* 2003; 34: 840-848.
 28. McQuaid K.R., Laine L.: Systemic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med* 2006; 119: 624-638.
 29. Mukamal K., Ascherio A., Mittleman M., Conigrave K., Camargo C., Kawachi I., Stampfer M., Willett W., Rimm E.: Alcohol and risk for ischemic stroke in men: The role of drinking patterns and usual beverage. *Ann Intern Med* 2005; 142: 11-19.
 30. Schaper W. Dipyridamole, an underestimated vascular protective drug. - 2005. - *Cardiovascular Drugs and Therapy*.- №19.- P.357-363.
 31. Thom T., Haase N., Rosamond W., Howard VJ., Rumsfeld J., Manolio T., et al. Heart disease and stroke statistics - 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (Published corrections appear in *Circulation* 2006; 113: e696 and *Circulation* 2006;114:e630). *Circulation* 2006; 113: e85-e151.
 32. U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular events: recommendations and rationale. Accessed March 9, 2007, at <http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/aspirin/aspr.htm>.
 33. Spiliopoulos S, MD, PHD, Pastromas G., Katsanos K., Kitrou P, Karnabatidis D, Siablis D, Platelet Responsiveness to Clopidogrel Treatment After Peripheral Endovascular Procedures // *Journal of the American College of Cardiology*.- 2013.-Vol. 61, No. 24.-P. 2428-34.

Надійшла до редакції 14.08.2014

THE CHOICE OF ANTIPLATELET AGENT IN SECONDARY PREVENTION OF CEREBRAL STROKE

M.A. Trishchynska

Summary

The acute cerebral stroke is one of the leading causes of death and a population invalidization in Ukraine and around the world. A history of stroke and/or transient ischemic attack (TIA) is one of the strongest predictors of cardiovascular events, including re-cerebral stroke, and therefore, prevention of vascular events in this category of patients is an extremely important task. The article presents modern views on the role of antiplatelet agents in the prevention of recurrent stroke and transient ischemic attacks. In addition, assessed the effectiveness and safety of various representatives of antiplatelet agents from the perspective of evidence-based medicine.

Keywords: antiplatelet, antiplatelet agents, ischemic stroke, secondary prevention.