



¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

² Городская консультативно-диагностическая поликлиника № 121

³ Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова

Антитромбоцитарная терапия у больных цереброваскулярными заболеваниями

Л.И. Пышкина¹, А.А. Тяжелников², П.Р. Камчатнов¹, А.А. Абиева³

Адрес для переписки: Павел Рудольфович Камчатнов, pavkam7@gmail.com

Острые и хронические синдромы церебральной ишемии – основная причина летальности и инвалидизации. Наиболее эффективный путь снижения заболеваемости острым ишемическим инсультом – проведение в адекватном объеме профилактических мероприятий. Одно из основных направлений профилактики – назначение антитромбоцитарных препаратов. В статье рассматриваются возможности клинического применения дипиридамола для предупреждения острой церебральной ишемии. Анализируются эффективность назначения дипиридамола и возможные риски его использования.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, атеротромбоз, дипиридамола, профилактика

Расстройства мозгового кровообращения, в первую очередь ишемический инсульт (ИИ), – одна из основных причин летальности и основная причина стойкой инвалидизации населения [1]. Наиболее эффективный способ решения проблемы – проведение профилактических мероприятий, включающих как популяционные, так и индивидуализированные стратегии. Основные принципы предупреждения ИИ включают устранение или минимизацию воздействия потенциально модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска: контроль уровня артериального давления, гликемии, липидного спектра крови, обеспечение должного уровня физических нагрузок, отказ от курения и избыточного потребления алкоголя. Внедрение в практику такой популяционной стратегии способно обеспечить снижение распро-

страненности цереброваскулярных заболеваний, в частности ИИ. Результаты многолетних проспективных исследований, проведенных в странах Северной Америки и Евросоюза, свидетельствуют о высокой эффективности данной стратегии, демонстрируя снижение заболеваемости ИИ и связанной с ним летальности [2, 3]. Важным достижением современной нейроангиологии стало установление факта гетерогенности патогенетических механизмов развития ИИ. Разнообразные патогенетические механизмы (нарушение проходимости крупных или мелких мозговых артерий, эмболии и др.) приводят к резкому снижению кровотока ниже критического уровня, что сопровождается, по сути, общим исходом – некрозом мозговой ткани и возникновением острого неврологического дефицита. Разнообразие патогене-

тических механизмов возникновения ИИ диктует необходимость индивидуализированного подхода к вторичной профилактике, поскольку обеспечение адекватных мер предупреждения повторного ИИ возможно лишь в том случае, если установлена причина первичного острого ИИ. Из этого следует, что без ясного понимания ведущего механизма развития первичного ИИ невозможно выбрать оптимальную тактику его вторичной профилактики [4]. Наиболее частый патогенетический подтип ИИ – атеротромботический, обусловленный поражением артерий крупного калибра. Доказанным способом предупреждения атеротромботического ИИ является назначение антитромбоцитарных препаратов.

Вторичная профилактика атеротромботического ишемического инсульта

Для предупреждения повторного атеротромботического ИИ наиболее широко используются препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК). Опыт ее клинического применения насчитывает более 110 лет. Помимо этого около полувека она назначается в качестве препарата, снижающего функциональную активность тромбоцитов и обеспечивающего тем самым уменьшение риска тромбообразования. Многолетний опыт клинического применения АСК и результаты масштабных рандомизированных клинических исследований позволяют рассматривать ее в качестве



эталонного антитромбоцитарного препарата, обладающего удовлетворительными фармакоэкономическими показателями. Итоги ряда масштабных рандомизированных клинических исследований убедительно свидетельствуют о способности АСК достоверно снижать частоту повторных случаев как ИИ, так и инфаркта миокарда и сосудистой смертности в целом [5]. Вследствие подтвержденной эффективности АСК препарат входит в большинство региональных стандартов ведения пациентов, перенесших ИИ.

К сожалению, эффективность вторичной профилактики ИИ путем применения АСК зачастую снижается вследствие низкой чувствительности, которая встречается у 10–20% пациентов [6]. Резистентность к АСК, сопровождающаяся уменьшением антитромбоцитарного эффекта препарата, может быть обусловлена ее низкой биодоступностью, усиленным образованием тромбоцитов, вызванной стрессом избыточной продукцией циклооксигеназы 2, повышенной чувствительностью тромбоцитов к индукторам агрегации. В ряде случаев резистентность тромбоцитов к АСК может быть следствием генных мутаций [7]. Чувствительность к АСК снижена у пациентов с острой ишемией различных органов, сахарным диабетом, курильщиков.

Важно, что резистентность к АСК не может быть преодолена повышением суточной дозы препарата, поэтому наращивание суточных дозировок препарата нецелесообразно. Доказано, что антитромбоцитарная активность АСК не носит дозозависимого характера, а повышение суточной дозы препарата ассоциировано с возрастанием риска гастроинтестинальных осложнений. Решением такой клинической задачи может быть отказ от АСК, однако прекращение ее приема способно вызывать феномен рикошета и повысить риск тромбообразования. Еще один выход из этой ситуации – одновременное назначение с АСК другого антитромбоцитарного

препарата, имеющего отличный от нее механизм действия. На сегодняшний день таким препаратом является дипиридамо́л (ДП), который за счет угнетения активности фосфодиэстеразы тромбоцитов повышает концентрацию в них циклического аденозинмонофосфата и циклического гуанозинмонофосфата, оказывая тем самым антитромбоцитарный эффект.

