Коварство атеротромбоза. Подходы к терапии

Э.Ю.Соловьева, Е.А.Тютюмова
Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Москва

Применение антитромботических препаратов является важным звеном профилактики повторных инсультов. Профилактическая антитромботическая терапия должна проводиться длительно и непрерывно под контролем обследования агрегации тромбоцитов до назначения и через несколько дней после начала проведения антиагрегантной терапии. Повышение агрегационной активности тромбоцитов у пациентов с угрозой развития ишемического инсульта и эффективная медикаментозная коррекция этой патологии являются одним из критериев необходимости назначения антиагрегантов. Успешность лечения и профилактики сосудистых заболеваний мозга этими препаратами во многом зависит от чувствительности, восприимчивости самих тромбоцитов к этому воздействию. Изучение изменения функциональной активности тромбоцитов при лечении антиагрегантными препаратами позволяет контролировать эффективность проводимой терапии, выявлять резистентность и сниженную реактивность к препарату, подбирать эффективное лекарственное средство и его адекватную дозу.

Ключевые слова: атеротромбоз, антитромботическая терапия, антиагрегантные препараты.

The Insidiousness of Atherothrombosis. Approaches to Therapy

E.Yu.Solovieva, E.A.Tyutyumova
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

The use of antithrombotics is an important link in the prevention of repeated strokes. Prophylactic antithrombotic therapy should be performed continuously under the control of the examination of platelet aggregation prior to administration and several days after the initiation of antiplatelet therapy. Increased aggregation activity of platelets in patients with the threat of ischemic stroke development and effective drug correction of this pathology are one of the criteria for determining the need for the appointment of antiplatelet agents. The success of these drugs in treatment and prevention of cerebrovascular diseases largely depends on the sensitivity and the susceptibility of the platelets themselves to this effect. The study of changes in the functional activity of platelets during the treatment with antiplatelet agents allows one to monitor the effectiveness of the therapy, to detect resistance and reduced reactivity to the drug, to select an effective drug and its adequate dose.

Keywords: atherothrombosis, antithrombotic therapy, antiplatelet agents.

В современном мире отмечается две тенденции: увеличение частоты инсультов среди лиц молодого возраста (за последние несколько лет третью часть от общего числа больных с нарушениями мозгового кровообращения составили лица в возрасте до 50 лет) и, в связи увеличением продолжительности жизни, широкая распространенность хронических форм цереброваскулярной болезни [3].

При этом цереброваскулярная патология остается лидером среди социально значимых медицинских проблем в современном мире, и Россия не является исключением. Тот факт, что в нашей стране заболеваемость инсультом продолжает расти, закономерно увеличивает внимание клиницистов к вопросам профилактики и лечения этой патологии, улучшения качества жизни пациентов [2].

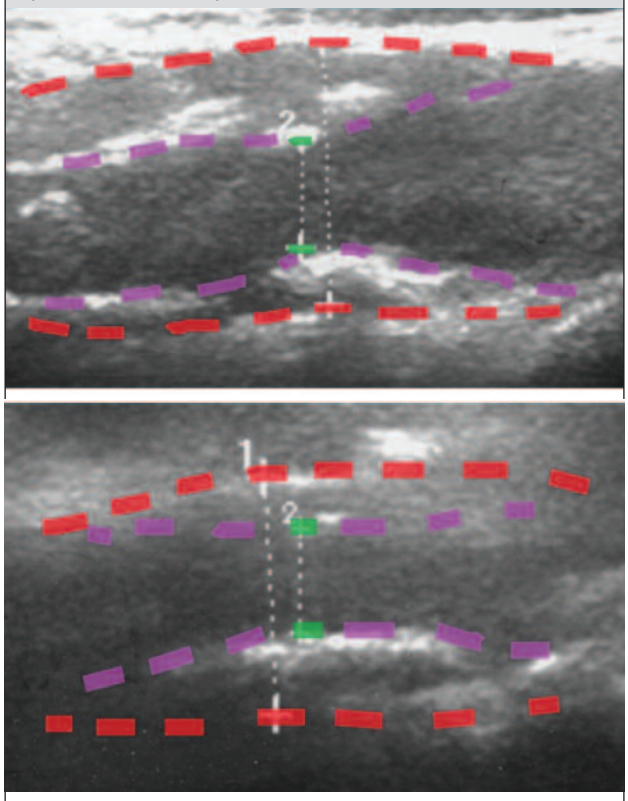
Исследования о значимости систем гемореологии и гемостаза в ангионеврологии свидетельствуют о том, что у всех больных с ишемическими сосудистыми заболеваниями мозга, включая и самые ранние их формы, имеют место однонаправленные изменения этих систем. Признается, что одним из центральных звеньев патофизиологии ишемического цереброваскулярного эпизода, независимо от причин и механизмов его развития, является усиление гемостатической активации с изменением реологических свойств крови и эндотелиальная дисфункция, иногда вплоть до развития тромбоза или эмболии, приводящих к нарушению мозгового кровообращения.

