

Гемангиокорректорная эффективность Плавикса у больных с церебральной ишемией

М.М. Танащян, Р.М. Умарова, Л.А. Гераскина, А.В. Фоякин

Проблема сосудистых и, в первую очередь, ишемических заболеваний головного мозга остается приоритетной для неврологии и медицины в целом в связи с чрезвычайно широкой распространенностью и продолжающимся ростом заболеваемости, а также высокими показателями инвалидизации и смертности [1].

Одним из центральных звеньев патофизиологии ишемических нарушений мозгового кровообращения, независимо от причин и механизмов их развития, является гемостатическая активация с изменением реологических свойств крови и эндотелиальной дисфункцией сосудистой стенки вплоть до развития тромбоза. Многочисленные исследования гемореологии и гемостаза при цереброваскулярных заболеваниях, в том числе проведенные в НИИ неврологии РАМН, показали, что даже у больных с ранними формами церебральной ишемии имеются отчетливые изменения указанных систем [2, 5].

Полученные на сегодняшний день данные подтверждают концепцию дисрегуляции гемостаза как универсального фактора патогенеза ишеми-

ческих инсультов, в основе которой лежат повышение свертывающих и депрессия противосвертывающих и фибринолитических свойств крови, уменьшение атромбогенного резерва сосудистого эндотелия, существенное ухудшение гемореологических свойств, нарушение реактивности клеток крови и сосудистой стенки [7].

Существование односторонних изменений в системах гемореологии, гемостаза и атромбогенной активности сосудистой стенки свидетельствует о принципиальной возможности фармакологической коррекции выявленных изменений маркеров гемостатической активации и нормализации опосредуемых ими клинических характеристик заболевания. В условиях тромбоза и тромбоэмболии сосудов мозга использование антитромботических препаратов для нормализации гемореологических и гемостатических свойств с лечебной и профилактической целью способствует рециркуляции и реперфузии, ограничению очага ишемии мозга и уменьшению неврологического дефицита [5]. Особое внимание в последние годы уделяется функциональному состоянию сосудистой стенки, антитромботические свойства которой продолжают изучаться.

Расшифровка ключевой роли кровяных пластинок в патогенезе тромбообразования способствовала формированию нового направления фармакотерапии сосудистых заболеваний мозга и явилась кардинальным этапом в лечении ишемических заболеваний мозга. Основной целью воздействия средств антитромбоцитарной терапии, широко представленных на сегодняшний день и сильно различающихся

по своим основным механизмам, является прекращение тромбообразования на стадии формирования тромбоцитарных агрегатов. Вместе с тем практически отсутствуют или неоднозначны результаты, касающиеся влияния тех или иных антиагрегантов на атромбогенные качества сосудистой стенки.

На протяжении последних лет ведущее место среди препаратов с механизмом тромбоцитарной антиагрегации занимает клопидогрель. Препарат относится к фармакологической группе антагонистов аденозиновых рецепторов, подавляющих активацию тромбоцитов путем селективного и необратимого связывания АДФ со специфичными рецепторами (P2Y₁₂), а также характеризуется влиянием на АДФ-зависимую активацию гликопротеинового комплекса IIb/IIIa. Помимо этого клопидогрель может ингибировать агрегацию, вызванную другими индукторами, через влияние на содержание внутриклеточного АДФ, т.е. препарат обладает мощным поливалентным антиагрегантным эффектом на тромбоциты. Фармакодинамическими исследованиями показано статистически значимое подавление АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на 24% уже через 2 ч после приема первой дозы клопидогреля 75 мг. Степень блокады агрегации тромбоцитов нарастает при продолжении лечения и достигает 40–60% в равновесном состоянии (через 3–7 дней) [5, 13].

Заслуживающим особого внимания является свойство клопидогреля влиять на показатели липидного профиля. В нашем собственном исследовании впервые были показаны достоверное снижение уровня триглицери-

ГУ НИИ неврологии РАМН.

Маринэ Мовсесовна Танащян – докт. мед. наук, ученый секретарь ГУ НИИ неврологии РАМН, ведущий науч. сотр. отделения острых нарушений мозгового кровообращения.

