

З.А. Суслина, М.М. Танащян

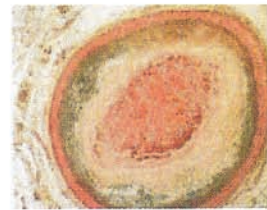
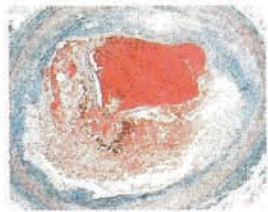
Антиагрегантная терапия при ишемических цереброваскулярных заболеваниях

Пособие для практикующих врачей

Москва – 2003

Рисунок 1.

Адгезия и агрегация тромбоцитов



Атеротромбоз характеризуется внезапным разрушением бляшки и активацией тромбоцитарно-сосудистого гемостаза. Тромбоциты запускают образование тромба на поверхности поврежденной атеросклеротической бляшки



Falk E et al. Circulation 1995; 92: 657-71.

Рисунок 2.

Атеротромбоз – прогрессирующее заболевание



В пособии, подготовленном в НИИ неврологии РАМН и Научном центре по изучению инсульта Минздрава России, приводятся современные представления об антиагрегантных препаратах, подытоживаются результаты многоцентровых исследований их эффективности при цереброваскулярных заболеваниях, обосновываются основные положения оптимальной антиагрегантной терапии с позиции доказательной медицины. Пособие предназначено для широкого круга практикующих врачей.

Суслина Зинаида Александровна – профессор, заместитель директора по научной работе НИИ неврологии РАМН, руководитель отделения острых нарушений мозгового кровообращения.

Танашян Маринэ Мовсесовна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения острых нарушений мозгового кровообращения, ученый секретарь Научного центра по изучению инсульта Минздрава России.

Данное пособие для практикующих врачей издано при поддержке компании «Санофи-Синтеллабо»:

103045, Москва, Последний переулок, 23/3

Тел. (095) 721-1400. Факс (095) 721-1410

Содержание

Введение.....	4
Роль тромбоцитов в механизмах тромбообразования	8
Основные антиагреганты при лечении ишемических ЦВЗ.....	11
Ацетилсалициловая кислота.....	11
Плавикс (клопидогрель) и тиклид (тиклопидин).....	24
Дипиридамол.....	28
Блокаторы IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов.....	30
Пентоксифиллин.....	31
Антиагрегантная функция тромбоцитов при сочетании препаратов.....	32
Основные положения оптимальной антиагрегантной терапии.....	34
Список основных литературных источников	38

Введение

Атеротромбоз и тромбоэмболия сосудов, питающих мозг, являются основной причиной около 60% острых ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК). Если учесть, что частота ишемических инсультов в 4 раза превышает распространенность геморрагических НМК, то становится очевидной чрезвычайная важность проблем тромбообразования и антитромботической терапии для современной ангионеврологии.

Несмотря на впечатляющие успехи антитромботической, в том числе антиагрегантной, терапии при лечении ишемии миокарда на протяжении последних десятилетий, внимание ангионеврологов она привлекла сравнительно недавно. Это объясняется тем, что первые попытки использования тромболитиков и антикоагулянтов в лечении инсульта в начале 60-х годов прошлого столетия привели к увеличению смертности. Однако неудачи того времени в большей степени объяснялись недостаточным объемом знаний о патофизиологии инсульта, а также отсутствием воспроизводимых экспериментальных моделей ишемии мозга. В последующем этот терапевтический нигилизм постепенно сменился осторожным оптимизмом. Начало тому положило создание моделей инсульта с использованием приматов, на которых было установлено, что терапевтические мероприятия при НМК должны начинаться максимально рано – в пределах 6 часов, а не в 24–48-часовом интервале, как полагали ранее (*Bednar M.M., Gross C.E., 1999*).

Важным этапом для внедрения антитромботической терапии в клиническую ангионеврологию были расшифровка ключевой роли кровяных пластинок в процессах тромбообразования, а также определение значимости тромбоцитарных дисфункций и нарушений тромбоцитарно-сосудистого гемостаза в патогенезе ишемических НМК.

В настоящее время золотым стандартом признается доказательная база многоцентровых клинических исследований, согласно которой антиагрегантная терапия является эффективной для предотвращения инсульта, сердечных приступов и смертности от сосудистых причин у лиц с симптомным атеросклерозом. Метаанализ 287 исследований, включавший более 212 000 пациентов с высоким риском окклюзиру-

ющих сосудистых событий, показал, что назначение антитромбоцитарной терапии сократило число случаев несмертельного инсульта на 1/4 ($25\pm 3\%$), а сосудистой смертности на 1/6 ($23\pm 2\%$). При этом абсолютное снижение риска развития тяжелого сосудистого события составило 36 случаев на каждые 1000 больных с предшествующим инсультом или транзиторными ишемическими атаками (ТИА), леченных антиагрегантами в течение 2 лет, и соответственно 9 случаев из 1000 пациентов с острым инсультом в течение трех первых недель (*Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002*). Эти данные, а также результаты предыдущих кооперативных исследований по антитромбоцитарным препаратам позволили признать этот путь профилактики и терапии цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) наиболее перспективным.

По существу, в последние десятилетия сформировалось новое направление фармакологической коррекции сосудистых заболеваний мозга, основанное на регуляции многогранных свойств тромбоцитов. При этом основной целью этого вмешательства является прекращение тромбообразования на стадии формирования тромбоцитарных агрегатов. Однако, несмотря на наличие широкого арсенала средств антитромбоцитарного действия (*табл. 1*), эффективность антиагрегантов и их использование в клинической практике зачастую сталкивается с рядом проблем. Нерешенными и спорными остаются вопросы определения истинно лечебного либо профилактического действия тех или иных антиагрегантов, неоднозначны результаты, свидетельствующие об эффективности их различных доз (в частности, аспирина, дигипиридамола), практически отсутствуют данные по исследованию индивидуальной чувствительности и частоте встречаемости резистентности к ним у отдельных больных.

В настоящее время получены новые данные относительно особенностей тромбоцитарно-сосудистых взаимодействий при ЦВЗ. Установлено, например, что у всех больных с ишемическими НМК, включая и самые ранние их формы, имеют место односторонние изменения гемореологии и гемостаза, проявляющиеся в первую очередь повышенной агрегационной активностью тромбоцитов со склонностью к тромбообразованию. Выявлено также, что неудачи антиагрегантной фармакотерапии могут быть обусловлены извращением чув-

Таблица 1.

Препараты с механизмом тромбоцитарной антиагрегации

	Основной механизм действия	Название
1	Влияющие на каскад арахидоновой кислоты - ингибиторы циклооксигеназы - ингибиторы фосфолипазы	Ацетилсалициловая кислота – АСК (аспирин) и другие НПВП (индометацин, парацетамол, ибупрофен) Стероидные противовоспалительные препараты (гидрокортизон, преднизолон)
2	Антагонисты аденозиновых рецепторов	Клопидогрель (плавикс) Тиклид (тиклопидин)
3	Влияющие на уровень циклических нуклеотидов - ингибиторы фосфодиэстеразы - активаторы аденилатциклазы	Дипиридамол (курантил, персантин), пентоксифиллин (трентал), эуфиллин Простациклин, проставазин, илопрост
4	Блокаторы рецепторов тромбоцитов, дезинтегрины - антагонисты П ₂ /Т ₁ А-рецепторов тромбоцитов - ингибиторы П ₂ /Т ₁ А-рецепторов тромбоцитов	Абсиксимаб (Моноклональные антитела – ReoPro) Ламифибан, сибрафибан, эгтифибатид, тирофибан, лотрафибан
5	Комбинированные	Аспирин+дипиридамол (агренокс)
6	Прочие	Вазоактивные, гипотензивные (ингибиторы АПФ, антагонисты кальциевых каналов), оксид азота (NO), гиполипемические (ω-3 ПНЖК), антиоксиданты, др.

ствительности рецепторных мишеней – гликопротеиновых рецепторов как тромбоцитов, так и сосудистой стенки, возможно, в результате изменений атромбогенной, антиагрегационной активности ее эндотелиальной выстилки.

Термины «антиагрегант» или «антитромбоцитарный препарат» не совсем правомочны в силу различных механизмов реализации и не указывают на направленность действия. Более правильным, на наш взгляд, является обозначение «препарат с механизмом тромбоцитарной антиагрегации», хотя наиболее привычным и широко используемым по-прежнему остается название «антиагрегант».

Роль тромбоцитов в механизмах тромбообразования

Исследования последних лет показали, что само по себе атеросклеротическое стенозирование сосудов не так часто является непосредственной причиной острой ишемии органов и тканей. Почти всегда обязательной составляющей процесса окклюзии сосуда, как правило, являются тромботические осложнения атеросклероза – атеротромбоз, наслоение тромботических масс на фиброзные бляшки, наиболее подверженные повреждениям и разрывам (рис. 1, рис. 2).