Наиболее частой причиной тромбоокклюзирующего поражения сосудистой системы мозга является атеротромбоз, причем атеротромбоз и его тромбоэмболические осложнения являются непосредственной причиной более 60% ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК) [12].

Коварство атеротромбоза в том, что это не только генерализованный, но и постоянно прогрессирующий процесс, зависящий от эволюции сосудистых атеросклеротических изменений. Процесс формирования атеротромботического поражения сосуда сложен, многокомпонентен и зачастую очень длителен. Атеротромбоз магистральных артерий головы, также как и атеротромбоз в других сосудистых бассейнах, начинается с дестабилизации атеросклеротической бляшки, которая за счет пристеночного тромбообразования может увеличиваться в объеме вплоть до полной закупорки просвета артерии. Кроме того, свежие атеротромботические массы при условии сохранности фибринолитического потенциала сосудистой стенки и крови способны подвергаться полному лизису, либо фрагментации. В последнем случае формируется тромбоэмбол, устремляющийся с током крови в более мелкие дистальные артерии. Таким образом, исходом атеросклеротического поражения сосудистой системы мозга может быть развитие ишемических НМК. Вместе с тем достаточно долго – годы, порой десятилетия процесс может быть клинически асимптомным. Клиническая манифестация большинства сердечно-сосудистых катастроф непосредственно связана с моментом нарушения целостности атеросклеротической бляшки [13].

Больной, перенесший атеротромботический эпизод, имеет повышенный риск повторного события в том же или другом сосудистом бассейне [5]. Так, комбинированный риск возникновения ишемического инсульта, инфаркта миокарда или смерти от

Рис. 1. Стеноз левой общей сонной артерии 60% (изображение вверху) и левой внутренней сонной артерии 60% (изображение внизу)

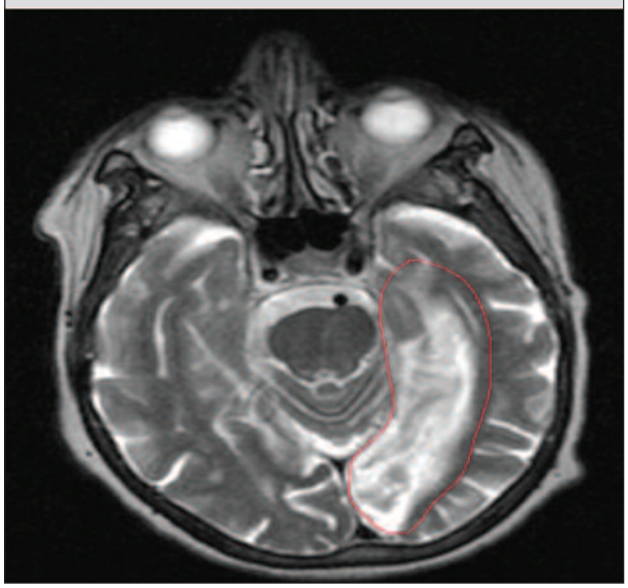


Примечание. Зеленый пунктир – границы просвета артерии, красный пунктир – границы оболочки артерии, фиолетовый пунктир – контуры атеросклеротической бляшки.

сосудистой причины у пациентов с атеротромботическом поражением двух сосудистых бассейнов на 25% выше, а при вовлечением трех сосудистых бассейнов – соответственно на 51% выше по сравнению с поражением единственного сосудистого бассейна [17]. Риск инсульта существенно увеличивается при сочетанном стенозе в одном артериальном бассейне, например, каротидном, когда поражаются и общая, и внутренняя сонные артерии.

На рис. 1 приведены результаты УЗДС исследования брахиоцефальных сосудов пациента Ф., 66 лет, выявившего тандемный стеноз ОСА и ВСА слева.

Рис. 2. МРТ головного мозга пациента Ф., 66 лет, режим Т2, обширный участок кистозно-глиозных изменений левой височно-затылочной области.



На рис. 2 МРТ исследование пациента Ф., у которого на фоне приема аспирина развился инфаркт головного мозга в системе левой средней мозговой артерии.

Повторные НМК – еще одна проблема цереброваскулярных заболеваний. Количество повторных инсультов составляет около 25% от общего количества церебральных инсультов [5]. Вероятность повторного инсульта увеличивается более чем в 10 раз у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, поэтому вторичная профилактика НМК не менее важна, чем меры по предотвращению первичного инсульта.

Согласно доказательной базе многоцентровых клинических исследований, антиагрегантная терапия является эффективной для предотвращения инсульта [12]. Важным этапом для внедрения антитромботической терапии в клиническую ангионеврологию была расшифровка ключевой роли кровяных пластинок в процессах тромбообразования, а также определение значимости тромбоцитарных дисфункций и нарушений тромбоцитарно-сосудистого гемостаза в патогенезе ишемических нарушений мозгового кровообращения.

