

Сучасна дезагрегантна терапія у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями



І. І. Кобза, Т. Б. Рудик, Т. І. Кобза

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² Львівська обласна клінічна лікарня

Сучасний підхід до дезагрегантної терапії при серцево-судинних захворюваннях (ССЗ) передбачає застосування кількох дезагрегантних засобів із різними механізмами блокування активності тромбоцитів [1].

Формування такої стратегії ґрунтується на тривалому пошуку ефективних та безпечних препаратів дезагрегантної дії і підбиранні їх комбінацій.

Ацетилсаліцилова кислота

Ацетилсаліцилову кислоту (АСК) активно застосовують у клінічній практиці з 1980-х. Вона належить до найширше використовуваних лікарських препаратів для профілактики та лікування хворих із ССЗ, у патогенезі яких лежить розвиток артеріального тромбозу.

У 1982 р. Джон Вейн отримав Нобелівську премію за відкриття механізму дії АСК: шляхом пригнічення активності ферментів циклооксигенази

АСК зменшує синтез тромбоксану A_2 – потужного медіатора агрегації тромбоцитів.

Метааналіз Antiplatelet Trialists' Collaboration (АТС) засвідчив майже 25% зниження відносного ризику судинної смерті, ІМ та інсульту у разі прийому АСК порівняно з плацебо [2]. Ці дані сприяли широкому введенню АСК до протоколів лікування ССЗ. Результати дослідження ISIS-2 підтвердили ефективність АСК за гострого інфаркту міокарда (ІМ), яку прирівнювали до внутрішньовенного введення стрептокінази [3].

J.S. Berger та співавтори провели метааналіз 18 рандомізованих досліджень, у яких взяли участь 5269 пацієнтів із периферійними артеріальними захворюваннями (ПАЗ) [4]. Оцінювали ефективність застосування АСК (\pm дипіридамом) для профілактики серцево-судинних подій, зокрема фатального і нефатального ІМ, фатального і нефатального інсульту та серцево-судинної смерті. Призначення АСК у поєднанні з дипіридамом супроводжувалося значним зниженням частоти розвитку несмертельного інсульту, але не впливало на серцево-судинну та загальну смертність, частоту ІМ, фатального інсульту та не зменшувало кількість серцево-судинних подій. Слід також зазначити, що в цьому метааналізі рандомізованих

Стаття надійшла до редакції 2014 р.

Кобза Ігор Іванович, д. мед. н., проф., зав. кафедри
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69
Тел. (322) 75-58-45

© І. І. Кобза, Т. Б. Рудик, Т. І. Кобза, 2014

досліджень у хворих з ПАЗ жодної користі АСК (без дипіридамолу) у стандартних клінічних дозуваннях (81–325 мг/добу) порівняно з плацебо не виявлено [4].

У дослідженні POPADAD вивчали запобігання прогресуванню ПАЗ та цукровому діабету. Рандомізовано 1276 хворих із ПАЗ без симптомів віком понад 40 років із цукровим діабетом 1 або 2 типу, які мали кісточно-плечовий індекс (КПІ) до 1,0. Пацієнтів було рандомізовано на групи, що приймали по 100 мг/добу АСК або плацебо, а також антиоксидантні вітаміни. Важливо зазначити, що це були пацієнти з незначними ПАЗ за середнього КПІ 0,9, тобто майже на нижній межі норми. Після спостереження в середньому протягом 6,7 року не зауважено різниці між ефектами АСК і плацебо щодо частоти фатальних або нефатальних судинних подій та ампутацій [5].

У дослідженні ААА вивчали вплив АСК на профілактику серцево-судинних подій у пацієнтів без симптомів ПАЗ. У ньому взяли участь майже 29 000 шотландців віком від 50 до 75 років. Виділено 3350 осіб із КПІ нижче від 0,95. Хворих поділили на групи, які отримували по 100 мг/добу АСК або плацебо. Спостереження тривало в середньому 8,2 року. Статистично значущої різниці стосовно фатальних та нефатальних коронарних подій, інсульту або ревазуляризацій між групами не помічено [6].

Висока ефективність, про яку повідомляли в раніших дослідженнях, та неефективність АСК порівняно з плацебо в останніх може бути пов'язана з тим, що АСК діє лише у разі високого ризику, або з резистентністю до АСК. Низка досліджень та метааналіз свідчать, що приблизно у 25% пацієнтів, попри прийом АСК, зберігається «лабораторна» резистентність до АСК [7–8].

Дипіридамола

У другому Європейському дослідженні профілактики інсульту European Stroke Prevention Study-2 (ESPS-2) доведено, що дипіридамола ефективний щодо профілактики інсульту порівняно з плацебо в дозі 200 мг/добу [9]. Крім того, у дослідженнях ESPS-2 та спільному Європейсько-Австралійському з профілактики інсульту у хворих з оборотною ішемією — European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial (ESPRIT) — засвідчено, що дипіридамола у комбінації з АСК був ефективнішим, ніж лише АСК [10]. Дози АСК у цих дослідженнях були меншими від 100 мг/добу.

Тієнопіридини

До тієнопіридинів належать клопідогрель та його попередник тиклопідин, в основі дії яких лежить антагонізм до аденозин-5'-дифосфат рецепторів. Ці препарати необоротно інгібують тромбозити на весь період їхнього життя.