Ключевая роль в инициации тромбообразования принадлежит тромбоцитам, изменения функциональной активности которых лежат в основе формирования гемостатической пробки. Под термином «функциональное состояние» или «функциональная активность» тромбоцитов понимают их способность совершать ряд закономерных, последовательных и взаимообусловленных превращений – адгезию, агрегацию и реакцию высвобождения (рис. 3, рис. 4). Пусковая роль тромбоцитов в первичном гемостазе предполагает изменение их формы и адгезию к поврежденному эндотелию, что индуцирует высвобождение большого количества биологически активных веществ – содержимого плотных и α -гранул (АДФ, АТФ, серотонин, ионы Са, катехоламины, фактор фон Виллебранда, фибронектин, тромбоцитарный фактор 4 и др.). Эти физиологически активные вещества способствуют вовлечению в процесс новых тромбоцитов и углублению процесса гемокоагуляции. При качественных дефектах тромбоцита (тромбоцитопатиях) многие виды кровоточивости обусловлены отсутствием либо нарушением «реакции высвобождения» этих гранул. Кроме того, происходит активация фосфолипаз тромбоцита, способствующих образованию из фосфолипидов мембран арахидоновой кислоты, которая под влиянием циклооксигеназы вступает в каскад реакций и превращается в тромбоксан A_2 (TxA_2) – мощный вазоконстриктор и индуктор агрегации тромбоцитов. Адгезивно-агрегационная функция тромбоцитов зависит не только от каскадных изменений арахидоновой кислоты фосфолипидов мембран тромбоцитов, но и от клеток эндотелия, где образуется антагонист тромбоксана – простагландин (PgI_2), антиагрегант и вазодилататор. Дисбаланс

между этими вазо- и тромбоцитами простаноидами активно влияет на процессы гемостаза и реологические свойства крови. Далее под влиянием АДФ и TxA_2 , а также ряда других веществ происходит образование тромбоцитарного агрегата.

Этот единый завершающий этап, который может инициироваться различными индукторами агрегации, также реализуется различными путями по следующим причинам. Поверхность тромбоцитов представляет собой функционально активное поле со специфическими рецепторами для тромбина, тромбоксана, коллагена, АДФ, фибриногена и других лигандов, на котором происходит активация и взаимодействие факторов свертывания крови. В процессе активации гликопротеиновые рецепторы GP (количество которых на одной клетке превышает 50 000), встроенные в мембрану тромбоцитов, меняют свои свойства. При этом интегрин – гликопротеин $IIb/IIIa$ на поверхности тромбоцита превращается в рецептор для фибриногена, который формирует мостики с соседними тромбоцитами. В комплексном распределении функций этот рецептор вовлечен в осуществление сигналов из и в клетку (Topol E.J. с соавт., 1999). Тромбоцитарные агрегаты, стабилизированные фибрином, способны быстро формировать гемостатическую пробку в местах стенозов и/или повреждений сосудистой стенки, а также в участках сосудистого русла с резким замедлением кровотока.

В связи с активным участием тромбоцитов в процессах тромбообразования, многогранностью их функциональной активности с вовлечением большого количества биологически активных веществ, единым конечным этапом формирования тромба возможно активное вмешательство с лечебной целью на различных стадиях патологического процесса для прерывания этой цепи. Представленные на сегодняшний день антиагрегантные препараты сильно различаются по своим основным механизмам, но все являются антагонистами агрегации тромбоцитов в различных точках приложения (рис. 5, табл. 1). Так, ацетилсалициловая кислота блокирует циклооксигеназу, предотвращая образование TxA_2 , в то время как дипиридамол увеличивает как концентрацию циклических нуклеотидов, так и действует на концентрацию АДФ, тромбина, арахидоновой кислоты. Тиенопиридины, к которым относят клопидогрель и тиклопидин, являются необратимыми и селективными ингибиторами АДФ-индуцированной агрегации

му, но реальному снижению смертности – около 10 случаев смерти или повторного инсульта в первые несколько недель на каждые 1000 леченных больных, что позволило рекомендовать как можно более раннее назначение АСК при ишемических инсультах.

В большом количестве исследований не получено свидетельств эффективности *первичной профилактики* мозгового инфаркта с помощью аспирина у людей, не страдающих цереброваскулярными и сердечно-сосудистыми заболеваниями (табл. 2). В то же время *Keyser J. с соавт. (1997)* при проспективном наблюдении выявили, что прием малых доз АСК (100 или 200 мг/сутки) до возникновения инсульта не влияет на выраженность и исход заболевания по сравнению с больными, не принимавшими препарат, а *Cote R. с соавт. (1995)* отметили, что аспирин в дозе 325 мг не оказывает значительного долговременного протективного действия у лиц с выраженным асимптомным каротидным стенозом ($\geq 50\%$). Вместе с тем имеются данные о том, что у больных с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга, по сравнению со здоровыми людьми, присутствует дисбаланс в системе вазоактивных простаноидов – снижение суммарного количества вазодилаторных простаноидов при умеренной гиперпродукции тромбогенного простаноида – тромбксана A_2 (*Суслина З. А., 1990*). Это может служить одним из обоснований целесообразности профилактического назначения АСК таким больным. В последнем метаанализе Группы по исследованиям в области антитромботической терапии был сделан вывод о том, что показания к использованию АСК должны быть расширены за счет включения лиц, в частности, со стенозом сонных артерий, заболеваниями периферических артерий, сахарным диабетом, то есть без предшествующих ишемических эпизодов в анамнезе (*Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002*). Однако данных о роли АСК в целях первичной профилактики у этой группы населения, а также о дозе АСК, эффективной при данной патологии, пока не получено (*Sarruganathan P.S. с соавт., 2001, Hayden M. с соавт., 2002*).

Широкая распространенность мерцательной аритмии (от 3 до 5% среди больных старше 65 лет) и высокий риск системной эмболии и кардиоэмболического инсульта свидетельствуют о необходимости профилактического применения антитромботической терапии у этого кон-

Таблица 2.

Основные международные исследования эффективности антиагрегантной терапии при ишемических ЦВЗ

Название, цель	Препарат, доза	Результаты
Первичная профилактика		
AFASAK (Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin and Anticoagulation Study), 1989	Варфарин, малые дозы АСК 75 мг/сутки и плацебо	Антикоагулянтная терапия рекомендуется для предотвращения тромбоземболических осложнений у больных с хронической неревматической фибрилляцией предсердий. Аспирин должен назначаться больным, которые не могут принимать варфарин
AFASAK-II (Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin and Anticoagulation Study), 1999	- Варфарин 1,25 мг/сутки; - Варфарин 1,25 мг/сутки + АСК 300 мг/сутки; - АСК 300 мг/сутки	Изучалась частота случаев кровотечения. Рассчитанное на 6 лет исследование было прекращено из-за неэффективности терапии
SPAF (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators), 1991	Варфарин, АСК 325 мг/сутки и плацебо (в сочетании с апирином) у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий	Как аспирин, так и варфарин эффективно уменьшают частоту ишемического инсульта и системного эмболизма у лиц с фибрилляцией предсердий
SPAF-II (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators), 1994	Варфарин и АСК 325 мг/сутки у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий	Варфарин более эффективен в предотвращении инсульта у этой категории больных, хотя абсолютный риск редукции невелик. Необходимо учитывать возраст больного и сопутствующий риск тромбоземболизма
BDS (Britain Doctors Study), 1988	АСК 500 мг/сутки (и не принимавшие аспирин)	Отсутствие очевидной редукции инсульта или сосудистой смерти у здоровых лиц с низким риском
PHS (Physicians' Health Study), 1989	АСК 325 мг через день и плацебо	Статистически установлено уменьшение риска лишь инфаркта миокарда

Название, цель	Препарат, доза	Результаты
PPP- (Primary Prevention Project), 2001	АСК 100 мг/сутки, вит. Е 300 мг, открытый контроль	Показан дополнительный сосудистый превентивный эффект при приеме аспирина у лиц со средним-высоким риском сосудистых заболеваний, достоверное уменьшение риска от сосудистой смерти ($p < 0,05$)
TPT- (Thrombosis Prevention Trial), 1998	Варфарин (начиная с дозы 2,5 мг и увеличивающийся до INR 1,3–1,8), АСК 75 мг и плацебо	Аспирин уменьшает нефатальную ишемическую болезнь сердца у лиц с высоким риском сосудистых заболеваний. Сочетание с низкими дозами антикоагулянтов уменьшает риск ИБС
Применение при острых НМК		
MAST-1 (Multicentre Acute Stroke Trial -Italy Group), 1995	Стрептокиназа 1,5 MU в течение 1 часа с /без АСК 300 мг в первые 6 часов в течение 10 дней	- Сочетанное применение значительно увеличивало 10-дневную летальность - тенденция к уменьшению смертности в пределах 10 дней и 6 месяцев при применении этих препаратов как отдельно, так и в сочетании
IST (International Stroke Trial), 1997	Нефракционированный гепарин 5000 или 12 500 МЕ (и не получающие антикоагулянты) и АСК 300 мг/сутки (и не получающие АСК) в первые 48 часов от начала инсульта	- Незначительное уменьшение смертности в течение первых 14 дней в группе аспирина (соответственно 9,0 и 9,4% для леченных и нелеченных) - значимое уменьшение повторных инсультов в первые 14 дней в группе аспирина (2,8 и 3,9% соответственно для леченных и нелеченных) - существенное уменьшение смертности и нефатальных повторных инсультов в группе аспирина (11,3% и 12,4% соответственно для леченных и нелеченных) - не установлено взаимодействия между аспирином и гепарином в основных точках измерения - аспирин уменьшает смертность или зависимость в течение 6 месяцев на 1,3%, вероятно, путем редукции ранних повторных ишемических инсультов

