

Антитромбоцитарні препарати у профілактиці ішемічного інсульту. Причини резистентності до ацетилсаліцилової кислоти

О.Я. Томашевська¹, Є.І. Дзись¹, А.Л. Філіпчук¹, І.Є. Дзись²

¹Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

²Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України, Львів

Резюме. Частота гострих судинних подій, пов'язаних із тромбозом, зокрема ішемічного інсульту, постійно зростає. Тому для їх профілактики широко застосовують ацетилсаліцилову кислоту (АСК) та інші антитромбоцитарні препарати. Вони показані для запобігання рецидиву ішемічного інсульту, а у жінок віком старше 45 років з високим його ризиком — також для запобігання першого інсульту. Оптимальними антиагрегантними дозами АСК є 75–100 мг/добу. Ефективність профілактики зростає за поєднання АСК з дигіридамолом. Клопідогрел переважно призначають у разі високого ризику інсульту, а тиклопідин — людям похилого віку. Небажаним є припинення застосування АСК, оскільки це може спровокувати ішемічний інсульт. Частина (8–45%) пацієнтів є резистентними до АСК за тестами агрегації тромбоцитів. Обстеживши 49 осіб із гіпертонічною хворобою, ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2-го типу на тлі ожиріння й метаболічного синдрому, які приймали АСК у дозі 100 мг/добу, нами встановлено резистентність до АСК за часом агрегації тромбоцитів у 9 (18,4%) хворих. У цих випадках показаний клопідогрел. Генетичні й набуті чинники мають значення в механізмах резистентності до АСК, зокрема гіперхолестеролемія та гіперфібриногенемія.

Ключові слова: ішемічний інсульт, профілактика, антитромбоцитарні препарати, ацетилсаліцилова кислота, резистентність до ацетилсаліцилової кислоти.

Актуальність проблеми профілактики гострих судинних подій, пов'язаних з атеротромбозом, зумовлена наростанням їх частоти, високою смертністю, тривалою втратою працездатності або важкою інвалідизацією хворих, які перенесли такі ускладнення, особливо ішемічний інсульт.

Імовірність розвитку ішемічного інсульту залежить від наявності в пацієнта чинників ризику, які умовно поділяють на такі, що не підлягають модифікації (вік, стать, недостатня маса тіла при народженні, раса, етнічність, генетичні чинники), та ті, які можна модифікувати (артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД), ожиріння, метаболічний синдром, тютюнопаління, хвороби серцево-судинної системи, дисліпідемія, зловживання алкоголем, низька фізична активність тощо) (Goldstein L.B. et al., 2006; Dickerson L.M. et al., 2007). Особливо високим є ризик інсульту в пацієнтів після інфаркту міокарда (Witt B.J. et al., 2006), а також після вже перенесеного ішемічного інсульту або минушого порушення мозкового кровообігу (ризик становить від 5 до 20% на рік) (Diener H.C., 2006). Виникнення повторного інсульту найчастіше пов'язують з такими чинниками ризику, як АГ, ЦД, поширений атеросклероз, ішемічна хвороба серця (ІХС), попередні ішемічні й геморагічні інсульти і втрата працездатності внаслідок першого інсульту (Shaya F.T. et al., 2006; Dickerson L.M. et al., 2007).

Велике значення у виникненні гострих судинних подій мають тромбоцити, які беруть

участь у всіх стадіях їх патогенезу — від початку утворення атеросклеротичної бляшки до її дестабілізації та тромбозу судини (Tan K.T., Lip G.Y., 2006). Спільною для всіх цих патогенетичних ланок є адгезія та агрегація активованих кров'яних пластинок, а також реакція вивільнення мембранних везикул у місці пошкодження судин з активацією коагуляційної ланки гемостазу. Тому для профілактики тромботичних ускладнень у наш час широко застосовують антитромбоцитарні препарати (антиагреганти), передусім ацетилсаліцилову кислоту (АСК). Результати метааналізу 11 клінічних досліджень, які включали пацієнтів з церебральною ішемією, показали зниження ризику гострих судинних подій (інсульт, інфаркт міокарда, судинна смерть) під час застосування АСК на 13% порівняно з контролем (Vande Griend J.P., Saseen J.J., 2008).

