

Антитромбоцитарные и нейропротективные эффекты дипиридамола (от клинических моделей к практике)

О.В.Воробьева

Кафедра нервных болезней ФППОВ Первого
МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва

Цереброваскулярная болезнь наносит значительный ущерб здоровью населения вследствие большой распространенности, высокого риска опасных для жизни осложнений, плохой выявляемости и малоэффективного лечения. Принято выделять острые (инсульты, транзиторные ишемические атаки) и хронические формы (хроническая ишемия мозга, в отечественной литературе используется термин «дисциркуляторная энцефалопатия») цереброваскулярной болезни. Эти формы объединены общими этиологическими причинами и по сути дела могут рассматриваться скорее как стадии церебральной сосудистой недостаточности.

Патогенез дисциркуляторной энцефалопатии обусловлен недостаточностью мозгового кровообращения в относительно стабильной ее форме или в виде повторных кратковременных эпизодов дисциркуляции, которые могут проявляться клинически или протекать бессимптомно. Степень структурных изменений мозга при дисциркуляции колеблется от изменений отдельных нейронов, глиоцитов и волокон белого вещества до инфарктов различной величины и локализации, что в конечном итоге проявляется очаговыми изменениями головного мозга, диффузными изменениями белого вещества и церебральной атрофией. Поражение белого вещества – субклиническая форма ишемического поражения мозга, высоко ассоциировано с риском развития острой ишемии мозга (мозговым инсультом) и неблагоприятным прогнозом. Ухудшение церебральной ауторегуляции делает эту категорию больных особенно уязвимой в отношении острой ишемии.

Аспекты лечения цереброваскулярной болезни разработаны с различной степенью доказательности. Имеются четко разработанные, базирующиеся

на доказательной медицине, стандарты профилактических мероприятий, направленных на коррекцию факторов риска. Однако серьезным сдерживающим моментом адекватного ведения больного является низкая приверженность пациентов к профилактической терапии. Поэтому важнейшей задачей для врача по-прежнему остается активное информирование пациента о пользе профилактического лечения.

Антиагрегантная терапия рассматривается как обязательное мероприятие для вторичной профилактики инсульта. Мета-анализы многочисленных клинических исследований свидетельствуют, что назначение антиагрегантной терапии больным с высоким риском окклюзирующих сосудистых событий сокращает число случаев несмертельного инсульта приблизительно на 25%, а сосудистой смертности на 20% [1]. Эти данные позволили рассматривать антиагрегантную терапию, как наиболее перспективный путь вторичной профилактики мозговых инсультов. Но сегодня уже общепризнанна эффективность антиагрегантных препаратов (АП) в первичной профилактике инсульта в группах пациентов с высоким риском ишемии головного мозга.

В качестве *первичной профилактики ишемии* головного мозга антиагреганты рекомендуются в следующих группах:

- лицам с высоким кардиоваскулярным риском;
- женщинам после 55–65 лет, особенно страдающим АГ, диабетом, гиперлипидемией;
- при специфических состояниях (предсердная фибрилляция, стеноз каротидных артерий и др.).

В тоже время, у всех больных с хронической церебральной ишемией, включая самые ранние формы, имеются односторонние изменения гемореологии и гемостаза, проявляющиеся в первую очередь повышением агрегационной активности тромбоцитов, что является обоснованием проведения профилактической антиагрегантной терапии и у этой категории больных. К тому же ряд антиагрегантов способствует торможению развития атеросклеротических бляшек и обладает нейропротективными свойствами, что позволяет обсуждать не только профилактические, но и терапевтические эффекты отдельных представителей этого класса препаратов.

Дополнительным преимуществом АП является минимизация прогрессирования заболевания в долгосрочном периоде у лиц, перенесших инсульт. При этом остается неясным влияние АП на тяжесть инсульта в случае его развития на фоне приема антиагрегантной терапии. Противоречивые данные по этой проблеме, полученные в различных исследованиях, по-видимому, объясняются следующим:

- использованием степени и типа неврологического дефицита в качестве маркера тяжести инсульта

вместо использования объема финальной зоны постишемического повреждения;

- большим разбросом длительности периода приема АП до развития инсульта и низкой комплаентностью пациентов к приему АП.

Поэтому весьма оправдано использование неклинических моделей для изучения нейропротективных возможностей АП.

Основной целью современных научных исследований является изучение нейропротективных возможностей АП, в частности воздействия на воспалительные процессы, связанные с острой и хронической ишемией. Воспалительные реакции крови и нервной системы играют важнейшую роль в развитии инсульта и его исходов, поскольку воспалительные процессы связаны с атеросклерозом и тромбозом [2]. В этом аспекте интересны плеiotропные эффекты дипиридамола (Курантил®, Берлин-Хеми АГ, Германия) во время острой и подострой фаз инсульта.

