

УДК 616.831-005-036.11-084-085.273

ТРЕЩИНСКАЯ М.А.

Кафедра неврологии № 1 НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

## ВЫБОР АНТИАГРЕГАНТНОГО СРЕДСТВА ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ИНСУЛЬТА

**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 являются одними из наиболее сильных предикторов сосудистых событий, в том числе повторного церебрального инсульта, в связи с чем предупреждение инсульта у данной категории больных — чрезвычайно важное задание. 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 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 [13]. В мире около 15 миллионов человек в год переносят инсульт, примерно 5 миллионов из них умирают 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» [20].

Около 85–88 % церебральных инсультов имеют ишемический характер. Доля паренхиматозных и субарахноидальных кровоизлияний значительно меньше (9 и 3 % соответственно, вместе около 15 %) [26]. Острые нарушения мозгового кровообращения ишемического характера могут проявляться в виде транзиторных ишемических атак (ТИА) (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 [20]. Примерно в 25 % слу-

чаев в основе заболевания лежит поражение крупных интракраниальных и экстракраниальных сосудов, в аналогичном числе случаев — кардиогенная эмболия, а также поражение мелких мозговых сосудов (церебральная микроангиопатия). Иногда 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 — лакунарные инсульты.

Ишемические инсульты склонны к рецидивам, в связи с чем профилактика инсульта является важной клинической и социальной целью [20]. И инсульт, и ТИА — важные предикторы повторного события, особенно в первые несколько дней и месяцев после первого инсульта. ТИА и малый инсульт определяются как неотложные ситуации с необходимостью

Адрес для переписки с автором:  
Трещинская Марина Анатольевна  
04112, г. Киев, ул. Рижская, 1  
НМАПО имени П.Л. Шупика, кафедра неврологии № 1  
E-mail: neurology1@ukr.net, docmarina99@gmail.com

© Трещинская М.А., 2015  
© «Международный неврологический журнал», 2015  
© Заславский А.Ю., 2015

быстрой оценки состояния и назначения лечения на длительный период для уменьшения риска повторных событий.

В короткий период у пациентов, которые перенесли некардиоэмболический инсульт или ТИА, цереброваскулярные события могут развиваться чаще, чем кардиоваскулярные или поражение периферических артерий, хотя в течение 10 лет риск других сосудистых событий больше [20]. В настоящее время 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 [4]. Частота повторного некардиоэмболического инсульта в течение первого года отличается при различных клинических вариантах инфаркта мозга: при тотальном инфаркте в каротидном бассейне она составляет 6 %, лакунарном — 9 %, частичном инфаркте в каротидном бассейне — 17 %, инфаркте в вертебробазилярном 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 повреждениям 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, низкосолевого питания с ограничением потребления животных жиров), контроль артериального давления (АД), липидснижающая и антиагрегантная терапия. Антитромбоцитарная терапия представляет собой важную часть профилактики ишемического инсульта некардиоэмболического характера [20]. Так, при метаанализе 2002 исследований показано, что применение антитромбоцитарных препаратов приводит к снижению абсолютного риска серьезных сосудистых событий (инфаркт

миокарда, инсульт или сосудистая смерть) на 3,6 % у пациентов после инсульта/ТИА. В метаанализ вошли как исследования по первичной профилактике, так и работы, посвященные вторичной профилактике (включая пациентов с инфарктом миокарда (6 исследований) или инсультом/ТИА в анамнезе (10 исследований)). При метаанализе исследований по вторичной профилактике продемонстрировано, что аспирин уменьшает 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 он 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) [2]. 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 В01 «Антитромботические средства». Средства, входящие в эту группу, а именно альтеплазу (относящуюся к подгруппе В01А D «Ферменты»), используют также для лечения острого ишемического инсульта. Для профилактики кардиоэмболических цереброваскулярных событий применяют препараты, относящиеся к другим подгруппам антитромботических средств: 1) В01А А «Антагонисты витамина К» (варфарин, аценокумарол, фениндион); 2) В01А Е «Прямые ингибиторы тромбина» (дабигатран); 3) В01А F «Прямые ингибиторы фактора Ха» (ривароксабан). Препараты, относящиеся к подгруппе В01А 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 В01А 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). При метаанализе 287 исследований (Antiplatelet Trialists Collaboration, 2002) показано 25 % снижение относительного риска серьезных сосудистых событий (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или сосудистая смерть) под влиянием антитромбоцитарной терапии у пациентов, перенесших ишемический инсульт или ТИА, и этот

позитивный результат превосходил абсолютный риск серьезных экстракраниальных кровотечений [5, 12].