Тиклопідин

Тиклопідин знижує відносний ризик виникнення судинних ускладнень (інсульт, інфаркт та смерть) на 9% порівняно з АСК [11]. Рекомендована доза — по 250 мг двічі на добу. Моніторинг загального аналізу крові потрібен кожні 2 тиж протягом 3 міс.

Негативні ефекти тиклопідину: діарея (20%), нашірпа висипка (14%) та оборотний агранулоцитоз (1%). Часті негативні впливи обмежують призначення тиклопідину.

Клопідогрель

Клопідогрель відрізняється від тиклопідину тим, що містить додаткову карбоксиметильну групу. Він оборотно з'єднується із рецептором P2Y₁₂. Цей підтип АДФ-рецепторів пов'язаний із посиленням агрегації тромбоцитів.

АТС-аналіз (Antiplatelet Trialists' Collaboration analysis) продемонстрував, що інші антиагреганти порівняно з АСК не мають додаткових переваг. Проте дослідження CAPRIE — Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events, у якому взяли участь 19 185 пацієнтів, виявило перевагу клопідогрелю над АСК: клопідогрель порівняно з АСК знижував відносний ризик виникнення судинних ускладнень (інсульт, ІМ та смерть) на 9%, тобто як і тиклопідин. При цьому абсолютний ризик зменшується на 0,25% протягом року [12].

Однак, на відміну від тиклопідину, клопідогрель не потребує моніторингу загального аналізу крові. Рекомендована доза становить 75 мг/добу. Негативні ефекти подібні до таких АСК. Тромботична тромбоцитопенічна пурпура в разі використання клопідогрелю буває рідко [13].

Комбінована дезагрегантна терапія

Комбінація АСК і клопідогрелю незначно знижувала ризик виникнення гострого ІМ, інсульту і серцево-судинної смерті у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС) порівняно тільки з АСК [14]. Проте стратегія подвійної антиагрегантної терапії цілком виправдала себе при гострому коронарному синдромі [15].

У 2005 р. було представлено результати двох досліджень, в яких оцінювали ефективність та безпечність комбінованої дезагрегантної терапії у пацієнтів із інфарктом міокарда з підйомом ST — COMMIT/CCS-2 і CLARITY-TIMI. Комбінована дезагрегантна терапія у пацієнтів із ІМ виявилася не тільки ефективнішою від лікування тільки АСК, а у разі застосування її не спостерігалось істотного підвищення ризику кровотеч [16, 17].

Майже 12 500 хворих взяли участь у дослідженні CURE, яке підтвердило вищу ефективність комбінованої подвійної дезагрегантної терапії. Проте призначення одночасно двох активних дезагрегантних засобів супроводжувалося збільшенням частоти геморагічних ускладнень [18].

Важливим для розуміння значення подвійної дезагрегантної терапії у пацієнтів із ССЗ стало велике дослідження CHARISMA. Було доведено ефективність комбінованої терапії у симптомних хворих (документована ІХС, цереброваскулярна патологія і облітерувальний атеросклероз нижніх кінцівок) порівняно із пацієнтами з чинниками ризику атеротромбозу. Ризик тяжких геморагічних ускладнень на тлі прийому подвійної дезагрегантної терапії дещо виріс порівняно з АСК [19].

У рандомізованому подвійному сліпому плацебоконтрольованому дослідженні MATCH порівнювали ефективність профілактики інсульту в 7599 хворих із високим ризиком (з попереднім ішемічним інсультом чи транзиторними ішемічними атаками). Всі хворі отримували клопідогрель по 75 мг/добу. Хворим однієї групи додатково призначали АСК по 75 мг/добу, другій — плацебо. Спостереження тривало 18 міс. Кінцевою точкою спостереження було також виникнення серцево-судинних ускладнень (інсульт, ІМ та смерть). У групі, де клопідогрель поєднували з АСК, ускладнення виникли у 596 (15,7%) хворих, тоді як без АСК — у 636 (16,7%), тобто відносний ризик зменшився на 6,4%, а абсолютний — на 1%. Кількість випадків великих кровотеч також вірогідно збільшувалася у хворих групи, де клопідогрель поєднували з АСК — 96 (2,6%) порівняно з 49 (1,3%) у пацієнтів, що приймали лише клопідогрель. Це збільшувало абсолютний ризик на 1,3% щорічно, хоча й не впливало на летальність.

Висновок. Додавання АСК до клопідогрелю у пацієнтів з високим ризиком ішемічного інсульту асоціюється з незначним зниженням великих судинних ускладнень, але при цьому зростає кількість великих кровотеч, що загрожують життю [20].

Агресивніша антиагрегантна терапія (антитромбоцитарні препарати + перорально антикоагулянт) може бути виправдана у пацієнтів з високим ризиком тромбозів і тромбоемболічних ускладнень. Насамперед це хворі, що потребували протезування клапанів серця чи стентування коронарних артерій, а також ті, що перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку. Але при цьому обов'язково вказують, що така терапія асоційована з підвищеним ризиком геморагічних ускладнень.