Антитромбоцитарный эффект дипиридамола. Дипиридамола – классический представитель антиагрегантных препаратов, отличающийся от классического аспирина в первую очередь меньшей способностью к индуцированию кровотечений. Другими преимуществами дипиридамола перед аспирином является отсутствие гастротоксичности и возможность, варьируя дозу, управлять антитромботическим эффектом. Основное показание для назначения дипиридамола – первичная и вторичная профилактика ишемических событий, в том числе инсульта. С возрастом увеличивается польза антиагрегатной терапии, но значительно вырастает и ее риск. Именно пожилым лицам необходимы наиболее безопасные препараты, такие как дипиридамола (Курантил®). Другими преимуществами дипиридамола являются возможность назначения при непереносимости аспирина, недостаточно контролируемой гипертонической болезни.

Профилактическое и терапевтическое действие дипиридамола реализуется через антитромбоцитарные и нейропротективные эффекты препарата. Антитромбоцитарный эффект связан с ингибированием фосфодиэстеразы тромбоцитов. Именно ингибция фосфодиэстеразы оказывает обратимый эффект на агрегацию тромбоцитов. Но большинство исследований демонстрируют поливалентное действие дипиридамола. Помимо подавления активности тромбоцитарной фосфодиэстеразы, дипиридамола является конкурентным ингибитором аденозиндезаминазы. В первую очередь дипиридамола рассматривается как ингибитор поглощения аденозина эритроцитами и эндотелиальными клетками, увеличивая, таким образом, плазменную концентрацию аденозина. Действуя через трансмембранные рецепторы, аденозин стимулирует аденилатциклазу в тромбоцитах, повышая уровень цАМФ. Это приводит к ингибции фосфодиэстеразы цГМФ, что в свою очередь усиливает эффекты оксида азота, потенциального вазодилатора и ингибитора тромбоцитарной активации. Влияние на активацию тромбоцитов является центральной точкой приложения дипиридамола. Изменение динамики тромбоцитарной активности и сосудистой реактивности приводит к улучшению церебральной перфузии [3]. Этот факт наглядно демонстрируют исследования на моделях животных. На модели эмболической окклюзии средней мозговой артерии кролика было обнаружено, что лучшие показатели перфузии в острый период инсульта наблюдаются у животных, которые за 24 ч до инсульта получали дипиридамола,

по сравнению с нелеченными животными [4]. Эта модель имитирует клиническую ситуацию, в которой пациент получает дипиридамола для вторичной профилактики и переносит инсульт на фоне терапии. Резюмируя эти находки, можно констатировать, что лечение дипиридамолом снижает тяжесть и последствия острой диссемии.

В восьмидесятых годах был открыт еще один антитромботический механизм дипиридамола [5]. Оказалось, что дипиридамола увеличивает выброс активатора плазминогена, важнейшего фермента фибринолиза. В дальнейшем было показано повышение активатора плазминогена в эндотелии капилляров мозга при добавлении в тканевую культуру дипиридамола. На животных моделях во время эвтаназии также была продемонстрирована редукция размера введенного сгустка крови у животных, получавших дипиридамола.

Таким образом, антитромботический эффект дипиридамола реализуется через два дополняющих друг друга механизма: антиагрегантное действие, которое препятствует формированию тромба, и действие, связанное с активацией плазмина, которое редуцирует образовавшийся тромб. По существу вышеизложенные механизмы подтверждают правомочность использования дипиридамола для первичной и вторичной профилактики инсульта.