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 — дипиридабол, трифлузал.
3. Ингибиторы АДФ-зависимой агрегации тромбоцитов — тиклопидин, клопидогрель.
4. Блокаторы гликопротеина Пв/Ша тромбоцитов — абциксимаб, тирофибан, эптифибатид.

Блокаторы гликопротеинов Пв/Ша тромбоцитов воздействуют на конечную стадию агрегации тромбоцитов, блокируя участок взаимодействия гликопротеинов Пв/Ша 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 антиагрегантов, находятся на конечных этапах, и в ближайшем будущем ожидается получение информации для обновления рекомендаций по вторичной профилактике ишемического инсульта и ТИА.

## Аспирин (ацетилсалициловая кислота)

При метаанализе 11 клинических исследований, в которых участвовало более 10 000 пациентов с церебральным атеротромботическим инсультом, показано уменьшение относительного риска сосудистых событий (инсульт, инфаркт миокарда, сосудистая смерть) на 13 % (95% ДИ 6–19 %) у 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 [20].

Аспирин — наиболее давно используемый антиагрегант. Его антитромбоцитарный эффект обусловлен ацетилированием и необратимым ингибированием циклооксигеназы (ЦОГ) или простагландин Н-синтетазы, которая является начальным ферментом в синтезе простагландинов — превращении арахидоновой кислоты в простагландин Н. Известно два изофермента: ЦОГ-1, или простагландин Н-синтетаза-1, и ЦОГ-2, или простагландин Н-синтетаза-2. Фермент ЦОГ-1 экспрессируется во всех клетках тела и ответственен 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 [24]. 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/сут препарат проявляет преимущественно антитромбоцитарный эффект, а в более высоких дозах (5–10; 30–50 и 80–100 мг/кг/сут) — обезболивающий, жаропонижающий и противовоспалительный эффекты соответственно. Эффективность аспирина как антитромбоцитарного препарата ограничена максимальными дозами 160–320 мг/сут [21].

В тромбоцитах необратимая блокада ЦОГ-1 приводит к ингибированию формирования протромбогенного тромбоксана А<sub>2</sub> и эндоперекисей на весь период жизни тромбоцита (около 7–10 дней), хотя период полужизни препарата составляет всего 15–20 мин, что связано с невозможностью ресинтеза фермента в клетке без ядра. В клетках сосудистой стенки, преимущественно эндотелиоцитах, необратимая блокада ЦОГ обуславливает ингибирование продукции простаглицина — 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. **При метаанализе 22 РКИ (включивших 30 496 пациентов) показано, что низкие дозы аспирина (75–325 мг/сут), назначенные с целью профилактики сосудистых событий, вызывают повышение относительного риска крупных кровотечений на 71 % (коэффициент 1,71, 95% ДИ 1,41–2,08) [23]. Аспирин не рекомендуется пациентам с неконтролируемой гипертензией, поскольку в этой ситуации риск кровотечения возрастает [13, 27].**

Большинству пациентов рекомендуется назначение аспирина не позже чем через 24–48 часов после возникновения ишемического инсульта. По результатам двух больших рандомизированных слепых исследований продемонстрирована эффективность аспирина при его назначении в первые 48 часов после перенесенного инсульта — на каждую 1000 пролеченных больных было дополнительно 13 выживших и независимых в быту пациентов; еще у 10 пациентов на каждую 1000 пролеченных наблюдалось полное восстановление [16]. Вероятно, такой эффект связан со снижением риска повторного сосудистого события. Антиагрегантная терапия приводила к небольшому, но достоверному увеличению количества симптомных внутримозговых кровоизлияний (еще у 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 в течение 24 часов до и после нее.

