

# Дипиридамо́л в комплексной терапии хронических цереброваскулярных заболеваний

*М.М. Танамян, М.А. Домашенко*

Одной из ключевых проблем ангионеврологии является оценка механизмов действия, оптимальных дозировок и схем назначения антиагрегантных препаратов. В статье представлены результаты изучения дозозависимых эффектов дипиридамола (Курантил) в отношении состояния эндотелия у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ). Показано благоприятное действие различных дозировок препарата (75 мг в сутки и 225 мг в сутки) на основные клинические проявления ЦВЗ. Установлено, что дипиридамо́л в дозе 225 мг в сутки более эффективен по своей антиагрегантной активности по сравнению с дозировкой 75 мг в сутки у пациентов с большей длительностью сосудистого процесса и повторными нарушениями мозгового кровообращения. Препарат может быть рекомендован в качестве средства вторичной профилактики инсульта для длительного приема у пациентов с хроническими ЦВЗ.

**Ключевые слова:** хронические цереброваскулярные заболевания, дипиридамо́л, антиагрегантная активность, вторичная профилактика инсульта.

Последние десятилетия ознаменованы увеличением удельного веса цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) в общей структуре неврологической патологии [1]. Актуальность данной проблемы возрастает и в свете высокой частоты повторных инсультов. Так, по данным регистра инсульта Научного центра неврологии РАМН, повторные инсульты в течение 7 лет возникают у 32,1% больных, причем почти у половины из них в течение первого года [2]. В России ежегодно регистрируется около 100 тыс. повторных инсультов и проживает свыше 1 млн. человек, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (НМК) [3].

В России хронические ЦВЗ больше известны под термином **дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ)**, предложенным в конце 50-х годов XX столетия Г.А. Максудовым и Е.В. Шмидтом. Они представляют собой медленно прогрессирующее многоочаговое и диффузное поражение головного мозга, проявляющееся комплексом неврологических и нейропсихологических расстройств и обусловленное хронической сосудистой мозговой недостаточностью и/или повторными эпизодами острых нарушений мозгового кровообращения. Патоморфологической характеристикой ДЭ являются множественные зоны ишемии мозга (его подкорковых отделов и коры), нередко сопровождающиеся атрофическими изменениями, на фоне соответствующих изменений церебральных сосудов.

Этиопатогенетическими факторами, приводящими к развитию ДЭ, являются артериальная гипертония, атеросклероз с окклюзирующим поражением магистральных

артерий головы, нарушения ритма сердца и др. Вместе с тем, немаловажное значение в развитии и течении ДЭ имеют реологические и биохимические характеристики крови (нарушения микроциркуляции, повышение функциональной активности тромбоцитов, вязкости крови, изменения липидного обмена и т.д.), являющиеся в значительной мере отражением основного заболевания [4, 5]. В последние годы показано, что важным патогенетическим звеном в развитии острых и хронических ЦВЗ является также дисфункция эндотелия, включающая в себя его структурные и функциональные изменения и выражающаяся в неадекватном образовании в эндотелии различных биологически активных веществ [6–10].

Основными принципами лечения хронической цереброваскулярной патологии являются воздействие на основное заболевание, на фоне которого развивается ДЭ (атеросклероз, артериальная гипертония и др.), вторичная профилактика повторных инсультов, симптоматическое лечение и улучшение качества жизни пациентов (устранение неврологических и психопатологических синдромов).

Центральное место в комплексном лечении ДЭ занимают лекарственные средства с механизмом тромбоцитарной антиагрегации (антиагреганты). Препятствуя повышенной активации и агрегации тромбоцитов, являющихся ключевым (а при большинстве ЦВЗ – пусковым) патогенетическим механизмом, тромбоцитарные антиагреганты улучшают микроциркуляцию, а следовательно, и мозговую перфузию в целом. Кроме того, по данным большинства крупных международных исследований, для препаратов этой группы доказана эффективность в отношении профилактики повторных ишемических НМК, составляющих ядро патогенеза ДЭ [11, 12], и эти препараты являются абсолютно показанными пациентам с ДЭ, перенесшим инсульт. Отметим, что данная рекомендация об-

Научный центр неврологии РАМН, Москва.