Нейропротективный эффект дипиридамола. В дополнение к основным эффектам дипиридамола обладает клинически значимыми плеiotропными возможностями. В острейший период инсульта гипоксическое повреждение нейронов повышает продукцию свободно радикального окисления. В последнее время лавинообразно нарастают доказательные факты, что болезни позднего возраста и оксидантный стресс (ОС) ассоциированы со значительными цереброваскулярными изменениями. Перекисное окисление является одним из значимых звеньев активации генных реакций, кодирующих апоптоз, что дает основание предполагать терапевтическую пользу антиоксидантов в острой и хронической стадии ишемии головного мозга. Этот фокальный оксидантный стресс может привести к дисфункции эндотелиальных клеток и усилить формирование тромба. Эндотелиальная дисфункция может значительно влиять на степень поражения мозговой ткани при ишемии. Как потенциальный окислительный агент, передающий электроны от гидрофильных и гидрофобных молекул, дипиридамола «убирает» продукты свободно радикального окисления, повышая сосудистую протекцию. Протективный эффект дипиридамола особенно проявляется в отношении перекисного окисления мембран и митохондриальных липидов эритроцитов и других клеток крови [6]. В тоже время дипиридамола подавляет образование свободных радикалов в тромбоцитах и эндотелиальных клетках, улучшая окислительно-восстановительные клеточные реакции. Во многих экспериментальных исследованиях было показано, что нейтрализация свободных радикалов предупреждает как развитие патологической вазореактивности, так и нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [7, 8]. Эти данные дают основание предполагать, что лимитирование оксидантного стресса в острую фазу ишемии приведет к улучшению клинических исходов. Защитные стратегии в острой фазе должны быть направлены на предотвращение повышения проницаемости ГЭБ, включать блокирование свободных окислительных радикалов и перекисных субстанций, которые продуцируются во время ишемии.

Причины как острых, так и хронических нарушений мозгового кровообращения едины и ОС в обоих случаях выступает как универсальный патологический процесс, одного из основных механизмов повреждения клеток при ишемии мозга. В условиях хронической гипоперфузии энергетическое обеспечение мозга становится недостаточным, а механизмы компенсации антиоксидантных систем могут истощаться. Острые и хронические формы ишемического нарушения мозгового кровообращения могут переходить одна в другую. Ишемический инсульт в большинстве случаев развивается на уже измененном фоне. У больных выявляются морфофункциональные и гистохимические изменения, обусловленные предшествующим дисциркуляторным процессом, признаки которого значительно нарастают в постинсультном периоде. Острый ишемический процесс, в свою очередь, запускает каскад реакций, в том числе ОС, часть из которых завершается в остром периоде, а часть сохраняется на определенный срок и способствует усугублению процессов клеточной гибели, приводящих к нарастанию признаков хронической недостаточности мозгового кровообращения [9]. Однако несмотря на наличие универсальных закономерностей, повреждающий эффект ОС всегда индивидуален, особенности его течения определяются фоновым состоянием метаболизма мозга, а также статусом и реактивностью антиоксидантных систем.

В настоящее время стратификация больных с высоким риском неблагоприятного течения ОС и показания для проведения антиоксидантной и нейропротективной терапии у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией недостаточно разработаны. Однако постепенно накапливаются факты, позволяющие выделить целевые группы больных дисциркуляторной энцефалопатией, в зависимости от про-/антиоксидантного состояния. Большинство исследователей выделяют **основные клинические факторы**, способствующие развитию оксидантного стресса у больных, страдающих хронической ишемией мозга. *К этим факторам относят: возраст старше 60 лет, артериальная гипертензия, артериальная гипертензия в сочетании с атеросклерозом, коронарная болезнь сердца, с изменением геометрических параметров сердца, дислипидемия, гипергомоцистеинемия, сахарный диабет 2 типа, избыточная масса тела.*

Согласно современному взгляду на проблему патогенеза цереброваскулярной болезни, воспалительные реакции играют главенствующую роль в формировании тромба и соответственно тяжести инсульта [2]. Атеротромботический генез острой диссемии – самый распространенный патогенетический механизм ишемического инсульта. Этот процесс связан с тромбообразованием и воспалением через взаимодействие тромбоцитов и лейкоцитов в зоне васкулярного повреждения [10]. Клинически значимые симптомы церебральной ишемии редко являются результатом окклюзии сосуда растущей атеросклеротической бляшкой. Значительно чаще это результат эмболизации сосуда фрагментами поврежденной бляшки или «сгустками» элементов крови. Реперфузия тромбированного сосуда приводит к острому воспалительному ответу, который является дополнительным фактором повреждения эндотелиальных, микроглиальных и нейрональных клеток [11]. Выделяют постреперфузионный воспалительный транзиторный ответ, который индуцируется цитокинами, интерлейкином (IL)-1 β , фактором некроза опухоли α (TNF- α), и хронический ответ, связанный с интерлейкином IL-6 или IL-8. По-

Курантил®

Полнокровная жизнь сосудов

- Улучшает микроциркуляцию
- Устраняет вазоспазм
- Препятствует агрегации тромбоцитов



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

следний играет важную роль в регуляции выделения фибриногена и молекул адгезии [12]. Кроме того, собственно воспалительные реакции могут быть дополнительной причиной оксидантного стресса, приводящего к эндотелиальной дисфункции и активации тромбоцитов.