## Трифлузал

Антитромбоцитарное средство, производное салицилатов, но не ацетилсалициловой кислоты, что обуславливает его уникальные фармакологические и органопротекторные свойства, большую безопасность [10]. Как и аспирин, трифлузал необратимо ингибирует ЦОГ-1 и, таким образом, ингибирует биосинтез тромбоксана А<sub>2</sub>. Основным метаболит трифлузала, 2-гидрокси-4-(трифторметил)-бензойная кислота, также имеет обратимое ингибирующее влияние на метаболизм ЦОГ, при этом период полувыведения метаболита составляет до 35 часов, что дает возможность поддерживать пиковые концентрации препарата в утренние часы, самые опасные в отношении тромбоза. В отличие от аспирина трифлузал ингибирует тромбоцитарную фосфодиэстеразу (фермент, отвечающий за деградацию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и циклического гуанозинмонофосфата (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 простаглицлина в эндотелиальных клетках и защищает его от инактивации продуктами перекисного окисления липидов. Аденозин оказывает эффекты, благодаря которым в тканях создаются условия, позволяющие более благоприятно переносить ишемию или продлевать период жизнедеятельности клеток в условиях ишемии.

Мультимодальность механизма действия обеспечивает меньшую вероятность возникновения клинической резистентности при приеме трифлузала.

Благодаря селективности действия трифлузал не влияет на синтез таких простаглицлинов, как эндотелиальный PGI<sub>2</sub> (простаглицлин), физиологическая роль которого состоит в восстановлении поврежденных эндотелиальных клеток и предотвращении ремоделирования сосудистой стенки, антиагрегантном и вазодилатирующем действии, а также PGE<sub>2</sub>, участвующий в защите слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Так, в исследовании TACIP показан лучший профиль гастробезопасности трифлузала в сравнении с аспирином (0,1 и 0,8 % соответственно,  $p = 0,021$ ) [22].

В ходе контролируемых клинических исследований у больных с острым инфарктом миокарда [11] и у пациентов с ишемическим инсультом или ТИА продемонстрирована эффективность трифлузала, сравнимая с таковой аспирина, 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 [8]. Прием аспирина 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 [9] по подгруппам, в котором оценивали частоту острых цереброваскулярных событий у пациентов, получавших тромболитическую терапию, с использованием r-tPA (рекомбинантного тканевого плазминогена) и антиагрегантов впоследствии. Так, частота возникновения инсульта была значительно ниже при использовании в дальнейшем трифлузала, чем аспирина (0,5 и 2,3 % соответственно,  $p = 0,03$ ), что связано в основном с уменьшением частоты геморрагического инсульта более чем в 10 раз в группе трифлузала по сравнению с группой аспирина (0 и 1,6 % соответственно,  $p = 0,01$ ).

Кроме того, в подгруппе пациентов, получавших ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) как компонент базовой гипотензивной терапии было выявлено снижение частоты нефатальных цереброваскулярных событий (0 и 1,8 %) у лиц, принимавших трифлузал, в сравнении с теми, кто получал аспирин, вследствие межлекарственного взаимодействия ингибиторов АПФ и аспирина [9].

Так, в исследовании TIM показано значимое 63% снижение риска нефатальных цереброваскулярных событий в группе трифлузала в сравнении с группой аспирина (0,5 и 1,3 % соответственно) [9].

Было проведено исследование [2], по результатам которого продемонстрировано, что у пациентов, перенесших атеротромботический ишемический инсульт, трифлузал эффективен так же, как аспирин, в профилактике сосудистых событий, и при этом он более безопасен в отношении риска развития крупных кровотечений в ходе длительной терапии. Особенностью данного испытания явилось то, что наблюдение за пациентами продолжалось 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 касательно большей безопасности трифлузала в сравнении с аспирином, при сравнимой эффективности в отношении профилактики сосудистых событий [8, 9, 22].

Основываясь на метаанализе, Европейская организация инсульта (ESO) [16] 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 таковой аспирина, однако первый характеризуется меньшим количеством побочных эффектов.

Учитывая роль воспалительного процесса в нейрональном повреждении после инсульта, интересна 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 [3].