**Маринэ Мовсесовна Танамян** – профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе, заведующая I неврологическим отделением.

**Максим Алексеевич Домашенко** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. II неврологического отделения.

**Таблица 1.** Неврологическая симптоматика у обследованных больных с ДЭ до и после лечения

Синдром	Группа А		Группа В	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Цефалгический	22 (88%)	12 (48%)	22 (88%)	11 (44%)
Вестибулярно-атактический	20 (80%)	15 (60%)	21 (84%)	16 (64%)
Психопатологический	10 (40%)	3 (12%)	9 (36%)	2 (8%)
Пирамидный	7 (28%)	7 (28%)	7 (28%)	7 (28%)
Псевдобульбарный	7 (28%)	7 (28%)	6 (24%)	6 (24%)

ладает самым высоким уровнем доказательности в международных рекомендациях [13, 14].

Представленные на сегодняшний день препараты с механизмом тромбоцитарной антиагрегации обладают различными механизмами действия: ингибиторы циклооксигеназы (ацетилсалициловая кислота), антагонисты аденозиновых рецепторов (клопидогрел, тиклопидин), ингибиторы фосфодиэстеразы (дипиридамола) и др. Одним из хорошо зарекомендовавших себя в ангионеврологии антиагрегантов является дипиридамола. Снижение агрегационных свойств тромбоцитов под действием дипиридамола связано с подавлением тромбоцитарной фосфодиэстеразы и ингибированием аденозиндезаминазы, что приводит к повышению внутриклеточного цАМФ в тромбоцитах. Являясь конкурентным антагонистом аденозина, дипиридамола препятствует его захвату форменными элементами крови (прежде всего эритроцитами), что приводит к увеличению плазменной концентрации аденозина и стимулирует активность тромбоцитарной аденилатциклазы. Очень важно воздействие дипиридамола не только на клетки крови, но и на сосудистую стенку: подавляя фосфодиэстеразу, дипиридамола способствует накоплению цАМФ и цГМФ, что усиливает сосудорасширяющий эффект оксида азота и простаглицлина. У препарата отмечены также антиоксидантный эффект и свойство подавлять пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что способствует торможению развития атеросклеротических бляшек [15, 16].

Одним из наиболее крупных международных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований по изучению эффективности дипиридамола является исследование ESPS 2 (European Stroke Prevention Study 2). На 6602 пациентах, перенесших инсульт или транзиторные ишемические атаки, был показан практически сходный процент снижения риска повторного ишемического инсульта под действием пролонгированной формы дипиридамола (400 мг в сутки) и ацетилсалициловой кислоты (50 мг в сутки) по сравнению с группой плацебо (16 и 18% соответственно).

Ранее нами было продемонстрировано благоприятное действие препарата Курантил (Берлин-Хеми АГ), действующим веществом которого является дипиридамола, на основные клинические проявления хронических ЦВЗ, а также

подтверждено антиагрегантное действие его различных дозировок (75 мг в сутки и 225 мг в сутки) у лиц с хроническими ЦВЗ [15]. С учетом положительного опыта применения препарата в терапии ДЭ, а также имеющихся данных о позитивном влиянии препарата на сосудистую стенку целью настоящего исследования явилось изучение дозозависимых эффектов дипиридамола (Курантил) в отношении состояния эндотелия у больных с хроническими ЦВЗ.