Антиагреганты в настоящее время неожиданно стали рассматриваться как потенциальные модуляторы воспалительного ответа в период ишемического инсульта. На экспериментальных моделях было показано, что дипиридамо́л редуцирует экспрессию межклеточных молекул адгезии и матрикса металлопротеиназ (ММП) в эндотелиальных клетках мозга [13]. Более того дипиридамо́л значительно ингибирует эффект фактора некроза опухоли α . Межклеточные молекулы адгезии являются лигандами для лейкоцитов и могут контролировать миграцию воспалительных клеток через ГЭБ. В свою очередь ММП дестабилизируют атеросклеротическую бляшку, «прорывают» ГЭБ, поддерживают отек, микрогеморрагии, способствуют апоптозу [2].

На моделях животных было показано, что у леченых дипиридамо́лом животных меньше объем поврежденной ишемией зоны, и реже наблюдаются микрогеморрагии в тканях, окружающих зону инфаркта. Эти находки коррелируют с лучшими показателями выживаемости.

С другой стороны, повышенный уровень аденозина, индуцированный дипиридамо́лом, способствует ингибированию активации нейтрофилов, благодаря редукации экспрессии нейтрофильных молекул адгезии. Нейтрофилы, в числе первых кровяных клеток, инфильтрируют ишемическую зону повреждения на основе хемотаксиса. Локальное повышение нейтрофильной концентрации может способствовать бляшкообразованию в капиллярном русле и усилению проницаемости микрососудов. Дополнительно экспрессия нейтрофильных медиаторов, включая активацию окислительных субстанций и цитокинов, может приводить к нарушению ГЭБ. Экспериментальное изучение эффектов дипиридамо́ла показало, что образцы ишемизированной ткани животных, получавших дипиридамо́л, минимально прокрашиваются нейтрофильными красителями. Нейтрофилы обычно ассоциированы с острым воспалением, но их присутствие в подострой стадии

инсульта свидетельствует о пролонгировании воспалительных процессов. Дипиридамо́л может минимизировать воспалительные процессы, инициированные нейтрофилами во время подострой фазы.

Важнейшей особенностью дипиридамо́ла является его способность увеличивать образование эндотелиального фактора роста и стимулировать развитие капиллярной сети за счет действия аденозина на аденозиновые рецепторы в капиллярах. Этот эффект стимуляции ангиогенеза важен для пациентов с ишемической болезнью сердца, у которых он приводит к повышению толерантности к физической нагрузке, а у больных с левожелудочковой дисфункцией – к увеличению фракции выброса.

В заключение можно констатировать, что дипиридамо́л предупреждает эмболическое поражение мозга у пациентов с высоким риском инсульта. Нейропротективные эффекты дипиридамо́ла могут быть очень полезны во время острых ишемических эпизодов. Нейропротективные эффекты дипиридамо́ла связаны с супрессией воспалительных процессов, которые оказывают прямое и не прямое действие на формирование тромба и васкулярный эндотелиум. Эффективность дипиридамо́ла в профилактике повторного инсульта оценивалась в исследовании European Stroke Prevention Study (ESPS) и European Stroke Prevention Study (ESPS-2), в которых было показано, что по эффективности дипиридамо́л не уступал аспирину, однако комбинация аспирина плюс дипиридамо́л оказалась эффективнее монотерапии. Результаты исследования ESPS-2 показали, что комбинация аспирина и дипиридамо́ла снижает риск развития инсульта на 22,1 %, при этом не повышает риск геморрагических осложнений.

При хронической ишемии дипиридамо́л (Курантил®) применяется в таблетированной форме. Используются дозировки 25 мг три раза в сутки или 75 мг три раза в сутки. Показанием для назначения высокой дозы является длительное течение заболевания и наличие повторных эпизодов острой дисгемии [14]. Дополнительным показанием к назначению препарата являются состояния, угрожаемые по развитию выраженного оксидантного стресса. *В качестве таких целевых групп в рамках дисциркуляторной энцефалопатии могут рассматриваться следующие состояния:*

Информация о препарате

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антиагрегационное, ангиопротективное, иммуномодулирующее. Конкурентно ингибирует аденозиндеаминазу, способствуя накоплению аденозина, участвующего в регуляции коронарного кровотока, а также способности тромбоцитов к агрегации и адгезии. Блокирует фосфодиэстеразу и увеличивает содержание в клетках цАМФ.

