

# Вторинна профілактика інсульту: мультимодальні ефекти трифлузалу

**Останніми десятиліттями впровадження у практику ведення пацієнтів з інсультом антитромботичних препаратів дозволило досягти певних успіхів у профілактиці захворювання. Вибір цих лікарських засобів визначається ймовірною причиною розвитку ішемічного інсульту – атеротромбозом або емболією (здебільшого внаслідок фібриляції передсердь). Якщо за ембологенної природи інсульту безумовні переваги віддають оральним антикоагулянтам, то при атеротромбозі показане призначення інгібіторів агрегації тромбоцитів. До вашої уваги представлено огляд даних літератури, присвячений оцінці можливостей фармакотерапії у профілактиці інсульту, зокрема ефективності препарату трифлузал, що чинить мультимодальну дію.**

Інгібувальний вплив на агрегацію тромбоцитів чинять препарати різних фармакологічних груп, але найпоширенішим антиагрегантом нині є ацетилсаліцилова кислота (АСК), яку призначають у відносно невисоких дозах (75-100 мг/добу). Загальновідомо, що проведенню активної тривалої антиагрегантної терапії АСК заважає серйозна перешкода – підвищена ймовірність розвитку геморагічних ускладнень, зокрема тяжких шлунково-кишкових кровотеч та внутрішньочерепних крововиливів. Рішення про призначення АСК – це завжди ретельне зважування очікуваної користі та можливого ризику для конкретного пацієнта. Адже, за нещодавно отриманими даними, при попереджувальній судинній події на 17% ризик розвитку внутрішньочерепних кровотеч у разі застосування АСК становить 34%, шлунково-кишкових – 47% (Vegonese et al., 2020).

У 2019 р. опубліковано результати метааналізу 13 рандомізованих клінічних досліджень (РКД) із загальною участю більш ніж 134 тис. осіб. Метою була оцінка ризику внутрішньочерепних крововиливів, асоційованих із застосуванням АСК у дозі  $\leq 100$  мг, у пацієнтів без проявів серцево-судинних захворювань (ССЗ) (Huang et al., 2019). Згідно з отриманими даними, АСК у низьких дозах суттєво підвищувала ризик внутрішньочерепних крововиливів; відношення ризиків (ВР) 1,37; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,13-1,66. Ці результати узгоджуються із настановою Американської колегії кардіологів / Американської асоціації серця (АСС/АНА, 2019) щодо первинної профілактики ССЗ, яка рекомендує АСК лише пацієнтам віком 40-70 років групи високого серцево-судинного ризику.

Що стосується вторинної профілактики інсульту та інфаркту міокарда (ІМ), доцільність застосування АСК підтверджено в багатьох дослідженнях. Так, за результатами метааналізу Antithrombotic Trialists Collaboration (2009), приймання АСК пацієнтами з інсультом або транзиторною ішемічною атакою (ТІА) в анамнезі (n=1000) протягом двох років дозволило запобігти 5 випадкам смерті, 25 повторним інсультам, 6 ІМ. Проте коли йдеться не про статистику, а конкретного пацієнта, не варто забувати про можливі негативні ефекти АСК: у тому ж метааналізі показано, що серед осіб, які отримували АСК, при загальному зменшенні вірогідності розвитку інсульту зріс ризик геморагічного інсульту, а кількість великих екстракраніальних кровотеч збільшилася у 2,7 рази. Досі немає єдиної думки щодо доцільності та безпеки застосування АСК або інших антиагрегантів із метою вторинної профілактики у пацієнтів, які перенесли геморагічний інсульт (близько 20% випадків інсультів).

Серед лікарських засобів для антиагрегантної терапії увагу привертає трифлузал (на українському фармринку представлений єдиний препарат трифлузалу – Дісгрін виробництва J. Uriach у Compañia, S.A., Іспанія), ефективність якого, зіставну з такою АСК при більш сприятливому, ніж у АСК профілі безпеки, було доведено в низці РКД. Окрім антитромботичного, у трифлузалу були виявлені додаткові ефекти, важливі для пацієнтів, які перенесли інсульт.

Антитромботичну дію трифлузалу забезпечують декілька механізмів, спрямованих на агрегацію тромбоцитів, а також судинне запалення (De la Cruz et al., 1995; Fernandez de Arriba et al., 1999). Трифлузал зменшує інтенсивність біосинтезу тромбоксану шляхом незворотного інгібування тромбоцитарної циклооксигенази (ЦОГ), але практично не впливає на судинну ЦОГ і тому не гальмує біосинтез простагліну.

