

Аспекти профілактики гострого інсульту в пацієнтів із COVID-19

Тема профілактики гострого інсульту в пацієнтів із коронавірусною інфекцією залишається актуальною через продовження пандемії у світі. Цій проблемі, а також важливості своєчасного виявлення факторів ризику розвитку ішемічного й геморагічного інсультів на тлі перебігу COVID-19 присвятила доповідь професорка кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), д. мед. н. Марина Анатоліївна Тріщинська у межах науково-практичної конференції «Когнітивні порушення та деменція при цереброваскулярних та нейродегенеративних порушеннях», що відбулася торік у червні.

Етіологія та фактори ризику ішемічного інсульту на тлі COVID-19

Спікерка нагадала слухачам, що цереброваскулярні захворювання, зокрема гострий інсульт, переважно розвиваються через кілька днів після початку симптомів COVID-19. Частота гострого інсульту в осіб із COVID-19 становить від 2,5 до 5, максимум 6%, що включає як ішемічні, так і геморагічні інсульти. Також, окрім безпосередньо викликаного вірусом SARS-CoV-2 інфекції, не можна ігнорувати традиційні причини інсульту, серед яких кардіоемболія, емболія артерій, захворювання дрібних судин *in situ*.

Фактори ризику, які впливають на розвиток ішемічного інсульту, можна умовно поділити на дві групи:

1. Пов'язані зі способом життя пацієнта – харчування, куріння, вживання алкоголю, стрес тощо.

2. Пов'язані із фоновими захворюваннями пацієнта, як-от цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, ожиріння, дисліпідемія та ін.

Також важливою є генетична схильність (наявність родичів першої лінії, які перенесли інсульт та мали цереброваскулярні хвороби).

Механізми ураження ЦНС при COVID-19

COVID-19 є важливим фактором ризику, зокрема, ішемічного інсульту. Як відомо, вірус SARS-CoV-2 зв'язується з рецепторами ангіотензинперетворювального ферменту 2-го типу (АПФ2) і, відповідно, блокує їх. З одного боку, це призводить до накопичення у кров'яному руслі ангіотензину (Ang II), з іншого ж – Ang II не перетворюється на Ang (1-7), який чинить вазодилататорний ефект і балансує дію Ang II.

Коронавірусна інфекція може вражати всі органи і системи, де знаходяться зазначені рецептори: верхні та нижні відділи дихальних шляхів, серце, кишечник, нирки, гладкі м'язи судин. І що найголовніше у контексті розвитку інсульту на тлі COVID-19 – АПФ2 експресується нейронами, гліальними клітинами, ендотеліоцитами (Casella et al., 2021).

За словами доповідачки, на сьогодні існує гіпотеза, що COVID-19 – це насамперед ураження дрібних судин, тобто мікроемболічне захворювання. Даний патологічний процес передбачає (Gusev et al., 2021):

- швидку судинну відповідь дрібних судин у вигляді запалення і тромбозу капілярів;
- індукцію експресії прокоагулянтних білків, зокрема тканинного фактора, який ініціює зовнішній шлях згортання крові;
- активацію ендотелію (експресію фактора фон Віллебранда, Р-селектину, утворення та вивільнення цитокінів);
- гіперзапалення (або «цитокіновий шторм») – підвищення рівня прозапальних маркерів, як-то С-реактивний білок (СРБ), фактор некрозу пухлини, інтерлейкін (ІЛ)-1, ІЛ-6, що асоційовані з тяжким перебігом хвороби та високою смертністю пацієнтів.

Відтак, з'явився ще один фактор ризику на додаток до судинних, що вже є у пацієнтів. Такі хворі схильні до розвитку гіперв'язкості або гіперкоагуляції. Тож закономірно, що одним із частих тяжких ускладнень у них є ішемічний інсульт, особливо в осіб, які належать до груп ризику: це пацієнти із гіпертензією, дисліпідемією, цукровим діабетом, атеросклерозом (Rajdev et al., 2020).

Як було зазначено, рецептори АПФ2 експресуються в ендотеліальних клітинах судин головного мозку і регулюють симпатoadrenalову систему, авторегуляцію цих судин

та церебральний кровотік. Зв'язування вірусу із рецепторами АПФ2 у ЦНС може призвести до порушення її авторегуляції, що викликає підвищення артеріального тиску (АТ) та розрив судини (Reddy et al., 2020).

