

Роль антиагрегантной терапии при цереброваскулярной патологии. Клинический опыт применения дипиридамола

М.Н.Дадашева, Л.А.Подрезова,
Е.А.Каравашкина, Л.А.Смирнова,
Т.И.Вишнякова

МОНИКИ, Москва

Увеличение в популяции числа лиц пожилого возраста является фактором риска роста заболеваемости цереброваскулярными болезнями (ЦВБ), а это в свою очередь ведет к росту инвалидизации и смертности. Основным типом течения ЦВБ является ремиттирующий с повторными чередованиями компенсации и декомпенсации, которая клинически проявляется острым сосудистым событием. По данным ВОЗ, ежегодно происходит от 5,6 до 6,6 млн новых случаев острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), из них 4,6 млн – с летальным исходом. В России заболеваемость ОНМК неуклонно возрастает, а смертность в структуре общей смертности населения устойчиво занимает второе место после ишемической болезни сердца. Для увеличения продолжительности и улучшения качества жизни больных с ЦВБ имеет значение как лечение, так и профилактика, направленные на контроль факторов риска, их коррекцию как у конкретных людей, так и популяции в целом.

По данным Регистра инсульта, повторные острые нарушения мозгового кровообращения составляют около 20% общего числа случаев инсульта, поэтому важны не только первичная, но и вторичная профилактика. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что адекватная вторичная профилактика снижает риск повторного острого нарушения мозгового кровообращения на 30%. Профилактические мероприятия включают антигипертензивную, антитромбоцитарную терапию и при необходимости – ангиохирургическое лечение. Антиагрегантная терапия, снижающая активность тромбоцитов, является ключевой стратегией первичной и особенно вторичной профилактики ЦВБ [1, 5, 7].

Лечение больных с ЦВБ представляет сложную задачу, при этом эффективными являются как медикаментозные, так и немедикаментозные методы. Медикаментозная терапия больных с цереброваскулярной патологией осуществляется по нескольким направлениям, включая по показаниям пожизненное курсовое назначение антиагрегантов, антикоагулянтов и антигиперлипидемических средств.

Медикаментозное лечение больных, особенно лиц пожилого возраста, требует внимания, знаний,

опыта, поскольку с возрастом изменяются основные фармакокинетические параметры, такие как всасывание, распределение, метаболизм. Так, снижение активности ферментной системы печени приводят к увеличению печеночного метаболизма. Хронические воспалительные процессы обуславливают снижение синтеза связывающих белков плазмы крови и приводят к возрастанию концентрации свободных лекарственных субстанций и их активных метаболитов. Снижение уровня клубочковой фильтрации вызывает замедление процесса выведения препаратов. Наличие нескольких хронических заболеваний часто ведет к полипрагмазии, поэтому назначение каждого нового препарата должно быть тщательно продумано. В связи с этим использование немедикаментозных методов терапии приобретает особое значение. Ее можно рекомендовать всем больным. Сюда входят психотерапевтические методы воздействия (психокоррекционные мероприятия) – беседы о необходимости физической активности, прекращения курения, снижения избыточной массы тела, уменьшения потребления соли и алкоголя [8, 11].

Одним из факторов риска ЦВБ считается активизация сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и нарушение реологических свойств крови – повышение свертываемости, которое может привести к опасным последствиям для организма, тромбообразованию. В этой связи для предотвращения активации внутрисосудистого тромбообразования патогенетически обоснованным является назначение антитромбоцитарных средств, которые требуют к себе особого внимания как при выборе конкретного препарата, так и в период подбора оптимальной дозы [2–4].