Зворотним інгібітором тромбоцитарної ЦОГ є також головний метаболіт трифлузалу 2-гідрокси-4-трифторметилбензойна кислота (ГТБК): вона має тривалий період напіврозпаду (приблизно 34 год) та сприяє антитромботичній дії трифлузалу. Як трифлузал, так і ГТБК можуть збільшувати концентрацію циклічного аденозинмонофосфату в тромбоцитах шляхом інгібування тромбоцитарних фосфодіестераз. За результатами експериментів *in vitro* та *ex vivo*, трифлузал стимулює вивільнення оксиду азоту в нейтрофілах людини, що сприяє розширенню судин (Sanchez de Miguel et al., 2000).

## Антиагрегантна дія: трифлузал vs АСК

Ефективність та безпеку трифлузалу для профілактики тяжких судинних подій в осіб із високим серцево-судинним ризиком оцінювали в кокрівському систематичному огляді (Costa et al., 2005). Для аналізу відбирали рандомізовані та квазірандомізовані дослідження, в яких порівнювали дію трифлузалу з такою АСК або плацебо. Первинним результатом було оцінювання серйозних судинних подій, як-от нефатальні гострі ІМ, нефатальні ішемічні та геморагічні інсульти чи судинна смерть. Також порівнювали частоту різних судинних подій, побічних ефектів, малих та великих кровотеч. У п'ятьох дослідженнях, до яких були залучені пацієнти з інсультом або ТІА (n=2944) чи гострим ІМ (n=2275), значущої різниці між ефективністю трифлузалу та АСК щодо попередження тяжких судинних подій не виявлено (ВР 1,04; 95% ДІ 0,87-1,23). Водночас у групі трифлузалу порівняно з АСК відзначали суттєво нижчу частоту кровотеч – як малих (ВР 1,60; 95% ДІ 1,31-1,95), так і великих (ВР 2,34; 95% ДІ 1,58-3,46), а також негеморагічних гастроінтестинальних побічних ефектів (ВР 0,84; 95% ДІ 0,75-0,95). Ще у двох дослідженнях у пацієнтів із нестабільною стенокардією (n=281) або периферичною артеріопатією (n=122) терапія трифлузалом при порівнянні із плацебо була асоційована зі зниженням частоти судинних подій (ВР 2,29; 95% ДІ 1,01-5,19) та більшою поширеністю побічних ефектів (ВР 1,68; 95% ДІ 1,00-2,80). Таким чином, суттєвої різниці між ефективністю трифлузалу та АСК як засобів вторинної профілактики тяжких судинних подій у пацієнтів з інсультом, ТІА або гострим ІМ не виявлено, тоді як застосування трифлузалу було пов'язане з нижчим ризиком геморагічних ускладнень, ніж АСК.

У 2019 р. було опубліковано результати багатоцентрового РКД IV фази ASTERIAS, в якому порівнювали ефективність і безпеку трифлузалу та АСК як засобів вторинної профілактики атеротромботичних подій у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця або некардіоемболічним інсультом в анамнезі (Kalantzi et al., 2019). Учасників випадковим чином розподілили на дві групи: пацієнти однієї отримували трифлузал у дозі 300 мг двічі на добу або 600 мг/добу, іншої – АСК у дозі 100 мг/добу протягом 12 місяців. Первинна комбінована кінцева точка включала частоту ІМ, інсультів (ішемічних або геморагічних) чи серцево-судинної смерті впродовж періоду спостереження. Первинними кінцевими точками щодо безпеки були кількість кровотеч згідно з критеріями Академічного дослідницького консорціуму із кровотеч (BARC). Упродовж 12 місяців спостереження у групах трифлузалу (n=559) та АСК (n=560) були отримані еквівалентні результати щодо настання подій первинної кінцевої точки: різниця між частотою атеротромботичних подій у двох групах становила 1,3%, хоча слід зазначити, що терапія трифлузалом сприяла суттєвішому зниженню частоти ІМ. Щодо кінцевих точок стосовно безпеки, у пацієнтів, які отримували трифлузал,

ризик розвитку кровотеч, зокрема тяжких, які потребували діагностичних досліджень, госпіталізації або спеціального лікування (кровотечі 2-го типу за критеріями BARC), був на 50% нижчим, ніж у групі АСК. Отже, при терапії протягом 12 місяців трифлузал та АСК продемонстрували подібну ефективність у вторинній профілактиці атеротромботичних подій, однак порівняння профілів безпеки показало перевагу трифлузалу над АСК.

