

# Особенности фармакологического действия и применения дипиридамола для вторичной профилактики ишемического инсульта

Р.Т.Таирова✉

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1  
✉tairova-r@mail.ru

В обзоре представлены современные данные отечественных и зарубежных исследований эффективности и безопасности применения дипиридамола для профилактики ишемического инсульта. Показано, что дипиридамол является эффективным препаратом комплексного действия с хорошим профилем безопасности и способностью оказывать положительное комбинированное антиагрегантное и сосудистое действие, что делает его весьма перспективным для профилактики повторного развития острого нарушения мозгового кровообращения. Рассмотрены современные клинические подходы и показания для моно- и комбинированной терапии антиагрегантными препаратами при вторичной профилактике церебрального инсульта.

**Ключевые слова:** дипиридамол, ацетилсалициловая кислота, антиагрегант, инсульт, вторичная профилактика.

**Для цитирования:** Таирова Р.Т. Особенности фармакологического действия и применения дипиридамола для вторичной профилактики ишемического инсульта. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.3. Неврология и Ревматология): 15–18.

## REVIEW

### Features of pharmacological action and the use of dipyridamole for secondary prevention of ischemic stroke

Р.Т.Таирова✉

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1  
✉tairova-r@mail.ru

#### Abstract

The review presents modern data from domestic and foreign studies on the efficacy and safety of dipyridamole for the prevention of ischemic stroke. It is shown that dipyridamole is an effective complex action drug with a good safety profile and the ability to have a positive combined antiplatelet and vascular action, which makes it very promising for the prevention of the repeated development of acute cerebrovascular accident. Modern clinical approaches and indications for mono- and combination therapy with antiplatelet agents in the secondary prevention of cerebral stroke are considered.

**Key words:** dipyridamole, acetylsalicylic acid, antiaggregant, stroke, secondary prophylaxis

**For citation:** Tairova R.T. Features of pharmacological action and the use of dipyridamole for secondary prevention of ischemic stroke. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.3. Neurology and Rheumatology): 15–18.

В России, как и в большинстве развитых стран мира, церебральный инсульт занимает 2–3-е место среди причин общей смертности (после заболеваний сердечно-сосудистой системы и онкологических заболеваний). Кроме того, инсульт – основная причина стойкой инвалидизации, так как более 10% лиц, перенесших инсульт, постоянно нуждаются в посторонней помощи и уходе [1].

Комплексная оценка экономических затрат на лечение церебрального инсульта показала значительно меньшие расходы на проведение профилактики данного заболевания, чем требуемые суммы для лечения и медико-социальной реабилитации больных, перенесших ишемический инсульт (ИИ), а также сопоставимо меньшие экономические затраты на пенсионное обеспечение в связи с инвалидизацией пациентов после перенесенного инсульта [2].

#### Роль первичной и вторичной профилактики ИИ

Система первичной и вторичной профилактики цереброваскулярных нарушений основана на стратегии высокого риска, которая определяется прежде всего значимыми и корригирующими факторами риска развития острых нарушений мозгового кровообращения: артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, начальными проявлениями недостаточности кровообращения мозга, перемежающейся хромотой, избыточной массой тела, наследственной отягощенностью, психоэмоциональным напряжением, курением, злоупотреблением алкоголем [2].

Первичная профилактика цереброваскулярных нарушений включает контроль и коррекцию АГ, нарушения обменных

и липидов, применение антикоагулянтов непрямого действия и антиагрегантов при расстройствах сердечного ритма и транзиторных ишемических атаках (ТИА), использование психотропных средств.

Вторичная профилактика инсульта должна быть начата через 24–48 ч с момента развития нарушения мозгового кровообращения, на основании стратегии высокого риска и выбора терапевтических подходов в соответствии с характером перенесенного инсульта, опирающихся на данные мультицентровых рандомизированных исследований.

Задача предотвращения повторных церебральных инсультов является не менее значимой, чем лечение данного заболевания, однако этому направлению профилактики ранее внимания практически не уделялось. Известно, что у пациентов, выживших после церебрального инсульта, вероятность развития повторного нарушения мозгового кровообращения достигает 30%, что в 9 раз превышает таковую в общей популяции; аналогичному риску подвержены и лица, перенесшие ТИА в анамнезе [3, 4].

