

# Применение Курантила при хронических цереброваскулярных заболеваниях

*М.М. Танамян, М.А. Домашенко*

Хронические цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются важной медико-социальной проблемой, причем за последние десятилетия отмечается увеличение числа лиц, страдающих теми или иными проявлениями данных форм сосудистой патологии головного мозга [5]. В России хронические ЦВЗ больше известны под названием **дисциркуляторная энцефалопатия** (ДЭ), предложенным в конце 50-х годов XX столетия Г.А. Максудовым и Е.В. Шмидтом [3]. ДЭ – это 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 [1–3]. Патоморфологической основой ДЭ являются множественные зоны ишемического поражения головного мозга (подкорковых отделов, полушарной коры и др.), нередко сопровождающиеся вторичной атрофией, на фоне соответствующих изменений церебральных сосудов.

Этиопатогенетическими факторами, приводящими к развитию ДЭ, являются артериальная гипертония, атеросклероз с окклюзирующим поражением магистральных артерий головы, нарушения системного крово-

обращения (вследствие, главным образом, артериальной гипотонии, сердечной аритмии), а также поражение экстра- и интракраниальных сосудов неатеросклеротической этиологии (при системных заболеваниях, ангиопатиях и т.д.). 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 [1, 3, 7, 10].

Множественный характер поражения мозга с преимущественным вовлечением глубинных отделов при ДЭ определяет доминирующую роль когнитивных нарушений, сложные нарушения двигательного контроля, тенденцию к сочетанию различных синдромов [7, 8, 10]. Выраженность когнитивных нарушений при хроническом сосудистом поражении головного мозга варьирует от минимальных расстройств до деменции и определяется целым рядом до конца не изученных факторов. Клиническая картина ДЭ весьма полиморфна, и в структуре заболевания можно выделить ряд основных синдромов – цефалгический, вестибулярно-атактический, пирамидный, амиостатический, псевдобульбарный, пароксизмальный, психопатологический.

Принципы лечения хронической цереброваскулярной патологии включают [1, 3, 10]:

- воздействие на основное заболевание, на фоне которого развивается ДЭ (атеросклероз, артериальная гипертония, васкулиты и др.);

- устранение неврологических и психопатологических синдромов;
- улучшение церебральной циркуляции и метаболических процессов.

Особое место в комплексном лечении ДЭ занимают гемангиокорректорные препараты. Это, в первую очередь, лекарственные средства с механизмом тромбоцитарной антиагрегации (антиагреганты). Препятствуя повышенной активации и склеиванию тромбоцитов, т.е. процессам, являющимся ключевыми в патогенетическом каскаде большинства ЦВЗ, тромбоцитарные антиагреганты улучшают микроциркуляцию, а следовательно, и мозговую перфузию в целом. Препараты этой группы широко используются не только в лечении ЦВЗ, но и в профилактике повторных ишемических нарушений мозгового кровообращения, составляющих ядро патогенеза ДЭ [4].

Существующие в настоящее время препараты, реализующие тромбоцитарную антиагрегацию, обладают разными механизмами действия: к ним относятся ингибиторы циклооксигеназы, антагонисты аденозиновых рецепторов, ингибиторы фосфодиэстеразы и др. Одним из хорошо зарекомендовавших себя в ангионеврологии антиагрегантов является дипиридамо́л, однако многие аспекты его действия остаются недостаточно изученными. Снижение агрегационных свойств тромбоцитов под действием дипиридамо́ла связано с подавлением тромбоцитарной фосфодиэстеразы и ингибированием аденозиндезаминазы, что приводит к повышению содержания внутриклеточного цАМФ в тромбоцитах [4, 6]. Являясь конкурентным антагонистом аденозина, дипиридамо́л препятствует его захвату форменными элементами крови

ГУ НИИ неврологии РАМН.

