

Хвороба дрібних судин: нові можливості терапії

Хвороба дрібних судин (ХДС) – патологія дрібних перфорантних артерій, капілярів та венул, які клінічно бувають «німими» або проявляються когнітивними порушеннями, депресією, руховими симптомами, а також підвищують ризик інсульту й несприятливого прогнозу. ХДС також зустрічається як мультисистемний розлад, що передбачає спільність між захворюваннями дрібних судин серця, головного мозку та деяких інших органів, зокрема нирок і сітківки ока. Проблеми лікування та профілактики ХДС у межах онлайн-конференції «Сучасні аспекти клінічної неврології» (8-9 грудня 2020 року) присвятила доповідь професорка кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика (м. Київ), д. мед. н. Марина Анатоліївна Тріщинська.

Причини розвитку ХДС та її наслідки

Пошкодження дрібних судин мозку в результаті того чи іншого патологічного процесу може проявлятися клінічно як інсульт (інфаркт) або когнітивний синдром зазвичай із виконавчою дисфункцією (через пошкодження підкіркової білої речовини або атрофію мозку). ХДС є основною причиною лакунарного ішемічного інсульту, частота якого становить 20% від загальної частоти інсультів (Beggs et al., 2019). Основна «мішень», яка уражається при ХДС, – ендотелій, що є бар'єром між циркулюючою кров'ю та стінкою судин.

Доповідачка зазначила, що сьогодні коронавірусну інфекцію SARS-CoV-2 розглядають, зокрема, як мікровазскулярне захворювання, тому патогенетичні механізми ураження судин та нервової системи за COVID-19 загалом є подібними до тих, що описані при ХДС. Вплив на ендотелію відбувається через рецептори ангіотензинперетворювального ферменту. Отже, ураження головного мозку виникає за рахунок як запалення, так і тромбоутворення, що є головними патогенетичними механізмами ураження дрібних судин.

З-поміж основних причин, що викликають ХДС, слід відзначити такі, як:

- артеріосклероз;
- спорадична та вроджена амілоїдна ангіопатія;
- вроджена або генетично зумовлена ХДС;
- запалення;
- імунологічні причини;
- венозний колагеноз;
- пострадіаційна ангіопатія.

Серед судинних факторів ризику насамперед виділяють артеріальну гіпертензію, а також ожиріння, цукровий діабет, дисліпідемію, дисбактеріоз та безсоння.

Клінічні прояви ХДС залежать від локалізації, характеру та кількості наявних патологічних уражень, а також віку, генетичних факторів, впливу зовнішнього середовища. Клінічні симптоми цереброваскулярної патології, як-то ураження судин та, відповідно, речовини головного мозку, мають субклінічний або прихований характер. Тож хвороба тривалий час перебігає непомітно для пацієнта. «Німі» інфаркти та приховані інсульти, частота яких становить 14-57% у пацієнтів із серцево-судинною патологією, можуть бути виявлені за допомогою магнітно-резонансної (МРТ) та комп'ютерної томографії (КТ) (Wardlaw, 2016).

Фокус на антитромбоцитарну терапію

М.А. Тріщинська зазначила, що серед наявних лікувальних стратегій передусім приділяють увагу тим, що впливають на судинні фактори ризику, а саме антитромбоцитарній та антигіпертензивній терапії, прийманню статинів, а також корекції факторів способу життя (відмові від куріння, фізичним вправам, дієті тощо). Стосовно антитромбоцитарної терапії – важливо, щоб відповідні препарати пригнічували активність фосфодіестерази-3 та корегували ендотеліальну дисфункцію.

Трифлузал – високоселективний антиагрегант із мультимодальним механізмом дії, низьким геморагічним ризиком та наявністю плейотропних ефектів. Препарат блокує циклооксигеназу-1 та знижує синтез тромбоксану А₂. Він також блокує фосфодіестеразу-3, що сприяє зменшенню кальційзалежної агрегації тромбоцитів. Трифлузал сприяє збереженню рівня біосинтезу природного антиагрегента й вазопротектора простагліну та збільшенню концентрації циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ), що зумовлює вазодилатацію.

Серед сприятливих ефектів Трифлузалу:

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

Отже, якщо розглядати цереброваскулярну патологію загалом, то трифлузал (оригінальний препарат **Дісгрєн**, виробник «Х. Уріак і Компанія, С.А.», Іспанія) впливає на цАМФ-фосфодіестеразу, що важливо з точки зору запобігання тромбоутворенню або ураженню саме дрібних судин, а також на циклооксигеназу тромбоцитів – це дозволяє уникнути дисбалансу між дією судинної циклооксигенази та простагліну. Зазначені властивості зумовлюють виразний антитромбоцитарний ефект препарату.

Трифлузал у профілактиці атеротромботичних подій

Вищу ефективність трифлузалу порівняно з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) було доведено в метааналізі результатів антитромбоцитарної профілактики повторного інсульту (Xie et al., 2015). Окрім того, було показано ефективність трифлузалу, аналогічну такій АСК, щодо запобігання судинним подіям в осіб із гострим інфарктом міокарда та ішемічним інсультом. До того ж частота кровотеч при цьому була нижчою (Kalantzi et al., 2019).

Зокрема, у межах рандомізованого багатоцентрового клінічного дослідження пацієнти з ішемічною хворобою серця зі стабільним перебігом або некардіоемболічним ішемічним інсультом в анамнезі були випадковим чином розподілені для приймання трифлузалу в дозі 300 мг двічі на день чи 600 мг/добу (n=559) або АСК по 100 мг/добу (n=560) протягом 12 місяців. Первинна кінцева точка ефективності враховувала такі події, як інфаркт міокарда, інсульт (ішемічний/геморагічний) та смерть від судинних причин протягом усього періоду спостереження, первинна кінцева точка безпеки – частоту кровотеч.