У посібнику Європейського товариства кардіологів з ведення хворих із ІМ із підйомом ST вказано, що через брак доказових даних, отриманих у проспективних рандомізованих дослідженнях, на сьогодні неможливо дати чітких рекомендацій щодо застосування потрійної антиагрегантної терапії, але вважають за доцільне розглянути її у пацієнтів, що перенесли стентування коронарних артерій з приводу ІМ із підйомом ST і одночасно — у разі показань до застосування пероральних антикоагулянтів (наприклад, миготлива аритмія) [21].

Резистентність до клопідогрелю. Попри переконливі результати багатьох досліджень стосовно ефективності тієнопіридинів у разі як монотерапії, так і в комбінації з АСК, є дані про слабку антиагрегаційну відповідь тромбоцитів на прийом клопідогрелю. Італійські вчені з госпіталю Кареджи (Флоренція) у проспективному когортному дослідженні оцінювали зв'язок між слабкою відповіддю агрегаційної здатності тромбоцитів на клопідогрель і клінічними наслідками у пацієнтів, яким імплантували покриті стенти. У 13% пацієнтів не було відповіді тромбоцитів на клопідогрель, а це змінювало підходи до реваскуляризації міокарда та фармакологічного втручання (вищі дози клопідогрелю чи дезагрегантні препарати) [22].

Інгібітори глікопротеїнових рецепторів П₂/П₃ тромбоцитів

На мембрані тромбоцитів виявлено велику кількість глікопротеїнових рецепторів П₂/П₃ тромбоцитів (GP П₂/П₃), що належать до сімейства інтегринів. Вони задіяні в процесах передачі сигналів через мембрану тромбоцита. Спостереження за хворими з тромбастенією Гланцмана, яка характеризується порушенням функції GP П₂/П₃, сприяли розробці терапевтичних засобів, здатних блокувати їх. Першим представником цього класу препаратів був внутрішньовенний інгібітор GP П₂/П₃ амбсиксимаб. Це Fab-фрагмент змінених моноклональних антитіл миші. Інші антагоністи GP П₂/П₃, зокрема ептіфібатид, — циклічні гептапептиди із лізин-гліцин-аспарагіновою (KGD) послідовністю або непептидні похідні тирозину, до яких належить тирофібан. Клінічну ефективність різних антагоністів GP П₂/П₃ вивчено у кількох багатоцентрових дослідженнях — EPIC, EPICLOG, EPICENT, CAPTURE, ISAR REACT II (абциксимаб), IMPACT II, ESPRIT (ептіфібатид) [23–28].

Метааналіз усіх великих досліджень антагоністів GP П₂/П₃ свідчить про те, що під час коронарної ангіопластики вони знижують ризик тромбозів на 37%, а в разі консервативного лікування ГКС — лише на 14%. Причому доведено ефективність внутрішньовенних форм цих ліків під час черешкірної ангіопластики, а пероральні блокатори GP П₂/П₃ не тільки неефективні, а й підвищують ризик смерті в разі вторинної профілактики ССЗ.

Цілостазол

Постійно відбувається пошук нових дезагрегантних чинників як засобів для лікування ССЗ, які б або мали більшу ефективність, або були безпечнішими чи володіли ширшою плейотропною дією. Щодо цього дуже перспективний порівняно новий препарат цілостазол, який поряд із антиагрегантною дією має кілька інших позитивних впливів на прогресування ССЗ.

У 1988 р. цілостазол було схвалено в Японії для лікування виразок та переміжної кульгавості у пацієнтів із ПАЗ [29].

Досить швидко з'явилася велика кількість клінічних досліджень, які засвідчили, що цілостазол має нижчий ризик щодо ампутацій критично ішемізованих кінцівок та поліпшує основний ішемічний симптом у пацієнтів з ПАЗ — переміжної кульгавості [30–34].

Цілостазол у 1999 р. у США схвалила комісія FDA з продуктів харчування та медикаментів для застосування у пацієнтів з переміжною кульгавістю [35].

Проте точно не встановлено, як цілостазол регулює ці судинні ефекти. Первинним механізмом фармакологічної дії цілостазолу є інгібування фосфодіестерази 3-го типу, тобто підвищення внутрішньоклітинного вмісту циклічного аденозинмонофосфату — цАМФ [36]. Це, своєю чергою, інгібує агрегацію тромбоцитів та розширення кровоносних судин. Цілостазол оборотно пригнічує агрегацію тромбоцитів, зумовлену різними стимулами, перевершуючи в цьому відношенні АСК, дипіридабол, тиклопідин і пентоксифілін. Він також інгібує формування артеріальних тромбів і проліферацію гладеньком'язових клітин, має судинорозширювальну дію [37–40].

Додатковими потенційно корисними ефектами цілостазолу, виявленими під час клінічних досліджень, були зниження сироваткового рівня тригліцеридів і підвищення концентрації холестерину фракції ліпопротеїнів високої щільності [41].

Режим дозування цілостазолу: 100 мг 2 рази на добу. Приймають натще.

У печінці цілостазол метаболізується під впливом основного ізоферменту системи цитохрому P450 — CYP3A4 і меншою мірою — CYP2C19 і CYP1A2. До них належать деякі антибіотики (еритроміцин, кларитроміцин), протигрибкові препарати (кетоназол, флуконазол і траконазол), антагоністи кальцію, бензодіазепіни, а також омепразол. У цьому зв'язку можлива взаємодія цілостазолу з численними лікарськими засобами, які також метаболізуються системою цитохрому P450 — CYP3A4 та CYP2C19 і CYP1A2. Якщо пацієнт приймає такі ліки, рекомендують призначати низькі дози цілостазолу: по 50 мг 2 рази на добу [42].