Ранняя госпитализация больных с церебральным инсультом является одним из основополагающих факторов, определяющих успех лечения. Результаты клинико-экспериментальных исследований последних лет свидетельствуют о необходимости проведения ранней (в пределах «терапевтического окна») комбинированной патогенетической терапии ИИ, включающей реперфузию, базисное лечение, направленное на поддержание всех жизненно важных функций организма. Основными направлениями базисной терапии в остром периоде инсульта являются: коррекция нарушений дыхания и сердечно-сосудистой

деятельности, нормализация кислотно-основного и осмотического гемостаза, водно-электролитного баланса, профилактики и лечение внутричерепной гипертензии и отека мозга, вегетативно-трофических расстройств и осложнений острого мозгового инсульта [5].

Важно отметить, что терапия острого ИИ включает и компоненты его вторичной профилактики. Особенно актуальной вторичная профилактика становится со 2-й недели заболевания, когда значительно нарастает риск повторных сосудистых эпизодов. К числу наиболее значимых профилактических мероприятий относится контроль артериального давления (АД), глюкозы и липидов крови, применение антиагрегантов [6].

Известно, что общий риск повторного нарушения мозгового кровообращения в первые 2 года после перенесенного ИИ составляет от 4 до 14%, причем он выше в течение первых нескольких недель и месяцев после заболевания. У 2–3% выживших после первого инсульта повторный инсульт наступает в течение 30 дней, 10–16% – в первый год, затем развиваются около 5% ИИ ежегодно, что в 15 раз выше, чем в общей популяции того же возраста и пола.

Частота повторного развития острого нарушения мозгового кровообращения в течение первого года различна и зависит от разных клинических вариантов инфаркта мозга: тотального в каротидном бассейне – 6%, частичного – 17%, лакунарного – 9%, в вертебробазиллярном бассейне – 20%. При этом риск развития повторного инсульта у пациентов с инфарктом мозга в каротидном бассейне в вертебробазиллярном бассейне. Самая низкая частота развития повторного церебрального инсульта отмечена у пациентов с лакунарным инфарктом в анамнезе. Данные результаты исследований доказывают высокую актуальность вторичной профилактики повторных нарушений мозгового кровообращения. Вторичная профилактика инсульта, безусловно, необходима больным, перенесшим ТИА и первичный инсульт, после которого уровень их повседневной активности сохранялся выше 80 баллов по шкале Бартела [2].

### Стратегия вторичной профилактики инсульта

Стратегия вторичной профилактики инсульта определяется значимыми и корригируемыми факторами риска развития повторных нарушений мозгового кровообращения у каждого конкретного больного и включает:

- лечение АГ;
- антиагрегантную и антикоагулянтную терапию;
- коррекцию дислипидемии;
- хирургическое вмешательство на сосудах (при наличии показаний).

### Патогенетические механизмы развития атеросклероза

Атеросклероз и атеротромбоз являются важными патогенетическими процессами, лежащими в основе развития инсульта, инфаркта и заболеваний периферических сосудов. Существует несколько факторов риска развития атеросклероза: курение, АГ, потребление большого количества жиров с пищей, генетические факторы, ведущие к развитию сахарного диабета, гиперлипидемии и гиперкоагуляции.

Современные анализ патогенетических механизмов развития атеросклероза, лежащего в основе артериальной патологии, привел к заключению, что атеросклеротический процесс запускается «факторами воспаления» (интерлейкины-1, 3, основной фактор роста фибробластов), вызывающими повреждение эндотелия от минимальных изменений его морфологии до значимой дисфункции эндотелиальных клеток, разрушения эндотелиальной оболочки (С. Henrikson, 2017).

В перспективе дальнейший процесс приводит к высвобождению факторов роста, влияющих на миграцию клеток крови в интиму и пролиферацию гладких мышечных клеток, которая играет ключевую роль в формировании фиброзной бляшки. Следовательно, борьба с атеротромбозом как с одним из ключевых патогенетических процессов в основе развития церебрального инсульта является основой вторичной профилактики больных с острым нарушением мозгового кровообращения. Повышение агрегационной способности тромбоцитов у больных с ИИ не ограничивается острейшим периодом заболевания, а сохраняется в более поздние сроки, что обуславливает высокий риск развития повторных нарушений мозгового кровообращения.