Название, цель	Препарат, доза	Результаты
CAST (Chinese Acute Stroke Trial), 1997	АСК 160 мг/сутки в первые 48 часов от начала инсульта, плацебо	- Достоверное уменьшение повторных инсультов - достоверное уменьшение смертности
Вторичная профилактика		
ESPS-1 (European Stroke Prevention Study), 1987-1990	Комбинация 990 мг АСК и 225 мг дипиридамола в сутки	Снижение риска повторного инсульта на 38,1% при комбинированном лечении -сокращение летальности на 30,6%
ESPS-2 (European Stroke Prevention Study), 1989-1995	1-я группа – 50 мг АСК/сутки, 2-я группа – дипиридамола 400 мг/сутки, 3-я группа – сочетание и 4-я группа – плацебо	- Эффективность 50 мг аспирина - снижение риска развития инсульта на 18,1% , при лечении дипиридамолом - 16,3%, а при комбинированном лечении - на 37% в течение 2 лет лечения; - профилактический прием аспирина 50 мг сокращает риск нефатального инсульта на 23% -сокращение риска развития ТИА - в 1 гр. - на 24,4%, во 2-гр. - на 20,1%, в 3 гр. - на 35,9%.
SALT (Swedish aspirin low Dose Trial), 1991	АСК 75 мг/сутки у больных с ТИА и малым инсультом	- Уменьшение риска инсульта на 18% - уменьшение в целом инсульта, инфаркта миокарда и смертности на 17%
TASS (Ticlopidin Aspirin Stroke Study), 1989	Тиклопидин 500 мг/сутки (n=1529) в сравнении с АСК 1300 мг/сутки (n=1540) Преобладали больные с ТИА (70%) и малыми инсультами (30%)	Тиклопидин в целом был эффективнее аспирина, однако риск побочных явлений также был выше. Тиклопидин снижал риск развития инсульта на 21%; эффект снижался со временем: через 1 год - на 36%, через 2 года -на 22%, через 3 года - на 11% - 3-х летняя частота инсульта или смерти (все случаи) для тиклопидина - 17%, для аспирина -19%
UK-TIA Study Group, 1991	АСК в дозе 1200 и 300 мг/сутки, а также плацебо у больных с ТИА и малыми инсультами	- Не выявлено дозозависимых преимуществ по сравнению с плацебо; - по комбинированным данным обеих групп редукция риска возникновения инсульта, инфаркта миокарда и смерти на 18%

Название, цель	Препарат, доза	Результаты
CATS (Canadian American Ticlopidin Study) 1989	500 мг тиклопидина (по две таблетки 125 мг дважды в день) и плацебо	2-летнее лечение больных с тромбоэмболическим ишемическим инсультом - снижение риска развития повторного инсульта на 20,5%, инфаркта миокарда и сосудистой смерти - на 30%
CAPRIE (Clopidogrel vs. Aspirin Patients at Risk of Ischemic Events), 1996	Клопидогрель 75 мг/сутки в сравнении с АСК 325 мг/сутки, плацебо	Преимущество клопидогреля, сокращавшего риск инсульта - на 7,3%, а риск сосудистых эпизодов - на 8,7% -уменьшение риска инсульта - на 26% -при рассмотрении серьезных геморагических осложнений риск редукции от клопидогреля- 9,5% -частота повторных инсультов в группе аспирина 5,83%/в год, а в группе клопидогреля 5,32%/в год
MATCH (продолжающееся) Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-risk patients with recent TIA or Ischemic Stroke	Клопидогрель 75 мг с АСК 75 мг или плацебо в течение 18 месяцев у лиц с ТИА или с инсультом в анамнезе	Промежуточные данные
CHARISMA (продолжающееся) Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance	Клопидогрель 75 мг или плацебо на фоне лечения АСК 75 мг в течение длительного времени (примерно 42 месяцев) у лиц с высоким риском атеротромботических событий (в том числе перенесших ТИА или ишемический инсульт)	Промежуточные данные

тингента больных. При проведении многоцентрового исследования SPAF (1991) было установлено, что риск развития ишемического инсульта у больных с пароксизмальной и хронической формами фибрилляции предсердий, принимавших АСК в дозе 325 мг/сутки, снижается на 42% по сравнению с принимавшими плацебо. Имеющиеся данные подтверждают снижение частоты развития инсультов у больных с фибрилляцией предсердий. Однако рядом исследований (AFASAK, 1989; SPAF, 1991; EAFT 1993 и др.) было показано, что защитное действие у АСК ниже, чем у оральных антикоагулянтов и, по-видимому, ограничено контингентом молодых больных с идиопатической фибрилляцией предсердий без поражения клапанов и повышенной склонностью к развитию тромбов с большим содержанием тромбоцитов.

Клиническая эффективность АСК для *вторичной профилактики инсульта* впервые была показана около 25 лет назад (*Fields W.S. с соавт., 1977*). Общеизвестна большая вероятность развития повторных НМК в ближайшие месяцы и годы после первого цереброваскулярного эпизода (*Верещагин Н.В. с соавт., 2002*). Причиной ТИА может служить рецидивирующая микроэмболия с поверхности атеросклеротических бляшек, полостей сердца, в том числе тромбоцитарными агрегатами. АСК в дозах от 100 до 300 мг в сутки тормозит эти процессы, значительно снижая реактивность тромбоцитов, уровень тромбоксана и количество тромбоцитарных агрегатов (*Lee T.K. с соавт., 1988*). В 1972 году в США было впервые проведено большое плацебо-контролируемое исследование эффективности применения АСК у больных переходящими НМК (AITIA), в ходе которого было установлено, что длительный (более 1 года) прием АСК в дозе 600 мг снижает риск смертельного исхода от инсульта на 30%. Многоцентровое американское исследование профилактики инсульта у больных с фибрилляцией предсердий (SPAF) без порока клапанов, недавно перенесших ТИА, показало, что при ежедневном однократном приеме 325 мг АСК в течение 16 месяцев риск развития нефатальных инсультов снижается на 54%, сосудистых осложнений – на 36%, смертельных исходов – на 27%. В британском исследовании (UK-TIA, 1991) лица с ТИА были разделены на 3 группы, первая из которых получала по 600 мг АСК 2 раза в сутки (общая суточная доза – 1200 мг), вторая – по 300 мг АСК один раз в сутки, третья – плацебо в течение

50 месяцев. По результатам исследования было установлено, что суммарная частота нефатальных инсультов и смертельных исходов от сердечно-сосудистых причин снижалась в группах, принимавших АСК в среднем на 18%, причем обе дозировки АСК были одинаково эффективны. Голландское исследование преходящих НМК (ДТТ, 1991) подтвердило эффективность низких доз АСК у больных с ТИА, показав, что при приеме АСК как 30 мг/сутки, так и 283 мг/сутки уменьшение частоты возникновения нефатальных инсультов было практически одинаковым (30 мг – 14,7%; 283 мг – 15,2%), а АСК в дозе 30 мг снижала уровень рецидивов ТИА на 20–25%. Результаты этого исследования свидетельствовали, что частота побочных явлений была существенно меньшей при использовании малых доз АСК.

Повторные ишемические инсульты, частота развития которых составляет от 16 до 42% в течение первых 5 лет, – наиболее частая причина инвалидизации больных. Анализ эффективности низких (менее 100 мг/сутки), средних (300–325 мг/сутки) и высоких (более 900 мг/сутки) доз АСК (по данным 10 рандомизированных исследований) не обнаружил значительных различий в уменьшении риска повторного ишемического инсульта. Это позволило предположить, что АСК в любой дозе выше 30 мг/сут предотвращает развитие в среднем лишь 13% ишемических НМК, и следует продолжить поиск еще более эффективных антитромботических средств (*Algra A., van Gijn J., 1996*). В рандомизированных исследованиях с использованием только малых доз АСК (50–300 мг/сутки) хотя и уменьшалась частота развития повторных эпизодов на 18%, однако существенного влияния на летальность не отмечалось (*SALT, 1991*). Пери- и постоперационный на протяжении 6 месяцев прием малых доз АСК (75 мг/сутки), по данным *Lindblad B. с соавт. (1993)*, приводит к снижению cerebrovasкулярных эпизодов и смертности после каротидной эндартерэктомии у лиц с симптомным выраженным атеросклерозом.