Основним показанням для застосування цілостазолу залишається виразна переміжна кульгавість.

VII Конференція з антитромботичної терапії Американської колегії лікарів-спеціалістів із хвороб грудної клітки (ACCP-2004) рекомендувала цілостазол як засіб першої лінії для хворих з інвалідизувальною переміжною кульгавістю, які не є кандидатами для хірургічного втручання [43].

У метааналізі дев'яти рандомізованих досліджень, які включали 2491 пацієнта з ПАЗ та виразною переміжною кульгавістю, порівнювали резуль-

тати лікування хворих, що отримували цілостазол (по 100 мг двічі на добу) та плацебо. Під його впливом збільшилася максимальна дистанція ходьби приблизно на 50 % порівняно з 24 % для плацебо. Це відповідало абсолютному поліпшенню дистанції на 42 м [44].

У кількох дослідженнях порівнювали ефективність цілостазолу з результативністю плацебо у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок. Засвідчено поліпшення мікроциркуляції нижніх кінцівок та зменшення ампутацій у пацієнтів, що приймали цілостазол [45, 46].

У Європейському журналі судинної і ендovasкулярної хірургії описано експеримент на диких мишах, у яких викликали гостру ішемію задніх кінцівок. За допомогою цілостазолу зумовлено індукцію неоангіогенезу. У тварин, які одержували цілостазол, виявили прискорену неоваскуляризацію ішемізованих задніх кінцівок на 14-ту добу [47].

Дослідження свідчать, що цілостазол має ангіопротекторний ефект у разі ішемії тканини, діючи безпосередньо на ендотелій судин. Доведено, що цілостазол у захисті ендотелію діє через інгібування ліпополісахарид-індукованого апоптозу та активізації виробництва азоту оксидув ендотеліальних клітинах [48–50].

Відомо, що ендотеліальна активізація азоту оксиду корисна для різних типів судинних хвороб [51].

Цілостазол досить безпечний, найчастіше побічним ефектом його є помірний головний біль — у 34 % пацієнтів (у групі плацебо 14 %). Спостерігаються також транзиторна діарея, набряки, серцебиття і запаморочення [52].

У США комісія FDA повідомила, що цілостазол протипоказаний хворим із тяжкою серцевою недостатністю [35]. Це зумовлено тим, що один із інгібіторів фосфодіестерази 3-го типу — мілринон, що має виразну інотропну дію, підвищував смертність пацієнтів із серцевою недостатністю, для лікування якої його розробляли [53].

Подібні результати отримано під час дослідження іншого інгібітора фосфодіестерази 3-го типу — веснаринону [54].

Цілостазол також належить до класу інгібіторів фосфодіестерази 3-го типу, але має слабший інотропний ефект. У дослідженні CASTLE вивчали безпечність тривалого призначення цілостазолу у 1435 пацієнтів із кульгавістю. Було рандомізовано дві групи хворих. Перша група отримувала цілостазол (по 100 мг двічі на добу), друга плацебо. Оцінювали частоту несприятливих подій. Через 3 роки не помічено різниці щодо смертності чи серйозних кровотеч [55].

Але в цьому разі було виявлено обережність, і відповідне попередження внесли в маркування препарату. Не рекомендують призначати цілостазол хворим із застійною серцевою недостатністю.

Цілостазол завойовував популярність і засвідчив безпечність у пацієнтів із порушенням периферичного кровообігу, що доведено численними науковими та клінічними дослідженнями [56–60].

На сьогодні перспективи його застосування оцінюють з метою запобігання тромбозу та рестенозу після реконструктивних судинних операцій і стентувань (у поєднанні з АСК), повторного інсульту, а також для лікування постінсультного синдрому [61–65].

За даними дослідження CИLOT-T, оприлюдненого на щорічному конгресі АССР в 2010 р., додавання цілостазолу до подвійної антиагрегантної терапії АСК та клопидогрелем знижує реактивність тромбоцитів, що виявляли через 6 міс за допомогою тесту VerifyNow (в одиницях реактивності P2Y12) [66].

Встановлено, що цілостазол справляє антипроліферативний вплив у місці рестенозу стента коронарної артерії [67].

Враховуючи дані про резистентність до АСК та/або резистентність до клопидогрелю, що супроводжується високим ризиком повторних коронарних подій, корейські вчені проаналізували базу даних національного реєстру гострого інфаркта міокарда — KAMIR (Korea Acute Myocardial Infarction Registry). Порівнювали ефективність і безпечність потрібної дезагрегантної терапії (+цілостазол) і стандартної подвійної дезагрегантної терапії у пацієнтів з ІМ з підйомом ST, яким було виконано черезшкірне коронарне втручання. У групі з потрібною терапією зменшилася смертність від серцевої та будь-якої причини та не збільшилася кількість геморагічних ускладнень [68].

Інша група японських учених вивчала дезагрегантний ефект комбінованої терапії з цілостазолом у хворих на ІХС. Дослідження свідчать, що терапія в поєднанні АСК і цілостазолу перешкоджає агрегації тромбоцитів більшою мірою, ніж АСК, та не зумовлює негативних геморагічних подій [69–70].

