Антиагрегантная терапия при ишемическом инсульте: проблемы и перспективы

к.м.н. Д.В. Сергеев, профессор М.М. Танашян,
чл.–корр. РАМН, профессор М.А. Пирадов

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Москва

Антиагрегантные препараты остаются основным средством для предотвращения развития ишемического инсульта. В настоящее время среди антиагрегантов для вторичной профилактики инсульта используются три препарата – ацетилсалициловая кислота (АСК), АСК в комбинации с дипиридамолом с модифицированным высвобождением и клопидогрел; для первичной профилактики инсульта одобрена только АСК. В последние годы получил одобрение для применения при остром коронарном синдроме ряд других препаратов, таких как прасугрел и тикагрелор. Таким образом, каждый врач, перед которым стоит задача назначить пациенту адекватную терапию для профилактики ишемического инсульта, должен сделать обоснованный выбор препарата, принимая во внимание его эффективность, безопасность, переносимость, стоимость и предпочтения пациента.

Эту ситуацию можно проиллюстрировать, используя Рекомендации Американской кардиологической ассоциации по изучению инсульта (2011 г.), согласно которым клопидогрел при вторичной профилактике инсульта обладает не меньшей эффективностью, чем АСК и АСК в комбинации с дипиридамолом с модифицированным высвобождением. В то же время, указанная комбинированная терапия лишь немногим отличается по благоприятному эффекту от монотерапии АСК, однако обладает таким значимым для пациента побочным эффектом, как головная боль. В отношении безопасности клопидогрел, в свою очередь, незначительно превосходит АСК или АСК + дипиридамол в плане частоты кровоизлияний. Наконец, ряду пациентов показан прием именно клопидогрела или клопидогрела в комбинации с АСК (например, после операции стентирования). Если принимать во внимание стоимость лечения, то тут бесспорным лидером является АСК. Рассмотрим некоторые нюансы антиагрегантной терапии при ишемическом инсульте.

Вариабельность ответа на терапию антиагрегантами. Все чаще для описания ситуации, когда назначенная пациенту антиагрегантная терапия с целью профилактики сердечно–сосудистых осложнений оказывается неэффективной, используется термин «резистентность к антиагрегантной терапии». Резистентность, или плохой ответ на лечение, определяется клинически, когда у пациента, принимающего АСК или клопидогрел в терапевтической дозе, развивается ишемическое событие, или на основании лабораторных данных. Именно результатам лабораторных исследований уделяется особое внимание, поскольку они позволяют оценить возможный ответ на лечение конкретным препаратом у конкретного пациента. Тем не менее, имеющиеся тесты на чувствительность к антиагрегантам обладают рядом существенных ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации их результатов.

Резистентность к антиагрегантам может развиваться вследствие нескольких причин, основные из которых

Таблица 1. Причины резистентности к антиагрегантным препаратам [18]

Ацетилсалициловая кислота
Замедление всасывания в связи с повышенным желудочно–кишечным метаболизмом • Использование лекарственных форм с модифицированным высвобождением
Нарушение связывания с ЦОГ–1 • Сопутствующее применение препаратов, конкурирующих за связывание с ЦОГ–1 (например, НПВП) • Генетический полиморфизм ЦОГ–1
Не зависящий от ЦОГ–1 синтез тромбоксана A_2 • Усиленное формирование тромбоцитов • Экстратромбоцитарный синтез тромбоксана A_2, опосредованный ЦОГ–2 • Усиленный синтез изопростана
Тахифилаксия
Клопидогрел
Полиморфизм рецептора $P2Y_{12}$ со снижением аффинности к клопидогрелу
Вариабельность скорости биоактивации клопидогрела • Индукция изофермента CYP 3A4 рифампином с усилением биоактивации • Полиморфизм изоферментов CYP 3A5 и CYP P2C19 со снижением активации • Сопутствующее применение препаратов, конкурентно ингибирующих биоактивацию клопидогрела (ингибиторы протонной помпы)
Факторы, влияющие на эффективность и АСК, и клопидогрела
Низкая комплаентность
Неправильная доза
Повышенная скорость восстановления тромбоцитов
Неправильное определение показаний к антиагрегантной терапии • Кардиоэмболический инсульт (например, при фибрилляции предсердий) • Васкулит (например, изолированное поражение интракраниальных артерий)
Активация тромбоцитов, не зависящая от тромбоксана A_2 и АДФ • Множество эндогенных медиаторов участвуют в обеспечении функции тромбоцитов (например, адреналин, коллаген, тромбин и фактор фон Виллебранда)

