# Вторинна профілактика інсульту: що нам відомо про цилостазол?

**Пацієнти, які перенесли інсульт, мають високий ризик повторних цереброваскулярних подій. Ацетилсаліцилова кислота (АСК), користь якої у вторинній профілактиці серцево-судинних захворювань доведено та добре вивчено, знижує ризик повторних судинних ускладнень лише на 20%. Щодо подвійного антитромботичного лікування (АСК + клопідогрель), через значну ймовірність геморагічних подій воно має переваги перед монотерапією АСК лише у хворих групи високого ризику. Тож вкрай актуальним залишається питання вдосконалення методів вторинної профілактики інсульту.**

Цилостазол належить до групи інгібіторів фосфодіестерази та за рахунок збільшення концентрації циклічного аденозинмонофосфату у тромбоцитах знижує їхню здатність до агрегації. Також доведено судинорозширювальний ефект препарату. Цилостазол інгібує проліферацію клітин гладеньких м'язів і гальмує вивільнення тромбоцитарного фактора росту та фактора тромбоцитів 4 у тромбоцитах людини.

У країнах Заходу цилостазол використовують для симптоматичного лікування хвороби периферичних судин, зокрема для збільшення максимальної дистанції безболісної ходьби у пацієнтів із переміжною кульгавістю. Тим часом у країнах Азійсько-Тихоокеанського регіону препарат призначають для профілактики повторних інсультів.

Згідно з результатами низки клінічних досліджень (Guo et al., 2009; Lee et al., 2011; Nakamura et al., 2011; Uchiyama et al., 2015) і метааналізів (Dinicolantonio et al., 2013; Wang et al., 2016; Shi et al., 2014), у пацієнтів, які перенесли інсульт, цилостазол знижував ризик повторних інсультів на тлі меншої імовірності геморагічних подій порівняно з АСК. Певні переваги цилостазолу перед традиційними антитромботичними препаратами можна пояснити його плейотропною дією. Окрім зазначених вище фармакологічних ефектів, цилостазол також стабілізує судинний ендотелій, посилює відновлення мієліну та поліпшує енергетичний обмін між астроцитами й нейронами, що встановлено у дослідженнях на тваринах та описано в огляді P.M. Bath і J.M. Wardlaw (2015). Оцінку ефективності та безпеки застосування цилостазолу або його комбінацій з іншими антитромботиками у вторинній профілактиці інсульту було проведено в систематичних оглядах та метааналізах S.M. Kim et al. (2019) та C. McHutchison et al. (2020).

## ЦИЛОСТАЗОЛ: МОНОТЕРАПІЯ ЧИ КОМБІНАЦІЯ?

В яких клінічних ситуаціях у пацієнтів, які перенесли інсульт, доцільним є застосування монотерапії цилостазолом, а в яких – комбінації цилостазолу з АСК або клопідогрелем? Дати відповідь на це запитання допоміг метааналіз S.M. Kim et al. (2019).

Для метааналізу в базах даних MEDLINE, EMBASE і Cochrane було відібрано 10 рандомізованих контрольованих клінічних досліджень (РКД), у п'яти з яких вивчали ефекти монотерапії цилостазолом із залученням 5429 пацієнтів (Huang et al., 2008; Guo et al., 2009; Lee et al., 2011; Shinohara et al., 2015; Kim et al., 2018), а в інших п'яти – комбінованого лікування цилостазолом і АСК або клопідогрелем у 2456 хворих (Kwon et al., 2005; Nakamura et al., 2012; Han et al., 2013; Uchiyama et al., 2015; Toyoda et al., 2019).

В усіх РКД брали участь пацієнти, які перенесли некардіоемболічний інсульт; вони починали отримувати цилостазол у гострий період (протягом одного тижня з моменту розвитку інсульту) або пізніше. Всі РКД проводили у країнах Азії.

Ризик повторного ішемічного або геморагічного інсульту в пацієнтів, які отримували монотерапію цилостазолом, був значно нижчим, ніж у групі АСК: відносний ризик (ВР) 0,66; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,54-0,81. Ефект цилостазолу був найбільшим щодо запобігання геморагічному інсульту (ВР 0,36; 95% ДІ 0,21-0,61).

