

# Сучасний світовий досвід лікування ішемічного інсульту: роль і місце трифлузалу

**Інсульт посідає провідне місце в структурі захворюваності та довгострокової інвалідності в Європі, є найчастішою причиною епілепсії в людей похилого віку, другою за поширеністю причиною деменції та нерідко зумовлює депресію. Близько 85% усіх інсультів становить ішемічний інсульт (ІІ). В етіології ІІ домінують атеротромботичний інфаркт мозку й емболія (Kral M. et al., 2010). Ці ускладнення частіше виникають у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця, серцевою недостатністю й фібриляцією передсердь (ФП), що значно утруднює їх лікування та профілактику.**



Висвітленню проблеми сучасної терапії інсульту була присвячена доповідь **головного позаштатного спеціаліста МОЗ України зі спеціальності «Рефлексотерапія», завідувачки кафедри неврології та рефлексотерапії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктора медичних наук, професора Наталії Костянтинівни Свиридовни**, презентація котрої відбулася на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Когнітивні порушення та деменція при цереброваскулярних і нейро-

дегенеративних порушеннях» (6 червня, м. Київ). Найновіші дані щодо діагностики та лікування інсультів, зокрема оновлені настанови Американської асоціації серця й Американської асоціації інсульту (Powers W. et al., 2018), доступні на сайті журналу Stroke ([www.ahajournals.org/journal/str](http://www.ahajournals.org/journal/str)).

Нині в перебігу ІІ виділяють такі стадії: прогресивний інфаркт, завершений інфаркт (до 5 діб), найгостріший період (до 10 діб), гострий період (до 1 міс). Далі починається відновний період – ранній (до 6 міс) і пізній (до 1 року), після чого настає віддалений період. Особливо важливим є період до 1 міс, оскільки лікування саме в ці терміни визначає подальший перебіг хвороби та наслідки.

Пацієнтів із позитивними результатами скринінгу та/або передбачувані ІІ рекомендовано якомога швидше транспортувати в клініку, персонал яких має досвід внутрішньовенного введення альтеплази (Powers W. et al., 2018). Отже, якщо пацієнт потрапляє в «терапевтичне вікно» до 4,5 год від початку симптомів, йому показано тромболізис.

**Подальше лікування ІІ** передбачає застосування антикоагулянтів, антиагрегантів, статинів, нейроцитопротекторів, а також симптоматичну терапію болю, тривоги, депресії та спастичності.

Антикоагулянти обов'язково показані пацієнтам із ФП. Що стосується антитромботичної терапії, то ацетилсаліцилову кислоту (АСК) рекомендовано призначати в перші 24-48 год після виникнення ІІ. Для вторинної профілактики повторного інсульту в період до 90 днів рекомендовано призначати подвійну антитромботичну терапію, що включає АСК і клопидогрель, починаючи з 24 год після появи симптомів (клас рекомендації І, рівень доказів А).

**Трифлузал – безпечний антиагрегант із нейропротекторним ефектом.** Наразі доступні нові антиагреганти з нейропротекторним ефектом, зокрема трифлузал – синтетичний аналог АСК, уперше синтезований в Іспанії. Механізм дії полягає в незворотному пригніченні циклооксигенази (ЦОГ) тромбоцитів, зокрема ізоферменту ЦОГ-1, що знижує біосинтез тромбоксану  $A_2$ . На відміну від АСК, у терапевтичних дозах трифлузал не впливає на ізофермент ЦОГ-2 ендотелію судин, а отже, й на синтез простагліну, що значно зменшує ризик кровотеч. У ході рандомізованого подвійного сліпого багатоцентрового дослідження TACIP (Triflusal versus Aspirin in Cerebral Infarction Prevention) порівнювали ефективність трифлузалу (600 мг/добу) й АСК (325 мг/добу) в профілактиці судинних подій у 2113 пацієнтів з інсультом або транзиторною ішемічною атакою. Частота настання комбінованої

кінцевої точки практично не відрізнялася між групами (13,1% для трифлузалу, 12,4% для АСК), але загальна частота кровотеч була значно нижчою в групі трифлузалу: 16,7 проти 25,2% (рис.) (Matias-Guiu J. et al., 2003).

Порівняння ефективності та безпеки вторинної профілактики атеротромботичних станів трифлузалом у дозі 300 або 600 мг і АСК у дозі 100 мг упродовж 12 міс у пацієнтів з інфарктом міокарда (ІМ) або інсультом в анамнезі продемонструвало, що трифлузал удвічі зменшує ризик виникнення кровотечі (Kalandzi K. et al., 2018).