Результаты применения дипиридамо́ла в качестве антитромбоцитарного препарата

Клиническая эффективность ДП на сегодняшний день достаточно изучена. Одним из первых масштабных исследований, посвященных оценке возможности вторичной профилактики ИИ после перенесенных ИИ и/или транзиторной ишемической атаки (ТИА) с применением комбинации АСК и ДП, явилось ESPS-1 [8]. Полученные результаты продемонстрировали достоверно большую эффективность комбинированной терапии по сравнению с плацебо. Важным итогом исследования стало установление сопоставимой эффективности ДП и АСК в отношении предупреждения риска повторного ИИ, причем превентивный эффект оказался значительно менее выраженным в отношении снижения риска развития острого инфаркта миокарда.

В последующих исследованиях решались такие задачи, как изучение эффективности и безопасности комбинированной терапии с применением АСК и ДП с целью профилактики ИИ, а также сравнение эффективности такой стратегии и применения других антитромбоцитарных препаратов. В этой связи вызывают интерес результаты рандомизированного контролируемого многоцентрового исследования ESPS-2 [9]. В соответствии с дизайном исследования, в него были включены 6602 больных, перенесших ИИ/ТИА, которые на протяжении более чем 24 месяцев получали малые дозы АСК (50 мг/сут), ДП (400 мг/сут) как в режиме монотерапии, так и в условиях комбинированного лечения, при этом груп-

па сравнения получала плацебо. Применение АСК в качестве монотерапии привело к снижению частоты ИИ на 18%, ИИ и/или летального исхода – на 13%, ДП – к снижению частоты ИИ на 15% и ИИ и/или летального исхода – на 15%. Наиболее значимый эффект был зарегистрирован в группе комбинированной терапии, где число ИИ сократилось на 37%, а ИИ и/или летального исхода – на 24%. Необходимо отметить, что ни один из режимов терапии не сопровождался снижением общей летальности, обусловленной различными причинами. Полученные результаты позволили авторам констатировать сопоставимую эффективность как АСК, так и ДП в указанных дозах. При этом комбинированная терапия оказывала значительно более выраженный эффект.

При проведении дальнейших исследований основной интерес вызывало изучение возможности и целесообразности комбинированной терапии с применением АСК и ДП с целью вторичной профилактики ИИ. Было установлено, что систематический прием такой лекарственной комбинации сопровождается примерно двукратным снижением риска развития ИИ или ТИА по сравнению с монотерапией только одним из препаратов, входящих в его состав [10]. На рубеже 1990–2000 гг. комбинированная терапия широко использовалась в клинической практике в странах Европейского союза с целью вторичной профилактики эпизодов острой церебральной ишемии [11].

Важным итогом многолетних исследований явилась публикация в 2008 г. результатов масштабного многоцентрового рандомизированного клинического исследования PRoFESS, посвященного оценке эффективности различных стратегий вторичной профилактики ИИ [12]. В данном исследовании приняли участие 20 332 пациента, средняя длительность наблюдения составила 2,5 года. При сравнении эффективности комбинации АСК (50 мг/сут) и ДП (назначал-

Неврология



ся в виде лекарственной формы с замедленным высвобождением по 400 мг/сут), с одной стороны, и клопидогрела (75 мг/сут) – с другой, оказалось, что на фоне лечения ИИ развился в 9,0 и 8,8% случаев соответственно. Кроме того, не было существенных отличий в частоте достижения прочих конечных точек исследования (острый инфаркт миокарда, смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы). Результаты исследования продемонстрировали сопоставимую эффективность двух режимов вторичной профилактики ИИ.

Эффективность дипиридамола при различных патогенетических подтипах ишемического инсульта

Несколько исследований были посвящены изучению вопроса о том, при каких патогенетических подтипах ИИ от применения ДП можно ожидать максимального превентивного эффекта. Как свидетельствуют результаты систематизированного Кокрейновского обзора, максимальную и несомненную пользу от его приема получают больные с симптомным поражением крупных экстра- или интракраниальных артерий (атеротромботический патогенетический подтип ИИ), перенесшие ИИ без выраженного очагового неврологического дефицита или с хорошим восстановлением нарушенных функций [13]. Эффективность комбинированного лечения подтвердили результаты исследования ESPRIT, в которое были включены 2739 пациентов с ИИ/ТИА, перенесенными на протяжении последних шести месяцев [14]. Прием комбинации АСК и ДП сопровождался достоверным снижением риска развития повторного ИИ, острого инфаркта миокарда или летального исхода.