Роза Муратовна Умарова – аспирант.

Людмила Александровна Гераскина – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории кардионеврологии.

Андрей Викторович Фоякин – докт. мед. наук, руководитель лаборатории кардионеврологии.

дов и положительная тенденция в изменении других параметров исходно нарушенной липидограммы у больных с ишемическими сосудистыми заболеваниями мозга [6]. Данные о большей эффективности клопидогреля по сравнению с аспирином у больных с гиперхолестеринемией приводятся и другими авторами [8].

Терапевтические свойства клопидогреля явились предметом большого числа исследований, в том числе включающих пациентов с сосудистыми заболеваниями мозга (CAPRIE, CURE, MATCH, CHARISMA, CARESS) [11, 14–19]. И если о клинической эффективности клопидогреля при ишемических заболеваниях мозга уже сложилось определенное позитивное мнение, то о влиянии препарата на систему гемореологии и гемостаза, а также на функциональное состояние эндотелия сосудистой стенки у этих больных известно недостаточно.

Целью настоящего исследования явилось изучение показателей гемореологии и гемостаза, а также состояния эндотелиальной функции у больных с ишемическими заболеваниями мозга на фоне лечения препаратом Плавикс (Sanofi-Aventis, Франция), действующим веществом которого является клопидогрель.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 22 пациента (средний возраст $62,8 \pm 8,7$ лет) с ишемическими заболеваниями мозга (10 мужчин и 12 женщин). С целью верификации диагноза всем больным проводилось комплексное клинично-инструментальное обследование, включавшее нейровизуализационные исследования (рентгеновскую или магнитно-резонансную томографию головного мозга) и дуплексное сканирование магистральных артерий головы.

Основным сосудистым заболеванием, приведшим к развитию ишемического поражения мозга с ведущим атеротромботическим механизмом, у большинства больных являлся атеросклероз или его сочетание с артери-

альной гипертонией. Клинические формы цереброваскулярной патологии у обследованных лиц представлены ниже:

Ишемические заболевания мозга	Число больных
Начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга	4
Дисциркуляторная энцефалопатия I–II степени	8
Транзиторные ишемические атаки	6
Остаточные явления ОНМК по ишемическому типу	4

Главным критерием включения больных в исследование, проводившееся открытым способом, было наличие у них повышенных значений агрегации тромбоцитов (АТ) ($\geq 50\%$ при норме $43 \pm 3\%$).

Наряду с углубленным общеклиническим и неврологическим осмотром всем больным в соответствии с основной целью исследования проводилось детальное изучение ключевых реологических, свертывающих и противосвертывающих характеристик крови. Были проанализированы следующие показатели:

- 1) вязкость крови на различных скоростях сдвига;
- 2) гематокрит;
- 3) уровень фибриногена;
- 4) агрегация тромбоцитов по методу G. Born [9] при воздействии АДФ в конечной концентрации $1,2 \times 10^{-6}$ мМ (АДФ-АТ);
- 5) индекс агрегации и деформируемости эритроцитов;
- 6) фибринолитическая активность (ФА);
- 7) тромбиновое время;
- 8) время свертываемости крови по Ли–Уайту.

Учитывая чрезвычайно важное влияние эндотелия на основные параметры гемореологии и гемостаза [5, 16], исследовалось также функциональное состояние сосудистой стенки: ее атромбогенный потенциал и потокзависимая вазодилатация. Атромбогенная, а именно антиагрегационная и фибринолитическая, активность сосудистой стенки изучалась с помощью “манже-

точной” пробы (МП). Эта функциональная проба основана на создании кратковременной (3–5 мин) локальной ишемии сосудов руки, что приводит к стимуляции образования и выделения эндогенного простациклина, тканевого активатора плазминогена и подобных им веществ из сосудистого эндотелия. У здоровых людей в ответ на пробу при сохраненной антиагрегационной активности эндотелия сосудистой стенки происходит снижение АДФ-АТ (в среднем на 37%) и повышение ФА крови (в среднем на 70%) [7]. Вышеуказанные показатели гемостаза (АДФ-АТ и ФА) анализировались в пробах крови, полученных до и после МП.