Важливо, що утворення активних метаболітів трифлузалу в печінці відбувається незалежно від системи цитохрому P450. Під час першого проходження через печінку шляхом деацетилювання утворюється основний активний метаболіт 2-гідрокси-4-трифторметил-бензойна кислота (ГТБ), яка також інгібує ЦОГ-1 і завдяки тривалому  $T_{1/2}$  (до 34 год) потенціює антитромботичний ефект. Як трифлузал, так і ГТБ підвищують концентрацію циклічного аденозин-5-монофосфату в тромбоцитах шляхом інгібування фосфодіестераз. Застосування трифлузалу в дозі 600 мг/добу впродовж 7 днів пригнічує агрегацію 50-75% тромбоцитів, у тому числі й індуковану арахідоновою кислотою, АДФ, адреналіном і колагеном. Окрім того, трифлузал стимулює вивільнення окису азоту нейтрофілами, що сприяє вазодилатації (Sanchez de Miguel L. et al., 2000).

Ефективність трифлузалу доведена при різних тромботичних станах, як-от гострий ІМ, коронарна ревааскуляризація, хронічна периферична артеріопатія, тромбоз глибоких вен після операцій на кульшових суглобах (Masotti M. et al., 1991; Putz P. et al., 1991; Plaza L. et al., 1993; Auteri A. et al., 1995; Guiteras P. et al., 1989; Cruz-Fernandez J. et al., 2000).

Ще однією важливою перевагою трифлузалу є відсутність міжлікарської взаємодії, завдяки чому він більше підходить пацієнтам, які приймають інгібітори ЦОГ-1, аніж АСК. Як згадувалося вище, інсульт часто виникає в пацієнтів із супутніми серцево-судинними захворюваннями. Відомо, що під впливом АСК дія інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) значно ослаблюється. Комбінація трифлузалу + ІАПФ знижувала ризик інсульту значно ефективніше, ніж комбінація АСК + ІАПФ (Cruz-Fernandez J. et al., 2000).

Що стосується нейропротекторного ефекту трифлузалу, то при ішемічних пошкодженнях мозку в тварин його активний метаболіт ГТБ значно зменшував зону інфаркту, спричиненого оклюзією середньої мозкової артерії, покращував моторну активність та усував неврологічний дефіцит. Це пов'язано з протизапальною дією ГТБ унаслідок пригнічення активації мікроглії й експресії прозапальних цитокінів у ділянці ішемії. Крім того, ГТБ має нейроцитопротекторні властивості, оскільки зменшує пошкоджувальну дію нейромедіаторів (ексайтотоксичність) і  $Zn^{2+}$  (Kim S. et al., 2017).

Відповідно до міжнародних стандартів рекомендована доза трифлузалу для вторинної профілактики інсульту становить 600 мг 1 р/добу.

**Нейроцитопротекція.** Настанови 2018 року наголошують на застосуванні лише препаратів із доведеною здатністю покращувати клінічні результати після ІІ (І, А). Інші нейропротектори не рекомендуються (ІІІ, А).

Етил-метил-гідроксипіридину сукцинат має антиоксидантний ефект, сприяє утворенню дофаміну, серотоніну й норадреналіну. Його ефективність доведена в ході дослідження EUROASPIRE (Долженко М.Н. и соавт., 2016).

Коло показань досить широке – гострі порушення мозкового кровообігу, черепно-мозкові травми (ЧМТ), дисциркуляторна енцефалопатія, нейроциркуляторна дистонія, легкі когнітивні розлади атеросклеротичного генезу, тривога при неврозах і невротоподібних станах, гострий ІМ із 1-ї доби, первинна відкритокутова глаукома, абстинентний синдром при алкоголізмі, гостра інтоксикація антипсихотичними засобами, гострий некротичний панкреатит, перитоніт.

Цитиколін прискорює ресинтез фосфоліпідів і сприяє ангиогенезу, зменшує активність глутамату, а отже, й ексайтотоксичність і загибель нейронів. Завдяки впливу на адренергічну та дофамінергічну активність центральної нервової системи показаний у разі хвороби Паркінсона (Davalos A., Secades J., 2011; Krupinski J. et al., 2012). Зменшує смертність та інвалідизацію пацієнтів з ішемічним і геморагічним інсультом за умови призначення в перші 24 год після появи симптомів. Покращує пам'ять у пацієнтів похилого віку з хронічною церебральною патологією, когнітивними й поведінковими розладами (Fioravanti M., Yanagi M., 2005; Cotroneo A. et al., 2013).

