

ЛИТЕРАТУРА

1. Брандт Т., Дитерих М., Штрупп М. Головокружение. Пер. с англ. – М.: «Практика», 2009. – 200 с.
2. Голубев В. Л. Головокружение в неврологической и терапевтической практике // Терапевтический архив. – 2004. – №10, С. 43–49.
3. Парфенов В. А., Замерград М. В., Мельников О. А. Головокружение. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 152 с.
4. Штульман Д. Р. Головокружение и нарушение равновесия // Болезни нервной системы / Под ред. Н. Н. Яхно. – М.: Медицина, 2005. – С. 125-130.
5. Brandt T. Vertigo. Its Multisensory Syndromes. – London: Springer, 2000. – 503 p.

УДК 616.831-615.752

АНТИАГРЕГАНТЫ В НЕВРОЛОГИИ

Е. Я. Страчунская, И. В. Моткова, О. М. Устенная
Смоленская государственная медицинская академия

В статье представлены данные о применении антиагрегантов с целью профилактики ишемического инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний. Дана сравнительная оценка современных антитромбоцитарных препаратов. Представлены данные последних клинических исследований применения антиагрегантов с целью первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта.

Ключевые слова: профилактика ишемического инсульта, антиагреганты, аспирин, клопидогрель, дипиридамол, терутробан.

ANTIAGGREGANTS IN NEUROLOGY

E. Y. Strachunskaya, I. V. Motkova, O. M. Ustennaya
Smolensk State Medical Academy

The article reviews the data concerning antiaggregants administration aimed to prevention of ischemic stroke and other cerebrovascular diseases. It is comparatively assessed modern classes of antiplatelet drugs. It is reviewed the data of the latest clinical trials of antiaggregants in primary and secondary prevention of ischemic events.

Key words: the prevention of ischemic stroke and other cerebrovascular diseases, antiaggregants, aspirin, clopidogrel, dipiridamol, terutroban.

Инсульт является одной из лидирующих причин заболеваемости, длительной нетрудоспособности и смертности в мире [15]. Как нозологическая форма, он имеет уникальные эпидемиологические особенности: большую частоту, высокую смертность, значительное число больных, оставшихся в живых но несущих на себе печать болезни или превратившихся в инвалидов. Около 2 500 000 человек в странах Европы каждый год переносят инсульт. В течение трех недель умирает 25–30% больных. Среди оставшихся в живых 25–50% нуждаются в постоянном уходе в семье или специальных учреждениях [17].

Актуальность проблемы инсульта в России неоднократно была озвучена на специальных Всероссийских и региональных форумах. Вкратце это можно резюмировать следующими цифрами: более 450 000 новых случаев заболевания ежегодно, из

них около 200 000 смертей; на каждый 1 000 000 выживших приходится 800 000 случаев с инвалидизацией и лишь 20% пациентов возвращается к прежней работе [2, 3, 4].

За последние десятилетия в России удалось добиться снижения смертности от инсультов, но не их частоты. У выживших вероятность повторного инсульта достигает 30% и выше, что в 9 раз превышает вероятность инсульта в общей популяции; аналогичному риску подвержены и пациенты, перенесшие транзиторные ишемические атаки (ТИА). Однако у современной медицины есть оружие против повторного инсульта – антиагрегантная терапия [2, 4, 6, 8, 14].

Из всего вышесказанного вытекает важность как первичной, так и вторичной профилактики ишемических заболеваний головного мозга, где одно из главных мест принадлежит антиагрегантной терапии.

Первое исследование эффектов антиагрегантов для профилактики инсульта датировано 1969 годом, но доказательства, устраняющие сомнения в преимуществе этого метода лечения у лиц с высоким риском для длительной профилактики инсульта, инфаркта миокарда (ИМ) и сосудистой смерти, появились только в 1988 г. Больше исследований было посвящено ИМ и гораздо меньше – инсульту. В пяти законченных работах на эту тему было показано уменьшение случаев легочной эмболии, раннего повторного инсульта, летального исхода и соотношения между умершими и нуждающимися в постороннем уходе пациентами. Однако там же наблюдалось увеличение частоты внутричерепных кровоизлияний (20 случаев на 1000 больных) с летальным исходом или стойкой инвалидизацией [7, 12, 18].

Говоря об эффективности оказания медицинской помощи при инсульте, прежде всего необходимо остановиться на современной концепции «время – мозг», что означает сочетание экстренности лечения с четким распознаванием симптомов заболевания и определением его патоморфологии [3].