Наряду с анализом метаболической активности эндотелия о его функциональном состоянии судили также по величине прироста диаметра плечевой артерии в пробе реактивной гиперемии, также основанной на 3–5-минутной компрессии плеча [10]. Плечевую артерию визуализировали с помощью ультразвукового сканера Dornier AI 4800 (США) линейным датчиком с частотой 7 МГц и в режиме двухмерного ультразвукового сканирования фиксировали изменения ее диаметра в ответ на увеличивающийся поток крови при проведении пробы. У здоровых лиц прирост диаметра плечевой артерии в ответ на пробу составляет более 10%, а меньшее изменение величин этого показателя свидетельствует о наличии эндотелиальной дисфункции.

Препарат Плавикс назначался ежедневно утром в дозе 75 мг на протяжении 28 дней. Помимо этого некоторые больные принимали антигипертензивные и антиангинальные средства, не обладающие антитромботическим действием.

Исследование изучаемых параметров систем крови и сосудистой стенки, а также клиническое обследование проводилось трижды: исходно, на 14-й день лечения и по его окончании.

Для сравнительного анализа в качестве контроля были привлечены результаты исследования аналогичных показателей крови 20 здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу.

Таблица 1. Динамика показателей системы гемореологии и гемостаза при лечении Плавиксом

Показатель	До лечения	После лечения
Вязкость крови (210 с ⁻¹), сПз	3,98 [3,93; 4,01]	3,96 [3,92; 3,99]
Вязкость крови (10 с ⁻¹), сПз	6,57 [6,55; 5,58]	6,83 [6,81; 6,83]
Гематокрит, %	44 [41; 47]	42 [40; 46]
Уровень фибриногена, мг %	310 [266; 333]	310 [266; 333]
Фибринолитическая активность, %	21 [15; 34]	21 [16; 40]
Индекс фибринолиза	1,2 [0,8; 2,1]	1,2 [0,9; 1,9]
АДФ-АТ, %	61 [59; 68]	19** [9; 40]
Индекс деформируемости эритроцитов	1,06 [1,05; 1,06]	1,06 [1,06; 1,07]
Индекс агрегации эритроцитов	1,39 [1,36; 1,46]	1,31 [1,29; 1,33]
Время свертывания крови по Ли–Уайту, с	556 [447; 600]	633* [574; 710]

Различия со степенью достоверности $p < 0,05$ (*) и $p < 0,01$ (**) при сравнении показателей до и после курса лечения.

Таблица 2. Динамика атромбогенной (антиагрегационной и фибринолитической) активности сосудистой стенки при лечении Плавиксом

Атромбогенная активность	До лечения		После 14 дней лечения		После 28 дней лечения	
	до МП	после МП	до МП	после МП	до МП	после МП
Антиагрегационная активность (по АДФ-АТ, %)	61 [59; 68]	56 [42; 62]	25* [17; 39]	19* [10; 33]	18** [9; 40]	16** [7; 29]
Фибринолитическая активность (%)	21 [15; 34]	26 [16; 40]	23 [18; 41]	32 [24; 47]	21 [16; 40]	32 [24; 48]

Обозначения: МП – манжеточная проба.

Статистическая значимость: * $p < 0,05$ после 14 дней лечения, ** $p < 0,01$ после 28 дней лечения.

Статистическая обработка полученных результатов производилась при помощи программы Statistica 6.0 с использованием непараметрических методов анализа. Для проверки гипотезы о различии выборок применяли критерий Вилкоксона. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Результаты исследований представлены в виде медиан и межквартильного интервала Ме [25%; 75%].

Результаты

Влияние Плавикса на показатели гемореологии и гемостаза

Одним из фундаментальных механизмов действия Плавикса является его влияние на системы крови и сосудистой стенки. На момент включения в исследование у всех больных показатель АДФ-АТ превышал норму. После приема Плавикса в течение 14 дней статистически значимое подавление

агрегационной активности тромбоцитов ($p < 0,001$) отмечалось у большинства больных (17 человек – 77%). Положительная динамика сохранялась к концу 28-дневного лечебного курса ($p < 0,001$) с нормализацией АДФ-АТ у 91% больных (табл. 1).