АСК показана для профілактики серцево-судинних хвороб, включаючи також ішемічний інсульт, у людей з 10-річним серцево-судинним ризиком понад 6%. Дослідженнями P.S. Sanmuganathan та співавторів (2001) та іншими не підтверджено ефективності антитромбоцитарних препаратів у запобіганні першого ішемічного інсульту, тому їх зазвичай не рекомендують для його первинної профілактики. Хоча подальші дослідження виявили зниження ризику інсульту на 17% у практично здорових жінок, які приймали АСК у дозі 100 мг через день (Atiwa M. et al., 2003). Тому АСК показаний для жінок віком понад 45 років у разі значного ризику першого ішемічного інсульту, а саме пацієнткам з АГ, гіперліпідемією або ЦД. Найкращий профілактичний ефект спостерігається у жінок віком понад 65 років, але одночасно значно зростає ризик крововиливу в мозок. Крім того, АСК призначається для первинної профілактики ішемічного інсульту в пацієнтів із безсимптомним стенозом сонної артерії та миготливою аритмією неклапанного генезу з низьким ризиком тромбоемболічних ускладнень (Goldstein L.B., 2006).

Антиагреганти є ефективними в запобіганні рецидиву некардіоемболічного ішемічного інсульту, знижуючи його ризик на 11–15%, а сукупний ризик інсульту, інфаркту міокарда й судинної смерті — на 15–22% (Diener H.C., 2006). Для довготермінової (не менше 3 років) вторинної профілактики ішемічного інсульту рекомендують застосовувати низькі дози АСК — від 75 до 100 мг/добу, а найнижчою ефективною добовою дозою є 50 мг (Patrono S. et al., 2005). Деякі дослідники, базуючись на результатах рандомізованих клінічних досліджень, вважають, що для запобігання інсульту й інфаркту 160 мг/добу є оптимальною дозою, яка має максимальну ефективність і мінімальну токсичність (Dalen J.E., 2006). АСК у високих дозах, понад 325 мг/добу, навпаки, може сприяти тромбоутворенню, оскільки інгібує синтез простагліну ендотеліальними клітинами й тромбоцитами.

Як ускладнення терапії АСК можуть виникати невеликі, переважно шлунково-кишкові, кровотечі, які є дозозалежними. Важкі або летальні кровотечі розвиваються

рідко, а між дозою АСК та частотою їх виникнення не виявлено зв'язку (Dalen J.E., 2006). У пацієнтів з АГ призначати АСК слід після стабілізації артеріального тиску для запобігання розвитку геморагічного інсульту. Побічна дія АСК може проявлятися також диспептичними явищами й виникненням пептичної виразки.

Крім АСК, часто призначають такі антитромбоцитарні препарати, як дипіридамо́л і клопідогрен. Ефективність дипіридамо́лу така ж, як і АСК. Результати метааналізу 8 досліджень показали зниження ризику гострих судинних подій під час застосування дипіридамо́лу в пацієнтів, які перенесли інсульт або минуле порушення мозкового кровообігу, на 13% порівняно з контролем (Vande Griend J.P., Saseen J.J., 2008). Дипіридамо́л має додаткові позитивні властивості — антиоксидантні, протизапальні та антипроліферативні, а його антитромботична дія пов'язана також із впливом на судинну стінку. Застосовують дипіридамо́л зазвичай у пацієнтів, які не переносять АСК і клопідогрен. Препарат пролонгованої дії призначають у дозі 200 мг 2 рази на добу.

Дані різних досліджень свідчать, що клопідогрен за ефективністю або не відрізняється від АСК (Habib G.B., 2006), або є кращим для профілактики гострих судинних подій. За даними дослідження CAPRIE, зниження ризику розвитку інсульту, інфаркту й судинної смерті під час застосування цього препарату в дозі 75 мг/добу було на 8,7% суттєвішим порівняно з ефективністю АСК в дозі 325 мг. Крім того, застосування клопідогрену рідше викликає кровотечі та шлункові розлади порівняно з АСК, але частіше — шкірний висип та діарею. Клопідогрен показаний пацієнтам з високим ризиком рецидиву ішемічного інсульту (Diener H.C., 2006; Faxon D.P., Nesto R.W., 2006), хворобою периферичних артерій або оклюзивним судинним ускладненням, а також тим, хто не переносить АСК.