## Материал и методы

С 2008 по 2010 г. нами наблюдалось 50 больных с различными стадиями ДЭ (средний возраст 60 лет [52; 72]). В схему обследования всем больным помимо неврологического и общеклинического осмотра, стандартного лабораторно-инструментального исследования (ЭКГ, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, КТ и/или МРТ головного мозга, лабораторное исследование показателей крови) входило изучение показателей тромбоцитарно-сосудистого гемостаза. Изучались агрегационные свойства тромбоцитов под влиянием АДФ и адреналина (АДФ-АТ и Адр-АТ соответственно). С целью определения атромбогенных, а именно антиагрегантных возможностей эндотелия сосудистой стенки была проведена функциональная “манжеточная проба”. Суть ее заключается в кратковременной (3–5 мин) ишемии сосудов плеча манжетой сфигмоманометра. Для проведения сравнения показателей гемореологии и гемостаза были привлечены данные обследования группы здоровых лиц (62 мужчин, средний возраст 57,3 года).

Обследованные больные были разделены на две группы методом случайной выборки. В схему лечения больных первой группы (группа А) наряду с гипотензивными и нейротрофическими препаратами был включен дипиридамола в дозе 25 мг 3 раза в сутки (25 человек), больным второй группы (группа В) дипиридамола назначался в дозе 75 мг 3 раза в сутки (25 человек). Длительность наблюдения составила 2 мес. Пациенты в исследуемых группах были сопоставимы по полу и возрасту, а также стадиям заболевания.

Основной сосудистый процесс, приведший к развитию цереброваскулярной симптоматики, у больных в обеих группах был следующим: атеросклероз (10 больных), артериальная гипертензия (14 больных) и их сочетание (26 больных). Существенной разницы в выраженности сопутствующей соматической патологии у больных обеих групп не было выявлено.

Выраженность неврологических нарушений внутри исследуемых групп, представленная в табл. 1, была практически одинаковой. Таким образом, мультифокальный характер поражения мозга определяет тенденцию к сочетанию различных синдромов, сложных двигательных и когнитивных нарушений на фоне доминирующей роли цефалгического синдрома.

## Результаты и обсуждение

Дипиридамола в обеих дозировках достаточно хорошо переносился пациентами. В течение всего 2-месячного

Таблица 2. Показатели тромбоцитарно-сосудистого гемостаза у обследованных больных группы А

Показатель	До лечения				После лечения			
	до “манжеточной пробы”		после “манжеточной пробы”		до “манжеточной пробы”		после “манжеточной пробы”	
	медиана	квартили	медиана	квартили	медиана	квартили	медиана	квартили
Агрегация тромбоцитов под влиянием адреналина, %	62	52–72	58	43–71	52	39–69	47	32–71
Агрегация тромбоцитов под влиянием АДФ, %	57	46–70	54	48–66	51	33–69	49	33–62

Таблица 3. Показатели тромбоцитарно-сосудистого гемостаза у обследованных больных группы В

Показатель	До лечения				После лечения			
	до “манжеточной пробы”		после “манжеточной пробы”		до “манжеточной пробы”		после “манжеточной пробы”	
	медиана	квартили	медиана	квартили	медиана	квартили	медиана	квартили
Агрегация тромбоцитов под влиянием адреналина, %	58	44–68	47	32–70	48	31–61	36	27–57
Агрегация тромбоцитов под влиянием АДФ, %	53	42–63	50	36–66	48	32–59	42	31–62

курса лечения головная боль отмечалась у одного пациента в каждой из групп (частота развития 4%), причем незначительная выраженность данного нежелательного явления не потребовала отмены препарата. Проведение повторного клинико-инструментального обследования спустя 2 мес лечения выявило положительную динамику неврологической симптоматики, выраженную в виде существенного уменьшения выраженности цефалгического и психопатологического синдромов (см. табл. 1). Особенно часто на фоне лечения уменьшение головных болей сопровождалось одновременным улучшением общего фона настроения.

Для изучения взаимосвязи клинического улучшения у обследованных больных и состояния гемореологии и гемостаза параметры тромбоцитарно-сосудистого гемостаза оценивались до лечения и спустя 2 мес лечения дипиридамолом. Данные исследования представлены в табл. 2 и 3.