приведены в таблице 1. Лабораторные признаки резистентности к АСК выявляются у 5–60% пациентов. Такой разброс обусловлен использованием различных методов для оценки функции тромбоцитов. В лабораторных условиях реакция на применение АСК оценивается с помощью определения тромбоксана A_2 или функций тромбоцитов, которые опосредуются тромбоксаном, например, с помощью определения светопропускания суспензии тромбоцитов, подвергнутых воздействию тромбоксана A_2, АДФ или коллагена. Этот тест является «золотым стандартом» определения агрегационных свойств тромбоцитов. При оценке чувствительности к АСК оптимальным стимулятором агрегации является предшественник тромбоксана A_2 – арахидоновая кислота, а при использовании других агонистов агрегации результаты теста должны интерпретироваться с осторожностью, т.к. они могут активировать агрегацию за счет других механизмов, в меньшей степени зависящих от ЦОГ–1. Кроме того, этот тест обладает плохой воспроизводимостью, и его результаты зависят от возраста, расы, пола пациента и гематокрита.

На чувствительность к клопидогрелу также влияет целый ряд факторов, и распространенность резистентности к данному препарату составляет от 4 до 30%. Как и в случае с АСК, этот показатель в значительной степени зависит от лабораторного метода оценки функции тромбоцитов. Аналогичным образом «золотым стандартом» для определения чувствительности к клопидогрелу является определение светопропускания суспензии тромбоцитов с оценкой до и после применения клопидогрела.

Кроме того, для оценки функции тромбоцитов могут использоваться такие менее распространенные методы, как тромбоэластография, тест функции рецептора тромбоцитов $P2Y_{12}$ и оценка степени фосфорилирования фосфопротеина, стимулированного вазодилататором (VASP) с помощью проточной цитометрии.

Лабораторная диагностика резистентности к антиагрегантам затруднена по ряду причин, ведущей из которых является отсутствие исчерпывающего, надежного и валидированного метода оценки функции тромбоцитов. Результаты, полученные при использовании различных методик, не поддаются сравнению, поскольку при этом различные физиологические механизмы тромбообразования учитываются в различной степени. Не существует теста, способного учесть гидродинамические факторы, межклеточные взаимодействия, эффект биологических медиаторов и огромное количество других причин, оказывающих влияние на агрегацию. Таким образом, существующие на данный момент лабораторные методы оценки агрегации тромбоцитов представляют собой модель, очень далекую от происходящих *in vivo* процессов. Кроме того, у каждого пациента ответ на терапию может варьировать во времени. При этом следует учитывать такие сопутствующие состояния, как воспаление или стресс, которые могут приводить к увеличению форми-

Реклама

рования тромбоцитов и усиливать экстратромбоцитарный синтез тромбоксана. Поэтому однократная оценка резистентности может обладать недостаточной прогностической и диагностической значимостью. Наконец, существует точка зрения, согласно которой ответ на терапию подчиняется закону нормального распределения, и пациенты с резистентностью и избыточной чувствительностью к антиагрегантам соответствуют лишь крайним точкам этой функции. Итак, в связи со значительными ограничениями имеющихся на данный момент лабораторных методов оценки функции тромбоцитов они не могут быть рекомендованы для рутинного применения при выборе антиагрегантных препаратов для профилактики инсульта.