### Антиагрегантная терапия в целях вторичной профилактики инсульта

В основе мероприятий, направленных на предотвращение повторного церебрального инсульта, лежит антиагрегантная терапия, эффективность которой доказана в мультицентровых исследованиях (The Antiplatelet Trialists, the Dutch Trial, CAST, ESPS-1, ESPS-2 и др.). Большое количество научных исследований, посвященных данному направлению, связаны с уточнением принципов выбора антиагрегантного препарата и оптимизации доз препаратов [7].

### Клинические показания к применению антиагрегантной терапии при ИИ

Клинические показания к применению антиагрегантной терапии для лечения и профилактики церебрального инсульта включают:

- ИИ в остром периоде;
- ТИА;
- атеросклеротическую энцефалопатию, особенно при наличии стенозов магистральных артерий головы выше 50% просвета артерии, атеросклеротические бляшки или данные об артерию-артериальной эмболии при транскраниальной доплерографии;
- патологическую извитость брахиоцефальных и внутричерепных артерий (по данным дуплексного сканирования магистральных артерий головы и магнитно-резонансной ангиографии);
- отсутствие признаков недостаточности мозгового кровообращения при наличии других сосудистых заболеваний: мерцательной аритмии, инфаркта миокарда, атеросклероза нижних конечностей, диабетической ангиопатии, особенно при их сочетании.

Наиболее достоверно решить вопрос о назначении антиагрегантной терапии можно после тщательного лабораторного исследования, включающего определение следующих параметров гемостаза и реологических свойств крови:

- вязкости крови;
- величины гематокрита;
- количества тромбоцитов;
- активированного частичного тромбопластинового времени;
- концентрации фибриногена;
- агрегации тромбоцитов с использованием индукторов;
- концентрации растворимых комплексов фибрин-мономеров;
- общей фибринолитической активности.

Систематизированный обзор Antiplatelet Trialists Collaboration в 1998 г. дал четкие доказательства преимуществ антиагрегантной терапии. Было показано, что длительный прием антиагрегантных средств уменьшает риск сосудистых серьезных эпизодов на 25%.

Исследования, оценивающие антиагрегантную терапию у больных с отягощенным сосудистым анамнезом, показали, что она уменьшает трехгодичный риск серьезных осложнений от 22 до 18%, что эквивалентно избежа-

нию 40 случаев повторных сосудистых эпизодов на 1 тыс. леченых больных (В.И.Скворцова и соавт., 2006).

Наиболее широко применяемым антиагрегантом по-прежнему является ацетилсалициловая кислота (АСК). Однако ограниченную эффективность АСК можно объяснить тем, что она ингибирует только один путь адгезии и/или агрегации тромбоцитов. Число больных, не реагирующих (non-responders) на лечение АСК, достигает 30–40%. Это определяет необходимость обязательного лабораторного контроля при назначении АСК. Подавление активности циклооксигеназы под влиянием АСК недостаточно для предупреждения агрегации тромбоцитов в тех случаях, когда задействованы аденозиндифосфат, взаимодействие фибрина с Пв/Ша-рецепторами или тромбин. Эта гипотеза послужила основой для разработки новых антиагрегантных препаратов, имеющих другие механизмы действия.

Внедрение в клиническую практику дипиридамола, относящегося к производным пириимидина и обладающего главным образом антиагрегантным и сосудистым действием, поставило вопрос о возможности его применения для вторичной профилактики инсульта [8].

Фармакологическим эффектом дипиридамола является антиагрегантное действие, а именно уменьшение агрегации тромбоцитов, улучшение микроциркуляции, торможение процесса тромбообразования.

Сосудистые эффекты дипиридамола включают в себя: понижение сопротивления венечных и мозговых сосудов на уровне мелких ветвей и артериол, раскрытие нефункционирующих коллатералей, увеличение объемной скорости коронарного и церебрального кровотока, уменьшение общего периферического сопротивления сосудов, снижение АД.

