

# Антиагреганты в профилактике ишемических нарушений мозгового кровообращения: место дипиридамола

А.С.Кадыков, Н.В.Шахпаронова✉

ФГБНУ «Научный центр неврологии». 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80

✉ nvschakhp@yandex.ru

Статья посвящена одной из наиболее распространенных болезней системы кровообращения – ишемическому инсульту. Изложены особенности антиагрегантной терапии, профилактики ишемических нарушений мозгового кровообращения. Освещены вопросы предотвращения осложнений антиагрегантной терапии.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, вторичная профилактика инсульта, антиагрегантная терапия.

**Для цитирования:** Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Антиагреганты в профилактике ишемических нарушений мозгового кровообращения: место дипиридамола. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 14–17. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.14-17

## Review

### Antiplatelet drugs in cerebral ischemia prevention: dipiridamol

A.S.Kadykov, N.V.Shahparonova✉

Research Center of Neurology. 125367, Russian Federation, Moscow, Volokolamskoe sh., d. 80

✉ nvschakhp@yandex.ru

#### Abstract

The article is concerned with one of the most common diseases of the circulatory system – ischemic stroke. Aspects of antiplatelet therapy use and cerebral ischemia prevention are reviewed. Issues of antiplatelet therapy complications prevention are discussed.

**Key words:** ischemic stroke, secondary stroke prevention, antiplatelet therapy.

**For citation:** Kadykov A.S., Shahparonova N.V. Antiplatelet drugs in cerebral ischemia prevention: dipiridamol. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 14–17. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.14-17

#### Нарушения мозгового кровообращения – важная медико-социальная проблема

Острые нарушения мозгового кровообращения (инсульты) являются ведущей причиной смерти и инвалидизации населения. Стоимость затрат на лечение и реабилитацию больных, перенесших инсульт, в странах Европы и США составляет 23% бюджета, выделенного на социальное обеспечение и здравоохранение. В 2004 г. Всемирной федерацией инсульта это заболевание объявлено глобальной эпидемией, угрожающей жизни и здоровью населения всего мира [1].

Совместная работа ученых Научного центра неврологии и сотрудничающих с ним центров, в которых проводился регистр мозгового инсульта, позволила получить следующие данные [2, 3]:

- частота всех случаев инсультов (первичного и повторного) в год составляет 2,0–3,5 на 1 тыс. жителей;
- в острой стадии заболевания (в первые 3 нед) погибают 27–32% больных, а к концу 1-го года число умерших составляет уже более 1/2;
- около 1/4 (25–32%) инсультов относится к повторным, многие из них можно было бы предотвратить применением методов вторичной профилактики;
- ишемический инсульт (ИИ) встречается в 4–5 раз чаще, чем геморрагический.

В официальной декларации, принятой во Всемирный день борьбы с инсультом в 2008 г., указано [4]:

- ежегодно инсульт становится причиной смерти 5,7 млн человек во всем мире;
- инсульт занимает 2-е место в структуре смертности после ишемической болезни сердца;
- инсульт является причиной тяжелой инвалидизации населения;
- предпосылками к нарастанию случаев инсульта являются увеличение доли пожилых людей, нездоровый характер питания, курение, гиподинамия, артериальная гипертензия.

Девизом должен стать принцип: «Инсульт – это патология, которую можно предотвратить и лечить».

#### Профилактика ишемических нарушений мозгового кровообращения. Факторы риска

С целью успешной профилактики развития ИИ и прогрессирования хронических ишемических сосудистых заболеваний головного мозга (дисциркуляторных энцефалопатий) выделены неблагоприятные факторы (факторы риска), способствующие их развитию.

Термин «факторы риска» обозначает особенности образа и условий жизни, а также организма человека, которые могут не быть непосредственной причиной заболевания, но увеличивают вероятность их возникновения. К факторам риска развития ИИ относятся [2, 3]:

- артериальная гипертензия;
- заболевания сердца;
- транзиторные ишемические атаки (ТИА);
- стеноз сонных артерий (в том числе бессимптомный);
- курение;
- сахарный диабет;
- дислипидемия;
- метаболический синдром;
- злоупотребление алкоголем;
- оральные контрацептивы;
- гипергомоцистеинемия;
- гемостатические факторы (гиперкоагуляция, гиперагрегация);
- хронический воспалительный процесс, повышение уровня С-реактивного белка;
- апноэ во сне;
- ранние формы сосудистой патологии мозга [5];
- факторы, связанные с неправильным образом жизни: избыточная масса тела, низкий уровень физической актив-

ности, неправильное питание (злоупотребление жирной и соленой пищей), эмоциональный стресс;

- возраст, пол, раса, наследственность.