Информация о препарате

Курантил® N (Берлин-Хеми АГ, Германия)
дипиридамол
таблетки п.о. 25 мг, 75 мг

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ
Антиагрегационное, ангиопротективное, иммуномодулирующее. Конкурентно ингибирует аденозиндезаминазу, способствуя накоплению аденозина, участвующего в регуляции коронарного кровотока, а также способности тромбоцитов к агрегации и адгезии. Блокирует фосфодиэстеразу и увеличивает содержание в клетках цАМФ.
Понижает сопротивление коронарных артерий на уровне мелких ветвей и артериол, увеличивает число коллатералей и коллатеральный кровоток; повышает концентрацию аденозина и синтез АТФ в миокарде, улучшает его сократимость, уменьшает ОПСС, понижает АД, тормозит агрегацию тромбоцитов (улучшает микроциркуляцию, предупреждает артериальный тромбоз), нормализует венозный отток; уменьшает сопротивление мозговых сосудов, корригирует плацентарный кровоток; при угрозе преэклампсии предупреждает дистрофические изменения в плаценте, устраняет гипоксию тканей плода, способствует накоплению в них гликогена; оказывает модулирующее действие на функциональную активность системы интерферона, повышает неспецифическую противовирусную резистентность к вирусным инфекциям.

ФАРМАКОКИНЕТИКА
Быстро всасывается из желудка (большая часть) и тонкого кишечника (незначительное количество). Почти полностью связывается с белками плазмы. C_{max} – в течение 1 ч после приема, $T_{1/2}$ – 20–30 мин. Накапливается, в первую очередь, в сердце и эритроцитах. Метаболизируется печенью путем связывания с глюкуроновой кислотой, выводится с желчью в виде моноглюкуронида.

ПОКАЗАНИЯ
Лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения, дисциркуляторная энцефалопатия, профилактика артериальных и венозных тромбозов и их осложнений, тромбоэмболий после операции протезирования клапанов сердца, плацентарной недостаточности при осложненной беременности, в составе комплексной терапии при любых нарушениях микроциркуляции, в качестве индуктора интерферона и иммуномодулятора для профилактики и лечения гриппа, ОРВИ.

Разделы: Противопоказания, Способ применения и дозы, Беременность и кормление грудью, Побочное действие, Взаимодействие, Меры предосторожности – см. в инструкции по медицинскому применению препарата.

Известно, что основной задачей гемостаза является сохранение жидкого состояния циркулирующей и депонированной крови в кровеносном русле, а так же остановка кровотечения и предотвращение кровопотери при повреждении кровеносных сосудов. Органы и ткани, участвующие в выполнении этих функций, образуют систему гемостаза, которую условно можно разделить на два звена: сосудисто-тромбоцитарный (первичный) и коагуляционный (вторичный). Составляющие механизмы первичного гемостаза обеспечивают остановку кровотечения за счет спазма сосуда и образования тромбоцитарного агрегата (тромбоцитарной или первичной пробки) в зоне повреждения сосуда. В физиологических условиях неповрежденная сосудистая стенка способствует поддержанию жидкого состояния крови. Внутренний слой сосудов представлен эндотелиальными клетками, клеточная мембрана которых обладает высокой текучестью, что является важным условием антитромбогенных свойств сосудистой стенки, поскольку она функционирует как целостный пласт, и исключает контакт прокоагулянтов плазмы крови с субэндотелиальными структурами. Эндотелий содержит на своей поверхности и выделяет в кровоток вещества, которые препятствуют свертыванию, таких, например, как специфический мембранный белок – тромбомодулин, который с высокой аффинностью связывает тромбин, образуя тромбин-тромбомодулиновый комплекс активирующий протеин С. Это свойство предотвращает образование тромба на интактном эндотелии и ограничивает рост тромба за пределы повреждения. Субэндотелиальные структуры, контактирующие с кровью только при повреждении или развитии патологического процесса, обладают мощным тромбогенным потенциалом. В зоне повреждения эндотелия атеросклеротическим процессом происходит его активация, в результате чего у эндотелия появляются прокоагулянтные свойства [4].

Антитромбоцитарные препараты. В связи с активным участием тромбоцитов в процессах тромбообразования, многогранностью их функциональной активности с вовлечением большого количества биологически активных веществ, и единым конечным этапом формирования тромба, для прерывания этой цепи возможно активное вмешательство с лечебной целью на различных стадиях данного патологического процесса. Представленные на сегодняшний день антиагрегантные препараты различаются по своим основным механизмам, но все являются антагонистами агрегации тромбоцитов в различных точках приложения [12]. По основному механизму действия антитромбоцитарные препараты можно разделить на следующие группы:

Ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) – ацетилсалициловая кислота (аспирин), которая необратимо ингибирует циклооксигеназу (ЦОГ) тромбоцитов, вследствие чего уменьшается синтез тромбоксана A_2 – индуктора агрегации тромбоцитов и вазоконстриктора. Угнетение ЦОГ приводит к уменьшению образования циклических эндоперекисей, из которых в дальнейшем образуются не только тромбоксан, но и простациклин – важнейший антиагрегант и вазодилататор. При использовании низких доз (75–150 мг) действие аспирина оптимально: при достаточной блокаде синтеза тромбоксана в наименьшей степени угнетается синтез простациклина [6].