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 ( $p = 0,0241$ ) [18].

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:

1) у пациентов с колебаниями артериального давления и/или уровнем систолического АД выше 180 мм рт.ст., диастолического — более 110 мм рт.ст. из-за высокого риска кровотечений, в том числе внутрочерепных кровоизлияний и геморрагической трансформации ишемического инсульта;

2) молодых пациентов, имеющих повышенный риск геморрагического события;

3) лиц с когнитивными нарушениями;

4) пациентов со скомпрометированным ЖКТ;

5) больных с сопутствующим сахарным диабетом;

6) пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой и непереносимостью аспирина;

7) 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 А<sub>2</sub>, однако существует ряд потенциальных индукторов тромбоцитарной активности, которая возникает независимо от простагландинового пути. Такими стимулами могут быть аденозиндифосфат (АДФ), тромбин, серотонин, тромбоцитактивирующий фактор, катехоламины и др. [21].

## Дипиридамола (дигидроэрготамин)

В терапевтической концентрации (0,5–1,9 мкг/мл) дипиридамола ингибирует захват аденозина тромбоцитами, эндотелиальными клетками и эритроцитами, что является дозозависимым процессом (до 90 % при приеме 200 мг дважды в сутки) [15]. Ингибирование захвата приводит к увеличению концентрации аденозина в плазме, который взаимодействует с рецепторами А<sub>2</sub> на поверхности тромбоцитов. В результате повышается активность тромбоцитарной аденилатциклазы, что приводит к росту внутриклеточного уровня циклического 3,5-аденозинмонофосфата и угнетению агрегации тромбоцитов в ответ на различные стимулы — фактор активации тромбоцитов, коллаген, АДФ [25].

Дипиридамола влияет на метаболизм арахидоновой кислоты, увеличивая продукцию простаглицлина в сосудистой стенке и тромбоцитах, тормозит биосинтез

тромбоксана А<sub>2</sub> путем подавления тромбоксансинтетазы. В результате происходит уменьшение адгезии тромбоцитов к эндотелию сосудов, субэндотелию и коллагену поврежденной сосудистой стенки, растет продолжительность жизни тромбоцитов, предотвращается их агрегация 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 являются головокружение, гипотензия, тошнота, лабильность артериального давления, приливы, рвота, диарея [14, 25].**

## Дипиридамола + аспирин

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

При метаанализе 6 исследований по определению эффективности комбинации дипиридамола и аспирина в сравнении с монотерапией аспирином у пациентов с церебральной ишемией преимущественно артериального происхождения показано, что комплексное лечение снижает относительный риск комбинации событий (инсульт, инфаркт миокарда или сосудистая смерть) на 18 % (95% ДИ 9–26%;  $p = 0,0003$ ) в сравнении с аспирином [12, 20].

В экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что наиболее эффективное ингибирование тромбообразования происходит при сочетании низкой дозы аспирина (50 мг/сут) и высокой дозы дипиридамола (400 мг/сут) длительного высвобождения в соотношении 8 : 1. В большом, хорошо контролируемом исследовании (European Stroke Prevention Study 2) ESPS-2 по оценке роли антитромбоцитарной терапии в предотвращении инсульта показано, 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/сут) статистически значимо уменьшал риск инсульта на 18 % и на 13 % — инсульта и/или смерти, использование дипиридамола длительного высвобождения в дозе 400 мг в сутки приводило к снижению риска инсульта на 16 % и на 15 % — инсульта и/или смерти. При сочетании аспирина и дипиридамола (25/200 мг 2 раза в сутки) риск инсульта статистически достоверно уменьшался на 37 %, инсульта и/или смер-

ти — на 24 % [17]. В этом исследовании подтверждено теоретическое предположение о том, что в комбинации аспирин и дипиридамола обладают истинным синергизмом действия [17, 20].