При оценке состояния пациента в первые часы после появления жалоб, если у врача есть уверенность, что заключительным диагнозом вероятно будет ТИА или малый инсульт, рекомендуется немедленно начинать антиагрегантную терапию для профилактики развернутого ишемического инсульта. Пациентов с подтвержденным внутричерепным кровоизлиянием или тяжелым инсультом с возможным первичным геморрагическим очагом нельзя лечить препаратами этой группы [10].

В предыдущее десятилетие для профилактики ишемических осложнений применялся в основном аспирин в дозе 150 мг в сутки. В некоторых рекомендациях начальная доза была более высокой с целью как можно полнее и быстрее ингибировать биосинтез тромбоксана (325 мг в сутки) [6, 8, 14]. В последние годы на фармацевтическом рынке преобладают комбинированные формы препаратов, в которых ацетилсалициловая кислота сочетается с другими активными веществами, как-то: кардиомагнил (ацетилсалициловая кислота и магния гидроксид) или агренокс (капсулы с модифицированным высвобождением, содержащие ацетилсалициловую кислоту и дипиридамола). Хотя, с другой стороны, стандартами антиагрегантной терапии, равно как и препаратами сравнения при клинических испытаниях, чаще всего являются монопрепараты (аспирин кардио, содержащий 100 мг ацетилсалициловой кислоты, или курантил с применением 75 мг дипиридамола в сутки).

Дипиридамола проходил клиническую апробацию как в клиниках России, так и за рубежом. К настоящему моменту накоплен уже достаточно обширный опыт его применения в разных областях медицины,

в том числе и в неврологии. С 1990 г. в мире опубликовано около 2 тысяч научных работ, посвященных этому лекарственному препарату.

Одна из наиболее широких групп больных, нуждающихся в применении антиагрегантной терапии с целью профилактики ишемического инсульта, это больные с дисциркуляторной энцефалопатией II–IV степени. Исходно у этой категории пациентов отмечаются повышенная агрегация тромбоцитов, снижение коллатерального кровотока по мозговым артериям и венозная дисциркуляция. Эти изменения, как правило, более выражены при субкомпенсированном течении заболевания с преходящими нарушениями мозгового кровообращения или с последствиями перенесенного инсульта, чем в стадии клинической компенсации. Использование антиагрегантов у этой группы пациентов вызывает у них статистически достоверное снижение агрегационной способности тромбоцитов, улучшение церебрального коллатерального кровообращения (по височно-глазничному анастомозу, передней и задней соединительным артериям) и венозного оттока (по глазничным венам и позвоночным сплетениям). Это сопровождается уменьшением общемозговой, очаговой симптоматики и признаков пирамидной недостаточности. Из побочных эффектов в редких случаях могут отмечаться головные боли и головокружение [7].

Известно, что тромбоциты участвуют в патогенезе атеросклеротических повреждений и тромбоза – причин большинства инсультов и ТИА. Фиксируясь на оголенных участках эндотелия, тромбоциты высвобождают митогенные вещества (например, тромбоцитарный фактор роста), усугубляя уже имеющееся повреждение до стадии разрыва эндотелия и развития тромбоза. Поэтому ингибиторы тромбоцитов и используют для профилактики инсультов в качестве потенциальных антитромботических средств.

В рамках первого Европейского исследования по предупреждению инсультов (ESPS-I) двойным слепым плацебо-контролируемым методом было проведено изучение эффективности сочетанного назначения дипиридамола и ацетилсалициловой кислоты в аспекте профилактики острого нарушения мозгового кровообращения у больных из группы риска. Исследование проводилось в Бельгии, Великобритании, Дании и ряде других стран, в состав которых Россия на тот момент, к сожалению, не вошла. Было включено 2500 больных с предшествующим инсультом и преходящими ишемическими приступами. Половина пациентов получала дипиридамола (по 75 мг 3 раза в сутки) в сочетании с аспирином (330 мг в сутки), остальные – плацебо. Доза дипиридамола была основана на наиболее распространенных во многих странах терапевтических рекомендациях – 225 мг/сут. Лечение продолжалось

в течение 2 лет. В группе комбинированной антиагрегантной терапии было показано статистически достоверное снижение почти на 40% вторичных ишемических поражений ЦНС, т. е. инсультов и переходящих ишемических приступов, а также уменьшение показателей смертности [1].