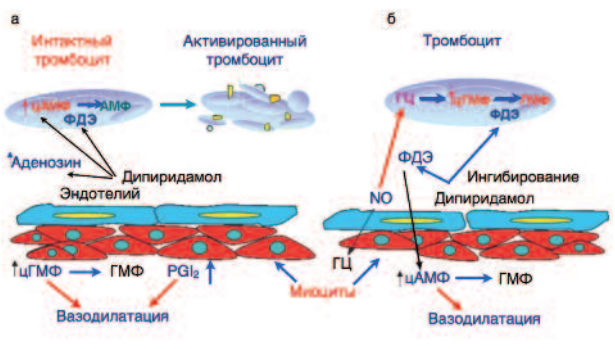
В последние годы был выявлен феномен, получивший название «аспиринорезистентность», подразумевающий отсутствие снижения синтеза тромбоксана на терапии аспирином [18]. Причины снижения эффективности АСК многообразны, среди них чаще всего отмечают следующие: генетические особенности (генетический полиморфизм), прием НПВП, конкурирующих с АСК за ЦОГ-1 рецепторы, недостаточная абсорбция кишечнорастворимой формы АСК, неадекватная дозировка [1]. При этом распространенность резистентности к аспирину составляет от 5 до 40% и в значительной степени зависит от используемых методов оценки и изучаемой популяции [16, 25]. До 75% сосудистых событий возникают на фоне продолжающейся аспиринотерапии, что приводит к необходимости расширения поиска других антитромбоцитарных препаратов.

Блокаторы АДФ ($P2Y_{12}$)-рецепторов (тиенопиридины): тиклопидин (Тиклид), клопидогрел (Плавикс), прасугрел.

Механизм действия тиенопиридинов связан с селективным ингибированием АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов. Применение тиклопидина ограничивается его побочными эффектами, среди которых возможность развития гиперхолестеринемии, нейтропении. При терапии тиклопидином описаны случаи тромбоцитопении, анемии и тромбоцитопенической пурпуры [6]. Клопидогрел, являющийся ацетилированным производным тиклопидина, имеет лучший профиль безопасности и в 6 раз превышает антиагрегантное действие последнего. Помимо своего основного механизма воздействия на агрегацию тромбоцитов, клопидогрел может также ингибировать агрегацию, вызванную другими индукторами, через влияние на содержание внутриклеточного АДФ, необходимого для активации IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов. Клиническая эффективность клопидогреля для вторичной профилактики наиболее полно была продемонстрирована в многоцентровом исследовании CAPRIE (1996), где клопидогрел сравнивался с аспирином и показал большую эффективность в отношении снижения частоты сердечно-сосудистых эпизодов у больных высокого риска (недавно перенесших инфаркт миокарда, инсульт и страдающих перемежающейся хромотой) [12]. К недостаткам клопидогреля можно отнести значительные межиндивидуальные различия показателей агрегации тромбоцитов после приема стандартной дозы (75 мг) препарата, а также относительно медленную скорость достижения эффекта (несколько дней). Для ускорения эффекта используют нагрузочные дозы (300 мг). Потенциальный механизм вариабельного ответа на клопидогрель включает неполноту абсорбции, лекарственные взаимодействия, генетический полиморфизм ферментов цитохромов CYP, рецепторов $P2Y_{12}$, АДФ-рецепторов, рецепторов IIb/IIIa. Частота резистентности варьирует и может достигать 25% [11].

Прасугрел – представитель третьего поколения тиенопиридинов. Его активность не зависит от генетического полиморфизма, и он оказывает более мощный, быстрый и стойкий эффект по сравнению с клопидогрелом. Это подтвердилось в клиническом исследовании TRITON-TIMI 38 у пациентов с острым коронарным синдромом, которым проводилась чрескожная ангиопластика. Прасугрел был более, чем клопидогрел, эффективен в плане профилактики инфаркта миокарда, однако результаты оценки безопасности оказались не в пользу прасугрела, что было связано с большей частотой геморрагических осложнений, в особенности у пациентов, перенесших инсульт или ТИА. Прасугрел не был разрешен для вторичной профилактики инсульта [9].

Рис. 3. Механизм действия Дипиридамола (ДП):
а – Дипиридамол увеличивает локальные концентрации аденозина, который активирует аденилатциклазу в тромбоцитах, что ведет к увеличению внутриклеточного уровня цАМФ. Кроме того, за счет ингибирования ФДЭ, ДП предотвращает расщепление цАМФ. Повышенные внутриклеточные уровни цАМФ удерживают тромбоциты от активации. Помимо этого, за счет ингибирования ФДЭ (фосфодиэстераза) в сосудистой стенке, ДП увеличивает образование PGI2 (простациклин) и уровень цГМФ в миоцитах сосудов, что приводит к вазодилатации.
б – Потенцирование NO/цГМФ-опосредованного пути ДП. Эндотелиальный NO стимулирует гуанилатциклазы (ГЦ) в тромбоцитах и клетках гладких мышц сосудов, что приводит к увеличению внутриклеточного цГМФ. ДП повышает уровень цГМФ за счет ингибирования ФДЭ и предотвращения распада цГМФ до ГМФ.
Увеличение внутриклеточного уровня цГМФ в тромбоцитах и сосудистых клетках гладкой мускулатуры снижает активацию тромбоцитов и усиливает вазодилатацию.



Блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов – моноклональные антитела: абциксимаб (Рео-Про), монафрам (Фрамон); циклические пептиды: эптифибатид (Интегрилин); непептидные блокаторы: тирофибан (Агростат), орбофибан, ксемилофибан, ламифибан, сибрафибан.

Конечным общим этапом агрегации тромбоцитов является активация тромбоцитарных гликопротеиновых (ГП) IIb/IIIa рецепторов с их последующим связыванием циркулирующими молекулами фибриногена. В связи с этим блокаторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, которые способны полностью подавлять агрегацию тромбоцитов, индуцированную любым индуктором, теоретически представляются наиболее эффективными среди прочих антиагрегантов [12]. Созданные ингибиторы этого рецептора неоднородны по своей природе и фармакологическим свойствам. Различают препараты, созданные на основе моноклональных антител к данному рецептору (в качестве лекарственных препаратов используют фрагменты антител), а также синтетические субстанции, имеющие пептидную или непептидную (пептидомиметики) структуру, сходную с аминокислотной последовательностью (Arg-Gly-Asp, Аргинин-Глицин-Аспарагин), называемой RGD.

Препараты-производные антител, такие как абциксимаб, взаимодействуя с ГП IIb/IIIa, фактически делают недоступным определенный участок связывания фибриногена. Образуя прочный комплекс с ГП IIb/IIIa, они могут достаточно долго циркулировать в кровотоке в связанном с тромбоцитами состоянии. Именно поэтому после прекращения их введения агрегационная активность тромбоцитов остается сниженной еще в течение нескольких дней, несмотря на быстрое, в течение 10–12 ч, выведение из плазмы свободных (не связанных с тромбоцитами) молекул антител [8]. Однако назначенный профилактически перед каротидным стентированием абциксимаб, не уменьшает церебральных ишемических осложнений. Лишь сочетание базисной антиагрегантной терапии (аспирин и тиенопиридины) и абциксимаба перед этим вмешательством способствовало уменьшению постоперационных побочных эффектов.

RGD-подобные блокаторы ГП IIb/IIIa, такие как пептид эптифибатид (интегриллин) и пептидомиметик тирофибан, являются конкурентными ингибиторами связывания фибриногена. Интегрилин обладает чрезвычайно малым периодом полужизни и в связи с этим коротким антитромбоцитарным эффектом [12]. Была доказана эффективность внутривенных ингибиторов GP IIb/IIIa у пациентов с острой коронарной недостаточностью. Клинические испытания пероральных препаратов показали, что по эффективности они не превосходили аспирин, а по риску кровотечений и токсичности существенно превосходили его [9].

Блокаторы фосфодиэстеразы (ФДЭ) и потенциаторы аденозина – дипиридамол). Дипиридамол представляет собой производное пиримидо-пиримидина. В настоящее время установлено его двоякое действие на атеротромботические процессы – как посредством влияния на тромбоциты, так и на сосудистую стенку (рис. 3) [19]. Помимо основного механизма действия, снижающего агрегацию тромбоцитов за счет повышения уровня цАМФ, этот препарат воздействует также на систему АДФ, тромбина, арахидоновой кислоты. Дипиридамол препятствует захвату аденозина эритроцитами, увеличивая таким образом плазменную концентрацию аденозина и стимулируя активность тромбоцитарной аденилатциклазы. Кроме того, дипиридамол подавляет фосфодиэстеразу циклических АМФ и ГМФ, способствуя их накоплению, что усиливает сосудисто-расширяющий эффект оксида азота и простациклина. Отмечено также влияние дипиридамола на эритроциты [24], улучшение микроциркуляции за счет увеличения их деформируемости. Дипиридамол оказывает антиоксидантный эффект, а также подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, способствуя торможению развития атеросклеротических бляшек и рестеноза [12].