**В одном из самых крупных исследований по вторичной профилактике некардиоэмболического инсульта — PROfESS показано, что эффективность комбинации аспирина и дипиридамола замедленного высвобождения сравнима с таковой клопидогреля в плане профилактики повторного инсульта, хотя большие геморрагические события (несущие угрозу для жизни) встречались несколько чаще в группе больных, принимавших дипиридамола модифицированного высвобождения в комбинации с аспирином, чем у пациентов, получавших клопидогрель (4,1 и 3,6 %,  $p = 0,06$ ), чаще в первой группе наблюдались и геморрагические инсульты (0,8 и 0,4 %) [11].**

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 АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и повышении содержания в них внутриклеточного кальция. Также препарат потенцирует физиологические антиагреганты (простагландины I<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>, E<sub>1</sub>), 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 полный антиагрегационный эффект следует ожидать на 3–5-й день.

Применение тиклопидина существенно ограничивается побочными явлениями: 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 необходим контроль состава периферической крови не менее 1 раза в неделю в первые 3 месяца лечения.

В исследовании CATS показано, 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 % в сопоставлении 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.

Таким образом, тиклопидин во вторичной профилактике инсульта превосходит по эффективности ацетилсалициловую кислоту, а 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 ограничивает возможности применения препарата. **Современные рекомендации по антитромбоцитарной терапии у пациентов после ишемического инсульта или ТИА не содержат показаний к применению 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 в отношении профилактики 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 пользы от приема клопидогреля по сравнению с аспирином в плане профилактики повторного инсульта (7,3 %;  $p > 0,05$ ). Прием клопидогреля ассоциировался с большим количеством случаев сыпи и диареи, в то время как у 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 больных с непереносимостью, противопоказаниями либо осложнениями на фоне приема аспирина, а также эффективен у пациентов группы высокого риска (с инсультом и сахарным диабетом, заболеваниями периферических артерий, симптомными коронарными заболеваниями) [6]. В свою очередь, чувствительность к клопидогрелю составляет около 50 %, что связывают с комплаенсом, вариабельностью абсорбции, образования активных метаболитов и лекарственным взаимодействием [28].

В исследовании MATCH с участием больных, перенесших только острые нарушения мозгового кровообра-

щения (инсульт или ТИА), уточнялась эффективность комбинации ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля по сравнению с монотерапией клопидогрелем. По данным исследования MATCH, не отмечено большей эффективности комбинации аспирина и клопидогреля 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 использовании комбинации аспирина и клопидогреля значительно повышался риск жизнеугрожающих кровотечений ( $p < 0,001$ ) [13].

В исследовании CHARISMA не показано превосходства комбинации клопидогреля и аспирина над монотерапией аспирином в снижении частоты первичной конечной точки (инфаркт миокарда, инсульт или сосудистая смерть). Кроме того, умеренные кровотечения наблюдались значимо чаще в группе комбинированной терапии [7].

В исследовании CURE отмечено, 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, уменьшался 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].

В последних рекомендациях по вторичной профилактике объединены результаты современных метаанализов и рандомизированных исследований, посвященных лечению и профилактике ишемического инсульта или ТИА [16, 19]:

— Пациентам, перенесшим ишемический инсульт, рекомендуется применение антитромботической терапии (класс I, уровень A).

— Больные, которым не показана антикоагулянтная терапия, должны получать антитромбоцитарную терапию (класс I, уровень A). Рекомендуется назначение комбинации аспирина и дипиридамола, или клопидогреля. В качестве альтернативы возможно использование аспирина или трифлузала (класс I, уровень A).

— Комбинация клопидогреля и аспирина не рекомендована пациентам, недавно перенесшим инсульт, 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 антитромбоцитарных препаратов, необходима повторная

оценка патофизиологических механизмов и факторов риска инсульта (класс IV, GCP).

— Терапия пероральными антикоагулянтами (международное нормализованное отношение (МНО) 2,0–3,0) рекомендована больным после перенесенного ишемического инсульта, связанного с мерцательной аритмией (класс I, уровень A). Прием пероральных 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 пероральными антикоагулянтами (класс I, уровень A).

— Пациенты с кардиоэмболическим инсультом, не связанным с мерцательной аритмией, должны получать пероральные антикоагулянты (МНО 2,0–3,0) при высоком риске повторного инсульта (класс III, уровень C).