К дополнительным эффектам дипиридамола относят некоторое венолитическое действие, что способствует нормализации венозного оттока, умеренно выраженное положительное инотропное, иммуностимулирующее действие.

Указанные свойства дипиридамола делают его весьма перспективным препаратом для профилактики ИИ.

### Комбинированная антиагрегантная терапия

Первое многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое европейское исследование The European Stroke Prevention Study (ESPS-1, 1987) [9], посвященное оценке эффективности дипиридамола и АСК для профилактики церебрального инсульта у больных из группы риска, показало, что прием дипиридамола по 75 мг 3 раза в день в сочетании с АСК по 330 мг 3 раза в день позволил снизить число повторных ишемических поражений мозга на 38,1%. Однако исследование не дало ответа на вопрос об эффективности каждого препарата в отдельности и оптимальных дозах лекарственных средств. В результате этого было проведено следующее масштабное мультицентровое исследование The European Stroke Prevention Study (ESPS-2, 1997, 2006), показавшее статистически значимое сокращение риска повторного церебрального инсульта на 37% при сочетанном приеме АСК с дипиридамолом по сравнению с однокомпонентной схемой приема АСК (сокращение риска на 18%) [10].

Следует отметить, что сравнение эффективности дипиридамола и АСК не показало каких-либо статистических различий. Это дало основание рассматривать дипиридамола как эффективную альтернативу антиагрегантной терапии для больных, которые не переносят АСК. В то же время комбинированное лечение оказалось более эффективным, чем каждый препарат в отдельности, что подтверждает синергизм их действия [2, 11].

На кафедре фундаментальной и клинической неврологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» была про-

ведена диссертационная работа на тему применения дипиридамола (препарата Курантил) для вторичной профилактики ИИ [7]. Впервые с этой целью были использованы средние (150 мг/сут) и малые (75 мг/сут) дозы дипиридамола и АСК. Было показано, что для вторичной профилактики инсульта указанные дозировки так же эффективны, как и высокие, эффективность которых доказана в ранее проведенных мультицентровых исследованиях.

Была изучена динамика спонтанной и аденозиндифосфатиндуцированной агрегации тромбоцитов при длительном применении различных доз дипиридамола и комплекса дипиридамола + АСК с целью профилактики развития повторных инсультов. Показано, что на 15-й день после развития церебрального инсульта агрегация тромбоцитов может быть как нормальной, так и измененной (низкой или высокой). Таким образом, выбор схемы антиагрегантной терапии должен основываться на определении агрегации тромбоцитов до начала курса лечения. У пациентов с исходно высокой агрегацией целесообразно применение комплекса дипиридамола + АСК или умеренно высоких доз дипиридамола (375 мг/сут), с исходно нормальной или низкой агрегационной способностью – малых доз дипиридамола (75 мг/сут). Установлено, что данный препарат обладает не подавляющим, а модулирующим влиянием на агрегацию тромбоцитов: при исходно нормальной агрегацией тромбоцитов – значимо не изменяя ее; при исходно высокой или низкой агрегации тромбоцитов – нормализуя ее к 90-му дню.

### Применение антикоагулянтов для профилактики инсульта

Развитие ИИ вследствие тромбоэмболии из полостей сердца является причиной каждого шестого инсульта. Мерцательная аритмия считается главной причиной тромбоэмболических инсультов [12], по частоте значительно превышающей встречаемость других факторов (инфаркт миокарда, клапанные пороки). Риск повторного инсульта в результате мерцательной аритмии высокий, составляет около 12% в год.

Методом вторичной профилактики инсульта в подобном случае выступают антикоагулянты [13].

Показания для назначения оральных антикоагулянтов с целью вторичной профилактики инсульта:

- перенесенный инсульт, связанный с фибрилляцией предсердий (при МНК 2–3);
- пациенты, имеющие искусственные клапаны сердца (при МНК 3–4);
- доказанный кардиоэмболический патогенетический вариант ИИ, если имеется высокий риск его повторения (при МНК 2–3).

Кроме того, в рамках вторичной профилактики инсульта необходимо включать коррекцию дислипидемии, а также совместно с сосудистыми хирургами оценивать необходимость проведения каротидной эндартерэктомии при наличии показаний.