Для вторинної профілактики ішемічного інсульту призначають також тиклопідин, зокрема у людей похилого віку (Ling G.S., Ling S.M., 2005; Ikeda U., 2006). Трифлусал, що за хімічною структурою подібний до АСК, не знайшов широкого застосування в клінічній практиці (Vande Griend J.P., Saseen J.J., 2008). Непрямі антикоагулянти варфарин не рекомендують для вторинної профілактики інсульту, оскільки не є ефективнішим від АСК та з ним пов'язаний високий ризик розвитку кровотеч. Варфарин призначають лише пацієнтам з миготливою аритмією (Dickerson L.M. et al., 2007).

Застосування АСК з дипіридамо́лом виявилось ефективнішим, ніж монотерапія цими препаратами. За результатами дослідження ESPRIT, під впливом такої комбінації антиагрегантів частота гострих судинних подій знижувалася на 20% (ESPRIT Study Group et al., 2006). За допомогою метааналізу даних 6946 пацієнтів із минулим порушенням мозкового кровообігу та інсультом показано зниження ризику розвитку таких подій на 34% без підвищення ризику кровотеч (ESPRIT Study Group et al., 2006; Habib G.B., 2006; Vande Griend J.P., Saseen J.J., 2008). На сьогодні для вторинної

профілактики інсульту найчастіше рекомендують саме комбінацію 25 мг АСК й 200 мг дипіридамо́лу 2 рази на добу. Однак пацієнти мають бути поінформовані, що нерідко такий прийом може спричинити головний біль. Звичайний біль минає через 45 днів застосування цих препаратів. У разі головного болю призначають анальгетики. Можна відмінити дипіридамо́л, а коли біль пройде — відновити його застосування, починаючи з 100 мг на ніч та поступово підвищуючи дозу до цільової впродовж 1–2 тиж (Vande Griend J.P., Saseen J.J., 2008). Якщо головний біль не проходить, слід відмінити дипіридамо́л і продовжувати лікування АСК або ж перейти на клопідогрен.

За даними досліджень CHARISMA та MATCH, одночасне застосування АСК і клопідогрену не підвищує ефективність вторинної профілактики інсульту і суттєво підвищує ризик розвитку кровотеч (Calve D. et al., 2006; Diener H.C., 2006). Тому поєднання цих препаратів не рекомендують для довготривалої терапії. Однак є й повідомлення про вищу ефективність цієї комбінації порівняно з монотерапією АСК (Faxon D.P., Nesto R.W., 2006). Комбінація АСК з клопідогреном показана у разі окремих клінічних ситуацій, так, її призначають впродовж 9–12 тиж пацієнтам з інсультом, який виник через короткий час після стентування коронарних артерій (Vande Griend J.P., Saseen J.J., 2008).

Розвиток 4,2–4,5% інсультів пов'язують із відміною АСК (так званий ефект рикошету). Вони зазвичай виникають між 6-м і 10-м днем чи в межах 4 тиж після припинення вживання препарату (Sibop I., Orgogozo J.M., 2004; Maulaz A.B. et al., 2005). Особливо небезпечною є відміна АСК у пацієнтів з ІХС (Maulaz A.B. et al., 2005).

У 21–41% хворих ішемічний інсульт розвивається, незважаючи на попереднє застосування антитромбоцитарних лікарських засобів (Greisenegger S. et al., 2006; Qureshi A.I. et al., 2006; Ricci S. et al., 2006). Найчастіше це пацієнти похилого віку, які хворіють на АГ, ЦД, серцево-судинні хвороби, атеросклероз великих судин. Не виявлено зв'язку між попереднім застосуванням АСК і тяжкістю ішемічного інсульту чи його наслідків (Greisenegger S. et al., 2006; Ricci S. et al., 2006). У пацієнтів із внутрішньомозковим кроволивом попередня профілактика АСК не є незалежним чинником ризику смертності й несприятливого перебігу хвороби (Foerch C. et al., 2006).