Как показали исследования, ДП оказывает прямые и косвенные сосудорасширяющие действие на гладкие мышцы сосудов. Происходит потенцирование NO/цГМФ сосудорасширяющего действия и снижение агрегации тромбоцитов [15, 22], что способствует увеличению перфузии миокарда при сердечной недостаточности, стабилизации протекания ишемической болезни сердца [21, 23], а также снижения тяжести ишемического инсульта [20]. Многочисленные клинические исследования показали эффективность дипиридамола, обладающего рядом преимуществ перед аспирином: антиагрегантное действие не сопровождается подавлением активности циклооксигеназы и уменьшением синтеза простациклина; отсутствует повреждающее действие на слизистые оболочки; существует возможность растворения в среде пониженной кислотности (наблюдаемой обычно у пожилых лиц или у лиц, принимающих антациды), а также возможность управляемого антитромботического эффекта путем подбора оптимальных доз [12]. Применение антиагрегантной терапии дипиридамолом в средних дозах (225 мг/сут) у больных, перенесших полушарные ишемические инсульты, позволяет предотвратить развитие у них повторных нарушений мозгового кровообращения, транзиторных ишемических атак или другой сосудистой патологии (инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, тромбозы периферических сосудов). Кроме того, обнаружено

уменьшение степени выраженности неврологической симптоматики и улучшение когнитивных функций в результате терапии препаратом в средних дозах, что свидетельствовало об активизации восстановительных процессов в мозге. Параллельно с положительной динамикой в неврологическом статусе отмечается улучшение мозгового кровотока на 10–20% по данным ультразвуковой допплерографии. Одновременно выявляется тенденция к снижению реактивности и нормализации функционального состояния тромбоцитов, проявляющаяся в нормализации как спонтанной, так и АДФ-индуцированной агрегации. Положительный эффект антиагрегантная терапия оказывает также на реологические свойства крови: происходит нормализация параметров коагуляции [10].

На сегодняшний день доказано, что для многих категорий сосудистых больных высокого риска длительная антитромбоцитарная терапия предпочтительна в виде комбинации двух препаратов с различными механизмами действия. К настоящему времени наиболее убедительна доказательная база у комбинации АСК и клопидогрела – целый ряд крупных рандомизированных исследований продемонстрировал, что применение такой комбинации более эффективно, чем монотерапия АСК, клопидогрелом или каким-либо другим антиагрегантом, уменьшает риск ишемических событий при сравнимой безопасности (CURE, CREDO, CHARISMA, CLARITY-TIMI 28, COMMIT/CCS-2). Наряду с этим многие пациенты могут нуждаться также в непродолжительной или достаточно длительной терапии пероральными антикоагулянтами: это касается прежде всего больных мерцательной аритмией, лиц с клапанными пороками сердца, механическими протезами клапанов сердца, пристеночными тромбами левого желудочка, а также постинфарктных пациентов с высоким риском развития внутрисердечного тромба. Кроме того, антикоагулянты показаны в случае тромбоза глубоких вен нижних конечностей и других проявлений венозного тромбоэмболизма – на фоне приема варфарина у таких пациентов существенно уменьшается риск тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Согласно последнему обновлению руководства Европейского общества кардиологов (2012) в случае высокого риска тромбоэмболических событий пациенты, перенесшие инфаркт миокарда с подъемом сегмента *ST*, могут получать пероральные антикоагулянты в комбинации с низкими дозами АСК (IIa, B), клопидогрелом (IIb, C) или двойной антитромбоцитарной терапией (АСК + клопидогрел) (IIb, C).

Проблема геморрагических осложнений антиагрегантной терапии – одна из самых серьезных ятрогенных проблем современной медицины. В последние годы появляется все больше сообщений о том, что геморрагии, обусловленные приемом антиагрегантов, являются одними из наиболее частых побочных эффектов лекарственной терапии. Многие из таких геморрагических осложнений очень серьезны, ведут к острым нарушениям мозгового кровообращения, опасным желудочно-кишечным кровотечениям, фатальным исходам. Поэтому закономерно, что возрастающая агрессивность антиагрегантной терапии, особенно в ситуации комбинирования нескольких разных антитромботических средств, становится камнем преткновения.

Тем не менее, есть основания полагать, что после тщательного отбора пациентов для комбинированной антиагрегантной терапии использование комбинаций с максимальными преимуществами по совокупному показателю эффективность–безопасность и при условии строгого контроля состояния гемостаза польза такого лечения будет существенно выше возможных рисков [7]. В исследованиях ESPS-2 (European Stroke Prevention Study, 1996) и ESPRIT (European/Australian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial, 2006) были продемонстрированы высокая эффективность и безопасность добавления дипиридамола замедленного высвобождения к аспирину. Такая комбинация, по результатам этих исследований, позволяла существенно снизить риск повторного инсульта без клинически значимого увеличения риска геморрагических осложнений; кроме того, добавление дипиридамола замедленного высвобождения дало возможность уменьшить дозу аспирина, что также положительно сказалось на безопасности терапии.

Так, в исследовании ESPS-2 использование комбинированной антитромбоцитарной терапии (аспирин + дипиридамол замедленного высвобождения) обусловило снижение риска повторных инсультов на 23% по сравнению с монотерапией аспирином, хотя, к сожалению, эти преимущества не отразились на уровне смертности. В исследовании ESPRIT в группе пациентов, принимавших комбинацию препаратов, частота первичной конечной точки (смерть от всех кардиоваскулярных причин, нефатальный инсульт, нефатальный инфаркт миокарда, серьезные геморрагические осложнения) была значительно ниже, чем в группе монотерапии аспирином. Особенно впечатляющими результаты ESPRIT были в отношении риска инсульта: добавление дипиридамола замедленного высвобождения к стандартной антитромбоцитарной терапии аспирином обеспечило дополнительное снижение риска инсульта почти на 20%.