## Нейропротекторні ефекти трифлузалу

При застосуванні у пацієнтів з інсультом в анамнезі трифлузал значно переважає інші антиагреганти завдяки своїм нейропротекторним ефектам.

Так, на моделі ішемії мозку (оклюзія середньої мозкової артерії [ОСМА]) у щурів було продемонстровано мультимодальну нейропротекторну дію головного метаболіту трифлузалу – ГТБК – на ішемізований мозок (Kim et al., 2017). При внутрішньовенному введенні ГТБК (5 мг/кг) за 30 хв до ОСМА або через 1, 3 чи 6 год після ОСМА спостерігалось зменшення зони мозкового інфаркту порівняно з контролем на 10,4±3,3; 16,9±2,3; 22,2±1,5 та 40,7±7,5% відповідно. ГТБК пригнічувала формування інфаркту, сприяла збереженню моторної активності та зменшенню неврологічного дефіциту ефективніше, ніж саліцилова кислота. Показано, що ГТБК

інгібувала активацію мікроглії та експресію прозапальних цитокінів у постішемічному мозку, а також гальмувала стимульований ліпополісахарідами синтез нітритів. У досліджах на первинних культурах кортикальних нейронів ГТБК знижувала частоту індукованої N-метил-D-аспартамом смерті клітин ефективніше, ніж саліцилова кислота. Отже, нейропротекторна дія головного метаболіту трифлузалу (ГТБК) на ішемізований мозок реалізується шляхом впливу на запалення, ексайтотоксичність і токсичність  $Zn^{2+}$  та дозволяє зменшити неврологічний дефіцит.

Завдяки комплексній нейропротекторній дії, зокрема протизапальному ефекту в ЦНС, у дослідженні TRIMCI вивчали дію трифлузалу та його активного метаболіту (ГТБК) в осіб з амнестичним типом помірного когнітивного розладу (Gómez Isla et al., 2008). До рандомізованого подвійного засліпленого плацебо-контрольованого дослідження було залучено 257 пацієнтів, половина з яких протягом 18 місяців отримувала трифлузал у дозі 900 мг/добу, а решта – плацебо. Протягом періоду спостереження у групі трифлузалу відзначали суттєве зниження ризику конверсії когнітивних порушень у деменцію альцгеймерівського типу (ВР 2,10; 95% ДІ 1,10-4,01). Аналогічний вплив трифлузалу було продемонстровано у хворих на судинну деменцію, яка часто виникає при цереброваскулярній патології (López-Pousa et al., 1997).

Отже, застосування трифлузалу може сприяти гальмуванню або припиненню прогресування когнітивних розладів, що є вкрай актуальним для пацієнтів, які перенесли інсульт або ТІА.

Підготувала Тетяна Ткаченко

3



## Дісгрін

Трифлузал

- ПЕРЕВОРОТ АНТИАГРЕГАНТІВ В НЕВРОЛОГІЇ
- МУЛЬТИМОДАЛЬНА ДІЯ:  
НАДІЙНА ПРОФІЛАКТИКА ПОВТОРНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ПОДІЇ<sup>2</sup>  
 ДОСТОВІРНЕ ЗМЕНШЕННЯ ЗОНИ ІШЕМІЧНОЇ ІШЕМІЇ<sup>3</sup>  
 ДОСТОВІРНЕ ЗМЕНШЕННЯ КОГНІТИВНИХ РОЗЛАДІВ<sup>4</sup>  
 ЗМЕНШЕННЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ<sup>5</sup>
- НИЖЧЕ РИЗИК ГЕМОРАГІЧНОЇ ТРАНСФОРМАЦІЇ<sup>6</sup>



Grupo Uriach

¹ European Stroke Organisation (ESO) Recommendation Class I, Level A. ² European Stroke Organisation (ESO) Recommendation Class I, Level A. ³ European Stroke Organisation (ESO) Recommendation Class I, Level A. ⁴ European Stroke Organisation (ESO) Recommendation Class I, Level A. ⁵ European Stroke Organisation (ESO) Recommendation Class I, Level A. ⁶ European Stroke Organisation (ESO) Recommendation Class I, Level A.