Лікарі Сеульської університетської клініки (Республіка Корея) обстежували 3755 пацієнтів, яким проведено черезшкірне коронарне втручання і які отримують комбіновану дезагрегантну терапію, й дійшли висновку, що додавання цілостазолу до клопидогрелю було ефективнішим та безпечнішим, ніж призначення подвійної дози клопидогрелю пацієнтам із високим ризиком атеротромбозу [71].

К. Iguchi та співавтори повідомили про позитивний вплив цілостазолу на серцевий ритм у разі рекурентної фібриляції шлуночків [73].

На підставі метааналізу відповідних досліджень доведено позитивний вплив на товщину комплексу інтима — медіа (ТКІМ) у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.

Deng-feng Genga та і співавтори провели метааналіз п'яти рандомізованих досліджень, щоб оцінити ефект цілостазолу на збільшення ТКІМ сонної артерії [74]. Цей аналіз ґрунтувався на

показниках 698 пацієнтів (у 597 був цукровий діабет 2 типу). Під впливом цілостазолу значно сповільнилося збільшення ТКІМ сонних артерій ($p = 0,00003$). Цей ефект виявлявся в разі як монотерапії цілостазолом ($p = 0,008$), так і використання його як доповнення до АСК ($p = 0,04$) або подвійної дезагрегантної терапії ($p = 0,03$). У згаданому метааналізі, зокрема, зазначено, що під впливом цілостазолу вірогідно зменшувався вміст загального холестерину ($p = 0,004$) та холестерину ліпопротеїнів низької щільності ($p = 0,006$). Автори роблять висновок, що цілостазол може запобігати прогресуванню атеросклерозу сонних артерій та підвищенню проатерогенного ліпідного профілю, особливо у хворих на цукровий діабет 2 типу [73].

Також зауважують позитивний вплив цілостазолу на клінічний перебіг ішемічного інсульту, зокрема на запаморочення. У рандомізоване проспективне подвійне сліпе дослідження ввійшли 106 пацієнтів із перенесеним супратенторіальним ішемічним інсультом за останні 6 міс та виявами непровокованого запаморочення. Ефективність цілостазолу в дозі 200 мг/добу порівнювали із АСК по 100 мг/добу. Після опрацювання візуально-аналогових шкал автори зробили висновок про позитивний вплив цілостазолу ($p < 0,0001$) через 6 міс лікування на функції стовбура головного мозку [74].

Заслуговують на увагу результати чотирьох рандомізованих плацебоконтрольованих досліджень із вивчення впливу цілостазолу на пацієнтів із субарахноїдальними крововиливами аневризматичного генезу. У 340 хворих оцінювали частоту симптомного вазоспазму ($p < 0,001$), значного вазоспазму ($p = 0,007$), церебрального інфаркту, пов'язаного з вазоспазмом ($p = 0,001$). Незадовільні результати ($p = 0,011$) значно рідше спостерігали у групі застосування цілостазолу. Це вказує на те, що цілостазол позитивно впливає на церебральний вазоспазм і перебіг субарахноїдальних крововиливів аневризматичного генезу [75].

В останніх рандомізованих дослідженнях доведено перевагу цілостазолу над АСК для вторинної профілактики інсульту. Група авторів із Токіо висловила припущення, що поєднання цілостазолу з АСК ефективніше, ніж монотерапія АСК, у хворих з гострим ішемічним інсультом. У дослідженні взяли участь 76 пацієнтів з некардіоеMBOLІЧНИМ ішемічним інсультом. У пацієнтів, які отримували АСК плюс цілостазол під час гострої фази інсульту, рідше погіршувався неврологічний статус та був сприятливіший функціональний статус, ніж у пацієнтів, які отримували тільки АСК ($p = 0,048$) [76].

Проведено ретроспективний аналіз бази даних Тайванського національного бюро медичного страхування пацієнтів із ураженнями периферичних артерій без інсульту за 2002–2008 рр. Пацієнтів було розподілено відповідно до лікування АСК, клопидогрелем, цілостазолом або комбінова-

ною терапією для запобігання інсульту. Із 931 пацієнта 479 отримували АСК, 39 — клопидогрель, 294 — цілостазол і 33 — цілостазол в основі комбінованої терапії. Пацієнти, що отримували цілостазол, порівняно з тими, яким призначали АСК, мали значно нижчий ризик розвитку інсульту не лише в загальній групі ($p = 0,0086$), а і в підгрупах хворих на цукровий діабет ($p = 0,0394$) та з високим серцево-судинним ризиком ($p = 0,0254$) [77].

Дослідження ефекту цілостазолу стосовно профілактики інсульту засвідчило, що інгібіція фосфодіестерази-3 знижує ризик розвитку повторного ішемічного інсульту. *In vitro* вивчено індуковану агрегацію тромбоцитів, механізм тромбоутворення на біфуркаціях та в разі стенозів. Пригнічувальний вплив цілостазолу на агрегацію тромбоцитів синергічно посилює дипіридамолом [78].