Через 12 місяців спостереження було виявлено еквівалентні результати для груп терапії трифлузалом та АСК щодо частоти первинної кінцевої точки ефективності. Натомість серед пацієнтів, які отримували трифлузал, була на 50% меншою імовірність розвитку кровотеч відповідно до критеріїв Академічного дослідницького консорціуму із кровотеч (BARC), особливо будь-яких клінічно-явних ознак кровотечі, що потребують діагностичних досліджень, госпіталізації або спеціального лікування (2-й тип кровотечі). Дослідники дійшли висновку, що ефективність трифлузалу в межах вторинної профілактики атеротромботичних подій є аналогічною такій АСК за тривалості курсу лікування 12 місяців, причому було продемонстровано значно кращий профіль безпеки трифлузалу (Kalantzi et al., 2019).

Також було наведено цікаві дані, отримані у подвійному сліпому багатоцентровому дослідженні з послідовним дизайном, що було присвячене порівнянню ефективності трифлузалу та АСК в осіб після гострого інфаркту міокарда. Протягом 24 годин з моменту появи симптомів пацієнтів рандомізували для приймання трифлузалу в дозі 600 мг/добу (n=1131) або АСК по 300 мг/добу (n=1139) упродовж 35 днів. Було встановлено, що трифлузал сприяв значущому зниженню частоти нефатальних цереброваскулярних подій



М.А. Тріщинська

порівняно з АСК, а його профіль безпеки був більш сприятливим (Cruz-Fernandez et al., 2000).

Загалом трифлузал рекомендовано застосовувати для профілактики та лікування церебральної ХДС завдяки його здатності запобігати процесам тромбоутворення у дрібних судинах та викликати менше ускладнень, ніж АСК (Mok, Kim, 2015).

Спікерка зауважила, що перебіг COVID-19 супроводжується процесом тромбоутворення у різних судинах, що зумовлює необхідність зниження ризику інсульту та, відповідно, застосування комбінованої терапії. У таких пацієнтів доцільно використовувати трифлузал, оскільки доведено його ефективність та сприятливий профіль безпеки в комбінації з антикоагулянтами щодо запобігання утворенню як венозних, так і артеріальних тромбів (Treshchinskaya et al., 2020).

Порівняльні ефекти антитромбоцитарної, антикоагулянтної або комбінованої терапії також вивчали у пацієнтів із клапанною і неклапанною фібриляцією передсердь у рандомізованому багатоцентровому дослідженні NASPEAF. Було встановлено, що комбіноване лікування виявилось ефективнішим у хворих на мітральний стеноз (Perez-Gomez et al., 2004). Довготривале спостереження підтвердило, що комбінована антитромботична терапія із трифлузалом у дозі 600 мг/добу асоціювалася зі значно кращими результатами, ніж застосування лише антикоагулянтів (Bover et al., 2009).

Також відомо, що трифлузал (Дісгрєн) перешкоджає утворенню медіаторів запалення та достовірно знижує рівень С-реактивного протеїну (Asarin et al., 2002). Препарат впливає на прозапальні фактори ризику та ендотеліальну дисфункцію (фактор атеротромбозу), що свідчить про плейотропний ефект. Своєю чергою це позитивно відбивається на когнітивній функції: тривале застосування трифлузалу уповільнює прогресування когнітивних порушень у пацієнтів із судинними факторами ризику. Препарат має терапевтичну активність, достатню для обмеження когнітивного погіршення стану хворих на судинну деменцію (Parajua-Pozo et al., 2002).

Трифлузал у міжнародних рекомендаціях

Підсумовуючи доповідь, професорка зазначила, що трифлузал (Дісгрєн) рекомендований для вторинної профілактики інсульту (клас I, рівень A) та є так само ефективним, як АСК щодо зниження рецидивів інсульту, але викликає менше побічних ефектів (ESO, 2008). Також трифлузал дієвий у межах тривалого використання в пацієнтів з некардіоемболічним ішемічним інсультом або транзиторною ішемічною атакою (клас II, рівень B). Згідно з доказами високої якості за системою GRADE, терапія трифлузалом порівняно з АСК рідше супроводжувалася нефатальними великими екстракраніальними кровотечами (ACCP, 2012).

Трифлузал можна поєднувати з аценокумаролом (міжнародне нормоване відношення – 1,25-2,0) у пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь, помірним ризиком інсульту й вищою імовірністю кровотеч (рівень B) (AAN, 2014).

Підготувала **Олександра Демецька**

ESO
EUROPEAN STROKE
ORGANISATION

RECOMMENDED (Class I, Level A)¹

Дісгрєн
Трифлузал

❖ ПЕРЕВОРОТ АНТИАГРЕГАНТІВ
В НЕВРОЛОГІЇ

❖ МУЛЬТИМОДАЛЬНА ДІЯ:

НАДІЙНА ПРОФІЛАКТИКА ПОВТОРНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ПОДІЇ²
ДОСТОВІРНЕ ЗМЕНШЕННЯ ЗОНИ ІСНУЮЧОЇ ІШЕМІЇ³
ДОСТОВІРНЕ ЗМЕНШЕННЯ КОГНІТИВНИХ РОЗЛАДІВ⁴
ЗМЕНШЕННЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ⁵

❖ НИЖЧЕ РИЗИК ГЕМОРАГІЧНОЇ
ТРАНСФОРМАЦІЇ⁶



Grupo Uriach