Результаты ESPRIT, несмотря на некоторые ограничения исследования, позволили уже сегодня изменить рекомендации AHA/ASA, касающиеся применения комбинации аспирина и дипиридамола замедленного высвобождения для профилактики инсультов [14]. Назначение такой комбинации показано наряду с монотерапией аспирином и монотерапией клопидогрелом в качестве инициальной терапии после перенесенных ТИА или некардиоэмболического ишемического инсульта, хотя при этом следует учитывать стоимость лечения, наличие сопутствующей патологии и переносимость препаратов.

Таким образом, применение антитромботических препаратов на сегодняшний день является важным звеном профилактики повторных инсультов. Профилактическая антитромботическая терапия должна проводиться длительно и непрерывно (в течение нескольких лет) под контролем обследования агрегации тромбоцитов до назначения и через несколько дней после начала проведения антиагрегантной терапии. Повышение агрегационной активности тромбоцитов у пациентов с угрозой развития ишемического инсульта и эффективная медикаментозная коррекция этой патологии являются одним из критериев необходимости назначения антиагрегантов.

Успешность лечения и профилактики сосудистых заболеваний мозга препаратами с антиагрегантным механизмом во многом зависит от чувствительности, восприимчивости самих тромбоцитов к этому воздействию. Изучение изменения функциональной активности тромбоцитов при лечении антиагрегантными препаратами позволяет контролировать эффективность проводимой терапии, выявлять резистентность и сниженную реактивность к препарату, подбирать эффективное лекарственное средство и его адекватную дозу.

В будущем, с развитием персонифицированной медицины, для определения степени риска возникновения осложнений у пациентов, получающих антиагрегантную терапию, вероятности возникновения резистентности к антиагрегантным препаратам, снижения эффективности эндоваскулярного вмешательства, необходимым станет не только внедрение в общую клиническую практику методов оценки индивидуального ответа пациента на антитромбоцитарную терапию, но и проведение комплексных генетических и фармакогенетических исследований, в том числе с использованием современных молекулярных технологий.