Повышение агрегационной способности тромбоцитов является одной из основных причин развития острой церебральной ишемии. В настоящее время большое значение имеет антиагрегационная терапия. Существует несколько классов антиагрегантов:

I класс – ингибиторы циклооксигеназы-1, к которым относится известная более 100 лет, ацетилсалициловая кислота (АСК), снижающая синтез тромбоксана A_2 . Результаты многочисленных исследований на нескольких тысячах пациентов показали статистически достоверную как для первичной, так и для вторичной профилактики инсульта эффективность АСК. Ацетилсалициловая кислота остается, несмотря на длительный опыт клинического применения, стандартом антитромбоцитарной терапии как по показателю эффективности, так и по соотношению цена/качество. Действие, проявляющееся при приеме даже низкой дозы АСК (30–50 мг/сут), связано с необратимой блокадой в тромбоцитах и мегакариocyтах простагландин- H -синтетазы (циклооксигеназы-1), что ведет к нарушению секреции тромбоксана A_2 – мощного вазоконстриктора и стимулятора агрегации тромбоцитов. Однако при назначении АСК необходимо помнить о возможном развитии желудочно-кишечных осложнений, в том числе образовании язв желудка и кровотечения, а также аллергических реакций, неэффективности или резистентности к препарату, которая отмечается у 15–20% больных. В течение длительного времени устоявшейся точкой зрения считалась безопасность применения кишечнорастворимых форм АСК, однако, согласно результатам последних исследований, отмечено образование эрозий и язв желудка даже при применении таблеток АСК, покрытых кишечнорастворимой оболочкой [9].

II класс – активаторы аденилатциклазы, повышающие образование простагландина и цАМФ в

тромбоцитах и гладкомышечных клетках сосудистой стенки. Представителем этого класса является дипиридамо́л (Курантил®, Берлин-Хеми АГ, Германия). Дипиридамо́л относится к производным пиримидина и является эффективным антиагрегантным препаратом.

III класс – антагонисты аденозиновых рецепторов, к которым относятся тиклопедин, клопидогрел.

Учитывая многочисленные осложнения при назначении АСК, было проведено изучение эффективности комбинаций низких доз ацетилсалициловой кислоты и других антиагрегантных препаратов. Эффективность комбинации АСК 50–150 мг/сут с дипиридамо́лом была подтверждена многочисленными клиническими исследованиями и в настоящее время считается целесообразной и оправданной. Результаты Европейских исследований ESPS-1, а затем и ESPS-2 показали, что применение комбинации АСК и дипиридамо́ла снизило риск ТИА на 35,9%, инсульта – на 37%, смерти от инсульта – на 24,4%. Наблюдение за 6600 пациентами с цереброваскулярными заболеваниями, которые в течение 2 лет принимали 200 мг дипиридамо́ла и 25 мг АСК, позволило констатировать двукратное уменьшение частоты повторных цереброваскулярных эпизодов по сравнению с таковыми у лиц, принимавших лишь АСК [4, 6].

Дипиридамо́л имеет комплексный механизм действия:

1. Антиагрегационный – нормализует соотношения простаглицлин–тромбоксан A_2 , ингибируя ФДЭ-тромбоцитов и снижая в них уровень кальция, уменьшает агрегацию тромбоцитов и тормозит тромбообразование.
2. Антиадгезивный – улучшает микроциркуляцию за счет уменьшения адгезии тромбоцитов и улучшения их деформируемости.
3. Ангиопротективный – стимулирует аденозиновые рецепторы и, усиливая синтез эндотелиального фактора роста и ангиогенеза, увеличивает плотность капилляров и интенсивность коллатерального кровотока.
4. Вазодилатирующий – активирует синтез простаглицлина сосудистой стенки и эндотелиального оксида азота.
5. Иммуномодулирующий – как производное пиримидина, является индуктором интерферона и оказывает модулирующее действие на функциональную активность системы интерферона и повышает неспецифическую противовирусную резистентность к вирусным инфекциям.

Таким образом, дипиридамо́л (Курантил®) рекомендуется для лечения и профилактики как острых, так и хронических форм цереброваскулярной патологии, для профилактики артериальных и венозных тромбозов, после операции по протезированию клапанов сердца, для профилактики плацентарной недостаточности при осложненной беременности, для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ.

Препарат Курантил® выпускается в виде драже по 25 мг, а также в виде модифицированной формы данного лекарственного препарата в таблетках, покрытых оболочкой, которая называется Курантил N25 и Курантил N75. Доза препарата и продолжительность лечения подбирается врачом индивидуально [8, 10]. Курантил® зарекомендовал себя как безопасное средство, которое разрешено применять даже во время беременности, а также характеризуется отсутствием ulcerогенного действия.