Отже, у частини пацієнтів не досягається бажаного ефекту від застосування АСК. Зокрема, за даними J. Bergrouschot та співавторів (2006), 7,2% осіб, які приймали АСК для попередження рецидиву ішемічного інсульту, були первинно резистентними за тестом агрегації тромбоцитів, у 4,1% виявляли вторинну резистентність. Нечутливим до АСК хворим було призначено клопідогрен, який був ефективним у всіх випадках. Інші дослідники, використовуючи тести функції тромбоцитів, знаходять резистентність до АСК у 8–45% пацієнтів з інсультом (Szczeklik A. et al., 2005).

Термін «резистентність до АСК» зазвичай використовують для означення клінічної

ситуації, в якій у пацієнтів при терапевтичній дозі АСК розвиваються тромботичні судинні події (клінічна резистентність до АСК). Але лише один фармакологічний препарат не може запобігти розвитку атеротромбозу. Тому останнім часом усе частіше вважають, що резистентність до АСК слід визначати за лабораторними критеріями (біохімічна резистентність до АСК) (Szczeklik A. et al., 2005). Оптимальним методом для її виявлення *in vivo* є агрегометрія тромбоцитів. Як агоністи кров'яних пластинок використовують аденозиндифосфат, колаген або арахідонову кислоту. Альтернативою для оптичних тестів агрегації є аналізатор функції тромбоцитів (PFA-100), який вимірює первинний гемостаз *in vitro*, а також Ultegra Rapid Platelet Function Assay-ASA (Grau A.J. et al., 2003).

Аналіз механізмів виникнення феномену резистентності до АСК показав, що він є багатофакторним (Szczeklik A. et al., 2005; Нетяженко В.З., 2007). Зокрема, тютюнопаління й високий рівень холестеролу (>6,5 ммоль/л) сприяють зниженню чутливості до АСК. В осіб із гіперхолестеролемією посилюється здатність тромбоцитів до агрегації, зростає продукція тромбоксану A_2 , підвищується рівень маркерів генерації тромбіну в крові, внаслідок чого антитромботична дія АСК слабне. Резистентність до АСК може спричиняти одночасне регулярне застосування інших нестероїдних протизапальних препаратів, особливо ібупрофену, прийом АСК у занадто низьких дозах (денна доза — до 100 мг) та погане його всмоктування, зокрема застосування препаратів АСК для всмоктування в кишках. Частка пацієнтів із резистентністю до АСК більша серед жінок, зростає з віком, із підвищенням рівня фізичних навантажень, у хворих на ЦД 2-го типу, зокрема в поєднанні з ожирінням.

J.W. Eikelboom та співавтори (2002) відзначають роль ендотеліальних клітин і моноцитів у резистентності до АСК, бо вони можуть постачати простагландин H_2 — прекурсор тромбоксану A_2 (через шляхи циклооксигенази-1 або циклооксигенази-2) навіть під час її застосування.

Відомо, що резистентність до АСК може бути зумовлена генетичними чинниками, зокрема поліморфізмом глікопротеїну IIIa. Цей поліморфізм призводить до заміщення лейцину 33 на пролін, які визначають алелі PI(A1) і PI(A2) відповідно. Алель PI(A2) виявляється у 20–30% представників європейської раси й асоціюється з укороченням часу кровотечі, посиленням утворення тромбіну та порушеною антитромботичною дією АСК *in vivo* (Undas A. et al., 2001). Це зумовлено, зокрема, тим, що глікопротеїновий рецептор тромбоцитів IIb/IIIa з таким поліморфізмом має більшу спорідненість до фібриногену. Тому гіперфібриногенемія в таких пацієнтів спричиняє виникнення резистентності до АСК та підвищений ризик розвитку тромбозу (Szczeklik A. et al., 2005).

Деякі автори вважають термін «резистентність до АСК» невдалим, оскільки не існує стандартизованої методики оцінки

ефективності терапії АСК (Patrono C. et al., 2005; Никонов В.В., Киношенко Е.И., 2008).