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

**Максим Алексеевич Домашенко** – аспирант.

(прежде всего эритроцитами), что приводит к увеличению плазменной концентрации аденозина и стимулирует активность тромбоцитарной аденилатциклазы. Подавляя фосфодиэстеразу цАМФ и цГМФ, дипиридамола способствует накоплению указанных циклических нуклеотидов, что усиливает сосудорасширяющий эффект оксида азота и простаглицлина. Не менее важным свойством дипиридамола является воздействие на эритроциты: дипиридамола способствует увеличению их деформируемости, что, в свою очередь, приводит к улучшению микроциркуляции [9]. Очень важны эффекты дипиридамола не только на клетки крови, но и на сосудистую стенку: у данного соединения отмечены антиоксидантный эффект и подавление пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что способствует торможению развития атеросклеротических бляшек. Многовалентность действия дипиридамола позволила рассматривать его не только в качестве антиагреганта, но и в более широком смысле – в качестве препарата, стабилизирующего метаболические характеристики тромбоцитов; именно поэтому воздействие дипиридамола способствует адаптации тромбоцитов к различным условиям [4].

Существенными преимуществами дипиридамола над тромбоцитарными антиагрегантами других групп (главным образом, аспирином) являются следующие факторы [4]:

- у дипиридамола отсутствует повреждающее действие на слизистые оболочки;
- антиагрегантное действие дипиридамола не сопровождается подавлением активности циклооксигеназы и уменьшением синтеза простаглицлина;
- для дипиридамола возможно управление антитромботическим эффектом путем подбора оптимальных доз препарата.

Таким образом, дипиридамола обладает мультимодальным действием как на клетки крови, так и на сосудистую стенку, что и обусловило широкое применение этого препарата в ангионеврологии.

Одним из наиболее крупных международных двойных слепых плацебо-контролируемых 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 нарушения мозгового кровообращения под действием пролонгированной формы дипиридамола (400 мг в сутки) и ацетилсалициловой кислоты (50 мг в сутки) – 16 и 18% соответственно, что оказалось достоверно выше по сравнению с плацебо.

В последующем был проведен ряд других клинических исследований эффективности дипиридамола; в настоящее время проводится крупномасштабное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование **PROFESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes)** для определения возможностей вторичной профилактики инсульта при одновременном применении аспирина и клопидогреля или аспирина и дипиридамола [4].

Учитывая положительный опыт применения препарата в отношении профилактики ишемических нарушений мозгового кровообращения, целью настоящего исследования явилось изучение дозозависимых эффектов Курантила® (Berlin-Chemie), действующим веществом которого является дипиридамола, на тромбоцитарно-сосудистый гемостаз у больных с хроническими ЦВЗ.

Нами наблюдалось 32 больных с различными стадиями ДЭ в возрасте от 51 до 72 лет (средний возраст 56,1 года). У всех пациентов в схему обследования помимо неврологического и общеклинического осмотра, ЭКГ, ультразвуковой доплерографии, рентгеновской КТ и/или МРТ головного мозга входило изучение показателей тромбоцитарно-сосудистого гемостаза. Изучены следующие показатели, характеризующие состояние крови в микро- и макроциркуляторном звеньях: агрегационные свойства тромбоци-

тов под влиянием АДФ и адреналина (АДФ-АТ и Адр-АТ соответственно), вязкость крови (ВК) на различных скоростях сдвига (210 и 10 с<sup>-1</sup>). С целью определения антиагрегантных возможностей эндотелия сосудистой стенки была проведена функциональная “манжеточная проба”. Суть ее заключается в изучении показателей гемостаза на фоне 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).

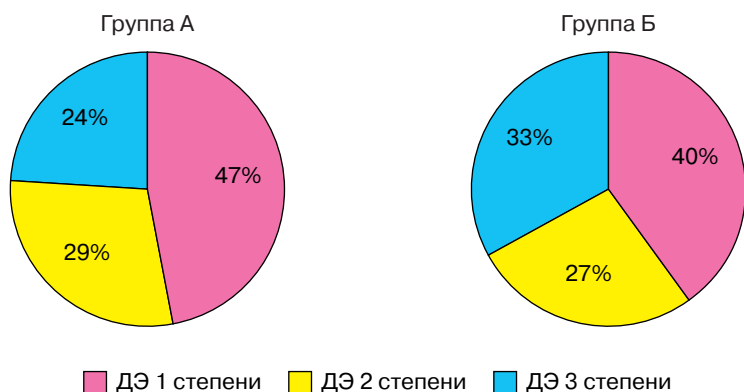
Обследованные больные были разделены на две группы методом случайной выборки. В схему лечения больных первой группы (группы А) наряду с гипотензивными и нейротрофическими препаратами был включен Курантил в дозе 25 мг 3 раза в сутки (17 человек), больным второй группы (группы В) Курантил назначался в дозе 75 мг 3 раза в сутки (15 человек). Длительность терапии Курантилом в обеих группах составила 2 мес. Пациенты в исследуемых группах были сопоставимы по полу (группа А: женщины – 58,8%, мужчины – 41,2%; группа В: женщины – 53,3%, мужчины – 46,7%) и по возрасту (средний возраст в группе А составил 54,8 года, в группе В – 58,2 года). Распределение больных по стадиям ДЭ в исследуемых группах было также сопоставимо (рис. 1).