Курантил®

Полнокровная жизнь сосудов

- Улучшает микроциркуляцию
- Устраняет вазоспазм
- Препятствует агрегации тромбоцитов



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Клиническое наблюдение

Больная Г., 62 лет, была доставлена в отделение нейрореанимации с работы. При поступлении предъявляла жалобы на головную боль, слабость в левой верхней конечности в виде неловкости и дискомфорта в пальцах руки. Заболела утром, на работе, когда после стрессовой ситуации внезапно возникли чувство жара, слабость, боль в затылочной области, головокружение, тошнота, расплывчатость букв на мониторе компьютера и слабость в левых конечностях, более выраженная в левой руке. Отмечалось повышение артериального давления до 160/100 мм рт. ст. (адаптирована к 130/85 мм рт. ст.). Через 30–45 мин состояние несколько улучшилось. При осмотре врачом скорой помощи была возбуждена, временами неадекватна, АД 150/90 мм рт. ст., на ЭКГ – синусовый ритм, гипертрофия левого желудочка. Выявлена слабость в левых конечностях. Бригадой скорой медицинской помощи была доставлена в клинику с направительным диагнозом «Острое нарушение мозгового кровообращения». Из анамнеза: в течение последних нескольких лет беспокоят колебания АД (гипотензивную терапию не принимает), головная боль, ухудшение памяти, снижение работоспособности, неустойчивость настроения, боль в шее. В течение 3 последних дней отмечались подъем АД до 140/90 мм рт. ст., боль в шее. Хроническая язвенная болезнь желудка.

При поступлении объективно: состояние средней тяжести. Контактна, несколько заторможена, вяла. Температура тела 36,6°C. Кожные покровы обычной окраски и влажности, дыхание везикулярное, ритмичное, частота дыхания – 16 в мин. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, пульс – 80 уд/мин, АД – 145/95 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Перистальтика выслушивается. Функции тазовых органов в норме. **Неврологический статус:** менингеальных знаков нет. Глазные щели S меньше D, зрачки S меньше D (элементы симптома Горнера), прямая и содружественная фотореакции живые. Нистагмозид при взляде влево. Легкая асимметрия окала за счет незначительной сглаженности левой носогубной складки. Глоточные рефлексы D=S, живые. Осиплость голоса. Язык по средней линии. Сухожильные рефлексы оживлены, асимметричные, слева живее, чем справа. Адиадохокинез. Гемигипостезия слева. Повышение мышечного тонуса в левых конечностях непостоянного характера. Патологических стопных рефлексов нет. Неустойчивость в позе Ромберга с отклонением вправо. Спонтан-

ное промахивание левой рукой при выполнении пальце-носовой пробы. Пяточечно-коленную пробу выполняет удовлетворительно. Неуверенность при ходьбе с закрытыми глазами. Суммарный балл по шкале NIHSS – 1.

Результаты обследования. Коагулограмма при поступлении: АЧТВ – 43 с; ПТИ – 73,7%; МНО – 1,09; фибриноген – 280 мг/дл; тромбоциты – 398×10^9 /л. Гликемия – 6,1 ммоль/л. Общий и биохимический анализы крови без патологии.

ЭКГ – синусовый ритм, гипертрофия левого желудочка, ЧСС – 78.

R-графия грудной клетки: без патологии.

R-графия шейного отдела позвоночника: аномалия Киммерли, гиперлордоз на уровне C₁–C_{III}, остеофиты в унковертебральной области с двух сторон размером 4–5 мм, при функциональных пробах нестабильность C_{III}–C_{IV}.