Активность клопидогрела в зависимости от генетических факторов и сопутствующей терапии. Точкой приложения клопидогрела, прасугрела и тикагрелора является АДФ–рецептор $P2Y_{12}$, который инактивирует GPIIb/IIIa–рецептор фибриногена, участвующий в агрегации тромбоцитов. Однако лишь около 15% клопидогрела при приеме внутрь подвергается биоактивации с образованием активного препарата с помощью изоферментов системы цитохрома P450 (CYP) – CYP 2C19 и CYP 3A4. Полиморфизм гена CYP 2C19 представлен 3 аллелями, 2 из которых не обеспечивают нормальный метаболизм клопидогрела. В соответствии с этим, при наличии 2 «нефункционирующих» аллелей метаболизм считается «нарушенным» (встречается у 12–20% человек), а при наличии 1 «нефункционирующего» аллеля – «частично нарушенным». Для определения влияния генетического полиморфизма на клинический эффект лечения клопидогрелом был проведен ряд исследований. В целом, было установлено, что клиническое значение имеет «нарушенный» метаболизм, который проявляется увеличением риска сосудистых осложнений. В качестве средства преодоления нечувствительности к клопидогрелу у таких пациентов было предложено увеличить его дозу (600 мг/сут. – нагрузочная доза в 1–й день, затем – 150 мг/сут. в течение 6 дней и 75 мг/сут. – в дальнейшем), однако клинических различий между таким режимом лечения и обычной схемой приема клопидогрела (600 мг/сут. – нагрузочная доза и 75 мг/сут. – в дальнейшем), а также АСК в высокой (300–325 мг/сут.) и низкой (75–100 мг/сут.) дозах выявлено не было. Влияния описанного полиморфизма на эффективность прасугрела и тикагрелора отмечено не было. Подводя итог, следует предположить, что рутинное генетическое тестирование на предмет функции тромбоцитов при приеме клопидогрела для профилактики инсульта нецелесообразно, а в случае его неэффективности оптимальным является замена его на АСК (в виде монотерапии или в комбинации с дипиридамолом).

Другой проблемой, связанной с активностью клопидогрела, является то, что некоторые ингибиторы протонной помпы, как и клопидогрел, метаболизируются с помощью изофермента CYP 2C19, вследствие чего эффективность последнего может снижаться. Особые опасения связывались с омепразолом; пантопразол и эзомепразол не оказывают влияния на метаболизм клопидогрела. Тем не менее, в клинических исследованиях было показано, что применение ингибиторов протонной помпы не приводит к увеличению частоты повторного инсульта.

Новые антиагреганты: подходят ли они для профилактики инсульта? Развитие повторного инсульта, несмотря на антиагрегантную терапию, стимулирует поиск новых, более эффективных препаратов с более благоприятным фармакокинетическим и фармакодинамическим профилем. Такими препаратами являются прасугрел и тикагрелор. Прасугрел представляет собой производное тиенопиридина, которое, как и клопидогрел, ингибирует агрегацию тромбоцитов путем необратимого связывания с $P2Y_{12}$–рецептором. Его активность не зависит от генетического полиморфизма, и он оказывает более мощный, быстрый и стойкий эффект по сравнению с клопидогрелом. Это подтвердилось и клинически – в исследовании у пациентов с острым коронарным синдромом, которым проводилась чрескожная ангиопластика, прасугрел был более эффективен в плане профилактики инфаркта миокарда, чем клопидогрел, 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.