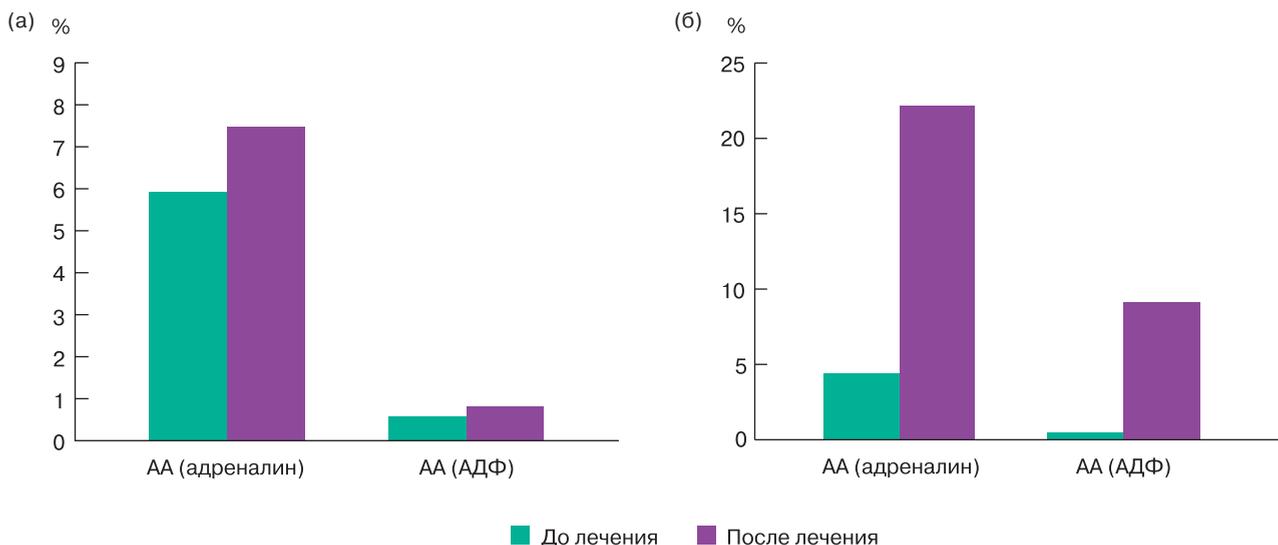
У всех обследованных больных до лечения отмечались повышенные по сравнению с показателями здоровых лиц величины агрегации тромбоцитов под влиянием различных индукторов агрегации (адреналин, АДФ). На фоне 2-месячного курса лечения дипиридамолом (как в дозе 25 мг 3 раза в сутки, так и в дозе 75 мг 3 раза в сутки) происходило снижение изначально повышенных показателей агрегации тромбоцитов, что подтверждает антиагрегантный эффект препарата у лиц с ЦВЗ. При рассмотрении дозозависимого влияния следует отметить одинаковую эффективность разных доз дипиридамола (25 и 75 мг 3 раза в сутки) по снижению показателей агрегации. Однако при более детальном анализе анамнеза больных было отмечено, что у лиц с большей продолжительностью сосудистого процесса и повторными эпизодами ЦВЗ дозировка 75 мг 3 раза в сутки более эффективна по действию на агрегационную активность тромбоцитов.

С учетом важного вклада состояния атромбогенной активности сосудистой стенки в реализацию цереброваску-

лярных событий показатели тромбоцитарно-сосудистого гемостаза у обследованных больных исследовались до и после “манжеточной пробы” (см. табл. 2, 3). Антиагрегационная активность (АА) сосудистой стенки оценивалась как отношение изменения показателей агрегации тромбоцитов к исходной агрегации тромбоцитов под влиянием различных индукторов агрегации тромбоцитов.