Сочетание нескольких факторов риска у одного и того же человека многократно повышает вероятность инсульта.

Все факторы риска можно разделить на две большие группы:

- некорректируемые: возраст, пол, раса, наследственная предрасположенность;
- корректируемые: повышенное артериальное давление, малоподвижный образ жизни, курение, избыточная масса тела и др.

Гиперагрегация тромбоцитов – важное звено в развитии ишемических нарушений мозгового кровообращения.

Сосудистые заболевания головного мозга, даже на ранних этапах, сопровождаются нарушением реологических свойств крови. Агрегация тромбоцитов и эритроцитов – это их способность склеиваться друг с другом под влиянием различных причин, не включающих иммунологические взаимодействия (агглютинацию). Гиперагрегация тромбоцитов может наблюдаться и в норме при повреждениях сосудов (например, при ранениях), сопровождающихся кровотечением. При сосудистых заболеваниях гиперагрегация тромбоцитов ухудшает циркуляцию крови в мелких сосудах и одновременно способствует образованию тромбов на поврежденном участке внутренней оболочки крупной артерии, в результате чего может произойти ее полная закупорка.

### **Современная антиагрегантная терапия и ее «подводные камни»**

Благодаря изучению механизмов взаимодействия тромбоцитов с другими компонентами крови и эндотелием сосудистой стенки возникло и развивается новое направление в лечении и профилактике сосудистых заболеваний – антиагрегантная терапия. Антиагреганты – лекарственные средства, которые понижают свертываемость и улучшают реологические свойства [6].

Одним из наиболее эффективных и широко применяемых антиагрегационных препаратов является ацетилсалициловая кислота (АСК). Метаанализ 145 исследований, охвативших 100 тыс. пациентов, показал снижение частоты новых случаев ИИ у больных с ТИА и «малым» инсультом на 23% [3, 7]. Многочисленными исследованиями, в том числе ученых Научного центра неврологии [5, 8], установлено, что от больших доз АСК следует отказаться, так как они могут подавлять защитные свойства сосудистой стенки и раздражать слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Избежать в большинстве случаев вредных влияний АСК можно, если использовать малые дозы препарата (из расчета 1 мг на 1 кг массы тела больного) 1 раз в день [5, 8]. В клиническом исследовании European stroke prevention-2, проводившемся с 1989 по 1995 г., в котором принимали участие 59 медицинских центров и 6602 пациента, показано, что применение низких доз АСК снижает риск ИИ у больных, перенесших ТИА или ИИ, на 18,1% [3, 9].

Для уменьшения побочных явлений (обострение язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечные кровотечения) рекомендуется использовать формы АСК с более мягким воздействием на ЖКТ.

Следует помнить, что у ряда больных, особенно с метаболическим синдромом, имеется определенная резистентность (нечувствительность) к приему АСК, у многих больных она со временем снижается [10]. Поэтому желательно перед началом и в ходе лечения (1 раз в полгода) проводить тестирование индивидуального антиагрегационного эффекта АСК. Тест-система разработана в Научном центре неврологии [5].

Кроме АСК в качестве антиагрегантов используют клопидогрел и тиклопидин. Если механизм антиагрегационного

действия АСК, являющегося ингибитором циклооксигеназы, состоит в подавлении синтеза простагландинов и тромбосана, то в основе антиагрегационного эффекта тиклопидина и клопидогрела лежит селективное ингибирование аденозиндифосфат (АДФ)-индуцированной агрегации тромбоцитов. При приеме тиклопидина, являющегося мощным антиагрегантом, часто (чаще, чем при приеме АСК) возникают побочные явления со стороны ЖКТ и другие осложнения. Клопидогрел по эффективности не уступает АСК, но некоторые побочные явления (желудочно-кишечные расстройства, кровотечения) при его приеме встречаются реже [3].