Література

1. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // Eur. Heart J. — 2011. — 32. — P. 2999–3054.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death myocardial infarction, and stroke in high risk patients // BMJ. — 2002. — 324 (7329). — P. 71–86.
3. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group // Lancet. — 1988. — 2 (8607). — P. 349–360.
4. Berger J. S., Krantz M. J., Kittelson J. M. et al. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials // JAMA. — 2009. — 301. — P. 1909–1919.
5. Belch J., MacCuish A., Campbell I. et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease // BMJ. — 2008. — 8337. — a 1840.
6. Fowkes FG., Price J. F., Stewart M. C. et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial // JAMA. — 2010. — 303. — P. 841–848.
7. Snoep J. D., Hovens M. M. C., Eikenboom J. C. J. et al. Association of Laboratory-Defined Aspirin Resistance With a Higher Risk of Recurrent Cardiovascular Events. A Systematic Review and Meta-analysis // Arch. Intern. Med. — 2007. — 167 (15). — P. 1593–1599. doi:10.1001/archinte.167.15.1593.
8. Aspirin resistance: more than just a laboratory curiosity // J. Am. Coll. Cardiol. — 2004. — 43 (6). — P. 1127–1129.
9. Diener H. C., Cunha L., Forbes C. et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke // J. Neurol. Sci. — 1996. — 143 (1–2). — P. 1–13.
10. Halkes P. H., van Gijn J., Kappelle L. J. et al. (ESPRIT Study Group) Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial // Lancet. — 2006. — May 20. — 367 (9523). — P. 1665–1673.
11. Hass W. K., Easton J. D., Adams H. P. Jr. et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group // N. Engl. J. Med. — 1989. — 321 (8). — P. 501–507.
12. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee // Lancet. — 1996. — 348 (9038). — P. 1329–1339.

Висновки

Частий розвиток резистентності до ацетилсаліцилової кислоти та клопидогрелю потребує пошуку нових безпечних та ефективних антиагрегантів.

Цілостазол — практично єдиний препарат, який має велику доказову базу щодо лікування переміжної кульгавості.

У низці досліджень цілостазол засвідчує переваги над іншими дезагрегантами щодо профілактики рестенозів після як реконструктивних втручань на артеріях, так і стентувань.

Позитивний вплив цього препарату на прогресування атеросклерозу, вторинну профілактику серцево-судинних ускладнень (інфаркт міокарда, інсульт), наслідки інсульту, критичну ішемію нижніх кінцівок та ліпідний обмін потребує подальшого вивчення.

13. Bennett C. L., Connors J. M., Carwile J. M. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel // N. Engl. J. Med. — 2000. — 342 (24). — P. 1773–1777.
14. Vandvik P. O., Lincoff A. M., Gore J. M. et al. Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. — 2012. — 141 (2 suppl). — P. 637S–668S.
15. Hamm C. W., Bassand J. P., Agewall S. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // Eur. Heart J. — 2011. — 32. P. 2999–3054.
16. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial // Lancet. — 2005. — 366. — P. 1607–1621.
17. Sabatine M. S., Cannon C. P., Gibson C. M. et al. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation // N. Engl. J. Med. — 2005. — 352. — P. 1179–1189.
18. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation // N. Engl. J. Med. — 2001. — 345. — P. 494–502.
19. Bhatt D. L., Fox K. A., Hacke W. et al. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events // N. Engl. J. Med. — 2006. — 20. — 354 (16). P. 170617. ???
20. Diener H. C., Bogousslavsky J., Brass L. M. et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. — 2004. — 364 (9431). — P. 331–337.
21. Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent STsegment elevation: The Task Force on the management of STsegment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. — 2008. — 29. — P. 2909–2945.
22. Buonamici P., Marcucci R., Migliorini A. et al. Impact of Platelet Reactivity After Clopidogrel. Administration on Drug-Eluting Stent Thrombosis // J. Am. Coll. Cardiol. — 2007. — June 19, 49. — P. 2312–2317.
23. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatid on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. The // Lancet. — 1997. — Vol. 349, Iss. 9063. — P. 1422–1428.
24. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials // Lancet. — 2002. — 359. — P. 189–198.