Для з'ясування частоти резистентності до АСК та чинників, пов'язаних з нею, нами обстежено 49 пацієнтів — 19 жінок і 30 чоловіків віком 37–75 років (середній вік — 59,2±1,4 року), які приймали антиагрегантну терапію АСК у дозі 100 мг/добу. На есенціальну АГ хворіли 48 пацієнтів, на хронічну ІХС — 38 (стабільна стенокардія — 36, післяінфарктний кардіосклероз — 17), на ЦД 2-го типу — 10. Індекс маси тіла в обстежених коливався від 27,2 кг/м² до 48,4 кг/м², надмірну масу тіла встановлено в 14 хворих, ожиріння I–III ступеня (абдомінальний тип) — у 35 пацієнтів. Поряд із загальноклінічним обстеженням у хворих визначали натще концентрацію глюкози, тригліцеридів, загального холестеролу (ЗХС) й холестеролу ліпопротеїнів високої щільності спектрофотометрично ферментативним методом. Базуючись на отриманих результатах, у 42 (85,7%) пацієнтів встановлено метаболічний синдром згідно з рекомендаціями Міжнародної федерації діабету 2005 р. В обстежених хворих оцінювали агрегаційну здатність тромбоцитів з аденозиндифосфорною кислотою на основі візуальної оцінки за А.С. Шитиковою, визначали концентрацію фібриногену гравіметричним методом за Р.А. Рутберг.

У 11 (22,4%) обстежених пацієнтів констатовано знижену агрегаційну здатність тромбоцитів за подовженим часом агрегації, що розцінено як чутливість до терапії АСК. У 29 пацієнтів час агрегації був нормальним, і в цих випадках, не знаючи вихідних значень, важко оцінювати ефективність лікування. У 9 (18,4%) пацієнтів агрегаційна здатність була підвищеною, що є ознакою резистентності до АСК.

Серед осіб, які отримували АСК, але мали підвищену агрегаційну здатність тромбоцитів, у 5 (55,6%) виявлено гіперфібриногенемію, а у 8 (88,9%) — рівень ЗХС перевищував 5,2 ммоль/л. Серед 11 пацієнтів зі зниженою агрегаційною здатністю тромбоцитів у 4 (36,4%) встановлено гіперфібриногенемію, у 7 (63,7%) рівень ЗХС становив >5,2 ммоль/л. Отже, у пацієнтів із резистентністю до АСК (за підвищеною агрегаційною активністю тромбоцитів) простежувалась більша частота гіперфібриногенемії та рівнів ЗХС, що перевищують бажані, порівняно з пацієнтами, чутливими до АСК, хоча ця закономірність не виявилася значущою, очевидно, через малу кількість спостережень.

Підсумовуючи огляд літератури та власні дані, слід сказати, що застосування АСК та інших антиагрегантів ефективно для запобігання рецидиву ішемічного інсульту. Однак вибір дози АСК, схема (щодня чи через день) і тривалість терапії залишаються емпіричними, а частина пацієнтів є резистентними до препарату, до чого можуть призводити такі поширені порушення, як гіперхолестеролемія й гіперфібриногенемія. Це потребує подальших досліджень для опрацювання відповідних критеріїв вибору оптимальної антитромбоцитарної терапії та методів контролю за її проведенням.

ВИСНОВКИ

Антитромбоцитарні лікарські засоби ефективні для вторинної профілактики ішемічного інсульту. Найчастіше застосовують АСК, яка також показана для первинної профілактики інсульту в жінок віком понад 45 років у разі значного його ризику. Для запобігання ішемічному інсульту показані дози АСК від 50 до 160 мг/добу, оптимальною дозою вважається 75–100 мг/добу. Відміна АСК може спровокувати розвиток ішемічного інсульту.

Поєднання дипіридамолу з АСК ефективніше від монотерапії АСК. Ефективність клопидогрелу така ж, як і АСК, але його призначають у разі високого ризику ішемічного інсульту. Тиклопідин застосовують переважно в людей похилого віку.

У 20–40% пацієнтів ішемічний інсульт розвивається, незважаючи на застосування антитромбоцитарних лікарських засобів. За тестами функції тромбоцитів 8–45% осіб резистентні до АСК. У механізмах резистентності до АСК мають значення генетичні й набуті чинники. У разі резистентності до АСК за тестом агрегації тромбоцитів показаний клопидогрел.