Следует отметить, что, по данным многих исследований (MATCH, CHARISMA и др.), комбинация клопидогрела и АСК не повышает их агрегационную активность, но повышает риск осложнений [2, 3, 10, 11].

Суммируя все данные, можно сформулировать показания к применению антиагрегантов:

- профилактика ИИ у больных с ТИА;
- профилактика повторных ИИ;
- первичная профилактика ИИ у больных со стенозом (в том числе асимптомным) крупных артерий [2, 11, 12], у больных с коронарной патологией и ишемией нижних конечностей [2, 11].

Однако наблюдаются и «подводные камни» приема АСК, тиклопидина и клопидогрела:

- угроза развития язвы желудка, двенадцатиперстной кишки и желудочно-кишечного кровотечения у больных с язвенной болезнью и кровотечениями в анамнезе;
- повышенный риск кровотечения у больных с геморрагическим диатезом;
- развитие аспириновой бронхальной астмы;
- аспиринорезистентность, резистентность к клопидогрелу;
- нейтропения при приеме тиклопидина.

### Место дипиридамола в профилактике ишемических нарушений мозгового кровообращения

Больным, которым противопоказаны АСК, клопидогрел и тиклопидин, назначают дипиридамол. Этот препарат обладает следующими поливалентными положительными свойствами [1, 3]:

- снижает агрегацию тромбоцитов;
- уменьшает гиперагрегацию эритроцитов и увеличивает их деформируемость, позволяющую им свободно передвигаться в капиллярах, т.е. улучшает микроциркуляцию;
- обладает сосудорасширяющим, противовоспалительным и антиоксидантным действием [8, 13].

Побочные явления при приеме дипиридамола связаны с его сосудорасширяющим действием: он может вызвать головную боль, слабость, головокружение, гиперемии кожи лица, снижение артериального давления – все это при приеме высоких доз препарата (выше 225 мг/сут). Дипиридамол не показан при нестабильной стенокардии, сердечной декомпенсации, артериальной гипотонии, недавно перенесенном инфаркте миокарда (чрезмерное расширение относительно «здоровых» коронарных артерий может привести к синдрому обкрадывания тех зон сердца, которые кровоснабжаются склерозированными артериями, мало реагирующими на сосудорасширяющий эффект препарата).

Противопоказания к применению препаратов Курантил® №25 и Курантил® №75:

- геморрагические диатезы;
- заболевания со склонностью к кровотечениям (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки).

Средняя суточная доза дипиридамола – 150–225 мг в день, разделенная на 3 приема. Эффект дипиридамола ослабляет прием кофе и крепкого чая.

Исследование ESPS 1 показало более высокую профилактическую эффективность (профилактика повторных ИИ) комбинации АСК с дипиридамомом по сравнению с монотерапией каждым из этих препаратов [2, 11]. Более поздние исследования ESPS 2 (1996 г.) и ESPRIT (2006 г.), где использовался дипиридамол медленного высвобождения (400 мг) в комбинации с АСК, подтвердили высокую эффективность комбинированного лечения [2, 9, 11, 12].

### Пример из практики

Больная П., 69 лет, обратилась в научно-консультативное отделение Научного центра неврологии с жалобами на несистемное головокружение, неустойчивость при ходьбе, снижение памяти на текущие события, постоянный шум в ушах, периодически «мушки» перед глазами.

Из истории заболевания известно, что последние 6–7 лет при возникающих головных болях измеряла артериальное давление, которое было повышенным: 160–170/80–90 мм рт. ст. Гипотензивную терапию принимала нерегулярно. За этот период перенесла три ТИА в виде преходящей (в течение нескольких минут) слабости в левых конечностях. Последний год появились несистемное головокружение, шум в ушах, периодически «мушки» перед глазами, снижение памяти на текущие события. Пациентка постоянно принимает гипотензивную терапию (Валз 80 мг), антиагреганты (АСК 100 мг), статины (симвастатин 20 мг), бетагистин (48 мг/сут).

При осмотре: дыхание везикулярное, частота дыхательных движений – 16 в минуту. Тоны сердца приглушены. Частота сердечных сокращений – 64 уд/мин, пульс ритмичный. Живот мягкий, слегка болезненный при пальпации в эпигастральной области и левом подреберье. Нарушений функции тазовых органов нет.