Тикагрелор является обратимым ингибитором $P2Y_{12}$–рецептора, который более выраженно и быстро ингибирует агрегацию тромбоцитов, чем клопидогрел. В исследовании у пациентов с острым коронарным синдромом частота ишемического инсульта не отличалась между группами клопидогрела и тикагрелора, однако частота фатального внутримозгового кровоизлияния была выше при лечении последним препаратом. Таким образом, результаты исследований прасугрела и тикагрелора подтверждают выводы, сделанные в исследованиях MATCH и CHARISMA, относительно того, что более агрессивная антиагрегантная терапия может не обеспечить дополнительное преимущество в плане вторичной профилактики инсульта наряду с увеличением геморрагических осложнений.

Заключение. Выбор оптимальной антиагрегантной терапии. Антиагрегантная терапия является ключевым подходом к фармакологической профилактике атеротромботического ишемического инсульта. Эффективность трех основных антиагрегантных препаратов является сравнимой, и любой из них может использоваться в качестве начальной терапии, однако следует подбирать терапию, учитывая переносимость препаратов, сопутствующие заболевания, стоимость лечения и предпочтения пациентов. Принимая во внимание указанные выше факторы, одним из самых востребованных антиагрегантных препаратов остается АСК, которая характеризуется наиболее изученным профилем безопасности и переносимости. Существующая лекарственная форма АСК (75 и 150 мг) в комбинации с невсасывающимся антацидом – гидроокисью магния (препарат ***Кардиомагнил***) – позволяет избежать неблагоприятного эффекта в отношении слизистой оболочки желудка, что особенно важно при длительной антиагрегантной терапии; при этом всасывание АСК и ее дальнейший эффект не изменяются. Двойная антиагрегантная терапия (за исключением АСК и дипиридамола с модифицированным высвобождением) у большинства пациентов

с инсультом не является предпочтительной. Возможно, в будущем станут возможны персонализированный подход к профилактической терапии и выявление пациентов с возможной резистентностью к лечению, что позволит оптимальным образом подобрать стратегию первичной и вторичной профилактики инсульта.

Литература

1. Домашенко М.А., Танашян М.М. Антиагрегантные препараты в лечении и профилактике цереброваскулярных заболеваний //РМЖ.. – 2008. – Т.16, № 9 (339). – С. 1982–1987.
2. Домашенко М.А., Танашян М.М. Клопидогрел в лечении и профилактике цереброваскулярных заболеваний // Фарматека. – 2009. – №7 (181). – С. 26–31.
3. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. – М.: МЕДпресс–информ, 2008. – 288 с.
4. Кардионеврология / Под ред. З.А. Суслиной, А.В. Фонякина. – М.: ИМА–ПРЕСС, 2011. – 264 с.
5. Суслина З.А., Танашян М.М., Домашенко М.А. Антитромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения с позиций доказательной медицин, 2–е изд. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 224 с.
6. Суслина З.А., Танашян М.М., Умарова Р.М. Клопидогрел при ишемических цереброваскулярных заболеваниях // Лечение нервных болезней. – 2003. – № 4. – С. 14–18.
7. Танашян М.М., Домашенко М.А. Антиагреганты во вторичной профилактике ишемического инсульта у пациентов с мультифокальным атеросклерозом // РМЖ. – 2010. – Т. 18, № 26 (339). – С. 1549–1551.
8. Angiolillo D.J., Suryadevara S., Capranzano P. et al. Antiplatelet drug response variability and the role of platelet function testing: a practical guide for interventional cardiologists // Catheter. Cardiovasc. Interv. 2009. Vol. 73(1). P. 1–14.
9. Bornstein N.M., Karepov V.G., Aronovich B.D. et al. Failure of aspirin treatment after stroke // Stroke. 1994. Vol. 25(2). P. 275–277.
10. Dawson J., Quinn T., Rafferty M. et al. Aspirin resistance and compliance with therapy // Cardiovasc. Ther. 2011. Vol. 29(5). P. 301–307.
11. De Berardis G., Lucisano G., D'Ettorre A. et al. Association of aspirin use with major bleeding in patients with and without diabetes // JAMA. 2012. Vol. 307(21). P. 2286–2294.
12. Furie K.L., Kasner S.E. et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association // Stroke. 2011. Vol. 42(1). P. 227–276.
13. Goldstein L.B., Bushnell C.D. et al. American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; Council for High Blood Pressure Research,; Council on Peripheral Vascular Disease, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. 2011. Vol. 42(2). P. 517–584.
14. Halawani S.H., Williams D.J., Adefurin A. et al. Aspirin failure in patients presenting with acute cerebrovascular ischaemia // Thromb. Haemost. 2011. Vol. 106(2). P. 240–247.
15. Kastrati A. New anti–platelet agents: The end of resistance? // Thrombosis Research. 2012. Vol. 130. S.53–S.55.
16. Krasopoulos G., Brister S.J., Beattie W.S., Buchanan M.R. Aspirin «resistance» and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta–analysis // BMJ. 2008. Vol. 336(7637). P. 195–198.
17. Kuliczkowski W., Witkowski A., Polonski L. et al. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. 2009. Vol. 30(4). P. 426–435.
18. Moonis M., Padma Srivastava M.V. (eds). Controversies in Stroke Care. – Byword Books Private Limited, 2012. – 342 p.
19. Seok J.I., Joo I.S., Yoon J.H. et al. Can aspirin resistance be clinically predicted in stroke patients? // Clin. Neurol. Neurosurg. 2008. Vol. 110(2). P. 110–116.
20. Thiagarajan P., Jankowski J.A. Aspirin and NSAIDs; benefits and harms for the gut // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2012. Vol. 26(2). P. 197–206.
21. Wallentin L., Becker R.C. PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361(11). P. 1045–1057.
22. Weber R., Weimar C., Diener H.–C. Antiplatelet agents in stroke prevention: acute and long–term treatment strategies // Hamostaseologie. 2009. Vol. 29(4). P. 326–333.
23. Wiviott S.D., Braunwald E. TRITON–TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 357(20). P. 2001–2015.
24. Yeung J., Holinstat M. Newer agents in antiplatelet therapy: a review // J. Blood Med. 2012. Vol. 3. P. 33–42.