Кроме этого на фоне проведенного 28-дневного курса лечения Плавиксом улучшался ряд показателей свертывающей и противосвертывающей систем крови, причем время свертывания крови удлинилось статистически значимо (см. табл. 1).

Таким образом, наряду с подтвержденным антиагрегантным эффектом Плавикса у подавляющего большинства больных (91%) отмечено одновременное удлинение времени свертывания крови.

Влияние Плавикса на функциональное состояние сосудистой стенки

Особый интерес представляло воздействие Плавикса на атромбогенный потенциал эндотелия сосудистой стенки. Исходное функциональное состояние сосудистой стенки у большинства обследованных больных было хуже по сравнению со здоровыми лицами, что выражалось как в недостаточном снижении показателя АДФ-АТ, так и в отсутствии адекватного повышения ФА после проведения МП (табл. 2). В среднем по группе снижение показателя АДФ-АТ составило 9% [3%; 32%] от начальных значений. В процессе терапии Плавиксом отмечено статистически значимое ($p < 0,01$) усиление антиагрегантного резерва сосудистой стенки, которое выражалось в снижении АДФ-АТ после МП на 22% [5%; 51%] к концу лечения (рис. 1). Аналогичная положительная динамика отмечена при исследовании ФА сосудистой стенки. Так, до приема препарата ФА увеличивалась недостаточно, в среднем на 12% [5%; 57%], через 14 дней – на 33% [6%; 52%], а по окончании курса лечения – на 47% [19%; 63%] (см. рис. 1). Таким образом, к окончанию курса лечения фибринолитический потенциал сосудистой стенки увеличился почти в 4 раза.

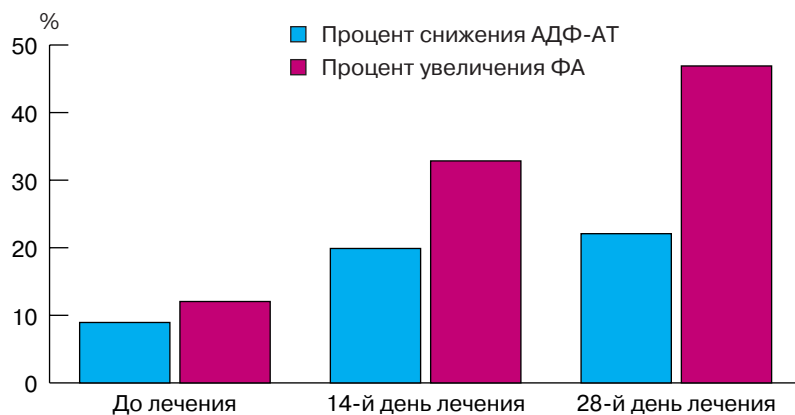


Рис. 1. Динамика антиагрегантного и фибринолитического потенциала сосудистой стенки на фоне лечения Плавиксом.

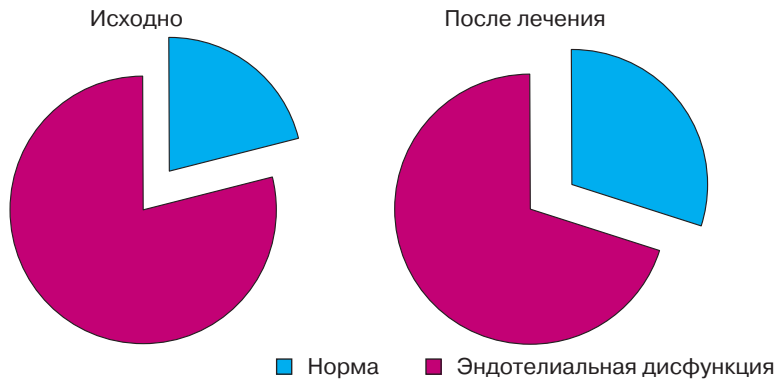


Рис. 2. Соотношение больных по результатам пробы с поток-зависимой вазодилатацией до и после лечения Плавиксом.