Ризик повторного ішемічного чи геморагічного інсульту в пацієнтів, які лікувалися цилостазолом у поєднанні з АСК або клопідогрелем, був значно нижчим, ніж у пацієнтів, які отримували антитромботичну монотерапію (ВР 0,50; 95% ДІ 0,35-0,72). Але для різних типів інсульту ефект виявився неоднаковим: у зниженні ризику ішемічного інсульту комбіноване лікування з цилостазолом переважало антитромботичну монотерапію, тоді як у зменшенні ймовірності геморагічного інсульту їхній вплив був порівнянним.

Аналіз у підгрупах показав, що цилостазол у монотерапії та комбінаціях запобігає повторному інсульту ефективніше, ніж приймання лише антитромботичного засобу, коли їх розпочинають після гострого періоду інсульту та застосовують більш ніж шість місяців.

Пряме порівняння ефективності цилостазолу в монотерапії та комбінаціях у РКД не проводили, тож ці варіанти лікування порівнювали шляхом мережевого метааналізу. Ризик повторного інсульту в пацієнтів, які отримували комбіноване лікування з цилостазолом, був значно нижчим, ніж у разі монотерапії цилостазолом (ВР 0,72; 95% ДІ 0,66-0,78). У зменшенні ймовірності ішемічного інсульту поєднане застосування препаратів переважало монотерапію цилостазолом, тоді як щодо геморагічного інсульту їхні ефекти були зіставними.

Ці результати узгоджуються з даними попередніх метааналізів, які підтвердили переваги цилостазолу як у монотерапії, так і в комбінаціях, щодо запобігання ішемічним подіям у пацієнтів після ішемічного інсульту (Dinicolantonio et al., 2013; Shi et al., 2014; Tan et al., 2015).

Загалом застосування комбінації цилостазолу з АСК або клопідогрелем продемонструвало переваги щодо зниження ризику ішемічного інсульту порівняно з лише антитромботичним засобом, а також цилостазолом. Поєднання цилостазолу з АСК або клопідогрелем не збільшувало ймовірності розвитку геморагічних інсультів, але й не зменшувало її, як це спостерігалося при монотерапії цилостазолом. Тож остання має переваги щодо запобігання геморагічному інсульту. Таким чином, залежно від індивідуального ризику геморагічного або повторного ішемічного інсульту, цилостазол можна застосовувати окремо або в комбінації з іншими антитромботиками.

## ВПЛИВ ЦИЛОСТАЗОЛУ НА ПІДТИПИ ІНСУЛЬТУ ТА ГЕМОРАГІЧНІ РИЗИКИ, ОЦІНКА ПЕРЕНОСИМОСТІ

Хвороба дрібних судин головного мозку є причиною 25% ішемічних інсультів, більшості внутрішньочерепних крововиливів і когнітивних порушень судинного ґенезу, до 45% деменцій та інших вікових патологій (Hachinski et al., 2019). Натепер специфічного лікування хвороби дрібних судин не існує, але аналіз її патогенезу дозволив визначити кілька вже схвалених препаратів із відповідним принципом дії. Серед них – цилостазол, що не лише чинить антитромботичну дію, але й поліпшує функції ендотелію, сприяє відновленню мієліну, має нейропротекторні та протизапальні властивості (Bath, Wardlaw, 2015). Для визначення впливу цилостазолу на ризик розвитку повторного інсульту, когнітивних порушень, прогресування хвороби дрібних судин, внутрішньочерепних крововиливів та смерті, а також із метою оцінки переносимості препарату C. McHutchison et al. (2020) провели метааналіз наявних результатів РКД.