Основным сосудистым процессом, приведшим к развитию цереброваскулярной симптоматики у больных в обеих группах, был атеросклероз (5 больных), артериальная гипертония (16 больных) и их сочетание (11 больных) (рис. 2).

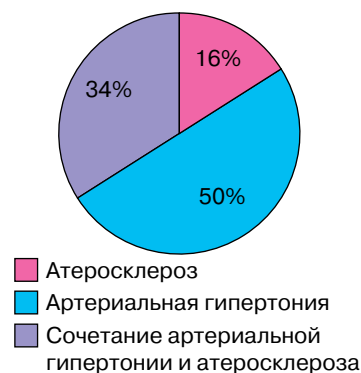
Существенной разницы в выраженности сопутствующей соматической патологии у больных обеих групп выявлено не было (табл. 1).

Неврологические синдромы среди обследованных больных были представлены в виде:

- цефалгического синдрома – у 71,8% больных;
- вестибулярно-атактического синдрома – у 56,3%;



**Рис. 1.** Стадии ДЭ у больных в исследуемых группах.



**Рис. 2.** Основной сосудистый процесс у обследованных больных с ДЭ.

- пирамидного синдрома – у 37,5%;
- психопатологического синдрома – у 21,9%;
- псевдобульбарного синдрома – у 18,8% больных.

Представленность неврологических нарушений внутри исследуемых групп была практически одинаковой (табл. 2).

Курантил в обеих назначавшихся дозировках одинаково хорошо переносился пациентами. В течение всего двухмесячного курса лечения не было отмечено случаев непереносимости и побочных эффектов.

Проведение повторного клинико-инструментального обследования спустя 2 мес лечения Курантилом выявило

положительную динамику неврологической симптоматики, выраженную в виде существенно-го уменьшения выраженности цефалгического и психопатологического синдромов (табл. 2). Уменьшение выраженности головных болей на фоне лечения сопровождалось одновременным отчетливым улучшением общего фона настроения.

Для изучения взаимосвязи между клиническим улучшением у

обследованных больных и состоянием гемореологии и гемостаза параметры тромбоцитарно-сосудистого гемостаза оценивались до лечения и спустя 2 мес после назначения Курантила. Данные исследования представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, у всех обследованных больных до лечения отмечались повышенные показатели агрегации тромбоцитов под влиянием различных индукторов агрегации (адреналин, АДФ). На фоне 2-месячного курса лечения Курантилом (как в дозе 25 мг 3 раза в сутки, так и в дозе 75 мг 3 раза в сутки) происходило отчетливое снижение изначально повышенных показателей агрегации тромбоцитов. Таким образом, нами подтвержден антиагрегантный эффект Курантила у лиц с ЦВЗ. Несмотря на отмеченный эффект, конечные показатели агрегации тромбоцитов превышали аналогичные показатели в группе здоровых лиц. Этот факт может свидетельствовать о необходимости более длительного курса лечения Курантилом для оптимизации функционального состояния тромбоцитов у обследованной категории больных.