Выбор оптимальной дозировки АСК базировался на представлениях о том, что антитромботический эффект препарата связан с подавлением агрегации тромбоцитов за счет необратимой блокады в них фермента циклооксигеназы-1 и почти полного подавления продукции тромбоксана А₂. Особенностью этого фермента является его чрезвычайно высокая чувствительность к действию АСК, которая в десятки

раз превышает таковую циклооксигеназы-2, ответственной за продукцию простациклина в эндотелии сосудов. В связи с этим в малых дозах АСК, блокируя только циклооксигеназу-1 и оставляя интактным другой фермент, вызывает преимущественно снижение продукции тромбоксана А₂, в то время как уровень простациклина, мощного вазодилатора и антиагреганта, сохраняется достаточно высоким. В более же высоких дозах АСК вызывает подавление обоих изоферментов, что, естественно, приводит к одновременному снижению продукции простациклина и устранению его благоприятных эффектов на кровяные пластинки и сосудистую стенку. По мнению такого известного в этой области исследователя, как *Patrono C. (1996)*, наиболее адекватной дозой АСК является 75 мг в день, поскольку, будучи наименьшей реально эффективной, она обладает предупреждающим действием в отношении инсульта и сосудистой смерти у лиц с cerebrovasкулярной патологией.

Первый в мировой клинической практике опыт использования малых доз АСК (1 мг/кг веса в сутки) у больных с cerebrovasкулярной патологией на фоне артериальной гипертонии, осуществленный в НИИ неврологии РАМН, показал быстрое и стойкое устранение гиперагрегабельности тромбоцитов вследствие почти 3-кратного снижения изначальной концентрации тромбоксана А₂ в крови вне зависимости от пола больных и вида ишемического НМК. В исследование были включены пациенты с преходящими НМК и перенесшие ишемический инсульт (*Суслина З.А., Высоцкая В.Г., 1983*).

У больных с сосудистыми поражениями синтез простациклина и без того нарушается из-за дисфункции эндотелия сосудов, и, кроме того, АСК ингибирует этот процесс у них в большей степени, чем у здоровых людей. В 1988 году *Lee T.K. с соавт.* при рассмотрении действия аспирина в дозировках 40, 75, 300 и 600 мг в сутки на агрегационные свойства тромбоцитов и содержание эндогенных простаноидов у больных с ишемическим инсультом обнаружили, что оптимальной дозой, оказывающей ингибиторный эффект на тромбоциты и снижение концентрации тромбоксана А₂, является 75 мг АСК в сутки, в то время как большие дозы приводят к одновременному значительному снижению синтеза простациклина, а меньшие не обладают значительным антиагрегантным эффектом. При изучении дозозависимой (81 и

325 мг) активности АСК как антитромбоцитарного антиагреганта было обнаружено эффективное действие дозы 81 мг/сут на агрегацию тромбоцитов под влиянием адреналина и АДФ, однако коллаген-индуцируемая агрегация тромбоцитов в большей степени снижалась только при применении 325 мг АСК в сутки, что указывает на необходимость учета суточной дозы АСК при атеротромботических процессах, сопровождающих изъязвление атеросклеротической бляшки и интенсивное высвобождение коллагена с последующей активацией тромбоцитов (Feng D. *с соавт.*, 1997).

В результате метарегионного анализа 11 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований было установлено, что АСК уменьшает риск инсульта в интервале доз от 50 до 1500 мг в сутки, причем низший порог эффективной дозы не определен, но, по мнению проводивших исследование авторов (Johnson E.S. *с соавт.*, 1999), он может быть ниже 50 мг/сутки. В то же время метаанализ исследований, посвященных профилактике цереброваскулярных заболеваний, не выявил дозозависимого действия АСК (Albers G. *с соавт.*, 1999). Согласно последнему заключению экспертов по результатам метаанализа 287 исследований показан протективный эффект длительного применения АСК в любой дозе с суммарной редукцией сосудистых эпизодов на $23\% \pm 2\%$ ($p < 0,0001$). При этом наиболее оптимальной признается доза 75–150 мг в сутки, однако в случаях с острыми эпизодами возможна начальная нагрузочная проба в 150 мг (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002) (табл. 3).

В вопросах выбора оптимальных суточных дозировок АСК для профилактики и лечения ишемических инсультов немаловажную роль играют *побочные эффекты АСК*. Как и другие нестероидные противовоспалительные препараты, АСК может вызывать местное раздражающее действие на слизистые оболочки, в том числе возникновение эрозий и язв слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при пероральном его приеме, а также развитие желудочно-кишечных кровотечений. Частота этого осложнения напрямую зависит от суточной дозы. Так, побочное действие АСК на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта снижалось при приеме 300 мг/сутки по сравнению с применением более высоких (1200 мг) суточных доз АСК и составляло соответственно 31% и 41% для желудочно-кишечного дис-

Таблица 3.

Доказательства эффективности низких (75–150 мг) доз аспирина



Antithrombotic Trialists' Collaboration. BMJ 2002; 324: 71–86.

комфорта и 3,1% и 4,8% для кровотечений в этой области (UK-TIA Study Group, 1991). В то же время в исследовании ESPS-2 было показано, что и низкие дозы АСК не устраняют полностью ее способность к индуцированию кровотечений.

Для устранения неблагоприятного гастроинтестинального действия АСК предложены ее лекарственные формы с кишечнорастворимой оболочкой (тромбо АСС, кардиоаспирин и др.), однако и они не решают полностью эту проблему. С целью уменьшения повреждающего действия АСК на желудок применяют антациды. Новый комплексный препарат *кардиомагнил*, представляющий собой сочетание АСК (75 или 150 мг) и гидроксида магния (соответственно 10,5 и 21,0) и защищающий слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, может иметь определенные преимущества.

Следует обратить особое внимание также на тот факт, что при ежедневном приеме высоких доз АСК возможно повышение артериального давления вследствие практически полного подавления синтеза депрессорных простаноидов, а также увеличение частоты возникно-

вения геморрагических инсультов. Помимо этого, высокие дозы АСК могут вызывать нарушение функций печени и почек (например, развитие интерстициального нефрита), аллергические проявления (как после однократного применения, так и после длительного приема), в редких случаях у отдельных больных – угнетение лейкопоэза. В этой связи достаточно актуально звучит вопрос о поисках путей альтернативного введения препарата. Одним из возможных направлений является разработанная в России новая пленочная форма АСК для аппликации на десну – асколонг (Кокурина Е.В. и соавт., 1998). Препарат представляет собой биоразстворимую сополимерную пленку белого цвета, обладающую адгезивными свойствами и содержащую всего 12,5 мг АСК. Весьма существенными являются особенности метаболизма, обусловленные неинъекционным поступлением АСК при аппликации асколонга через слизистую десны в системное кровообращение, минуя первичное прохождение через желудочно-кишечный тракт и, в частности, через печень, где при приеме обычной АСК происходит быстрый гидролиз значительной части АСК с образованием салициловой кислоты, обладающей меньшей антиагрегантной активностью по сравнению с АСК. Это определяет своеобразие терапевтического профиля асколонга, заключающегося в длительном воздействии на тромбоциты и сосудистую стенку относительно невысокой концентрации АСК, не подавляющей синтез простаглицина при одновременном угнетении продукции тромбксана. Сопоставление эффективности действия этого препарата у больных с ишемическими ЦВЗ выявило статистически значимое торможение агрегации тромбоцитов по сравнению с исходным уровнем и плацебо, что делает весьма перспективным его использование в ангионеврологической практике (Суслина З.А. и соавт., 2000).

Одним из серьезных осложнений при длительном приеме АСК остается возможность увеличения частоты геморрагических инсультов. При этом малые дозы уменьшают вероятность геморрагических осложнений – так, в исследовании SAPAT (1992) частота геморрагического инсульта у леченных (75 мг/сутки) и нелеченных АСК больных была почти одинакова.

В разделе побочных эффектов можно рассмотреть и возможность не анти-, а проагрегантного воздействия АСК на тромбоциты. По

данным *Grotmayer К.-Н. с соавт. (1993)*, у больных, перенесших инсульт, АСК в дозе 500 мг вызывал почти одинаковое по количеству случаев как снижение агрегации кровяных пластинок, так и ее повышение. *Helgason С.М. с соавт. (1994)* при проспективном наблюдении за больными с предшествующим ишемическим инсультом обнаружили, что фиксированная доза АСК недостаточна для ингибции агрегации тромбоцитов, в связи с чем у некоторых из них для достижения оптимального эффекта приходится увеличивать дозу.