При положительной в целом направленности изменений атромбогенной активности сосудистой стенки на фоне лечения Плавиксом были выявлены значительные индивидуальные вариации внутри группы обследованных. Исходно нормальная динамика показателя АДФ-АТ в виде его снижения обнаруживалась у 12 больных, но лишь у 3 из них снижение было достаточным – на 37% и более. В то же время у 9 больных отмечалась исходная парадоксальная реакция сосудистого эндотелия, проявлявшаяся в увеличении показателей АДФ-АТ после МП. После 28-дневного приема Плавикса адекватная по направленности реакция эндотелия сосудистой стенки была отмечена уже у 19 больных, а пациентов с парадоксальным проагрегантным ответом не было.

Несколько иные результаты были получены при изучении эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии. При включении в исследование лишь у 4 (26,7%) из 15 больных прирост диаметра плечевой артерии превышал 10%, т.е. соответствовал норме (рис. 2). В среднем по группе прирост диаметра артерии составил 6,9% [4,4%; 10,6%], что существенно ниже нормальных величин и свидетельствует о выраженной эндотелиальной дисфункции у обследованных больных с ишемическими заболеваниями мозга. После 28-дневного курса лечения Плавиксом нормальное увеличение диаметра артерии после кратковременной ишемии сосудистой стенки определялось уже у 6 (42,9%) из 14 больных, а в целом по группе потокзависимая вазодилатация состави-

ла 8,05% [4,8%; 10,7%]. При раздельном сопоставлении этих показателей эндотелиальной активности у пациентов с исходно нарушенной и сохраненной реакцией на МП существенных различий в динамике прироста диаметра плечевой артерии не обнаружено.

Клиническая эффективность и переносимость

Клиническое обследование включало общесоматический осмотр с оценкой гемодинамических параметров, а также анализ динамики состояния пациентов по субъективной оценке основных клинических симптомов (головная боль, головокружение, шум в голове, нарушение сна, неустойчивость при ходьбе, утомляемость, фотопсии) и изменению неврологической симптоматики (с оценкой двигательных, вестибуло-мозжечковых, координаторных, экстрапирамидных, чувствительных и речевых нарушений по 5-балльной рейтинговой шкале). Стандартизованные критерии балльной оценки применяемых шкал соответствовали “0” баллов при отсутствии нарушений, “1” – при легких проявлениях, “2” – при умеренной выраженности, “3” – при выраженных проявлениях и “4” – при грубых нарушениях того или иного симптома.

Наблюдение за обследованными больными выявило значительный регресс имевшейся исходно неврологи-