В неврологическом статусе: сознание ясное. Со стороны черепных нервов – без отклонений от нормы. Парезов нет. Сухожильные рефлексы живые, симметричные. Патологических знаков нет. Чувствительность не нарушена. Легкая дисметрия при выполнении координаторных проб. В позе Ромберга неустойчива. Походка с элементами атаксии. Убедительных расстройств чувствительности не выявлено. МоСА-тест – 24 балла.

При магнитно-резонансной томографии головного мозга: многоочаговые изменения в белом веществе обоих полушарий, соответствующие микроангиопатии.

Дуплексное сканирование магистральных артерий головы: извитость сонных и позвоночных артерий, угловой изгиб правой внутренней сонной артерии на 2 см от устья с септальным стенозом около 50% (от предложенной операции пациентка отказалась).

Электрокардиограмма: умеренные изменения миокарда.

Со стороны клинических и биохимических анализов – без отклонений от нормы.

Учитывая наличие болезненности в левом подреберье после еды и по ночам, пациентке была рекомендована гастроэзофагоскопия, при которой обнаружена картина эрозивного гастрита и рефлюкс-эзофагита. Был отменен препарат АСК и назначен дипиридамол (Курантил® 75 мг) трижды в день.

У пациентки также исследовалась кровь на агрегацию тромбоцитов с лекарственными пробами перед назначением препарата Курантил®: под влиянием адреналина – 81%, АДФ – 78%; лекарственные пробы: АСК – 69%, Курантил® №75 – 35%.

Учитывая жалобы, анамнез, данные неврологического осмотра и дополнительных методов исследования, был поставлен диагноз: дисциркуляторная энцефалопатия 2-й степени, декомпенсация. Умеренные когнитивные нарушения, вестибуломозжечковый синдром. Фоновое заболевание: артериальная гипертония. Сопутствующие забо-

левания: хронический гастрит, стадия обострения, рефлюкс-эзофагит.

Пациентка прошла курс лечения по поводу обострения хронического гастрита, рефлюкс-эзофагита. В дальнейшем помимо антиагрегантной терапии (Курантил® №75 225 мг/сут) рекомендовано продолжить гипотензивную терапию (Валз 80 мг), статины (аторвастатин 20 мг под контролем общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой и высокой плотности, аспартат- и аланинаминотрансферазы 1 раз в 3 мес), нейротрофическую терапию (Глиатилин 800 мг/сут), вазоактивные препараты (винпоцетин по 30 мг/сут), занятия вестибулярной гимнастикой. Через 1 мес состояние пациентки значительно улучшилось: прошло головокружение, уменьшилась атаксия.

Таким образом, можно сформулировать общие принципы антиагрегантной терапии у больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга:

- показаниями к проведению антиагрегантной терапии с целью вторичной профилактики ИИ являются перенесенные ТИА и ИИ;
- показаниями к проведению первичной профилактики ИИ антиагрегантными средствами являются стенозы артерий, кровоснабжающих головной мозг (в том числе клинически бессимптомные), наличие выраженной сосудистой патологии (инфаркт миокарда в анамнезе, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз периферических артерий, хроническая ишемия мозга), наличие сахарного диабета и метаболического синдрома [3];
- прием антиагрегантов – постоянный, практически пожизненный;
- индивидуальный выбор антиагреганта с учетом его эффективности (желательно исследовать чувствительность по методике, предложенной в Научном центре неврологии) и переносимости.