Кроме того, были выявлены больные с резистентностью к воздействию АСК, т.е. те, у которых происходят ишемические осложнения на фоне приема АСК (*Eikebloom J. с соавт., 2002*). Некоторые даже полагают, что резистентность к АСК является возможным фактором риска повторного инсульта (*Patsouros N. с соавт., 2003*). При этом распространенность резистентности к АСК составляет от 5 до 40% и в значительной степени зависит от используемых методов оценки и изучаемой популяции (*Bhatt D.L., Topol E.J., 2003; Silver L. с соавт., 2003; Patsouros N. с соавт., 2003*). В НИИ неврологии РАМН разработана достаточно эффективная модель тромбоцитарной тест-системы с исследованием агрегационных характеристик для определения индивидуальной чувствительности больного к воздействию препаратов в условиях *in vitro* (*Суслина З.А. и соавт., 2001*). С помощью этой системы было установлено, что эффективное ингибирование агрегации тромбоцитов (на 50 и более процентов от исходного уровня) при помощи АСК отмечается лишь в половине случаев, а у 20% пациентов возможен парадоксальный проагрегантный эффект. На сегодняшний день предполагается генетическое детерминирование резистентности к АСК, обусловленное полиморфизмом тромбоцитов и, в частности, их гликопротеиновых рецепторов (*Undas A. с соавт., 2001; Topol E.J., Quinn M.J., 2001*).

Таким образом, наблюдаемая иногда неэффективность аспирино-терапии может быть объяснена различными причинами. Среди них следует иметь в виду гипо- или ареактивность тромбоцитов; неадекватность дозировки; сопутствующую гиперхолестеринемию, увеличивающую ригидность мембран тромбоцитов и ухудшение чувствительности гликопротеиновых рецепторов; влияние возраста – известно об ухудшении агрегационных характеристик тромбоцитов с увеличени-

ем возраста; активизацию липооксигеназного пути арахидоновой кислоты (при необратимой ингибиции циклооксигеназного пути АСК) с выработкой лейкотриенов, обладающих выраженным проагрегантным и вазоконстрикторным действием; различия ведущих патогенетических механизмов НМК (атеротромботический, лакунарный, кардиоэмболический, гемодинамический, по типу гемореологической микроокклюзии и др.), патоморфологические характеристики воздействуемого субстрата (белый, красный, смешанный тромб), локализацию тромба (внутриартериальная, внутривенная, внутрисердечная), темп образования и т.д.

Идет разработка улучшенных форм АСК, обладающих более узконаправленным антитромбоксановым действием. Некоторые из них (ридогрель – комбинированный ингибитор синтазы тромбоксана A_2 и антагонист эндопероксидного рецептора тромбоксана A_2 /простагландина, тербогрель – ингибитор синтазы тромбоксана A_2 и антагонист рецептора тромбоксана A_2 , производное АСК с высвобождением оксида азота) в экспериментальных и клинических исследованиях обнаружили определенные преимущества по сравнению с немодифицированной АСК (*Bhatt D.L., Topol E.J., 2003*).

Таким образом, несмотря на привлекательность и распространенность АСК как тромбоцитарного антиагреганта, приходится считаться с ее недостатками и осложнениями. Кроме того, до 75% сосудистых событий возникают на фоне продолжающейся аспириротерапии, что приводит к необходимости расширения поиска других антитромбоцитарных препаратов.

Плавикс (клопидогрель) и тиклид (тиклопидин)

Наиболее новыми и многообещающими препаратами для вторичной профилактики ишемического инсульта с позиций доказательной медицины выглядят антагонисты аденозиновых рецепторов – клопидогрель (плавикс) и тиклид (тиклопидин). Они блокируют активацию тромбоцитов путем селективного и необратимого связывания АДФ со специфичными рецепторами тромбоцитов ($P2Y_{12}$), а также влияют на АДФ-зависимую активацию рецепторного гликопротеинового комплекса, препятствуя образованию фибриногеновых мостиков.

Тиклопидин обладает дозозависимым антиагрегационным эффек-

том. Доказана его высокая эффективность в предотвращении инсульта (*CATS, 1989*) у пациентов, перенесших НМК не более чем за 4 месяца до включения в исследование. Всего было охвачено 1072 больных в 25 центрах США и Канады, которые наблюдались около 2 лет. Установлено, что ежедневный прием тиклопидина в дозе 500 мг по сравнению с плацебо на 30% снижает вероятность повторения инсульта или возникновения сосудистой смерти и на 21% сокращает риск возникновения инсульта. В наиболее известном исследовании TASS (1989) при сравнении с АСК (в дозе 1300 мг/сутки) показано преобладание тиклопидина (500 мг/сутки) в отношении уменьшения частоты ишемических эпизодов у больных с ТИА и малыми инсультами, поскольку тиклопидин сокращал риск развития инсульта на 21%. Относительное уменьшение риска комбинированных «конечных точек» (нефатального инсульта и смерти) при терапии тиклопидином составило 12% за трехлетний период, причем эффект тиклопидина снижался со временем: после 1 года лечения риск снижался на 36%, после 2 лет – на 22%, а после 3 лет – лишь на 15%. Установлено, что тиклопидин не влияет на продукцию тромбоксана и на другие параметры системы гемостаза (*Heptinstall S. с соавт., 1995*), однако антитромботическое действие его может быть связано и с воздействием на каскад арахидоновой кислоты из-за его способности увеличивать концентрацию простаглицлина. При сравнительном изучении влияния тиклопидина и АСК у больных с инсультом обнаружено убывание антиагрегационного эффекта первого при повышении концентрации фибриногена, что может, по мнению *Tohgi H. с соавт. (1994)*, явиться объяснением значительной его вариабельности. Тиклид оказывает терапевтическое влияние на определенные клинические параметры, относящиеся к разряду субъективных проявлений цереброваскулярных заболеваний. Наряду с влиянием на основные гемостатические параметры – подавление агрегации тромбоцитов, снижение показателей гематокрита и фибриногена, обнаружено повышение чувствительности тромбоцитов к простаглицлину, а также частичное восстановление исходно нарушенного антиагрегационного потенциала сосудистой стенки (*Суслина З.А. и соавт., 1993*).

Побочные эффекты тиклопидина (эрозия кожи, аллергические реакции, боли в эпигастральной области, диарея, нейтропения (аграну-

лоцитоз), тромботическая тромбоцитопеническая пурпура) значительно ограничивают круг его терапевтических возможностей, хотя препарат по-прежнему является одним из средств выбора для пациентов, которым противопоказана АСК. У тиклопидина и клопидогреля различные активные метаболиты, в связи с чем последний практически не вызывает нежелательных эффектов.

Клопидогрель (плавикс), являющийся ацетилированным производным тиклопидина, в 6 раз превышает антиагрегантное действие последнего (Boneu B., Destelle G., 1996). Как уже указывалось, помимо своего основного механизма воздействия на агрегацию тромбоцитов, клопидогрель может также ингибировать агрегацию, вызванную другими индукторами, через влияние на содержание внутриклеточного АДФ, необходимого для активации Пб/Ша-гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов. Таким образом, клопидогрель обладает мощным поливалентным антиагрегантным эффектом на тромбоциты. В исследованиях на здоровых добровольцах было показано, что быстрое и эффективное ингибирование агрегации тромбоцитов может быть достигнуто при однократном приеме 300 мг препарата, а полный антиагрегантный эффект (снижение исходных показателей агрегации тромбоцитов на 60–80%) в этом случае наблюдается уже в течение 1,5 – 3 часов.

Клопидогрель является предметом большого количества клинических исследований, в том числе с охватом ангионеврологических больных (продолжающихся MATCH и CHARISMA и планирующегося PРоFESS), хотя на сегодняшний день отсутствуют данные об эффективности препарата в острой стадии инсульта (результаты исследования MATCH еще не получены). Клиническая эффективность клопидогреля для вторичной профилактики наиболее полно была продемонстрирована в многоцентровом исследовании CAPRIE (1996), оценившем потенциальное преимущество клопидогреля по сравнению с АСК (325 мг/сутки) в уменьшении риска развития ишемического инсульта, инфаркта миокарда или сосудистой смерти у 19 185 пациентов, недавно перенесших эти сосудистые события. Было показано, что клопидогрель по сравнению с АСК сокращает риск возникновения инсульта на 7,3% и вызывает общую редукцию частоты кумулятивных сосудистых событий на 8,7%, что выражается в предотвращении возникновения крупных клинических собы-

Таблица 4.