При рассмотрении дозозависимого влияния препарата следует отметить одинаковую эффективность разных доз Курантила (25 и 75 мг 3 раза в сутки) в отношении снижения показателей агрегации. Однако при более детальном анализе анамнеза больных было отмечено, что у лиц с большей продолжительностью сосудистого

**Таблица 1.** Сопутствующая соматическая патология у обследованных больных

| Заболевание                        | Группа А |      | Группа В |      |
|------------------------------------|----------|------|----------|------|
|                                    | абс.     | %    | абс.     | %    |
| ИБС                                | 5        | 29,4 | 5        | 33,3 |
| Мерцательная аритмия               | 3        | 17,6 | 2        | 13,3 |
| Остеохондроз позвоночника          | 7        | 41,2 | 5        | 33,3 |
| Пролапс митрального клапана        | 2        | 11,8 | 1        | 6,7  |
| Сахарный диабет                    | 2        | 11,8 | 2        | 13,3 |
| Ожирение                           | 3        | 17,6 | 2        | 13,3 |
| Хронический гастродуоденит         | 3        | 17,6 | 1        | 6,7  |
| Желчнокаменная болезнь             | 2        | 11,8 | 1        | 6,7  |
| Мочекаменная болезнь               | 3        | 17,6 | 2        | 13,3 |
| Хронический пиелонефрит            | 3        | 17,6 | 3        | 20   |
| Хронический бронхит                | 3        | 17,6 | 3        | 30   |
| Заболевания щитовидной железы      | 3        | 17,6 | 2        | 13,3 |
| Заболевания вен нижних конечностей | 2        | 11,8 | 2        | 13,3 |

**Таблица 2.** 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             | 12 (70,6%) | 7 (41,2%)     | 11 (73,3%) | 6 (40%)       |
| Вестибулярно-атактический | 10 (58,8%) | 9 (52,9%)     | 8 (53,3%)  | 8 (53,3%)     |
| Пирамидный                | 7 (41,2%)  | 7 (41,2%)     | 5 (33,3%)  | 4 (26,7%)     |
| Психопатологический       | 4 (23,5%)  | 1 (5,9%)      | 3 (20%)    | 0             |
| Псевдобульбарный          | 4 (23,5%)  | 4 (23,5%)     | 2 (13,3%)  | 2 (13,3%)     |

**Таблица 3.** Показатели тромбоцитарного гемостаза у обследованных больных до и после лечения Курантилом

| Показатель                     | Группа А        |                 | Группа В        |                 | Норма       |
|--------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------|
|                                | до лечения      | после лечения   | до лечения      | после лечения   |             |
| Адр-АТ, %                      | 66 [52; 91]     | 52,3 [35; 72]*  | 52,6 [44; 78]   | 47,9 [21; 65]*  | 40 [37; 43] |
| АДФ-АТ, %                      | 56,9 [44; 74]   | 50,7 [26; 73]   | 51,1 [40; 67]   | 48,6 [28; 62]   | 43 [40; 46] |
| ВК (210 с <sup>-1</sup> ), сПз | 3,77 [3,2; 4,2] | 3,92 [3,3; 4,8] | 3,81 [3,0; 4,4] | 3,79 [3,1; 4,8] | 3,6 [±6,2]  |
| ВК (10 с <sup>-1</sup> ), сПз  | 6,27 [5,4; 7,7] | 6,74 [5,6; 8,5] | 6,42 [4,3; 8,3] | 6,27 [4,2; 8,3] | 6,5 [±8,3]  |

\* p &lt; 0,05.

процесса и повторными острыми эпизодами ЦВЗ дозировка Курантил 75 мг 3 раза в сутки более эффективно снижает агрегационную активность тромбоцитов.

Несмотря на подтвержденный антиагрегантный эффект Курантила, нами не было выявлено изменений вязкостных характеристик крови на различных скоростях сдвига, характеризующих кровотоки в макро- и микроциркуляторном русле. При проведении ультразвуковой доплерографии были отмечены позитивные сдвиги в улучшении линейной скорости кровотока по истечении двухмесячного курса лечения у 60% больных из группы А. В то же время в группе В изменений линейной скорости кровотока спустя 2 мес от начала лечения Курантилом отмечено не было. Данная тенденция свидетельствует о целесообразности более длительного курса лечения Курантилом в дозировке 75 мг 3 раза в сутки у больных с хроническими ЦВЗ.