25. Alvarez J.M. Coronary stenting and use of abciximab // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352, Iss. 9136. – P. 1311.
26. The CAPTURE trial. Victor A Umans a Corresponding Author, Paul H Kloeg, Jean Bronzwaer // *Lancet*. – 1997. – 9.
27. +August, 350, 9075, 445.
28. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial // *JAMA*. – 2006. – Apr 5. – 295 (13). – P. 1531–1538.
29. ESPRIT trial // *Lancet*. – 2006. – 9534. – P. 448.
30. Kambayashi J., Liu Y., Sun B. et al. Cilostazol as a unique antithrombotic agent // *Curr. Pharm. Des.* – 2003. – 9. – P. 2289–2302.
31. Dawson D. L., Cutler B. S., Meissner M. H., Strandness Jr D. E. Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication: results from a multicenter, randomized, prospective, double-blind trial // *Circulation*. – 1998. – 98. – P. 678–86.
32. Elam M. B., Heckman J., Crouse J. R. et al. Effect of the novel antiplatelet agent cilostazol on plasma lipoproteins in patients with intermittent claudication // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1998. – 18. – P. 1942–1947.
33. Money S. R., Herd J. A., Isaacssohn J. L. et al. Effect of cilostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by peripheral vascular disease // *J. Vasc. Surg.* – 1998. – 27. – P. 267–274.
34. Beebe H. G., Dawson D. L., Cutler B. S. et al. A new pharmacological treatment for intermittent claudication: results of a randomized, multicenter trial // *Arch. Intern. Med.* – 1999. – 159. – P. 2041–2050.
35. Strandness Jr D. E., Dalman R. L., Panian S. et al. Effect of cilostazol in patients with intermittent claudication: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Vasc. Endovasc. Surg.* – 2002. – 36. – P. 83–91.
36. Cilostazol package insert, 2011.
37. Sudo T., Tachibana K., Toga K. et al. Potent effects of novel antiplatelet aggregatory cilostamide analogues on recombinant cyclic nucleotide phosphodiesterase isozyme activity // *BioChem. Pharmacol.* – 2000. – 59. – P. 347–356.
38. Oida K., Ebata K., Kanehara H. et al. Effect of cilostazol on impaired vasodilatory response of the brachial artery to ischemia in smokers // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2003. – 1. – P. 93–98.
39. Tanaka T., Ishikawa T., Hagiwara M. et al. Effects of cilostazol, a selective cAMP phosphodiesterase inhibitor on the contraction of vascular smooth muscle // *Pharmacology*. – 1988. – 36. – P. 313–320.
40. Woo S. K., Kang W. K., Kwon K. I. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of the antiplatelet and cardiovascular effects of cilostazol in healthy humans // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2002. – 71. – P. 246–252.
41. Igawa T., Tani T., Chijiwa T. et al. Potentiation of anti-platelet aggregating activity of cilostazol with vascular endothelial cells // *Thromb. Res.* – 1990. – 57. – P. 617–623.
42. Hyung Jun Kima, Jae Hoon Moonb, Hyun Min Kimc. et al. The hypolipidemic effect of cilostazol can be mediated by regulation of hepatic low-density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP1) expression. *Metabolism* // Available online. – 2013. – 17 October.
43. cardiolog.org/lekarstva/74...drugie/98-cilostazol.html.
44. Clagett G. P. et al. Antithrombotic Therapy in Peripheral Arterial Occlusive Disease. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // *Chest*. – 2004. – 126, suppl. – P. 609–626.
45. Pande R.L., Hiatt W.R., Zhang P. et al. A pooled analysis of the durability and predictors of treatment response of cilostazol in patients with intermittent claudication // *Vasc. Med.* – 2010. – 15. – P. 181–188.
46. Soga Y., Iida O., Hirano K. et al. Impact of cilostazol after endovascular treatment for infrainguinal disease in patients with critical limb ischemia // *J. Vasc. Surg.* – 2011. – 54. – P. 1659–1667.
47. Miyashita Y., Saito S., Miyamoto A. et al. Cilostazol increases skin perfusion pressure in severely ischemic limbs // *Angiology*. – 2011. – 62. – P. 15–17.
48. Horia A., Shibatab R., Morisakia K. et al. Cilostazol Stimulates Revascularisation in Response to Ischaemia via an eNOS-Dependent Mechanism // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2012. – 43, 1. – P. 62–65.
49. Kim K. Y., Shin H. K., Hong K. W. Inhibition of lipopolysaccharide-induced apoptosis by cilostazol in human umbilical vein endothelial cells // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2002. – 300. – P. 709–715.
50. Manickavasagam S., Ye Y., Lin Y., Perez-Polo R.J. et al. The cardioprotective effect of a statin and cilostazol combination: relationship to Akt and endothelial nitric oxide synthase activation // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2007. – 2. – P. 321–330.
51. Hashimoto A., Miyakoda G., Hirose Y., Mori T. Activation of endothelial nitric oxide synthase by cilostazol via a cAMP/protein kinase A- and phosphatidylinositol3-kinase/Akt-dependent mechanism // *Atherosclerosis*. – 2006. – 189. – P. 350–357.
52. Chatterjee A., Black S.M., Catravas J.D. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation // *Vasc. Pharmacol.* – 2008. – 49. – P. 134–140.
53. Dawson D. L., Cutler B. S., Hiatt W. R. et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication // *Am. J. Med.* – 2000. – 109. – P. 523–530.
54. Packer M., Carver J. R., Rodeheffer R.J. et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – 325. – P. 1468–1475.
55. Cohn J. N., Goldstein S. O., Greenberg B. H. et al. A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. Vesnarinone Trial Investigators // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – 339. – P. 1810–1816.
56. Hiatt W. R., Money S. R., Brass E. P. Long-term safety of cilostazol in patients with peripheral artery disease: the CASTLE study (Cilostazol: A Study in Long-term Effects) // *J. Vasc. Surg.* – 2008. – 47. – P. 330–336.
57. Thompson P. D., Zimet R., Forbes W.P., Zhang P. Meta-analysis of results from eight randomized, placebo-controlled trials on the effect of cilostazol on patients with intermittent claudication // *Am. J. Cardiol.* – 2002. – 15. – 90 (12). – P. 1314–1319.
58. Robless P., Mikhailidis D. P., Stansby G. P. Cilostazol for peripheral-arterial disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2008. – (1). CD003748.
59. Tjon J. A., Riemann L. E. Treatment of intermittent claudication with pentoxifylline and cilostazol // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2001. – 15. – 58 (6). – P. 485–493.
60. Kariyazono H., Nakamura K., Shinkawa T. et al. Inhibition of platelet aggregation and the release of P-selectin from platelets by cilostazol // *Thromb. Res.* – 2001. – 101 (6). – P. 445–443.
61. Cleanthis M., Bhattacharya V., Smout J. et al. Combined Aspirin and Cilostazol Treatment is Associated with Reduced Platelet Aggregation and Prevention of Exercise-Induced Platelet Activation. *Eur J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2009. – 37. – P. 604–610.
62. Biondi-Zoccai G. G., Lotrionte M., Anselmino M. et al. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials appraising the impact of cilostazol after percutaneous coronary intervention // *Am. Heart J.* – 2008. – 155 (6). – P. 1081–1089.
63. Douglas J. S., Holmes D. R., Kereiakes D.J. et al. Coronary stent restenosis in patients treated with cilostazol // *Circulation*. – 2005. – 112 (18). – P. 2826–2832.
64. Shinohara Y., Gotoh E., Tohgi H. et al. Antiplatelet cilostazol is beneficial in diabetic and/or hypertensive ischemic stroke patients. Subgroup analysis of the cilostazol stroke prevention study // *Cerebrovasc. Dis.* – 2008. – 26 (1). – 63–70.
65. Huang Y., Cheng Y., Wu J. et al. Cilostazol as an alternative to aspirin after ischaemic stroke: a randomised, double-blind, pilot study // *Lancet. Neurol.* – 2008. – 7 (6). – P. 494–499.
66. Matsumoto M. Cilostazol in secondary prevention of stroke: impact of the cilostazol stroke prevention study // *Atheroscler. Suppl.* – 2005. – 6 (4). – P. 33–40.
67. Kim H. S. CILON-T late breaking trial: Randomized prospective trial of dual vs. triple antiplatelet therapy after DES implantation. Presented at: American College of Cardiology Annual Scientific Session/i2 Summit; March 15, 2010. – Atlanta, GA.
68. Inoue T., Uchida T., Sakuma M. et al. Cilostazol inhibits leukocyte integrin mac-1, leading to a potential reduction in restenosis after coronary stent implantation // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – 44 (7). – P. 1408–1414.
69. Chen K. Y., Rha S. W., Li Y. J. et al. Triple versus dual antiplatelet therapy in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention // *Circulation*. – 2009. – 119 (25). – P. 3207–3214.
70. Onoda K., Ohashi K., Hashimoto A. et al. Inhibition of platelet aggregation by combined therapy with aspirin and cilostazol after off-pump coronary artery bypass surgery // *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2008. – 14 (4). – P. 230–237.
71. Tanigawa T., Nishikawa M., Kitai T. et al. Increased platelet aggregability in response to shear stress in acute myocardial infarction and