Понижает сопротивление коронарных артерий на уровне мелких ветвей и артериол, увеличивает число коллатералей и коллатеральный кровоток; повышает концентрацию аденозина и синтез АТФ в миокарде, улучшает его сократимость, уменьшает ОПСС, понижает АД, тормозит агрегацию тромбоцитов (улучшает микроциркуляцию, предупреждает артериальный тромбоз), нормализует венозный отток; уменьшает сопротивление мозговых сосудов, корригирует плацентарный кровоток; при угрозе преэклампсии предупреждает дистрофические изменения в плаценте, устраняет гипоксию тканей плода, способствует накоплению в них гликогена; оказывает модулирующее действие на функциональную активность системы интерферона, повышает неспецифическую противовирусную резистентность к вирусным инфекциям.

Курантил® (Берлин-Хеми АГ, Германия)
дипиридамо́л
таблетки п.о. 25 мг, 75 мг, драже 25 мг

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Быстро всасывается из желудка (большая часть) и тонкого кишечника (незначительное количество). Почти полностью связывается с белками плазмы. $C_{\max}$ – в течение 1 ч после приема, $T_{1/2}$ – 20–30 мин. Накапливается, в первую очередь, в сердце и эритроцитах. Метаболизируется печенью путем связывания с глюкуроновой кислотой, выводится с желчью в виде моноглюкуронида.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения, дисциркуляторная энцефалопатия, профилактика артериальных и венозных тромбозов и их осложнений, тромбозов после операции протезирования клапанов сердца, плацентарной недостаточности при осложненной беременности, в составе комплексной терапии при любых нарушениях микроциркуляции, в качестве индуктора интерферона и иммуномодулятора для профилактики и лечения гриппа, ОРВИ.

Разделы: Противопоказания, Способ применения и дозы, Беременность и кормление грудью, Побочное действие, Взаимодействие, Меры предосторожности – см. в инструкции по медицинскому применению препарата.

- дисциркуляторная энцефалопатия, протекающая с острыми эпизодами дисгемии;
- возраст старше 60 лет;
- нестабильность системной гемодинамики (нестабильная артериальная гипертензия, коронарная болезнь сердца, с изменением геометрических параметров сердца);
- дисметаболические состояния (дислипидемия, гипергомоцистеинемия, сахарный диабет 2 типа, избыточная масса тела).

Литература

1. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Antithrombotic Trialists Collaboration, BMJ. 2002; 324: 71–86.
2. Rodriguez-Yanez M., Castillo J. Role of inflammatory markers in brain ischemia. Curr. Opin. Neurol. 2008; 21: 353–357.
3. Heistad D.D., Marcus M.L., Gourley J.K., Busija D.W. Effect of adenosine and dipyridamole on cerebral blood flow. Am. J. Physiol. 1981; 240: H775–H780.
4. Dresse A., Chevolet C., Delapierre D. et al. Pharmacokinetics of oral dipyridamole (persantine) and its effect on platelet adenosine uptake in man. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1982; 23: 229–234.
5. Hasday J.D., Sitrin R.G.. Dipyridamole stimulates urokinase production and suppresses procoagulant activity of rabbit alveolar macrophages: a possible mechanism of antithrombotic action. Blood. 1987; 69: 660–667.
6. Kusmic C., Petersen C., Picano E., et al. Antioxidant effect of oral dipyridamole during cerebral hypoperfusion with human carotid endarterectomy. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2000; 36: 141–145.
7. Nelson C.W., Wei E.P., Povlishock J.T., Kontos H.A., Moskowitz M.A. Oxygen radicals in cerebral ischemia. Am J Physiol. 1992; 263: H1356–H1362.
8. Weisbrodt-Lefkowitz M., Reuhl K., Perry B., Chan P.H., Inouye M., Mirochnitchenko O. Overexpression of human glutathione peroxidase protects transgenic mice against focal cerebral ischemia/reperfusion damage. Brain Res Mol Brain Res. 1998; 53: 333–338.
9. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина. 2001; 327.
10. Croce K., Libby P. Intertwining of thrombosis and inflammation in atherosclerosis. Curr. Opin. Hematol. 2007; 14: 55–61.
11. Emsley H.C., Tyrrell P.J. Inflammation and infection in clinical stroke. J. Cereb. Blood Flow Metab. 2002; 22: 1399–1419.
12. Yudkin J.S., Kumari M., Humphries S.E., Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link. Atherosclerosis. 2000; 148: 209–214.
13. Al-Bahrani A., Taha S., Shaath H., Bakhiet M.. Tnfalpha and il-8 in acute stroke and the modulation of these cytokines by antiplatelet agents. Curr. Neurovasc. Res. 2007; 4: 31–37.
14. Танашян М.М., Домашенко М.А. Применение курантила при хроническом цереброваскулярном заболевании. Атмосфера. Нервные болезни. 2005;3: 8–11.