РМЖ

Уважаемые подписчики!

Сообщаем вам, что подписка на **РМЖ** осуществляется через подписные агентства:

Название агентства	Условия подписки	Координаты
Интер-Почта	Юридические и физические лица РФ. Доставка по России почтой (по Москве и ближайшему Подмосковью курьером на рабочий адрес).	115093, г. Москва, пер. Партийный, д. 1, корп. 58, стр. 1 Тел.: +7(495) 500-00-60, +7(495) 788-00-60 (клиентский отдел, отдел продаж) e-mail: *interpochta@interpochta.ru* **www.interpochta.ru**
Роспечать (Москва и область)	Юридические лица Москвы и ближайшего Подмосковья. Доставка курьером. Подписной индекс на сайте – я0656	123995, г. Москва, пр–т Маршала Жукова, д. 4. Тел.: (495) 921-25-35, (495) 921-25-26 e-mail: *pressa@rosp.ru* **www.pressa.rosp.ru**
МК-периодика	Физические и юридические лица ***дальнего и ближнего зарубежья***	111524 г. Москва, ул. Электродная, д. 10 ЗАО «МК-Периодика»; Тел.: +7(495) 672-70-70, 672-70-89 Факс: +7(495) 306-37-57 e-mail: *info@periodicals.ru;* **www.periodicals.ru**
Урал-Пресс	Юридические лица (доставка по указанному адресу). Физические лица (доставка на рабочий адрес курьером или почтой на домашний адрес, ваш город см. на сайте агентства)	620078 г. Екатеринбург, ул. Коминтерна, д. 16 Тел.: (343) 262-65-43, 262-67-72 Факс: (343) 262-78-98 **www.ural-press.ru**

Надеемся, что вы и впредь будете получать нужную вам информацию через наш журнал.