- its inhibition by combined therapy with aspirin and cilostazol after coronary intervention // *Am. J. Cardiol.* — 2000. — 85 (9). — P. 1054–1059.
72. Park K. W., Kang S-H., Park J. J. et al. Adjunctive Cilostazol Versus Double-Dose Clopidogrel After Drug-Eluting Stent Implantation: The HOST-ASSURE Randomized Trial (Harmonizing Optimal Strategy for Treatment of Coronary Artery Stenosis-Safety & Effectiveness of Drug-Eluting Stents & Anti-platelet Regimen) // *JACC: Cardiovasc. Intervent.* — 2013. — 6, 9. — P. 932–942.
73. Iguchi K., Noda T., Kamakura S., Shimizu W. Beneficial effects of cilostazol in a patient with recurrent ventricular fibrillation associated with early repolarization syndrome // *Heart Rhythm.* — 2013. — 10, 4. — P. 604–606.
74. Deng-feng Genga, Jing Denga, Jing-feng Wang. Effect of cilostazol on the progression of carotid intima-media thickness: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Atherosclerosis.* — 2012. — 220, 1. — P. 177–183.
75. Ken Johkura Tamaki, N. Yoshida, Yosuke Kudo. et al. Cilostazol versus aspirin therapy in patients with chronic dizziness after ischemic stroke // *Clin. Neurol. Neurosurg.* — 2012. — 114. — 7. — P. 876–880.
76. Peng-Peng Niu, Ge Yang, Ying-Qi Xing. et al. Effect of cilostazol in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review and meta-analysis *Journal of the Neurological Sciences* Available online 26 October 2013.
77. Tomomi Nakamura, Shinji Tsuruta, Shinichiro Uchiyama Cilostazol combined with aspirin prevents early neurological deterioration in patients with acute ischemic stroke: A pilot study // *J. Neurol. Sci.* —
78. Wen-Hsien Leea, Chun-Yuan Chua, Po-Chao Hsua. et al. Cilostazol for Primary Prevention of Stroke in Peripheral Artery Disease: A Population-based Longitudinal Study in Taiwan // *Thromb. Res.* — 2013. — 132, 2. — P. 190–195.
79. Tomomi Nakamura, Shinichiro Uchiyama, Masako Yamazaki, Makoto Iwata: Synergistic effect of cilostazol and dipyridamole mediated by adenosine on shear-induced platelet aggregation // *Thromb. Res.* — 2007. — 119, 4. — P. 511–516.