Коли йдеться про ураження ЦНС, варто відзначити шляхи проникнення COVID-19 в головний мозок: трансневральний (через *n. olfactorius*) і трансгематогенний шлях (через гематоенцефалічний бар'єр). Головний мозок стає ще уразливішим при цій вірусній інфекції за рахунок загальної гіпоксії, коморбідних станів, схильності до гіперкоагуляції або імунозумовлених станів, зокрема гіперімунної відповіді та автоімунних процесів. Серед таких станів виділяють переважно гіпоксичну травму головного мозку та імуноопосередковане ураження нервової тканини, що в сукупності можуть підвищувати ризик розвитку неврологічних ускладнень та погіршення неврологічної симптоматики у хворих на COVID-19 (Chen et al., 2020).

Слід зауважити, що мішенями SARS-CoV-2 є нейрони та гліальні клітини ЦНС, зокрема олігодендроцити, ураження яких призводить до демієлінізації або порушення процесів мієлінізації. Зокрема, важливий специфічний вплив вірусу SARS-CoV-2 на астроцити – місце реплікації вірусу в ЦНС і тригер для зниження життєздатності нейронів. Інфіковані астроцити змінюють енергетичний метаболізм, що використовується для трофіки нейронів і біогенезу нейротрансмітерів (Crunfli et al., 2020).

Тромбози та їх профілактика

Окремо доцільно звернути увагу на тромботичні ускладнення коронавірусної інфекції. Так, навіть при адекватній тромбoproфілактиці венозні й артеріальні тромбози можуть розвиватися у 8% випадків. Найчастіше це симптоматичний гострий легеневий емболізм, тромбоз глибоких вен, ішемічний інсульт, інфаркт міокарда і системний артеріальний емболізм (Wang et al., 2020).

Тож немає сумнівів, що тромбoproфілактика – один із найважливіших напрямів лікування COVID-19. Клініцист має оцінити наявність і ступінь ендотеліальної дисфункції та системного запалення. Чим тяжчі ці прояви і що більший вміст D-димеру, то вищий ризик розвитку ускладнень, пов'язаних із гіперкоагуляцією (Wang et al., 2020).

Лікування: фокус на тромбoproфілактику

Дестабілізація АТ є одним із ключових факторів ризику розвитку ішемічного інсульту. У дослідженнях було доведено доцільність застосування інгібіторів АПФ для контролю АТ у пацієнтів із коронавірусною інфекцією. Окрім антигіпертензивної дії, ці препарати навіть знижували рівні СРБ і прокальцитоніну (Wang et al., 2020).

Враховуючи механізм дії коронавірусу, обґрунтованим є застосування антикоагулянтів. Однак з метою первинної та вторинної профілактики цього руйнівного ускладнення слід пам'ятати про необхідність антитромбоцитарної терапії.

Так, у дослідженні J.H. Chow et al. (2021) серед 412 госпіталізованих із приводу COVID-19 у 98 хворих, що приймали ацетилсаліцилову кислоту (АСК) в дозі 150 мг як антитромбоцитарну терапію, ризик необхідності лікування в умовах відділення інтенсивної терапії знизився на 43%, штучної вентиляції легень – на 44%, летальності – на 47%.

Однак для пацієнтів із підвищеним ризиком кровотеч, наприклад через хронічні захворювання нирок або застосування певних препаратів, як-то глюкокортикостероїди, АСК може виявитися небезпечною.

У даному контексті доцільно відзначити переваги засобу трифлузал (оригінальний препарат **Дісгрєн**). Трифлузал – високоселективний антиагрегант із мультимодальним механізмом дії, низьким геморагічним ризиком та наявністю плейотропних ефектів. Препарат знижує синтез тромбоксану А2, блокує циклооксигеназу-1 та фосфолієстеразу-3, що сприяє зменшенню кальційзалежної агрегації тромбоцитів. Трифлузал сприяє збереженню рівня біосинтезу природного антиагреганту й вазопротектора простагліну та збільшенню концентрації циклічного аденозинмонофосфату, що зумовлює вазодилатацію.

Серед важливих сприятливих ефектів трифлузалу варто відзначити:

- ендотеліопротекторний – за рахунок підвищення синтезу оксиду азоту ендотелієм;
- протизапальний – завдяки підвищенню експресії РНК генів, що кодують цитокіни.