#### Литература/References

1. Ранние клинические формы сосудистых заболеваний головного мозга. Руководство для врачей. Под ред. Л.С.Манвелова, А.С.Кадькова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. / Rannie klinicheskie formy sosudistykh zabolevanii golovnogo mozga. Rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. L.S.Manvelova, A.S.Kadykova. M.: GEOTAR-Media, 2014. [in Russian]
2. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Вре- мя подводить итоги. Анналы клин. и экспер. неврологии. 2007; 1 (2): 22–8. / Susli- na Z.A., Varakin Iu.Ia. Epidemiologicheskie aspekty izuchenii insulta. Vremia podvodit' itogi. Annaly klin. i eksper. neurologii. 2007; 1 (2): 22–8. [in Russian]
3. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Клиническое руководство по ранней диагностике, лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга. М.: МЕДпресс-информ, 2015. / Suslina Z.A., Varakin Iu.Ia. Klinicheskoe rukovodstvo po rannei diagno- stike, lechenii i profilaktike sosudistykh zabolevanii golovnogo mozga. M.: MEDpress-in- form, 2015. [in Russian]
4. Yachinski V. World stroke day 2008: "Little strokes, big trouble". Stroke 2008; 39 (9): 2407–8.
5. Суслина З.А., Танашян М.М. Анти тромботическая терапия в ангионеврологии. М.: Медицина, 2004. / Suslina Z.A., Tanashian M.M. Antitromboticheskaia terapiia v angio- neurologii. M.: Meditsina, 2004. [in Russian]
6. Бадалян К.Р. Мультиmodalная фармакотерапия хронической ишемии мозга. Невро- логия. Новости неврологии. 2017; 12: 14–5. / Badalian K.R. Multimodal'naia farmakoterapi- ia khronicheskoi ishemii mozga. Nevron'ius. Novosti neurologii. 2017; 12: 14–5. [in Russian]
7. Barnett H, Eliasziw M, Meldrum H. Drugs and surgery in prevention of ischemic stroke. N Engl J Med 1995; 332 (4): 238–48.
8. Суслина З.А., Танашян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, анти тромботическая терапия. М.: Медицинская книга, 2005. / Suslina Z.A., Tanashian M.M., Ionova V.G. Ishemicheskii insult: krov', sosudistaia stenka, antitrombo- ticheskaia terapiia. M.: Meditsinskaia kniga, 2005. [in Russian]
9. Diener HC, Cunha L, Forbes C et al. European stroke prevention 2. J Neurol Sci 1996; 143: 1–13.
10. Diener HC, Weber R. Clopidogrel added to aspirin adds no benefit but bleeding risk in pa- tients with recent lacunar stroke. Stroke 2013; 4 (3): 861–3.
11. Практическая кардионеврология. Под ред. З.А.Суслиной, А.В.Фонякина. М.: ИМА- Пресс, 2010. / Prakticheskaiia kardioneurologia. Pod red. Z.A.Suslinoi, A.V.Foniakina. M.: IMA-Press, 2010. [in Russian]
12. Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В. Применение препарата Агренокс у пациентов с хро- нической ишемией головного мозга на фоне окклюзирующего процесса. Невроло- гия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2009; 2: 14–7. / Khasanova D.R., Zhitkova Iu.V. Primenenie preparata Agrenoks u patsientov s khronicheskoi ishemiei golovnogo mozga na fone okkluziruiushchego protsessa. Neurology (Suppl. Consilium Medicum). 2009; 2: 14–7. [in Russian]
13. Balakumar P et al. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: Not enough light to il- luminiate the dark tunnel? Pharmacol Res 2014; 87: 144–50.
14. Суслина З.А., Фонякин А.В., Гераскина Л.А., Шандалин В.А. Кардионеврология. Справочное руководство с обзором клинических исследований. Под ред. З.А.Суслиной, А.В.Фонякина. М.: ИМА-Пресс, 2011. / Suslina Z.A., Foniakin A.V., Geraskina L.A., Shandalin V.A. Kardioneurologia. Spravochnoe rukovodstvo s obzom klinicheskikh issledovanii. Pod red. Z.A.Suslinoi, A.V.Foniakina. M.: IMA-Press, 2011. [in Russian]
15. Танашян М.М., Домашенко М.А., Раскуражев А.А. Аспиринорезистентность: клини- ческие и молекулярно-генетические оценки. Анналы клин. и экспер. неврологии. 2016; 10 (1): 41–6. / Tanashian M.M., Domashenko M.A., Raskurazhev A.A. Aspirinorezi- stentnost': klinicheskie i molekuliarno-geneticheskie otsenki. Annaly klin. i eksper. neurolo- gii. 2016; 10 (1): 41–6. [in Russian]

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кадьков Альберт Серафимович – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. 3-го неврологического отд-ния ФГБНУ НЦН

Шахпаронова Наталья Владимировна – д-р мед. наук, рук. отд. организации и управления медицинской помощи ФГБНУ НЦН. E-mail: nvschakhp@yandex.ru