За даними наших досліджень, щонайменше 18,4% хворих з ожирінням і метаболічним синдромом, які приймають низькодозову АСК з приводу АГ, ІХС та ЦД 2-го типу, є резистентними до АСК за тестом агрегації тромбоцитів.

Література

- Нетьяженко В.З. (2007) Резистентність до антитромбоцитарних препаратів: механізми її розвитку та методи діагностики. *Внутрішня медицина*, 1: 35–44.
- Никонов В.В., Киношенко Е.И. (2008) Ацетилсалициловая кислота: эффективность, проблемы, перспективы. *Артериальная гипертензия*, 2: 62–66.
- Atiya M., Kurth T., Berger K. et al.; **Women's Health Study** (2003) Interobserver agreement in the classification of stroke in Women's Health Study. *Stroke*, 34(2): 565–567.
- Berrouschoot J., Schwetlick B., von Twickel G. et al. (2006) Aspirin resistance in secondary stroke prevention. *Acta Neurol. Scand.*, 113(1): 31–35.
- Calvet D., Touzé E., Mas J.L. (2006) Adding aspirin to clopidogrel in secondary prevention of ischemic stroke: no significant benefits. Results of the Match study. *Presse Med.*, 35(4 Pt 2): 679–682.
- Dalen J.E. (2006) Aspirin to prevent heart attack and stroke: what's the right dose? *Am. J. Med.*, 119(3): 198–202.
- Dickerson L.M., Carek P.J., Quattlieb R.G. (2007) Prevention of recurrent ischemic stroke. *Am. Fam. Physician.*, 76(3): 382–388.
- Diener H.C. (2006) Primary and secondary stroke prevention with antiplatelet drugs. *Curr. Pharm. Des.*, 12(10): 1293–1297.
- Eikelboom J.W., Hirsh J., Weitz J.I., et al. (2002) Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation*, 105(14): 1650–1655.
- ESPRIT Study Group, Halkes P.H., van Gijn J., Kappelle L.J. et al. (2006) Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*, 367(9523): 1665–1673.
- Faxon D.P., Nesto R.W. (2006) Antiplatelet therapy in populations at high risk of atherothrombosis. *J. Natl. Med. Assoc.*, 98(5): 711–721.

Foerch C., Sitzer M., Steinmetz H., Neumann-Haefelin T. (2006) Pretreatment with antiplatelet agents is not independently associated with unfavorable outcome in intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 37(8): 2165–2167.

Goldstein L.B., Adams R., Alberts M.J. et al.; **American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council** (2006) Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*, 113(24): e873–923.

Grau A.J., Reiners S., Lichy C. et al. (2003) Platelet function under aspirin, clopidogrel, and both after ischemic stroke: a case-crossover study. *Stroke*, 34(4): 849–854.

Greisenegger S., Tentschert S., Weber M. et al. (2006) Prior therapy with antiplatelet agents is not associated with outcome in patients with acute ischemic stroke/TIA. *J. Neurol.*, 253(5): 648–652.

Habib G.B. (2006) Prevention of vascular events in patients with cerebrovascular disease: efficacy and appropriate duration of antiplatelet therapy. *Clin. Cardiol.*, 29(6): 244–248.

Ikeda U. (2006) Anti-platelet drugs (aspirin, ticlopidine, etc). *Nippon. Rinsho.*, 64(4): 743–747.

Ling G.S., Ling S.M. (2005) Preventing ischemic stroke in the older adult. *Cleve. Clin. J. Med.*, 72(Suppl. 3): S14–25.

Maulaz A.B., Bezerra D.C., Michel P., Bogousslavsky J. (2005) Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. *Arch. Neurol.*, 62(8): 1217–1220.

Patrono C., García Rodríguez L.A., Landolfi R., Baigent C. (2005) Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N. Engl. J. Med.*, 353(22): 2373–2383.

Qureshi A.I., Kirmani J.F., Safdar A. et al. (2006) High prevalence of previous antiplatelet drug use in patients with new or recurrent ischemic stroke: Buffalo metropolitan area and Erie County stroke study. *Pharmacotherapy*, 26(4): 493–498.