### Заключение

Основой профилактики ИИ (включая вторичную профилактику) является коррекция цифр АД, а также назначение антиагрегантных препаратов.

Фармакологический эффект дипиридамола, включающий в себя комбинированное антиагрегантное и сосудистое действие, делает данный препарат весьма перспективным для вторичной профилактики ИИ. Рассмотрены современные клинические подходы к применению антиагрегантной терапии для лечения и профилактики церебрального инсульта, включая моно- и комбинированную терапию антиагрегантными препаратами.

#### Литература/References

1. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. Неврология и нейрохирургия. 4-е изд. Т. 1. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015, с. 335. / Gusev E.I., Kononov A.N., Skvortsova V.I. Neurologiia i neirokhirurgii. 4-e izd. T. 1. M.: GEOTAR-Media, 2015, s. 335. [in Russian]
2. Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В. Вторичная профилактика инсульта. М., 2002; с. 16–81. / Skvortsova V.I., Chazova I.E., Stakhovskaia L.V. Vtorichnaia profilaktika insul'ta. M., 2002; s. 16–81. [in Russian]
3. Kapil N et al: Antiplatelet and Anticoagulant Therapies for Prevention of Ischemic Stroke. Clin Appl Thromb Hemost 2017; 23 (4): 301–18. DOI: 10.1177/1076029616660762.
4. Стаховская Л.В., Квасова О.В., Пряникова Н.А. и др. Применение дипиридамола (курантила) для вторичной профилактики инсульта. Журн. неврологии и психиатрии им С.С.Корсакова. 2000; 4: 28–31. / Stakhovskaia L.V., Kvasova O.V., Prianikova N.A. i dr. Primenenie dipiridamola (kurantila) dlia vtorichnoi profilaktiki insul'ta. Zhurn. nevrologii i psikiatrii im S.S.Korsakova. 2000; 4: 28–31. [in Russian]
5. Fisher M, Bogouslavsky J. JAMA 1998; 279: 1298–303.
6. Скворцова В.И., Евзельман М.А. Ишемический инсульт. Орел, 2006; с. 233–43. / Skvortsova V.I., Evzel'man M.A. Ishemicheskii insul't. Orel, 2006; s. 233–43. [in Russian]
7. Квасова О.В. Применение курантила и аспирина для вторичной профилактики ишемического инсульта. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. / Kvasova O.V. Primenenie kurantila i aspirina dlia vtorichnoi profilaktiki ishemicheskogo insul'ta. Dis. ... kand. med. nauk. M., 2005. [in Russian]
8. De Schryver EL, Alga A, van Gijn. Dipyridamol: for Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. Cochrane 2003; CD001820.
9. ESPS-1 Group: The European Stroke Prevention Study. Lancet 1987; 2: 1351–4.
10. ESPS-2 Group: The European Stroke Prevention Study 2. J Neurol Sci 1997; 151: 1–77.
11. Hirt L, Carrera E. Antiplatelet therapy in secondary stroke prevention. Rev Med Suisse 2017; 13 (560): 907–10.
12. Sandercock P, Bamford J, Dennis M et al. Br Med 1996; 335: 1001–9.
13. Henrikson C. Atrial Fibrillation Investigation. Arch Int Med 1994; 154: 1449–57.
14. Antiplatelet Trialists. Collaboration. BMJ 1988; 308: 81–106.
15. Gijn J, Kapelle LJ et al. ESPIRIT Study Group, Halkes PHA: Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin: randomized controlled trial. Lancet 2006; 367: 1665–73.
16. Ross SD, Alien IE. Arch Int Med 1999; 159: 1793–802.
17. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Пряникова Н.А. и др. Антиагреганты в профилактике ишемического инсульта: пути повышения эффективности. Справочник поликлинического врача. 2006; 2: 98–101. / Skvortsova V.I., Stakhovskaia L.V., Prianikova N.A. i dr. Antiagreganty v profilaktike ishemicheskogo insul'ta: puti povysheniia effektivnosti. Handbook for Practitioners Doctors. 2006; 2: 98–101. [in Russian]

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Тайрова Раиса Тайровна – ассистент каф. неврологии и медицинской генетики, ст. науч. сотр. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: tairova-r@mail.ru