Учитывая важный вклад состояния атромбогенной активности сосудистой стенки в реализацию клинических проявлений ЦВЗ, мы также изучали динамику одной из ее составляющих – антиагрегационной активности (АА) сосудистой стенки. Оценка АА на фоне лечения Курантилом производилась

до и после “манжеточной пробы” по формуле

$$AA = \frac{AT_{\text{до МП}} - AT_{\text{после МП}}}{AT_{\text{до МП}}} \times 100\%,$$

где АТ – агрегация тромбоцитов, МП – “манжеточная проба”.

В группе больных, получавших Курантил в дозе 25 мг 3 раза в сутки, не происходило значимых изменений антиагрегационных свойств сосудистой стенки. Напротив, у больных, получавших Курантил в дозе 75 мг 3 раза в сутки, отмечено статистически значимое (p < 0,05) увеличение антиагрегационного потенциала сосудистой стенки на фоне лечения (табл. 4).

Как видно из табл. 4, до лечения Курантилом антиагрегационный потенциал сосудистой стенки у обследованных больных был крайне низким в обеих группах. На фоне лечения Курантилом в дозе 75 мг 3 раза в сутки происходит увеличение этого звена атромбогенности сосудистой стенки, что свидетельствует об ангиопротекторной функции Курантила в данной дозировке. Полученные данные еще раз подтверждают целесообразность более длительного курса лечения Курантилом в дозировке 225 мг в сутки у больных с хроническими ЦВЗ.

Проведенное исследование подтвердило благоприятное клиническое действие

Курантила у больных с хроническими ЦВЗ, опосредованное в том числе и значительным улучшением состо-

яния тромбоцитарно-сосудистого гемостаза.

## Выводы

1. Показано благоприятное действие Курантила на основные клинические проявления хронических ЦВЗ.

2. Подтверждено антиагрегантное действие различных дозировок Курантила (75 мг в сутки и 225 мг в сутки) у лиц с хроническими цереброваскулярными заболеваниями.

3. Курантил в дозе 225 мг в сутки более эффективен по своей антиагрегационной активности по сравнению с дозировкой 75 мг в сутки у пациентов с большей длительностью сосудистого процесса и повторными нарушениями мозгового кровообращения.

4. Отмечено улучшение антиагрегационной активности сосудистой стенки на фоне лечения Курантилом в дозировке 225 мг в сутки.

5. При хронической цереброваскулярной патологии может быть рекомендован длительный курс лечения Курантилом (более 2 мес).

## Список литературы

- Бурцев Е.М. // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1998. Вып. 1. С. 3.
- Дамулин И.В. // Неврол. журн. 2004. № 3. С. 4.
- Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. // Consilium Medicum. 2003. № 12. С. 15.
- Суслина З.А., Танашян М.М. Антиромботическая терапия в ангионеврологии. М., 2004.
- Яхно Н.Н. Актуальные вопросы нейрогерии // Достижения в нейрогерии / Под ред. Яхно Н.Н., Дамулина И.В. М., 1995. С. 9.
- Eisert W.G. Dipiridamole // Platelets / Ed. by Michelson A.D. Cambridge (USA), 2002. P. 215.
- Erkinjuntti T. Clinical criteria for vascular dementia: The NINDS-AIREN criteria // Vascular Dementia. Etiological, Pathogenetic, Clinical and Treatment Aspects / Ed. by Carlson L.A. et al. Basel, 1994. P. 61.
- Hershey L.A., Olszewski W.A. Ischemic vascular dementia // Handbook of Demented Illnesses / Ed. by Morris J.C. N.Y., 1994. P. 335.
- Nakamura T. et al. // Cerebrovasc. Dis. 2002. V. 14. P. 234.
- Ross G.W., Cummings J.L. Vascular dementias // Cognitive Disorders: Pathophysiology and Treatment / Ed. by Thal L.J., et al. N.Y., 1992. P. 271.

**Таблица 4.** Антиагрегационная активность сосудистой стенки у обследованных больных до и после лечения Курантилом

| Показатель                   | Группа А   |               | Группа В   |               |
|------------------------------|------------|---------------|------------|---------------|
|                              | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| АА (индуктор – адреналин), % | 6,45       | 8,03          | 6,08       | 23,75*        |
| АА (индуктор – АДФ), %       | 1,12       | 1,33          | 0,16       | 10,69*        |

\* p &lt; 0,05.