Дуплексное исследование МАГ: при дуплексном сканировании общих, внутренних, наружных сонных артерий, позвоночных, подключичных артерий с обеих сторон: стенки сосудов уплотнены, утолщены, внутренний контур стенок ровный. Справа по задней стенке – локальная, атеросклеротическая бляшка, гомогенная, до 20% стеноза. Ход ВСА с обеих сторон не изменен. Просвет исследованных артерий однороден, полностью прокрашивается при цветном доплеровском картировании, без признаков турбулентности потока крови. Спектр доплеровской кривой не изменен, скоростные показатели в норме. Периваскулярные ткани без особенностей, эхо-признаков экстравазальной компрессии не выявлено. Диаметр правой позвоночной артерии – 3,1 мм, ход на протяжении плавно извит, левой – 3,6 мм. Гемодинамически незначимый стеноз в первом сегменте левой ПА за счет гомогенной бляшки в устье левой ПА.

Заключение: УЗ-признаки атеросклероза сонных артерий. Стеноз ВСА справа 20%. Гемодинамически незначимый стеноз левой ПА, УЗ-признаки извитости хода правой позвоночной артерии.

На серии МРТ головного мозга в трех проекциях срединной структуры без дислокации. Желудочки мозга, базальные и тенториальные цистерны не расширены. Субарахноидальные щели конвекса с начальным расширением, большие Sylvius. Дифференциация на белое и серое вещество сохранена. В режиме FLAIR в белом веществе паравентрикулярно и субкортикально в теменных долях определяются отдельные мелкие гиперинтенсивные очаги без признаков перифокального отека

Информация о препарате

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

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 глюкогена; оказывает модулирующее действие на функциональную активность системы интерферона, повышает неспецифическую противовирусную резистентность к вирусным инфекциям.

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, тромбозомболий 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.

(сосудистого генеза). Гипофиз обычных размеров, расположен интраселлярно, МР-сигнал от аденогипофиза однородный. Диафрагма седла не выбухает, сифоны внутренних сонных артерий не смещены.

Заключение: Участки локального глиоза сосудистого генеза в белом веществе в сочетании с начальными проявлениями гипотрофических изменений коры большого мозга – признаки дисциркуляторной энцефалопатии.

МРА: отмечается неоднородность МР-сигнала за счет турбулентности потока крови. Стеноз ВСА. Стеноз на уровне устья левой позвоночной артерии. Снижение кровотока по левой позвоночной артерии на всем протяжении.

На 2-е сутки больная была в удовлетворительно состоянии переведена из нейрореанимации в неврологическое отделение. Проводимая терапия: АСК 325 мг/сут, крестор 10 мг/сут, актовегин в/в капельно 10% 250 мл №10, цераксон в/м 2000 мг/сут, берлитион 600 мг/сут в/в кап, тенотен 3 таблетки в сутки.

Выписана в удовлетворительном состоянии на 18-е сутки под наблюдение невролога по месту жительства с диагнозом G45.0 Синдром вертебробазиллярной артериальной системы.

Рекомендованная терапия: бисопролол 5 мг/сут, аспирин 325 мг/сут, таблетки 3 мес – актовегин 400 мг/сут, таблетки берлитион 600 мг/сут, тенотен 3 таблетки в сутки.

Больной были даны рекомендации:

1. В связи с колебанием АД, гипертрофией левого желудочка на ЭКГ – контроль артериального давления, постоянный прием гипотензивного препарата.
2. Учитывая наличие при обследовании стеноза ВСА и ПА – контроль липидов крови, постоянный прием гиполлипидемических средств, соблюдение диеты.
3. Для профилактики ОНМК – антиагрегационные препараты (325 мг АСК).
4. Учитывая наличие на МРТ признаков дисциркуляторной энцефалопатии рекомендованы прием альфа-липоевой кислоты и нейропротектора.
5. В связи с наличием аномалии Киммерли, боли в шее – лечебная гимнастика по программе «Шейный остеохондроз», ношение шейного воротника, ограничение нагрузки на шейный отдел позвоночника.
6. Анксиолитики.

Повторно больная поступила в клинику через 8 месяцев после приступа кратковременной потери сознания, который произошел на работе. В клинике больную беспокоили: сильная головная боль в затылочной области, выраженное головокружение, двоение предметов, слабость в левых конечностях.