Профили безопасности клопидогреля и аспирина.
Исследование CAPRIE

Побочное действие	Аспирин (n = 9 586)	Клопидогрель (n = 9 599)	p
Диарея (тяжелая)	0.11%	0.23%	NS
Гастрит	1.32%	0.75%	< 0.001
Язва желудка	1.15%	0.68%	0.001
Желудочно-кишечное кровотечение (тяжелое)	0.71%	0.49%	< 0.05
Внутричерепное кровоизлияние	0.49%	0.35%	NS
Сыпь	0.10%	0.26%	< 0.05
Нейтропения	0.17%	0.10%	NS

1. CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329–39.
2. Harker LA et al. *Drug Safety* 1999; 21: 325–35.

тий в 24 случаях на 1000 реципиентов клопидогреля по сравнению с, соответственно, 19 пациентами, принимавшими АСК. Необходимо отметить, что у лиц с массивным атеротромботическим поражением (два и более сосудистых бассейна), преимущество клопидогреля увеличивалось до 15,4%. Частота побочных явлений при приеме клопидогреля не превышает таковую при аспирилотерапии, причем отмечен существенно более низкий по сравнению с АСК процент побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (в том числе геморрагических) и нервной системы (табл. 4). Однако прием клопидогреля чаще сопровождался поносами (соответственно в 4,46 и 3,36% для клопидогреля и АСК) и кожной сыпью (6,02 и 4,61%). Нейтропения отмечается значительно реже при приеме клопидогреля, чем тиклопидина.

В исследовании CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events), охватившем 9000 пациентов с острым коронарным синдромом (нестабильной стенокардией) и инфарктом миокарда без зубца Q, было продемонстрировано значимое 20%-ное снижение риска общего исхода сосудистых эпизодов на фоне лечения клопидогрелем по сравнению с АСК (рис. 6). При анализе подгрупп высокая ран-

Рисунок 6.

Исследование CURE.

Эффективность плавикса у больных ОКБ без подъема сегмента ST



Исследование CURE1. Цель: изучение эффективности Плавикса в сравнении с плацебо на фоне стандартной терапии, включающей аспирин (75 – 325 мг/сут), у больных ОКБ без подъема сегмента ST. Больные: 12562 больных ОКБ без подъема сегмента ST в первые 24 часа от начала симптомов. Вмешательство. Двойное слепое рандомизированное сравнительное проспективное исследование (Плавикс в насыщающей дозе 300 мг с последующим приемом 75 мг/сут vs плацебо). Средняя длительность наблюдения 9 мес. Конечные точки: Случай инфаркта миокарда, ишемического инсульта и сердечно-сосудистой смерти.

*ITT analysis
The CURE Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001; 345: 494–502.
ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients With Unstable Angina/
Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction.

ная и долговременная клиническая эффективность клопидогреля была подтверждена и в плане профилактики повторных цереброваскулярных событий (конечные точки – инфаркт миокарда, ишемический инсульт, внезапная смерть).

Сравнительный анализ эффективности тиенопиридинов и АСК (по результатам исследований CAPRIE и TASS) у пациентов с высоким риском развития сосудистых заболеваний выявил статистически значимое преимущество тиенопиридинов, причем клопидогреля больше, чем тиклопидина (Hankey G.J. с соавт., 2000).

Дипиридамо

Достаточно широко в ангионеврологической практике продолжает использоваться дипиридамо. В настоящее время установлено двойное действие на атеротромботические процессы – как посредством влияния на тромбоциты, так и на сосудистую стенку (Eisert W.G., 2002). По-

мимо основного механизма действия, снижающего агрегацию тромбоцитов за счет повышения уровня цАМФ, этот препарат воздействует также на систему АДФ, тромбина, арахидоновой кислоты. Дипиридамо препятствует захвату аденозина эритроцитами, увеличивая таким образом плазменную концентрацию аденозина и стимулируя активность тромбоцитарной аденилатциклазы, а также подавляет фосфодиэстеразу циклического АМФ, способствуя накоплению последнего, и подавляет фосфодиэстеразу цГМФ, что усиливает сосудорасширяющий эффект оксида азота и простаглицина. Кроме того, установлены антиоксидантный эффект дипиридамола, а также подавление пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, способствующие торможению развития атеросклеротических бляшек и рестеноза.

Многочисленные клинические исследования показали эффективность дипиридамола, обладающего рядом преимуществ перед АСК: антиагрегантный эффект не сопровождается подавлением активности циклооксигеназы и уменьшением синтеза простаглицина; отсутствует повреждающее действие на слизистые оболочки; существует возможность управляемого антитромботического эффекта путем подбора оптимальных доз.

Одним из наиболее крупных исследований по изучению антиагрегантного действия дипиридамола является European Stroke Prevention Study 2 (ESPS 2), включавшее 6602 больных, перенесших ТИА или инсульт. Был показан практически одинаковый для пролонгированной формы дипиридамола – персантина (в России не зарегистрирован) (200 мг дважды в сутки) по сравнению с АСК (25 мг дважды в сутки) процент снижения риска повторных ишемических инсультов по сравнению с группой плацебо (соответственно на 16% и 18%), что позволило экспертам констатировать сходную эффективность обоих препаратов для профилактики ишемических НМК. Сочетание препаратов при лечении в течение 24 месяцев способствовало достоверному и значительному снижению (на 37%) риска развития инсульта в сравнении с плацебо. Частота побочных явлений в виде кровотечений при сочетанной терапии была близка к таковой при монотерапии АСК (соответственно 8,7 и 8,2%).

Дипиридамо обладает поливалентным действием – является конкурентным ингибитором аденозиндезаминазы и подавляет активность

тромбоцитарной фосфодиэстеразы. Ингибция фосфодиэстеразы обуславливает обратимый эффект на агрегацию тромбоцитов, однако имеется мнение о том, что фундаментальная роль дипиридамола отнюдь не антиагрегантная, а стабилизирующая в отношении метаболического пула тромбоцита. Дипиридамол позволяет тромбоцитам адаптироваться в различных условиях (в частности, при кардиопротезировании), когда в результате уменьшения чувствительности к традиционным индукторам уменьшается секреция и высвобождение обычных продуктов (тромбоксан, тромбоцитарный фактор 4) (*Szefner J. с соавт., 1993*).

Дипиридамол обладает вазодилатирующими свойствами, что и является в основном причиной такого побочного его действия, как головные боли. Кроме того, возможное негативное влияние на коронарный кровоток является относительным противопоказанием для назначения этого препарата лицам с нестабильной стенокардией и недавно перенесенным инфарктом миокарда (*Adams H.P. с соавт., 2002*).

Блокаторы П₂/Т₁а-рецепторов тромбоцитов

Конечным общим этапом агрегации тромбоцитов является активация тромбоцитарных гликопротеиновых П₂/Т₁а-рецепторов с их последующим связыванием циркулирующими молекулами фибриногена. В связи с этим блокаторы П₂/Т₁а-рецепторов тромбоцитов (дезинтегрины, интегрилины), которые могут прекратить процесс агрегации на этом уровне, теоретически представляются наиболее эффективными среди прочих антиагрегантов. Действительно, в эксперименте была показана значительно большая эффективность этих препаратов по сравнению с аспирином на моделях коронарного и каротидного стеноза (*Rote W.E. с соавт., 1993; Mousa Sh.A. с соавт., 1997*). Синтетический пептид интегрилин обладает чрезвычайно малым периодом полужизни и, в связи с этим, коротким антитромбоцитарным эффектом. При экспериментальном инсульте, вызванном фотодинамическим повреждением сонной артерии, применение этих препаратов уменьшает тромбоз и ишемическое повреждение мозга. Достаточно обнадеживающие результаты вначале приводились при использовании моноклональных антител – в частности препарата абсиксимаб (Реопро) у больных, подвергшихся процедуре баллонной ангиопластики. Дополнительная к базисной (АСК и тиенопиридины) терапия аб-

сиксимабом у больных с проводимым каротидным стентированием выявила уменьшение периоперационных побочных эффектов (*Kapadia S.R. с соавт., 2001*). В отличие от благоприятных данных, полученных для внутривенных ингибиторов GP II_b/III_a, результаты с пероральными препаратами оказались разочаровывающими в связи с избыточным количеством серьезных кровотечений без сколько-нибудь значимого положительного эффекта (*Chew D.P., Bhatt D.L., 2001*). Клинический опыт использования оральных антагонистов II_b/III_a-рецепторов тромбоцитов в ангионеврологии на сегодняшний день ограничивается результатами двойного слепого плацебо-контролируемого исследования BRAVO (лотрафибан (30 мг и 50 мг) и АСК в дозе 100 мг/сутки). К сожалению, это исследование у больных с острой ишемией сердца, мозга (перенесших ТИА и ишемический инсульт в течение предшествовавших 30 дней) и конечностей было досрочно прекращено из-за побочных, в основном геморрагических, осложнений. В то же время по результатам предварительных подсчетов отмечен благоприятный эффект абсиксимаба у больных с острым инсультом в первые 6 часов с момента развития заболевания в мультицентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании AbESTT (*Hacke W., 2003, Davalos A., 2003*).