У базах MEDLINE і EMBASE, а також реєстрах клінічних досліджень було відібрано 20 РКД (n=10 505), в яких вивчали ефективність та безпеку застосування цилостазолу в пацієнтів з інсультом, хворобою дрібних судин, легкими когнітивними порушеннями або деменцією (Lee et al., 2010, 2011, 2017, 2019; Huang et al., 2008; Uchiyama et al., 2015; Gotoh et al., 2000; Shinohara et al., 2010; Toyoda et al., 2019; Han et al., 2013; Guo et al., 2009; Johkura et al., 2012; Blair et al., 2019; Nakamura et al., 2012; Ohnuki et al., 2017; Kim et al., 2018; Sakurai et al., 2013; Shimizu et al., 2013; Kwon et al., 2005, 2011).

У восьми РКД порівнювали ефекти цилостазолу та плацебо, тоді як в інших – цилостазол + АСК/клопідогрель та АСК/клопідогрель, цилостазол та АСК/клопідогрель, цилостазол + АСК та АСК + клопідогрель. Більшість РКД проводили в Азійсько-Тихоокеанському регіоні. Згідно з результатами метааналізу C. McHutchison et al. (2020), цилостазол знижував ризик розвитку:

- повторного інсульту: відношення шансів (ВШ) 0,61; 95% ДІ 0,523-0,72;
- повторного ішемічного інсульту: ВШ 0,68; 95% ДІ 0,57-0,81;
- геморагічного інсульту: ВШ 0,43; 95% ДІ 0,29-0,64.

Найбільший ефект щодо профілактики повторного ішемічного інсульту спостерігався тоді, коли застосування цилостазолу розпочинали через більше ніж два тижні після інсульту (медіана – 76 днів) та продовжували тривалий час; ВШ становило <1 незалежно від використання у комбінації з цилостазолом іншого антитромботика та від того, що отримували пацієнти контрольних груп (плацебо або інші антитромботичні препарати). ВШ було >1, коли цилостазол починали приймати в межах двох тижнів після інсульту (медіана – 9,6 дня), а результати оцінювали через 1-4 місяці. У РКД, в яких частка осіб із лакунарним інсультом була >40%, цилостазол достовірно знижував ризик повторного ішемічного інсульту (ВШ 0,64; 95% ДІ 0,52-0,79; p<0,0001), тоді як в РКД за участю <40% таких хворих результат був статистично недостовірним (ВШ 0,72; 95% ДІ 0,49-1,07; p=0,10).

Цилостазол також знижував ризик великих серцево-судинних подій (ВШ 0,66; 95% ДІ 0,57-0,76). Найбільший ефект відзначали, коли

застосування цилостазолу розпочинали через принаймні шість місяців від початку розвитку інсульту та продовжували тривалий час; ВШ становило <1 незалежно від використання в поєднанні з цилостазолом іншого антитромботика та від того, що отримували пацієнти контрольних груп (плацебо або інші антитромботичні препарати). На додаток, цилостазол сприяв зниженню ризику смерті через будь-які причини (ВШ 0,64; 95% ДІ 0,49-0,83). Ефект був найбільшим, коли застосування цилостазолу розпочинали через щонайменше шість місяців від початку розвитку інсульту.

Таким чином, лікування цилостазолом зменшувало ймовірність розвитку будь-якого повторного інсульту, зокрема ішемічного й геморагічного, ризик смерті та великих серцево-судинних подій порівняно з контролем, при застосуванні з АСК або в монотерапії, а також при прямому зіставленні з АСК (дані щодо порівняння цилостазолу з клопідогрелем обмежені).

Переваги цилостазолу були найбільш вираженими, коли терапію розпочинали через принаймні два тижні після інсульту, і вона тривала щонайменше шість місяців, при цьому з часом ризики не зростали. Це можна пояснити тим, що цилостазол чинить слабшу антитромботичну дію, ніж АСК або клопідогрель (Comerota, 2005). Відповідно, у ранньому періоді після інсульту, коли потрібні потужні антитромботики, він не надає помітних переваг щодо запобігання повторній події.

Ризик повторного інсульту варіює для різних підтипів: у разі атеротромботичного він найвищий одразу ж після першої події, а згодом знижується, тоді як при лакунарному в ранньому періоді – нижчий, ніж за атеротромботичного, але зберігається триваліший час. Тож, на думку C. McHutchison et al. (2020), цилостазол має переваги щодо запобігання повторному лакунарному інсульту, і це пов'язано з його впливом на ендотелій та нейрони (Bath, Wardlaw, 2015; Blair et al., 2019).