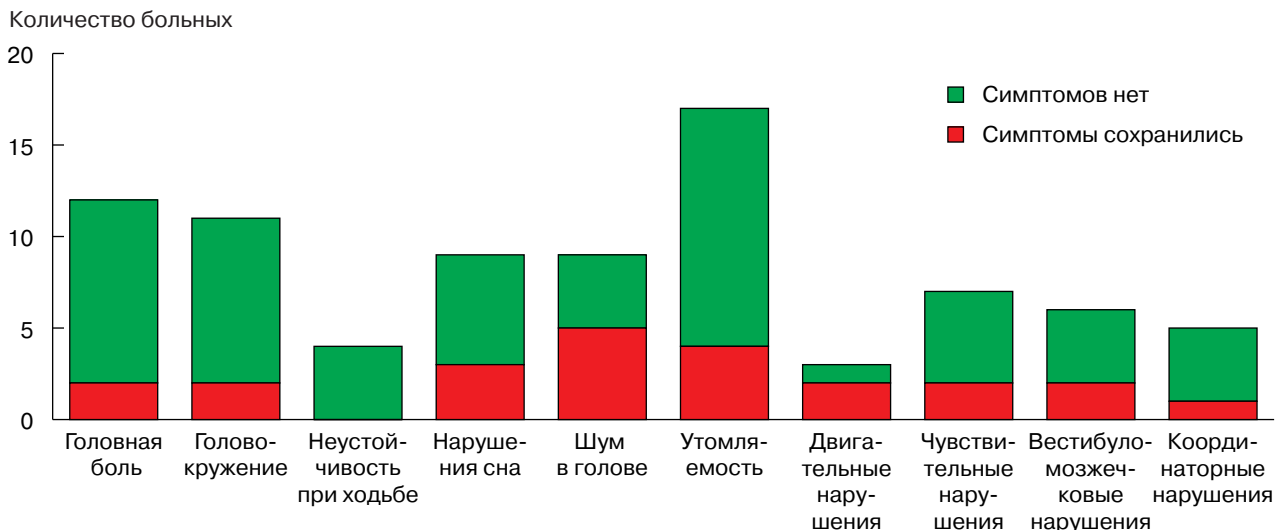


Рис. 3. Динамика субъективной и объективной неврологической симптоматики после приема Плавикса.

ческой и общесоматической симптоматики. Так, на фоне лечения Плавиксом все больные в той или иной степени отмечали улучшение субъективного статуса в виде уменьшения или исчезновения жалоб, повышения работоспособности, уменьшения утомляемости, улучшения сна, уменьшения шума в ушах (рис. 3). Положительное действие Плавикса несколько в меньшей степени отразилось на объективной неврологической симптоматике. После 28-дневного курса лечения наблюдалась тенденция к уменьшению степени чувствительных нарушений и проявлений мышечной слабости, а также выраженности рефлекторных нарушений. Четкая положительная динамика отмечена у больных с исходным вестибуло-мозжечковым синдромом: у 67% пациентов с нарушением статики повысилась устойчивость в пробе Ромберга, у 53% больных улучшилось качество выполнения координаторных проб.

В то же время, выраженность двигательного дефицита и речевых нарушений у пациентов с резидуальными явлениями ишемического инсульта на фоне лечения Плавиксом достоверно не менялась. Важно отметить, что у двух больных с анамнестическими данными о частых кратковременных преходящих нарушениях мозгового кровообращения в вертебрально-базиллярной системе после лечения Плавиксом указанные сосудистые эпизоды не отмечались.

Все включенные в исследование больные лечение Плавиксом переносили хорошо. Миелотоксических и геморрагических осложнений не отмечено ни у одного пациента.

Обсуждение

Проведенное клиничко-лабораторное исследование показало положительное комплексное действие препарата Плавикс у больных с различными формами церебральной ишемии даже непродолжительного курса лечения. Получена отчетливая позитивная динамика в клиническом состоянии больных, включая субъективную и объективную оценки. Преимущественное

улучшение вестибуло-мозжечковых и координаторных функций на фоне лечения Плавиксом может, по-видимому, служить отражением большей чувствительности стволовых структур к улучшению микроциркуляции.

Известно, что неудачи антиагрегантной фармакотерапии в виде проагрегантного действия препаратов и резистентности к ним могут быть обусловлены извращением чувствительности рецепторных мишеней – гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов и сосудистой стенки. Показано, что с проблемой неэффективности антиагреганта в виде его проагрегантного действия или резистентности к нему невролог сталкивается приблизительно в 50% случаев [3]. Высокая антиагрегантная эффективность Плавикса у подавляющего большинства больных с сосудистыми заболеваниями мозга (в частности, у 91% пациентов, включенных в настоящее исследование) выгодно отличает его от других препаратов. Кроме того, одновременная тенденция к улучшению ряда других биохимических показателей крови – гемостатических, липидных – выдвигает Плавикс как препарат с отчетливой гемокорректорной направленностью.