Пентоксифиллин

Традиционно в схеме лечения цереброваскулярных заболеваний используется пентоксифиллин. Антитромботическое действие его обусловлено прежде всего увеличением содержания внутриклеточного цАМФ, причем не только тромбоцитов, но и гладкомышечных клеток эндотелия сосудистой стенки. Однако это отнюдь не главное и не единственное свойство препарата. Помимо прочего, пентоксифиллин обладает многосторонним гемореологическим действием: существенно увеличивает пластичность и уменьшает агрегационную активность эритроцитов, способствует снижению уровня фибриногена плазмы, обеспечивает увеличение деформируемости нейтрофилов и моноцитов. Использование пентоксифиллина (трентала) при острых НМК в дозе 1200 мг/сутки в/в, в том числе при лакунарных инфарктах мозга (*Schneider R. с соавт., 1983*), приводило к улучшению клинического состояния больного, а среди гемореологических параметров в основном

влияло на улучшение деформируемости эритроцитов. При оценке профилактической эффективности пентоксифиллина (1200 мг в день) или комбинированной антиагрегантной терапии (1050 мг аспирина в сочетании со 150 мг дипиридамола) у больных с ТИА было обнаружено, что новые ишемические эпизоды в течение 12-месячного наблюдения имели место у 13% и у 31% пациентов соответственно. Смертность была достоверно ниже при использовании пентоксифиллина (14,2% против 32,5%) (Herskovits E. *с соавт.*, 1985). Однако эффективность этого препарата как профилактического и лечебного, а также многих других вазоактивных средств с позиций доказательной медицины в клинической ангионеврологии на сегодняшний день не рассмотрена.

Антиагрегантная функция тромбоцитов при сочетании препаратов

Учитывая различные точки приложения и механизмы действия препаратов с антиагрегантным действием, а также вариабельность тромбоцитарного ответа, представляется целесообразным и теоретически оправданным их комбинированное использование для достижения аддитивного эффекта торможения агрегации (см. рис. 5). Впервые в исследовании ESPS-1 (1987–1990) было показано максимальное по сравнению с монотерапией снижение риска развития повторного инсульта (на 38,1%) при использовании комбинации 990 мг АСК и 225 мг дипиридамола. Однако высокий процент побочных осложнений и достаточно высокая дозировка АСК побудили провести исследование ESPS-2 (1989–1995), одной из задач которого было уточнение вопроса, является ли комбинация АСК и дипиридамола эффективнее каждого из препаратов в отдельности. Наблюдение за пациентами с ЦВЗ, принимавшими дважды в сутки комбинированную форму – асасантин (агренокс), содержащую 25 мг АСК и 200 мг дипиридамола-ретард (персантин), на протяжении 2 лет позволило констатировать уменьшение частоты повторных цереброваскулярных эпизодов на 37% по сравнению с 18% у лиц, получавших монотерапию АСК и 16% – дипиридамолом. В отношении других сосудистых осложнений атеросклероза (инфаркт миокарда, сердечно-сосудистая смерть, критическая ишемия нижних конечностей) преимущества этой комбинации не до конца ясны. В России препарат агренокс не зарегистрирован.

В экспериментальных условиях проведено изучение различных сочетаний лекарственных препаратов. Так, в модели *ex vivo* была показана большая эффективность сочетанного применения клопидогреля и АСК, а также этой комбинации (в одинаковой дозе 75 мг/сутки) в сравнении с АСК+дипиридамола-ретард (персантин) (соответственно в суточной дозе 400 и 50 мг) (Caplain H. *с соавт.*, 2001). Продолжающиеся в настоящее время исследования MATCH и CHARISMA в качестве одной из своих задач имеют оценку эффективности сочетанного действия АСК и клопидогреля по сравнению с АСК у лиц, перенесших ТИА или ишемический инсульт. Планируемое крупномасштабное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование PРоFESS (Prevention Regimen for Effectively avoiding Second Strokes) также предпринимается для определения возможностей вторичной профилактики инсульта при одновременном использовании комбинации АСК и клопидогреля или АСК и дипиридамола-ретард (агренокс) в сочетании с микардисом.

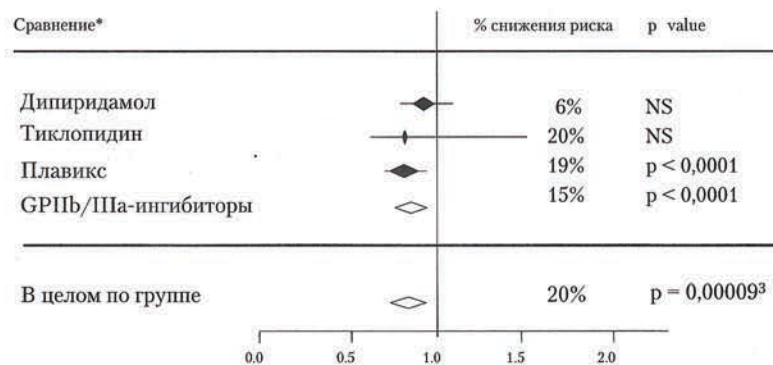
По результатам метаанализа 2002 года, охватившего данные 10 404 больных, установлено, что добавление дипиридамола-ретард (персантина) к АСК несущественно и лишь на 6% уменьшает возможность развития серьезных сосудистых осложнений. В то же время сочетание тиклопидина и АСК приводит к 20%-ной редукции этих же показателей. Аналогичный процент уменьшения изучаемых конечных точек был достигнут в исследовании CURE при сочетанном применении АСК и клопидогреля (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002) (табл. 5).

Нами было проведено исследование функциональной активности тромбоцитов в опытах *in vitro* у пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью (в том числе перенесших ТИА и ишемические инсульты). Было показано, что потенцирование антиагрегантного эффекта наблюдалось при сочетанном применении малых доз АСК (75 мг) с другими препаратами (рис. 7).

Изменение тромбоцитарного ответа на антиагреганты в виде недостаточной его интенсивности или инвертированной, парадоксальной проагрегантной реакции может быть следствием пока не вполне ясных по своей природе изменений рецепторного аппарата клеточных мембран. Вместе с тем возможно улучшение мембранных харак-

Таблица 5.

Эффективность разных антиагрегантов в комбинации с аспирином по сравнению с одним аспирином¹



* В комбинации с аспирином vs один аспирин
 1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
 2. The CURE Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001; 342: 494–502.
 3. Clopidogrel Prescribing Information, US, 2002.

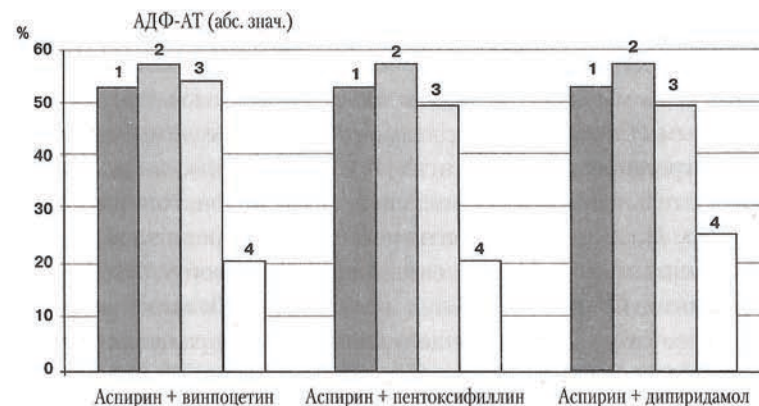
теристик тромбоцитов с помощью веществ мембранотропного действия, в частности эйконола (ω-3 полиненасыщенные жирные кислоты). Нами отмечено восстановление адекватной тромбоцитарной реактивности к основным антиагрегантам после 4-месячного курса лечения этим препаратом больных с цереброваскулярными заболеваниями, ранее «ареактивных» в отношении антитромбоцитарной терапии (рис. 8). Подтверждено не только самостоятельное антиагрегантное действие препаратов ω-3 полиненасыщенных жирных кислот, но и их потенцирующий эффект и восстановление чувствительности тромбоцитов, что делает более эффективной коррекцию гемореологических изменений.

Основные положения оптимальной антиагрегантной терапии

Подводя итог, отметим, что успешность лечения и профилактики сосудистых заболеваний мозга препаратами с антиагрегантным механизмом во многом зависит от чувствительности, восприимчивости самих тромбоцитов к этому воздействию. Наиболее оптимальным счи-

Рисунок 7.

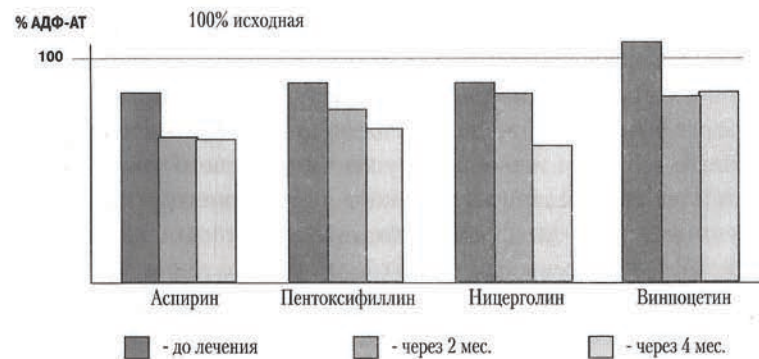
Воздействие антиагрегантов комбинированного применения на функциональную активность тромбоцитов *in vitro* у больной М.