Ricci S., Lewis S., Sandercock P.; **IST Collaborative Group** (2006) Previous use of aspirin and baseline stroke severity: an analysis of 17,850 patients in the International Stroke Trial. *Stroke*, 37(7): 1737–1740.

Sanmuganathan P.S., Ghahramani P., Jackson P.R. et al. (2001) Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart*, 85(3): 265–271.

Shaya F.T., El Khoury A.C., Mullins C.D. et al. (2006) Drug therapy persistence and stroke recurrence. *Am. J. Manag. Care*, 12(6): 313–319.

Sibon I., Orgogozo J.M. (2004) Antiplatelet drug discontinuation is a risk factor for ischemic stroke. *Neurology*, 62(7): 1187–1189.

Szczeklik A., Musiał J., Undas A. et al. (2005) Aspirin resistance. *Pharmacol. Rep.*, 57(Suppl.): 33–41.

Tan K.T., Lip G.Y. (2006) Platelet microparticles and platelet adhesion: therapeutic implications for the prevention and treatment of stroke. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.*, 8(3): 251–258.

Undas A., Brummel K., Musiał J. et al. (2001) PI(A2) polymorphism of beta(3) Integrins is associated with enhanced thrombin generation and impaired antithrombotic action of aspirin at the site of microvascular injury. *Circulation*, 104(22): 2666–2672.

Vande Griend J.P., Saseen J.J. (2008) Combination antiplatelet agents for secondary prevention of ischemic stroke. *Pharmacotherapy*, 28(10): 1233–1242.

Witt B.J., Ballman K.V., Brown R.D. Jr et al. (2006) The incidence of stroke after myocardial infarction: a meta-analysis. *Am. J. Med.*, 119(4): 354.e1–9.

Антитромбоцитарные препараты в профилактике ишемического инсульта. Причины резистентности к ацетилсалициловой кислоте

А.Я. Томашевская, Е.И. Дзись, А.Л. Филиппук, И.Е. Дзись

Резюме. Частота острых сосудистых событий, обусловленных тромбозом, в частности ишемического инсульта, постоянно возрастает. Поэтому для их профилактики широко применяют ацетилсалициловую кислоту (АСК) и другие антиагрегантные препараты. Они показаны для предупреждения рецидива ишемического инсульта, а у женщин в возрасте старше 45 лет с высоким его риском — также для предотвращения первого инсульта. Оптимальные антиагрегантные дозы АСК — 75–100 мг/сут. Эффективность профилактики возрастает при сочетании АСК с дипиридамолом. Клопидогрел преимущественно назначают при высоком риске инсульта, а тиклопидин — людям пожилого возраста. Нежелательным является прекращение приема АСК, потому что это может спровоцировать ишемический инсульт. Часть (8–45%) пациентов являются резистентными к АСК по тестам агрегации

тромбоцитов. Обследован 49 лиц с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа на фоне ожирения и метаболического синдрома, принимавших АСК в дозе 100 мг/сут, нами установлена резистентность к АСК по времени агрегации тромбоцитов у 9 (18,4%) больных. В этих случаях показан клопидогрел. Генетические и приобретенные факторы имеют значение в механизмах резистентности к АСК, в частности гиперхолестеринемия и гиперфибриногенемия.

Ключевые слова: ишемический инсульт, профилактика, антиагрегантные препараты, ацетилсалициловая кислота, резистентность к ацетилсалициловой кислоте.

Antiplatelet agents in ischemic stroke prevention. Causes of aspirin resistance

O.Ya. Tomashevskaya, Ye.I. Dzisy, A.L. Filipyuk, I.Ye. Dzisy

Summary. Incidence of acute vascular events, such as ischemic stroke, rises. Aspirin and other antiplatelet agents are widely used to prevent these thrombotic complications. They are indicated in prophylaxis of ischemic stroke relapses and in

prevention of the first stroke in women aged above 45 years with high risk. An optimal antiplatelet dose of aspirin is 75–100 mg/d. Its combination with dipyridamol increases efficiency of prevention. Clopidogrel is administered in cases with high risk of stroke, ticlopidin is used in old age people. Withdrawal of aspirin is undesirable due to provocation of ischemic stroke. The part of patients (8–45%) is aspirin resistant basing of platelet aggregation tests. We examined 49 patients with hypertension, ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus on the background of obesity and metabolic syndrome who took aspirin in dosage of 100 mg/d. According to the platelet aggregation time, aspirin resistance was revealed in 9 (18.4%) patients. In such cases clopidogrel is indicated. Genetic and acquired factors play role in mechanisms of aspirin resistance, specifically hypercholesterolemia and hyperfibrinogenemia.