У групах цилостазолу частіше, ніж контролю виникали такі несприятливі явища, як головний біль, пальпітація, запаморочення, діарея, але рідше – системні та церебральні геморагічні події. Останнє є важливою перевагою цилостазолу перед іншими антитромботиками, для яких ризик кровотеч зазвичай зростає зі збільшенням тривалості застосування. За результатами РКД PICASSO, цилостазол може зменшувати ймовірність повторних інсультів та системних кровотеч у пацієнтів із високим ризиком внутрішньомозкових кровотеч (Kim et al., 2018).

## ВИСНОВКИ

Відповідно до даних метааналізів S.M. Kim et al. (2019) та C. McHutchison et al. (2020), можна дійти низки важливих висновків і припущень; більшість РКД проводили у країнах Азії, тому широке застосування цилостазолу у вторинній профілактиці інсульту потребує додаткових досліджень у популяціях країн Заходу. Так, цилостазол виглядає перспективним засобом вторинної профілактики ішемічних інсультів із нижчим, ніж у АСК і клопідогрелю ризиком розвитку геморагічних ускладнень, особливо під час тривалого використання.

Монотерапію цилостазолом можна розглядати як альтернативу АСК у пацієнтів із високим ризиком кровотеч. Застосування комбінацій цилостазолу з АСК або клопідогрелем не підвищує частоти геморагічних інсультів та одночасно дозволяє додатково зменшити ймовірність ішемічних інсультів порівняно з монотерапією цилостазолом.

Подвійну антитромботичну терапію (АСК + клопідогрель) через високий ризик геморагічних ускладнень рекомендовано для застосування короткотривалим курсом з метою запобігання раннім рецидивам ішемічних подій (Wang et al., 2013). Натомість цилостазол має переваги перед іншими антитромботиками за умови призначення у підгострому та хронічному періоді інсульту курсом принаймні шість місяців. Тож, на думку S.M. Kim et al. (2019), можна припустити доцільність поєднаного застосування АСК і клопідогрелю для запобігання агрегації тромбоцитів у гострому періоді інсульту з подальшим переведенням пацієнта на комбінацію з цилостазолом для профілактики судинних ускладнень протягом тривалого часу. Така стратегія має бути випробувана у спеціально спланованих РКД.

Завдяки позитивному впливу на ендотелій та нейрони, цилостазол теоретично може запобігати прогресуванню пошкодження мозку, характерного для хвороби дрібних судин, та когнітивним порушенням. На жаль, на сьогодні є лише обмежені дані щодо впливу цилостазолу на функціональні результати, когнітивні порушення та рентгенологічні ознаки хвороби дрібних судин. Але наразі тривають РКД, що мають дати відповіді на ці запитання: дослідження LACI-2 (ISRCTN14911850) у Великій Британії та COMCID (NCT02491268) у Азійсько-Тихоокеанському регіоні. **На українському фармацевтичному ринку цилостазол представлений препаратом Плестазол виробництва АТ «Київський вітамінний завод», що позитивно зарекомендував себе у неврологічній практиці.**

*Підготувала Тетяна Ткаченко*

Cilostazol

# Лікування симптомів захворювань периферичних артерій

**Лікування переміжної кульгавості***

**Профілактика рестенозів при стентуванні****

**Профілактика рецидивів перенесеного інсульту*****

КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД

*Якість без компромісів!*

www.vitamin.com.ua

* TASC 11(2 римск).Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A. et al. On bahalf of the TASC II Working group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) // J vasc Surg. – 2007. – Suppl.1. – P.5-67

**CREST.Schleinitz MD, Olkin I., Heidenreich PA Cilostazol, clopidogrel or ticlopidine to prevent sub-acute stent thrombosis: a meta-analysis of randomized trials. Am Heart J 2004; 148: 990-997.

***CSPS 2. Shinohara Yu., Katayama Ya. at al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomized non-inferiority trial. The Lancet Neurology, Vol 8, Issue 10, Page 959-968.