1. Исходная АДФ-АТ
 2. АДФ-АТ под влиянием аспирина
 3. АДФ-АТ под влиянием изучаемого препарата
 4. АДФ-АТ под влиянием комбинированного действия аспирина и препарата

Рисунок 8.

Влияние эйконола на чувствительность тромбоцитов больного К. к препаратам с антиагрегационным эффектом



тается препарат или сочетание препаратов, если он/они эффективны при приеме внутрь, не вызывают кровоточивости, нетоксичны и экономически доступны.

Обнаруженный нами при скрининг-обследовании больных с ЦВЗ достаточно высокий процент не только рефрактерности, но и парадоксального проагрегантного ответа на основные антиагрегантные препараты наводит на мысль о том, что не всегда проводимое лечение является адресным (Суслина З.А. с соавт., 2001). Необходимо учитывать, что при прогрессировании ишемического ЦВЗ возможна трансформация чувствительности клеток-мишеней, подвергающихся лечебному воздействию. В связи с этим оптимизация антиагрегантной терапии должна основываться на определении индивидуальной чувствительности тромбоцитов больного в опытах *in vitro* к воздействию препаратов в дозах, соответствующих их концентрации при пероральном приеме.

В этом плане возможна ревизия наших стандартов лечения, в том числе и относительно способов введения антиагрегантов, учитывая успехи новой буккальной формы АСК – асколонга. Следует к тому же принять во внимание, что сходные реверсные эффекты обнаружены и при изучении антиагрегационной активности эндотелия сосудов, когда препарат с предполагаемым антиагрегационным и вазодилатационным механизмом вдруг оказывает проагрегантный и вазоконстрикторный эффект. В результате может возникнуть уменьшение гемоперфузии мозга и драматическое ухудшение состояния пациента вплоть до развития повторного цереброваскулярного эпизода. Поэтому, во избежание излишних трудностей при определении тактики антиагрегантной терапии в повседневной клинической практике, целесообразно придерживаться следующих положений, основанных как на собственном опыте, так и на рекомендациях международных исследований:

- 1) Антиагрегантная терапия должна начинаться максимально рано (в том числе в остром периоде нарушения мозгового кровообращения) и проводиться длительно, в первую очередь всем лицам из группы риска сосудистых заболеваний, к которым прежде всего должны быть отнесены пациенты с цереброваскулярной патологией, ишемической болезнью сердца, поражением периферических сосудов конечностей и фибрилляцией предсердий (особенно при неэффективности антикоагулянтов).

- 2) Оптимизация антиагрегантной терапии должна предполагать возможность определения индивидуальной чувствительности тромбоцитов конкретного пациента к назначаемому препарату (*in vitro*).
- 3) Для повышения эффективности антиагрегантной терапии рекомендуется назначение комплексного лечения препаратами с различными механизмами действия.
- 4) Потенцирование эффектов антиагрегантов может быть достигнуто сочетанным их применением с препаратами мембранотропного действия.

Оценивая наиболее приемлемые на сегодняшний день лекарственные формы путем сопоставительного анализа эффективности, безопасности, стоимости и удобства, применение АСК в малых дозах является наиболее рекомендуемым для лечения и профилактики ишемических цереброваскулярных заболеваний. При этом следует учесть возможность различных путей введения АСК (пероральный, перектальный, назогастральный, внутривенный, контактный со слизистой оболочки (буккальная форма). Использование так называемых «альтернативных» антиагрегантов – дипиридамола, клопидогреля и тиклида можно рекомендовать как в случае недостаточной эффективности АСК, так и при противопоказаниях к ее применению. При этом наиболее эффективным современным антиагрегантом для лечения и профилактики цереброваскулярных заболеваний, по заключению большинства экспериментальных и клинических исследований, является **клопидогрель (Плавикс®)**. Потенцирование эффекта антиагрегантов может быть достигнуто при сочетанном применении препаратов с различными механизмами антиагрегации.

Перспективным является направление целевого воздействия на рецепторы тромбоцитов. Различные модификации антагонистов рецепторов АДФ, вероятно, станут все шире использоваться в клинике, в то время как пероральные ингибиторы GP IIb/IIIa тромбоцитов уступят место лишь их внутривенным аналогам. Вероятно, будут разработаны меры предварительной или одновременной санации мембран и соответственно рецепторов тромбоцитов (в частности, препаратами мембранотропного действия класса ω -3 ПНЖК).

47. Patrono C., Collor BS., Dalen JE. et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose? Effectiveness? And side-effects // Chest. 1998, 114(Suppl.5); 470-488.
48. Patrono C., Roth G. Aspirin in ischemic cerebrovascular disease. How strong is the case for different dosing regimen? // Stroke; 1996; 27: 756-760.
49. Patsourous N., Laloux P., Chatelain B., Chatelain C. Aspirin resistance as possible risk factor in stroke occurrence // Cerebrovascular Diseases 2003, vol.16, (suppl. 4), p.82-83.
50. Riepe MW, Kasischke K, Raupach A. Acetylsalicylic Acid Increases Tolerance Against Hypoxic and Chemical Hypoxia // Stroke, 1997;28: 2006-2011.
51. Rote WE, Werns SW, Davis JH. Et al. Platelet GPIIb/IIIa receptor inhibition by SC-49992 prevents thrombosis and rethrombosis in the canine carotid artery //Cardiovasc Res, 1993; 27: 500-507.
52. Sarruganathan PS, Ghahramani, P., Jackson, P. R. et al. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials // Heart 2001, vol. 85; 265-271.
53. Schneider R, Schmid-Schoenbein H, Kiesewetter H. The rheological efficiency of parenteral pentoxifylline (Trental) in patients with ischemic brain lesions // European Neurology, 1983; 22(Suppl.): 98-104.
54. Silver L., Coull A., Harrison P., Segal H., Rothwell P. Prevalence of aspirin resistance in a population-based study of patients with acute vascular events: Oxford vascular study (OXVASC) // Cerebrovascular Diseases 2003, vol.16, (suppl. 4), p.5
55. Szefer J, Cabrol Ch. Control and treatment of hemostasis in patients with a total artificial hearth // In: Anticoagulation, hemostasis, and blood preservation in cardiovascular surgery. Ed. By Pifarre R. Philadelphia, 1993
56. The Multicentre Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I) Group. Randomised controlled trial of Streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischemic stroke // Lancet. 1995; 346:1509-1514.
57. Tohgi H, Takahashi H, Kashiwaya M, Watanabe K. Effect of plasma fibrinogen concentration on the inhibition of platelet aggregation after ticlopidine compared with aspirin // Stroke, 1994;25:2017-2021.
58. Topol EJ., Byzova TV., Plow EF. Platelet GPIIb-IIIa blockers // Lancet 1999, vol.353; 227-231.
59. Topol EJ., Quinn MJ. Common variations in platelet glycoproteins: pharmacogenomic implications // Pharmacogenomics 2001, vol.2; 341-352
60. Topol EJ, Serruys PW. Frontiers in interventional cardiology // Circulation 1998, vol. 96, 1802-1820.
61. Undas A., Brummel K., Musial J. et al. 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 2001, 104; 2666-2672.
62. Van Gijn J., Algra A. Ticlopidine, trals, and Torture // Stroke, 1994;25:1097-1098.
63. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs // Nat New Biol. 1971; 231:232-235.

Рисунок 3.

Адгезия и активация тромбоцитов

Нормальные тромбоциты в кровотоке

Адгезия тромбоцитов к поврежденному эндотелию и их активация

Агрегация тромбоцитов и тромбообразование

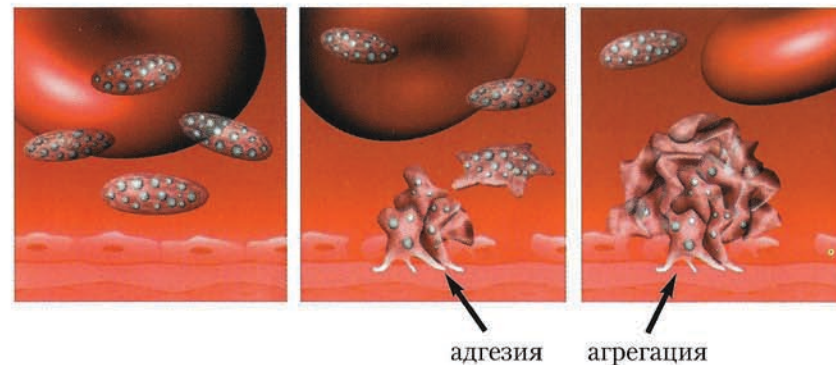


Рисунок 4.

Адгезия и активация тромбоцитов