Литература

1. Алекян Б.Г., Абугов С.А., Андреев Д.А., Воробьева Н.А., Стаховская Л.В.. Роль тестирования функциональной активности тромбоцитов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих антитромбоцитарную терапию. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; 6 (10): 679–687. / Alekjan B.G., Abugov S.A., Andreev D.A., Vorob'eva N.A., Stakhovskaja L.V.. Rol' testirovanija funkcional'noj aktivnosti trombocitov v profilaktike serdechno-sosudistykh oslozhnenij u bol'nykh, poluchajushhikh antitrombocitarnuju terapiju. Racional'naja farmakoterapija v kardiologii. 2014; 6 (10): 679–687. [in Russian]
2. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. Неврология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 1040. / Gusev E.I., Konovalov A.N., Skvorcova V.I. Nevrologija. Nacional'noe rukovodstvo. M.: GJeOTAR-Media, 2009; 1040. [in Russian]
3. Клочева Е.Г., Александров М.В., Панина Е.Б. Цереброваскулярные заболевания. Головная боль: учебное пособие. Часть I. СПб.: Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2014; 52. / Klocheva E.G., Aleksandrov M.V., Panina E.B. Cerebrovaskuljarnye zabolevanija. Golovnaja bol': uchebnoe posobie. Chast' I. SPb.: Izdatel'stvo SZGMU im. I.I. Mechnikova, 2014; 52. [in Russian]
4. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Экспресс-издательство, Чита, 2010. / Kuznik B.I. Kletochnye i molekuljarnye mekhanizmy reguljacii sistemy gemostaza v norme i patologii. Jekspress-izdatel'stvo, Chita, 2010. [in Russian]
5. Панченко Е.П. Атеротромбоз: механизмы развития и реально проводимая терапия. Атеротромбоз. 2008; 1: 22–27. / Panchenko E.P. Aterotromboz: mekhanizmy razvitija i real'no provodimaja terapija. Aterotromboz. 2008; 1: 22–27. [in Russian]
6. Панченко Е.П., Кропачева Е.С. Рекомендации по антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Атеротромбоз. 2009; 1 (2): 38–48. / Panchenko E.P., Kropacheva E.S. Rekomendacii po antitromboticheskoj terapii u bol'nykh so stabil'nymi projavlenijami aterotromboza. Aterotromboz. 2009; 1 (2): 38–48. [in Russian]
7. Парфенов В.А. Факторы риска повторного ишемического инсульта и его профилактика. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010; 3: 40–46. / Parfenov V.A. Faktory riska povtornogo ishemicheskogo insul'ta i ego profilaktika. Nevrologija, nejropsikhiatrija, psikhosomatika. 2010; 3: 40–46. [in Russian]
8. Попова Л.В., Бокарев И.Н.. Применение антиагрегантов в клинической практике. Практическая медицина. 2014; 6 (82): 22–28. / Popova L.V., Bokarev I.N.. Primenenie antiagregantov v klinicheskoj praktike. Prakticheskaja medicina. 2014; 6 (82): 22–28. [in Russian]
9. Сергеев Д.В., Танашян М.М., Пирадов М.А. Антиагрегантная терапия при ишемическом инсульте: проблемы и перспективы. Русский медицинский журнал. 2012; 31 (20): 1536–1539. / Sergeev D.V., Tanashjan M.M., Piradov M.A. Antiagregantnaja terapija pri ishemicheskom insul'te: problemy i perspektivy. Russkij medicinskij zhurnal. 2012; 31 (20): 1536–1539. [in Russian]
10. Стаховская Л.В., Квасова О.В., Пряникова Н.А., др. Применение дипиридамола (курантила) для вторичной профилактики инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2000; 4: 28–31. / Stakhovskaja L.V., Kvasova O.V., Prjanikova N.A., dr. Primenenie dipiridamola (kurantila) dlja vtorichnoj profilaktiki insul'ta. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova. 2000; 4: 28–31. [in Russian]
11. Сумароков А.Б. Новые дезагрегантные препараты. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011; 7 (1): 82–88. / Sumarokov A.B. Novye dezagregantnye preparaty. Racional'naja farmakoterapija v kardiologii. 2011; 7 (1): 82–88. [in Russian]
12. Суслина З.А, Танашян М.М., Ионова В.Г. – Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М: Медицинская книга. 2005; 248. / Suslina Z.A, Tanashjan M.M., Ionova V.G. – Ishemicheskij insul't: krov', sosudistaja stenka, antitromboticheskaja terapija. M: Medicinskaja kniga. 2005; 248. [in Russian]
13. Суслина З.А, Танашян М.М., Лагода О.В. Атеросклероз и ишемические нарушения мозгового кровообращения. Атеротромбоз. 2009; 2 (3): 60–67. / Suslina Z.A, Tanashjan M.M., Lagoda O.V. Ateroskleroz i ishemicheskie narushenija mozgovogo krovoobrashhenija. Aterotromboz. 2009; 2 (3): 60–67. [in Russian]
14. Adams R.J., Albers G., Alberts M.J. et al. Update to the AHA/ASA Recommendations for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. Stroke. 2008; 39: 1647–1652.
15. Aktas B, Utz A, Hoenig-Liedl P, Walter U, Geiger J. Dipyridamole enhances NO/cGMP-mediated vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation and signaling in human platelets: in vitro and in vivo/ex vivo studies. Stroke. 2003; 34: 764–769.
16. Bhatt D.L., Topol E.J. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. Nature Reviews. 2003; 2 (1): 15–28.
17. Caro J.J., Migliaccio-Walle K., Thizon-de-Gaulle I., Coniglio A.A., Kelley H. Involvement of multiple vascular beds, CVD risk, and benefits of prevention cerebral artery stroke: PROACT investigators: Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. Atherosclerosis. 1999; 9: Suppl. 1: 17.
18. Eikelbloom J., Hirsh J. Weitz J. et al. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients of high risk for cardiovascular events. Circulation. 2002; 105 (14): 1650–1655.
19. Eisert W.G. – Dipyridamole – In «Platelets» Ed. Michelson A.D. Elsevier Science (USA) 2002.
20. Gamboa A, Abraham R, Diedrich A, Shibao C, Paranjape SY, Farley G, Biaggioni I. Role of adenosine and nitric oxide on the mechanisms of action of dipyridamole. Stroke. 2005; 36: 2170–2175.
21. Jagathesan R, Rosen SD, Foale RA, Camici PG, Picano E. Effects of long-term oral dipyridamole treatment on coronary microcirculatory function in patients with chronic stable angina: a substudy of the persantine in stable angina (PISA) study. J Cardiovasc Pharmacol. 2006; 48: 110–116.
22. Kawasaki K, Smith RS Jr, Hsieh CM, Sun J, Chao J, Liao JK. Activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase Akt pathway mediates nitric oxide-induced endothelial cell migration and angiogenesis. Mol Cell Biol. 2003; 23: 5726–5737.
23. Leppo JA, O'Brien J, Rothendler JA, Getchell JD, Lee VW. Dipyridamole - thallium-201 scintigraphy in the prediction of future cardiac events after acute myocardial infarction. N Engl J Med. 1984; 310: 1014–1018.
24. Nakamura T., Uchiyama S., Yamazaki M., Iwata M. – Effects of dipiridamole and aspirin on shear-induced platelet aggregation in whole blood and platelet-rich plasma – Cerebrovasc. Dis. 2002; 14 (3–4), 234–238.
25. Patsouros N., Laboux P., Chatelain B., Chatelain C. Aspirin resistanse as possible risk factor in stroke occurrence. Cerebrovascular Diseases. 2003; 16: Suppl. 4: 82–83.

Сведения об авторах:

Соловьева Элла Юрьевна – д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И.Пирогова