— Антикоагулянтная терапия не рекомендована пациентам 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 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. 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.
3. Alvarez-Sabin J., Penalba A. et al. // *Cerebrovasc. Dis.* 2009; 28(4): 371-7.
4. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics: 2004 Update. Available at: [http://www.americanheart.org/Heart\\_and\\_Stroke\\_A\\_Z\\_Guide/strokes.html](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; 367: 1665-1673.
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](http://www.americanheart.org/Heart_and_Stroke_A_Z_Guide/strokes.html). Accessed May 2005.
6. Bhatt D., Fox K., Hacke W., Berger P., Black H. et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events // *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1706-1717.
7. Blanco M., Nombela F., Castellanos M., Rodriguez-Yanez M., Garcia-Gil M. et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: A controlled randomized study // *Neurology* 2007; 69: 904-910.
8. 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.
9. 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.
10. Culebras A., Borja J., Garcia-Rafanell J. Triflusal versus aspirin for prevention of stroke // *Prog. Neurother. Neurofarmacol.* 2008; 3: 13-33.



11. Diener H.C. et al. *European Stroke Conference, Nice, France, 14 May 2008.*
12. Diener H.C., Bogousslavsky J., Brass L.M., Cimminiello C., Csiba L. et al.; 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.
13. Dockerson L., Carek P., Quattlebaum R. *Prevention of recurrent ischemic stroke* // *American Family Physician* 2007; 76 (3): 382-388.
14. Eisert W.G. *Dipyridamole exhibits anti-thrombotic and anti-inflammatory activities. Dipyridamole amplifies the endogenous antithrombotic mechanisms of the vessel wall* // *IJCP* 2003; 57: 23-28.
15. Eisert W.G. *Dipyridamole*. Academic Press, 2002. P. 803-815.
16. 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.
17. Gamboa A. et al. *Role of Adenosine and nitric oxide on mechanisms of action of dipyridamole* // *Stroke* 2005; 36: 2170-2175.
18. Gomez-Isla T. et al. // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2008; 22: 21-29.
19. *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.
20. 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; 23 (6): 1453-1462.
21. Malinin A., Eisert R., Atar D., Barkagan Z., Serebruanov 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: 93-104.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Schaper W. *Dipyridamole, an underestimated vascular protective drug* // *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2005; 19: 357-363.
26. 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.
27. 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>.
28. Spiliopoulos S., 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; 61 (24): 2428-34.

Получено 03.09.14 ■

Трищинська М.А.

Кафедра неврології № 1 НМАПО імені П.Л. Шупика,  
м. Київ

## ВИБІР АНТИАГРЕГАНТНОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ВТОРИННОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ІНСУЛЬТУ

**Резюме.** Гострий церебральний інсульт є однією з основних причин смертності та інвалідизації населення в Україні та в усьому світі. Перенесені інсульт чи транзиторна ішемічна атака є одними з найбільш сильних предикторів судинних подій, у тому числі повторного церебрального інсульту, у зв'язку з чим попередження інсульту в цієї категорії хворих — надзвичайно важливе завдання. У статті представлені сучасні погляди на роль антитромбоцитарних засобів у профілактиці повторних інсультів та транзиторних ішемічних атак. Крім того, подано оцінку ефективності та безпеки різних антитромбоцитарних засобів із позиції доказової медицини.

**Ключові слова:** антитромбоцитарні засоби, антиагреганти, ішемічний інсульт, вторинна профілактика.

Trishchynska M.A.

Department of Neurology of the National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, Kyiv, Ukraine

## THE CHOICE OF ANTIPLATELET AGENT FOR THE SECONDARY PREVENTION OF CEREBRAL STROKE

**Summary.** Acute cerebral stroke is one of the major causes of death and disability in the population of Ukraine and all over the world. Stroke and/or transient ischemic attack are among the most powerful predictors of cardiovascular events, including recurrent cerebral stroke, therefore stroke prevention in these patients — an extremely important task. The article presents current views on the role of antiplatelet agents in the prevention of recurrent strokes and transient ischemic attacks. In addition, assessment of the effectiveness and safety of different antiplatelet agents is presented from the perspective of evidence-based medicine.

**Key words:** antiplatelet agents, antiaggregants, ischemic stroke, secondary prevention.