Со слов больной рекомендуемую терапию она принимала в течение 3 нед, однако после появления стойкой боли в желудке, самостоятельно прекратила лечение. Артериальное давление практически не контролировала, гипотензивный препарат принимала нерегулярно, только при головной боли. Рекомендации, в том числе ортопедические, не выполняла. За 6 мес на фоне подъема давления, 4 раза отмечались подобные приступы головокружения, головной боли, боли в шее, нарушения зрения, онемения левых конечностей, но к врачу не обращалась, поскольку всегда в течение нескольких часов симптомы проходили самостоятельно. В клинике больной был проведен курс лечения. Учитывая хроническую язвенную болезнь желудка и боль в эпигастриальной области при приеме высокой дозы АСК, была назначена комбинированная антиагрегантная терапия – 50 мг АСК и 75 мг дипиридамола (Курантил®) 2 раза в день. С больной была проведена беседа о необходимости профилактического приема антиагрегантной терапии и соблюдения ортопедических рекомендаций. Через 1 год больная поступила в клинику на плановую госпитализацию для прохождения профилак-

тического курса лечения. Со слов больной за этот период боли в желудке не беспокоили, приступы не повторялись.

В данном наблюдении у пациентки на фоне стрессовых ситуаций и подъема АД отмечались множественные, повторяющиеся эпизоды транзиторных ишемических атак, вызывающие обратимую, кратковременную, локальную ишемию мозга в вертебробазиллярном бассейне. Учитывая наличие у нее стенозирующего поражения ВСА и левой ПА, непосредственной причиной ТИА, по всей видимости, были артерио-артериальные эмболии, а имевшиеся у больной аномалия Киммерли и извитость ПА могли быть фоном и дополнительным фактором для компрессии ПА и развития преходящего нарушения мозгового кровообращения.

Известно, что риск развития инсульта у больных с ТИА в первые 3 мес составляет приблизительно 10–20%. Поэтому для профилактики ОНМК необходимо как можно раньше начинать терапию, направленную на коррекцию факторов риска: артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, тромбообразования. Важным является восстановление реологических свойств крови, в связи с чем необходимо широко использовать антиагреганты. «Золотым стандартом», как принято говорить, считается ацетилсалициловая кислота, которая и была назначена данной больной. Однако необходимо помнить, что у некоторых больных, особенно с отягощенным гастроинтестинальным анамнезом, возможно развитие побочных симптомов, что может явиться поводом для самостоятельной отмены лекарственного средства. В таких случаях более эффективна комбинация АСК (25–75 мг) и дипиридамола (75 мг) 2 в сутки или монотерапия дипиридамолом (225 мг/сут).

Резюмируя изложенное, следует сказать, что ранняя диагностика и своевременно начатое адекватное лечение больных с цереброваскулярной патологией будут способствовать более быстрому и полному восстановлению их трудоспособности, улучшению качества и продолжительности жизни.

Литература

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: 2001; 328.
2. Дифференциальная диагностика нервных болезней / Под ред. Г.А. Акимова и М.М.Одинака. Руководство для врачей. С.Петербург: Гиппократ, 2001; 4: 774.
3. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М.: Медпресс-информ, 2008; 288.
4. Косарев В.В., Бабанов С.А., Астахова А.В. Фармакология и лекарственная терапия /Под редакцией В.К. Лепихина. М.: Эксмо, 2009; 482.
5. Неврология / Под ред. М.Самуэльса. Пер. с англ. М.: Практика, 1997; 640.
6. Скворцова В.И., Чазова Е.И., Стаховская Л.В. Вторичная профилактика инсульта. М.: ПАГРИ, 2002; 120.
7. Трошин В.Д. Сосудистые заболевания нервной системы. Ранняя диагностика, лечение, профилактика. Руководство для врачей. Н.Новгород, 1992; 302.
8. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005; 4: 1–9.
9. Эффективная и безопасная антиагрегантная терапия в общей медицинской практике / Верткин А.Л., Вовк Е. И., Наумов А.В. и др. Методические рекомендации. М.: 2006.
10. Яковлев Н.А. Вертебрально-базиллярная недостаточность. Синдром вертебробазиллярной артериальной системы. М.: 2001; 396.
11. Bhatt D.L., Topol E.J. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. NatureReviews. 2003; 2: 15.