Значительная роль сосудистой стенки в прогрессировании ишемических заболеваний мозга показана уже достаточно давно [21]. Так, эндотелиальная дисфункция – промоутер более тяжелого атеросклеротического поражения и тромботических осложнений – ассоциирована с повышенной частотой острой сердечно-сосудистой патологии [20]. Но в схеме лечения данному патогенетическому компоненту, к сожалению, уделяется недостаточно внимания. Более того, ряд широко назначаемых при заболеваниях сердца и мозга препаратов, напротив, может усугубить дисфункцию эндотелия сосудистой стенки (например, избыточные дозы ацетилсалициловой кислоты), ухудшая течение основного патологического процесса. В связи с этим отсутствие агрессивного действия и, более того, тенденция к позитивному эффекту Плавикса в отношении антиагрегационной и фибри-

нолитической активности сосудистой стенки делают его использование в качестве ангиокорректора предпочтительным при лечении ишемических заболеваний мозга.

В то же время нами не получено данных о существенном влиянии Плавикса на показатели эндотелийзависимой вазодилатации. В некоторой степени это может быть объяснено малой длительностью лечения, недостаточной для нормализации патологически измененной реактивности мышечной оболочки сосудистой стенки, подчас необратимо нарушенной в связи с ее морфологической перестройкой. И если нормализация и улучшение метаболических функций эндотелия сосудистой стенки, как показано выше, по-видимому, требуют меньшего времени (эффект очевиден уже после 28-дневного приема Плавикса), то для реализации действия препарата в отношении миогенной реакции сосудистой стенки необходим, на наш взгляд, более длительный курс лечения.

Таким образом, многогранные свойства Плавикса и, в частности, его положительное действие практически на все звенья гемангиокоррекции, наряду с высокой клинической эффективностью позволяют рекомендовать этот препарат для вторичной профилактики ишемических заболеваний мозга.

Список литературы

1. Варакин Ю.Я. // Атмосфера. Нервные болезни. 2005. № 2. С. 4.
2. Ионова В.Г., Суслина З.А. // Неврол. журн. 2002. № 3. С. 4.
3. Суслина З.А. и др. // Клинические исследования лекарственных средств. М., 2001. С. 262.
4. Суслина З.А., Танащян М.М. Анти тромботическая терапия в ангионеврологии. М., 2004.
5. Суслина З.А. и др. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, анти тромботическая терапия. М., 2005.
6. Суслина З.А. и др. // Лечение нервных болезней. 2003. № 4. С. 14.
7. Суслина З.А. и др. // Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии. М., 2005. С. 320.
8. Bhatt D.L., Topol E.J. // Nat. Reviews. 2003. № 2. P. 15.
9. Born G. // Nat. Reviews. 2003. № 2. P. 29.

10. Celermajer D.S. et al. // Lancet. 1992. V. 340. P. 1111.
11. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // Br. Med. J. 2002. V. 324. P. 71.
12. Davignon J., Ganz P. // Circulation. 2004. V. 109. Suppl. 1. P. 27.
13. Herbert J.M. et al. // Cardiovasc. Drug Rev. 1993. V. 11. P. 180.
14. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) // Lancet. 1996. V. 348. P. 1329.
15. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without STsegment elevation // N. Engl. J. Med. 2001. V. 345. P. 494.
16. Steinhubl S.R. et al., for the CREDO Investigators // JAMA. 2002. V. 288. P. 2411.
17. Mehta S.R. et al., for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial (CURE) Investigators // Lancet. 2001. V. 358. P. 527.
18. Diener H.C. et al., MATCH Investigators // Lancet. 2004. V. 364. P. 331.
19. Markus H.S., Ringelstein E.B. // Cerebrovascular Diseases. 2004. V. 17. Suppl. 5. P. 88.
20. Taddei S. et al. // Ital. Heart J. 2004. V. 5. Suppl. P. 357.
21. Widder J. et al. // Cardiovasc. Res. 2004. V. 63. P. 161. ●



**Продолжается подписка
на научно-практический журнал
“Атмосфера. Нервные болезни”**

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 60 руб., на один номер – 30 руб.
Подписной индекс 81610.



**Продолжается подписка
на научно-практический журнал
“Атмосфера. Кардиология”**

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 60 руб., на один номер – 30 руб.
Подписной индекс 81609.



**Продолжается подписка
на научно-практический журнал
“Атмосфера. Пульмонология и аллергология”**

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 80 руб., на один номер – 40 руб.
Подписной индекс 81166.