Однако это исследование не могло ответить на вопросы, насколько эффективны дипиридамола и аспирин по отдельности и есть ли преимущества перед ними у комбинированной терапии. На эти и многие другие вопросы ответило другое исследование, включавшее более 6000 пациентов, которые в течение 3 месяцев до начала антиагрегантной терапии перенесли инсульт или ТИА. Было образовано три группы больных: получающие плацебо, только ацетилсалициловую кислоту и сочетание дипиридамола с ацетилсалициловой кислотой. К тому времени в параллельных исследованиях было показано, что доза дипиридамола, предупреждающая тромбоз, составляет не менее 400–450 мг/сут. В то же время антиагрегантный эффект аспирина проявляется при использовании доз, значительно меньших, чем требуется для оказания им жаропонижающего, противовоспалительного или анальгетического действия. В связи с этим больные получали дипиридамола в дозе 200 мг 2 раза в сутки, а ацетилсалициловую кислоту в дозе 25 мг 2 раза в сутки. Лечение проводилось в течение 2 лет. В результате было получено снижение частоты повторных инсультов и уменьшение частоты смертельных исходов текущего заболевания.

При сравнении дипиридамола и ацетилсалициловой кислоты статистически значимых отличий получено не было, т. е. дипиридамола можно считать эффективной альтернативой антиагрегантной терапии для больных, которые по ряду причин не переносят ацетилсалициловую кислоту. В то же время комбинированная терапия оказалась более эффективной, чем каждый из препаратов в отдельности, что подтверждает синергизм их действия. Таким образом, выживаемость больных повышалась примерно одинаково при монотерапии дипиридамолом и ацетилсалициловой кислотой, и в большей степени при их комбинированном применении, как в отношении ТИА, так и при инсультах.

При анализе побочных эффектов терапии отмечалось статистически достоверное увеличение частоты кровотечений, в том числе и тяжелых, у больных, получавших ацетилсалициловую кислоту. Присоединение дипиридамола не приводило к усилению кровоточивости. Но у больных, получавших дипиридамола, причинами отказа от дальнейшего лечения в ряде случаев являлись головная боль или неспецифические желудочно-кишечные расстройства, в редких случаях – боль в области сердца. Нужно отметить, что вышеуказанные побочные эффекты воз-

никают, как правило, при использовании доз выше 200 мг/сутки или при парентеральном введении дипиридамола. При передозировке возможны нарушения сердечной проводимости, брадикардия, ангинозные приступы, боли в области печени.

Три крупнейших исследования по применению антиагрегантных препаратов последних десяти лет (CHARISMA, PROFESS, PERFORM) проводились с участием сотрудников кафедры неврологии и психиатрии ФПК и ППС СГМА.

В 2006 г. завершено международное исследование CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance). Впервые на довольно большой популяции пациентов с высоким риском атеротромботических событий изучался профилактический эффект добавления клопидогреля к аспирину. В рамках протокола было предусмотрено рандомизированное двойное слепое исследование с участием более 15,6 тыс. пациентов с диагностированной сердечно-сосудистой патологией или множественными факторами кардиоваскулярного риска. Около 35% испытуемых (4320 человек) имели лишь факторы риска, и, по приблизительным оценкам, у них следовало ожидать развития явной сердечно-сосудистой патологии в течение ближайших 5 лет. Пациенты были распределены на две группы и на протяжении в среднем 28 мес. принимали либо клопидогрель (75 мг) с низкими дозами аспирина (75–162 мг), либо плацебо с аспирином. По результатам исследования CHARISMA не было выявлено достоверных преимуществ добавления клопидогреля к аспирину, хотя в группе комбинированной терапии отмечалась тенденция к снижению риска развития основных сердечно-сосудистых осложнений. Согласно полученным данным, назначение клопидогреля в дополнение к низким дозам аспирина не привело к значимому снижению риска ишемической болезни сердца, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (6,8% в группе комбинированной терапии vs 7,3% в группе монотерапии аспирином, различия статистически недостоверны – $p=0,22$) [7].

Примечательно, что комбинированная антитромбоцитарная терапия по-разному проявляла себя в различных подгруппах пациентов. Так, анализ результатов в двух основных подгруппах пациентов выявил, что у больных с клинически манифестным, ранее диагностированным атеротромбозом клопидогрель в сочетании с аспирином снижал относительный риск повторного инфаркта миокарда, инсульта или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 12,5% ($p=0,046$) по сравнению с лицами, получавшими аспирин с плацебо. Эту группу также называли группой вторичной профилактики, и она включала почти 80% от общего числа участников исследования CHARISMA.

Другая подгруппа пациентов – лица с множественными факторами риска, но без клинически значимого кардиоваскулярного заболевания (группа первичной профилактики) – не получила преимуществ от добавления клопидогреля к аспирину. В этой подгруппе были зарегистрированы более высокая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, а также статистически незначительное повышение частоты геморрагических осложнений на фоне комбинированной терапии [16].