Key words: ischemic stroke, prevention, antiplatelet agents, aspirin, aspirin resistance.

Адреса для листування:

Томашевська Олександра Яремівна 79010, Львів, вул. Пекарська, 69
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини № 2
E-mail: dzis@mail.lviv.ua

Реферативна інформація

В США назначение антидепрессантов становится все более популярным

По материалам [www.pubmedcentral.nih.gov; archpsyc.ama-assn.org](http://www.pubmedcentral.nih.gov/archpsyc.ama-assn.org)

Ученые из различных институтов США установили, что на протяжении 18 лет (с 1987 по 2005 г.) количество применяемых антидепрессантов в США стремительно увеличивается.

Рэндэлл Стаффорд (Randall S. Stafford) из Массачусетского госпиталя (Massachusetts General Hospital) с коллегами проанализировали данные по количеству визитов к врачу с жалобами на депрессию с 1987 по 2001 г. и числу выписанных антидепрессантов. Годовое количество визитов к врачу с жалобами на депрессию составляло 3901 в 1987 г. и 6639 — в 1998 г. Отмечено повышение частоты визитов по поводу депрессии, а также увеличение количества случаев назначения антидепрессантной терапии.

Количество визитов к врачу по поводу депрессии увеличилось с 14,4 млн в 1987 г. до 24,5 млн — в 2001 г. Частота назначения антидепрессантов среди этих пациентов возросла с 70% в 1987 г. до 89% — в 2001 г. Наиболее часто выписываемыми антидепрессантами были амитриптилин (14%), тразодон (12%), доксепин (8%) и дезипрамин (6%). В 1989 г. 21% пациентов назначали флуоксетин (спустя год после выведения этого препарата на рынок). Согласно выводам исследователей в 2001 г. наиболее популярными антидепрессантами были сертралин (18%), пароксетин (16%), флуоксетин (14%), циталопрам (13%) и бупропион (9%), в то время как трициклические соединения назначали не более чем в 2% случаев.

Похуже исследование провели Марк Олфсон (Mark Olfson) и Стивен Маркус (Steven E. Marcus) из Университетов Пенсильвании и Колумбии (University of Pennsylvania, Columbia Univer-

sity). Они изучили количество случаев назначения антидепрессантов в США за период с 1996 по 2005 г. Согласно полученным результатам частота применения антидепрессантов за изученный период повысилась почти вдвое (с 5,84% в 1996 г. до 10,12% — в 2005 г.). Интересен тот факт, что количество пациентов с диагнозом «депрессия» в этот период существенно не изменилось. Авторы сделали вывод, что в США стремительно увеличивается применение антидепрессантов, однако при этом снижается частота психиатрического лечения больных депрессией. Кроме того, ученые утверждают, что антидепрессанты в США стали одними из наиболее часто назначаемых препаратов.

Сорахоне® может задержать развитие рассеянного склероза

По материалам www.thelancet.com; www.bloomberg.com; www.belfasttelegraph.co.uk

7 октября 2009 г. в журнале «The Lancet» были опубликованы результаты одного из исследований, которые демонстрируют, что у пациентов с ранними симптомами рассеянного склероза, принимавших Сорахоне®/Копаксон® (глитирамер ацетат, «Teva Pharmaceutical Industries Ltd.»), лишь в половине случаев отмечали риск дальнейшего развития этого заболевания по сравнению с получавшими плацебо.

В рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании PreCISe, в которое был вовлечен 481 пациент с предшествовавшим эпизодом неврологической дисфункции и выявленными мозговыми нарушениями, больные получали ежедневно Сорахоне или плацебо на протяжении 36 мес. Результаты исследования показали, что у пациентов, принимавших Сорахоне, риск развития повторной клинической атаки оказался на 45% ниже по сравнению с теми, которые получали плацебо.