Екстракт гінго білоба рекомендовано як додаткову терапію (І, А). При хворобі Альцгеймера в поєднанні з інгібітором ацетилхолінестерази й антагоністом N-метил-D-аспартату мемантіном; у разі судинної деменції до вказаної комбінації додають антиагреганти; при поведінкових і психологічних симптомах – селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, седативні засоби, вітаміни

групи В, фолієву кислоту та нефармакологічну терапію (Kandiah N. et al., 2019).

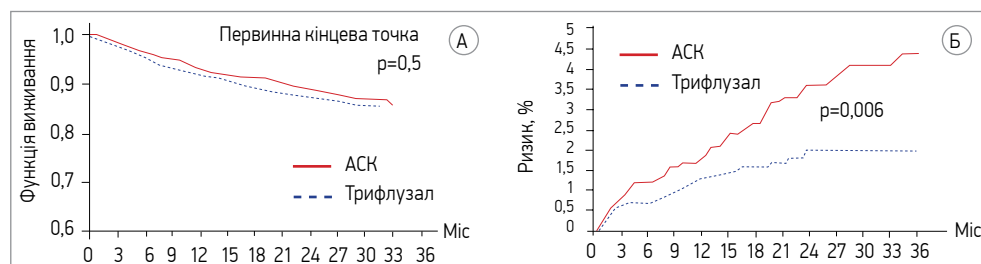
**Симптоматична терапія.** Для корекції тривоги й депресії доцільно призначати гопантенову кислоту, котра поєднує ноотропну та протисудомну дію, підвищує стійкість мозку до гіпоксії та токсичних впливів, має седативний і м'який стимулювальний ефекти без снодійної дії. При тривалому використанні покращує когнітивні функції в разі дисциркуляторної енцефалопатії.

Для усунення болю варто призначати прегабалін, ефективний при нейролептичному больовому синдромі периферичного й центрального генезу, тривожних розладах, фіброміалгії, епілепсії з парціальними судомними нападами з або без вторинної генералізації.

Міорелаксанти центральної дії баклофен ефективно усуває спастичність, що підтверджено дослідженням SISTERS (Cramer M. et al., 2018). Показаний при розсіяному склерозі, мієлітах, травмах спинного мозку, інсультах, ЧМТ, церебральному паралізі, запаленні мозкових оболонок.

Отже, сучасні світові настанови рекомендують тромболізис у період до 4,5 год від появи симптомів ІІ з подальшим застосуванням антикоагулянтів, антиагрегантів, статинів, нейроцитопротекторів і симптоматичних засобів. У вторинній профілактиці судинних порушень ішемічного характеру трифлузал не поступається АСК, але значно рідше спричиняє кровотечі, навіть у разі супутнього застосування тромболітиків, і не взаємодіє з іншими препаратами. Активний метаболіт трифлузалу має протизапальні та нейроцитопротекторні властивості. На вітчизняному ринку трифлузал доступний у вигляді препарату Дісгрен («Х. Уріак і Сіа, С.А.», Іспанія) в капсулах по 300 мг № 30, що гарантує високу якість і безпечне застосування в пацієнтів із коморбідністю, непереносимістю чи резистентністю до АСК.

Підготувала **Ольга Королюк**



## Дісгрен

Трифлузал

❖ **ПЕРЕВОРОТ АНТИАГРЕГАНТІВ В НЕВРОЛОГІЇ**

❖ **МУЛЬТИМОДАЛЬНА ДІЯ:**  
НАДІЙНА ПРОФІЛАКТИКА ПОВТОРНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ПОДІЇ<sup>1</sup>  
ДОСТОВІРНЕ ЗМЕНШЕННЯ ЗОНИ ІСНУЮЧОЇ ІШЕМІЇ<sup>2</sup>  
ДОСТОВІРНЕ ЗМЕНШЕННЯ КОГНІТИВНИХ РОЗЛАДІВ<sup>3</sup>  
ЗМЕНШЕННЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ<sup>4</sup>

❖ **НИЖЧЕ РИЗИК ГЕМОРАГІЧНОЇ ТРАНСФОРМАЦІЇ<sup>6</sup>**

**Група Uriach**