Кроме того, было выявлено, что частота кровотечений (средней тяжести и тяжелых) была значительно выше в группе пациентов, получавших комбинированную терапию клопидогрелем и аспирином, по сравнению с группой, получавшей монотерапию аспирином. Все это не позволило рекомендовать применение комбинации клопидогреля и ацетилсалициловой кислоты в широкой клинической практике. Поэтому комбинация клопидогреля и аспирина определена как неприемлемая, за исключением ситуаций с наличием специальных показаний (например, установка коронарного стента или острый коронарный синдром), при этом только аспирин, согласно существующим доказательным данным, можно назначать в течение длительного времени.

Однако следует подчеркнуть, что в ряде клинических испытаний, например, в крупномасштабном исследовании CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events), монотерапия клопидогрелем приводила к достоверно большему снижению риска ишемического инсульта, инфаркта миокарда или смерти от сосудистых причин, чем монотерапия аспирином [9]. Поэтому, согласно руководству АНА/ASA, клопидогрель может служить альтернативой в случае непереносимости аспирина или при аспиринорезистентности [5].

Исследование PROFESS (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes), завершившееся в 2008 г., представляло собой крупнейшее клиническое исследование, спланированное для выявления оптимального метода профилактики повторных инсультов. В PROFESS участвовали 20 332 пациента из 695 клинических центров в 35 странах мира. Основным критерием включения в исследование был перенесенный в предыдущие 3 мес. некардиоэмболический инсульт. Рандомизированные пациенты получали либо клопидогрель (75 мг) 1 раз в сутки, либо аспирин (25 мг) с дипиридамолом замедленного высвобождения (200 мг) 2 раза в сутки. Кроме того, для изучения эффективности антигипертензивной терапии те же пациенты были распределены на группу получающих телмисартан (80 мг/сут) и группу плацебо [13].

Согласно полученным результатам, частота первичной конечной точки (развитие повторного инсульта) не отличалась достоверно между группами комбинированного лечения и монотерапии клопидо-

грелем, хотя анализ не смог доказать, что комбинация аспирина и дипиридамола по крайней мере не хуже клопидогреля. По комбинированной вторичной конечной точке (инсульт, инфаркт миокарда, сердечно-сосудистая смерть, развитие или ухудшение застойной сердечной недостаточности) результаты в обеих группах также достоверно не отличались, хотя было отмечено, что в группе аспирина/дипиридамола имело место статистически значимое снижение риска развития застойной сердечной недостаточности.

Безопасность обеих стратегий достоверно не различалась. Несмотря на то, что количество крупных геморрагических событий, включая внутричерепные кровотечения, в группе аспирина/дипиридамола несколько возросла (статистически незначимо), общее количество жизнеугрожающих геморрагических событий в обеих группах было сравнимым. Однако индивидуальная переносимость комбинированного лечения оказалась хуже, чем монотерапии клопидогрелем. Частота развития таких побочных эффектов, как головная боль, головокружение, потеря сознания, мигрень, была выше в группе аспирина/дипиридамола.

Кроме того, в исследовании PROFESS изучался профилактический эффект антигипертензивной терапии блокатором рецепторов ангиотензина II телмисартаном (по сравнению с плацебо). И в этом субанализе в рамках исследования не было получено желанных результатов: не выявлено преимуществ длительного (не менее 2,5 года) применения препарата в отношении профилактики повторных инсультов. Еще один субанализ в рамках PROFESS показал отсутствие нейропротективного эффекта у всех препаратов, изучавшихся в исследовании. В ранее проведенных экспериментальных работах с аспирином, дипиридамолом замедленного высвобождения, а также блокаторами рецепторов ангиотензина II была продемонстрирована их перспективность в отношении нейропротекции для моделей церебральной ишемии. Однако PROFESS опроверг наличие преимуществ у этих препаратов для улучшения качества жизни и когнитивных способностей пациентов после перенесенного инсульта.

В настоящее время подходит к завершению международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое трехлетнее исследование PERFORM (The Prevention of cerebrovascular and cardiovascular Events of ischemic origin with teRutroban in patients with a history of ischemic strOke or tRansient ischeMic attack), в котором антагонист тромбоспандина терутробан (terutroban) сравнивается с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты у больных с недавним ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой. Антагонисты тромбоспандина являются новой группой антиагрегантов препаратов. Были разработаны их эффективные и пролонгированные

(период полураспада более 20 часов) лекарственные формы (GR 32191, ифетробан и сулотробан), которые однако, несмотря на хорошую антитромбоцитарную активность, показанную на различных видах животных, не привели к ожидаемым результатам у пациентов в рамках II/III фаз клинических испытаний.