Дісгрєн за своїм значенням у профілактиці інсульту не менш важливий, ніж АСК, а за ризиками геморагічних ускладнень має суттєвіші переваги. Так, згідно із даними

C. Fernandez et al., та тлі приймання трифлузалу ризик церебральних ускладнень був на 72,2% нижчий порівняно з АСК.

Вищу ефективність трифлузалу порівняно з АСК було також доведено в метааналізі результатів антитромбоцитарної профілактики повторного інсульту, що в умовах пандемії COVID-19 має колосальне значення (Xie et al., 2015). Стосовно профілактики нефатальних цереброваскулярних подій, трифлузал продемонстрував більш як 60% зниження ризику порівняно з АСК (Cruz-Fernández et al., 2000).

Слід зазначити, що трифлузал (**Дісгрєн**) перешкоджає утворенню медіаторів запалення, як-то ІЛ-6, фактор некрозу пухлин α та достовірно знижує рівень СРБ (Acarin et al., 2002). Примітно, що трифлузал має здатність запобігати процесам тромбоутворення у дрібних судинах, а, як було зауважено вище, тромботичні ускладнення коронавірусної інфекції є здебільшого мікроемболічними (Mok, Kim, 2015).

Марина Анатоліївна не оминула увагою постковідний синдром, при якому часто спостерігається порушення когнітивних функцій. За даними T. Karakaaya et al. (2013), у когорті пацієнтів, які отримували трифлузал, ризик прогресування когнітивного дефіциту був на 52% нижчим, ніж у контрольній групі.

На завершення професорка зауважила, що трифлузал (**Дісгрєн**) рекомендований для вторинної профілактики інсульту (*I, A*) і є так само ефективним, як АСК щодо зниження частоти повторних епізодів, але викликає менше побічних ефектів (ESO, 2008). Також трифлузал ефективний при тривалому використанні в пацієнтів із некардіоемболічним ішемічним інсультом або транзиторною ішемічною атакою (*II, B*). Згідно з доказами високої якості за системою GRADE, терапія трифлузалом порівняно з АСК рідше супроводжувалася нефатальними великими екстракраніальними кровотечами (ACCP, 2012).

Підготувала Ірина Войцеховська



Дісгрєн

Трифлузал

КОМПЛЕКСНА ДІЯ, БЕЗПЕКА ТА НАДІЙНІСТЬ!

- ❖ ПОТРІЙНА АНТИАГРЕГАНТНА ДІЯ¹
- ❖ ПОКРАЩЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕНДОТЕЛЯ СУДИН²
- ❖ ЗМЕНШЕННЯ ЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ³
- ❖ ПОЛІПШЕННЯ КРОВОПОСТАЧАННЯ ТА ПЕРФУЗІЇ ТКАНИН⁴
- ❖ МІНІМІЗАЦІЯ ГЕМОРАГІЧНИХ РИЗИКІВ⁵

Група Uriach

1. Drugs 1998 Jun; 55(6): 823-33
 2. "Трєба старини в долготелї", 2014, 23, № 1. – С. 52-59
 3. J Immunol November 1, 2004, 173 (9): 5721-5729
 4. Yonsei Med J. 2015 Sep; 56(9): 1227-34. doi: 10.3349/ymj.2015.56.5.1227.
 5. Cochrane Database Syst Rev 2005; (3): CD 004296

РП № UA/9509/01/01
 Склад: двоєч ревоинг: 1 капсула містить 300 мг трифлузалу. Фармакологічна група. Антиромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. Код АТХ B01A C18.
 Спосіб застосування та дози. Застосовувати дорослим пацієнтам внутрішньо. Рекомендована доза – 600 мг (2 капсули) на добу одноразово або два прийоми або 900 мг (3 капсули) на добу за три прийоми. Препарат рекомендований в якості засобу первинної та вторинної профілактики повторних ішемічних інсультів, тих як інфаркт міокарда, стабільна і нестабільна стенокардія, цереброваскулярні негеморагічні транзиторні або постійні порушення кровообігу. Профілактика оклої судин після операції аортокоронарного шунтування.
 Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до діючої речовини або до інших саліцилатів. Активна пептична виразка в анамнезі та її ускладнення. Гостра кровотеча.
 Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.