В норме в ответ на “манжеточную пробу” отмечается уменьшение показателей агрегации тромбоцитов на 20% и более. Как видно из табл. 2 и 3, у пациентов обеих групп до лечения показатели агрегации тромбоцитов до и после “манжеточной пробы” достоверно не различались, что говорит о нарушении антиагрегационных свойств эндотелия у обследованных больных. На фоне 2-месячного курса лечения дипиридамолом в дозе 25 мг 3 раза в сутки продемонстрирована тенденция к улучшению антиагрегационной активности сосудистой стенки, не достигавшая, однако, уровня статистической значимости (см. табл. 2, рисунок). Напротив, у больных, получавших дипиридамолом в дозе 75 мг 3 раза в сутки, отмечено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) увеличение антиагрегационного потенциала сосудистой стенки на фоне лечения (см. табл. 3, рисунок), что может свидетельствовать об ангиопротекторной функции препарата в данной дозировке.

Проведенное нами исследование подтвердило антиагрегантное действие различных дозировок дипиридамола (75 мг в сутки и 225 мг в сутки) у пациентов с хроническими ЦВЗ, а также продемонстрировало благоприятное действие препарата на основные клинические проявления этих заболеваний. Нами показано улучшение антиагрегационной активности сосудистой стенки на фоне терапии дипиридамолом в дозе 225 мг в сутки у обследованных пациентов. Курантил в данной дозировке более эффективен также по своей антиагрегантной активности по сравнению с дозировкой 75 мг в сутки у пациентов с большей дли-

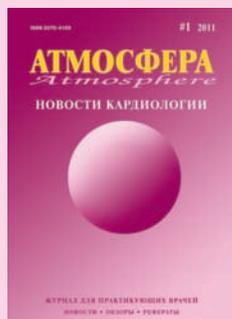


Антиагрегационная активность сосудистой стенки у обследованных больных. а – группа А, б – группа В.

тельностью сосудистого процесса и повторными НМК. Таким образом, антиагрегантный препарат Курантил может быть рекомендован в качестве средства вторичной профилактики для длительного приема у пациентов с хроническими ЦВЗ.

### Список литературы

1. Яхно Н.Н. // Достижения в нейрогерииатрии / Под ред. Н.Н. Яхно, И.В. Дамулина. М., 1995. С. 9–29.
2. Кадыков А.С., Шапаронова Н.В. // Consilium Medicum. 2003. № 12. С. 8.
3. Парфенов В.А. // Рус. мед. журн. 2005. № 25. С. 819.
4. Бурцев Е. М. // Журн. неврол. и психиатр. 1998. № 1. С. 3.
5. Erkinjuntti T. // Vascular Dementia. Etiological, Pathogenetic, Clinical and Treatment Aspects / Ed. by L.A. Carlson et al. Basel, 1994. P. 61–64.
6. Бувальцев В.И. // Междунар. мед. журн. 2001. № 3. С. 202.
7. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Под ред. Н.Н. Петрищева. СПб., 2003.
8. Bonetti P.O. et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2003. V. 23. P. 168.
9. Landmesser U. et al. // Circulation. 2004. V. 109. Suppl. II. P. 27.
10. Домашенко М.А. Дисфункции эндотелия в остром периоде ишемического инсульта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.
11. Antithrombotic Trialists' Collaboration // Br. Med. J. 2002. V. 324. № 7329. P. 71.
12. Goldstein L.B. et al. // Stroke. 2006. V. 37. P. 1583.
13. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke of the European Stroke Organisation, 2008. <http://www.eso-stroke.org/recommendations>
14. Furie K.L. et al. // Stroke. 2011. V. 42. P. 227.
15. Суслина З.А. и др. Антитромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения. М., 2009.
16. Eisert W.G. // Platelets / Ed. by A.D. Michelson. N.Y., 2002. ●



## Продолжается подписка на научно-практический журнал «Атмосфера. Новости кардиологии»

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства «Роспечать» – 340 руб., на один номер – 170 руб.

Подписной индекс 37211