В исследовании PERFORM участвуют 19 119 пациентов из 802 клинических центров в 46 странах мира. Основным критерием включения в исследование был перенесенный в предыдущие 3 месяца ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака. Около 90% испытуемых перенесли инсульт, который в 67% случаев классифицировался как атеротромботический. Пациенты были распределены на две группы и на протяжении в среднем 3 лет принимали либо терутробан (30 мг), либо аспирин (100 мг). Официальные результаты исследования будут доложены и обсуждены после окончательного его завершения, предположительно в 2011 г. Причиной досрочного окончания исследовательского проекта стал вывод об отсутствии преимуществ по функ-

циональным исходам терутробана перед аспирином. Однако все пациенты прекратили прием препарата уже в начале 2010 г.

Таким образом, на сегодняшний день аспирин как наиболее доступный, эффективный, относительно безопасный препарат не утратил своего статуса эталонного антитромбоцитарного средства. Руководство АНА/ASA с дополнениями от 2008 г. уточняет место различных антитромбоцитарных препаратов в профилактике инсультов: в качестве инициальной терапии после перенесенных ТИА или некардиоэмболического ишемического инсульта рекомендуются монотерапия аспирином, монотерапия клопидогрелем и комбинация аспирина и дипиридамола замедленного высвобождения [5]. Комбинация клопидогреля с аспирином не должна использоваться, если на то нет специальных показаний (проведенное коронарное стентирование, перенесенный острый коронарный синдром). Выбор конкретной схемы терапии должен осуществляться с учетом дополнительных факторов риска, стоимости и переносимости терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю. Б. Оценка эффективности и безопасности длительной профилактики артериальных тромбозов // Материалы научно-практической конференции. – 2000. – С. 63-67.
2. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. – М.: Медицина, 2001. – С. 12-14.
3. Скворцова В. И., Леманов В. Л., Ахметов В. В. и др. Эффективность хирургических и консервативных методов вторичной профилактики каротидного ишемического инсульта // Журн. неврол. и психиат. – 2005. – 13. – С. 3-7.
4. Смертность населения Российской Федерации, 1998 г. (статистические материалы). – М.: Минздрав РФ 1999.
5. Adams R. J., Albers G., Alberts M. J. et al. American Heart Association; American Stroke Association. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack // Stroke. – 2008. – Vol. 39(5). – P. 1647-1652.
6. Algra A., Gijn J. Aspirin at any dose above 30 offers only modest protection after cerebral ischaemia // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 1996. – №60. – P. 197-199.
7. Bhatt D., Fox K., Hacke W., et al Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events // N Engl J Med. – 2006. – № 354. – P. 1706-1717.
8. Campbell C., Smyth S., Montalescot G., Steinhubl S. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: A systematic review // JAMA. – 2007. – № 297. – P. 2018-2024.
9. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) // Lancet 1996;348:1329-39
10. CAST-Colaborative-Group: Cast:Randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischaemic stroke //Lancet. – 1997. – №349. – P. 1641-1649.
11. Demchuk A. M., Hill M. D., Barber P. A., Levine SR. Importance of early ischemic computed tomography changes using aspects in ninds rtpa stroke study // Stroke. – 2005. – №36. - P. 2110-2115.
12. Diener H., Bogousslavsky J., Brass L., et al: Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (match): Randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. – 2004. – №364. – P. 331-337.
13. Diener H. C., Sacco R., Yusuf S. ; PROFESS Study Group. Rationale, design and baseline data of a randomized, double-blind, controlled trial comparing two antithrombotic regimens (a fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus ASA with clopidogrel) and telmisartan versus placebo in patients with strokes: the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes trial (PROFESS) // Cerebrovasc Dis. – 2007. – Vol. 23. – P. 368-80.
14. Farrell B., Godwin J., Richards S., Warlow C. The united kingdom transient ischaemic attack aspirin trial: Final results // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 1991. – 54. – P. 1044-1054.
15. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT et al: Global and regional burden of disease add risk factors, 2001: Systematic analysis of population health data // Lancet. – 2006. – №367. – P. 1747-1757.
16. Pfeffer M. A., Jarcho J. A. The charisma of subgroups and the subgroups of CHARISMA // N Engl J Med 2006; 354: 1744-1746.
17. WHO. World Health Report. – Geneva, 1999.
18. Yusuf S., Zhao F., Mehta S., Fox K. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndroms without st-segment elevation // N Engl J Med. – 2001. – №345. – P. 494-502.