Более сложным оказался вопрос об эффективности антитромбоцитарной терапии в отношении предупреждения повторного ИИ у пациентов, перенесших лакунарный инфаркт. В 2015 г. были опубликованы результаты метаанализа серии исследований, в которых изучалась возможность вторичной

профилактики ИИ после перенесенного лакунарного инфаркта [15]. Всего были проанализированы результаты 17 исследований, в которые в общей сложности были включены 42 234 пациента (средний возраст 64,4 года, 65% мужчин), длительность периода наблюдения составила от четырех недель до трех с половиной лет. Было установлено, что монотерапия различными антитромбоцитарными препаратами (АСК, ДП, АСК + ДП, тиклопидин и др.) в равной степени снижает риск развития повторного ИИ у таких пациентов, причем эффективность терапии оказалась достоверно выше, чем у плацебо. Авторы анализа не смогли обнаружить каких-либо значимых преимуществ того или иного препарата, назначенного в качестве монотерапии. Вместе с тем не все исследования продемонстрировали эффективность антитромбоцитарной терапии в отношении уменьшения случаев острого инфаркта миокарда или общей смертности. Полученные результаты позволяют считать, что такого рода терапия, в том числе с применением ДП или комбинации «ДП + АСК», снижает риск развития повторного ИИ у пациентов, перенесших лакунарный ИИ.

Серьезная клиническая проблема – назначение АСК больным с артериальной гипертензией. С учетом роли артериальной гипертензии в качестве важного фактора риска развития лакунарного ИИ очевидна необходимость строгого контроля уровня артериального давления у таких пациентов с целью предупреждения дальнейшего поражения сосудистого русла. В настоящее время считается, что подавляющему большинству пациентов с симптомами цереброваскулярными расстройствами мозгового кровообращения показан систематический прием АСК. Особенно важно принимать препарат пациентам с сочетанием нескольких факторов сердечно-сосудистого риска [16]. Как свидетельствуют результаты серии исследований, большинство больных с артериальной гипертензией нуждаются в антитромбоци-

тарной терапии с целью вторичной профилактики цереброваскулярных нарушений [17]. Назначение антиагрегантов данному контингенту больных не может быть противопоставлено проведению антигипертензивной терапии и достижению целевых цифр артериального давления. В результате масштабных исследований не удалось получить убедительных данных о влиянии систематического приема АСК на уровень артериального давления, хотя и высказывались предположения об эффекте такого рода [18].

В настоящее время максимально эффективными в отношении предупреждения кардиоэмболического ИИ считаются антагонисты витамина К и непрямые антикоагулянты – неантагонисты витамина К. Необходимость их приема для профилактики ИИ доказана при неклапанной фибрилляции предсердий, тромбе в полости сердца, миксоте и некоторых других патологических состояниях. Применение в этой ситуации антиагрегантов (при невозможности проведения антикоагулянтной терапии) оказывается менее эффективным.

Сложнее предупредить ИИ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с синусовым ритмом, имеющих высокий риск тромбоэмболических осложнений. По сути, в данной ситуации речь идет о первичной профилактике ИИ в группе высокого риска. Как свидетельствует результат систематизированного обзора, прием антагонистов витамина К (варфарина) и антитромбоцитарных препаратов (АСК, ДП, клопидогрела) оказывает сопоставимое влияние на уровень общей смертности у таких больных [19]. Назначение варфарина в среднем на 20% снижает риск развития нефатальных кардиоваскулярных событий, в том числе ИИ, и вместе с тем вдвое повышает риск тяжелых кровотечений. Выбор лечебной тактики для профилактики ИИ у таких больных, вероятно, должен определяться соотношением «польза – риск» проводимого лечения в зависимос-



ти от конкретной клинической ситуации.

Имеются результаты метаанализа серии исследований с различными режимами антитромбоцитарной терапии (ДП) [20]. Оказалось, что наименее эффективным в отношении предупреждения как всех больших сердечно-сосудистых событий, так и ИИ оказался ДП, назначаемый в качестве монотерапии, намного более эффективной – комбинация АСК и ДП, причем эффективность различных дозировок препаратов (50 мг/сут АСК + 400 мг/сут ДП и 90–1300 мг/сут АСК + 150–300 мг/сут ДП) существенно не отличалась.

Следует обратить внимание на длительность антитромбоцитарной терапии с использованием АСК и ДП. Показано, что максимальный протективный эффект лечения наблюдается в раннем периоде после ИИ/ТИА, что, вероятно, связано с наибольшим риском повторного ИИ непосредственно после эпизода первичной церебральной ишемии [21]. В последующем превентивный эффект антитромбоцитарной терапии снижается, но возрастает риск возникновения геморрагических осложнений (внутричерепных, желудочно-кишечных и проч.). В целом вопрос о длительности профилактического применения антитромбоцитарных препаратов решается исходя из предположительной длительности воздействия имеющихся факторов сердечно-сосудистого риска. У большинства пациентов, которым не была проведена реваскуляризация пораженной сосудистой системы головного мозга, риск развития острой церебральной ишемии (ИИ, ТИА) остается высоким, в связи с чем терапия может проводиться пожизненно. Положительные результаты исследований эффективности комбинации АСК и ДП в качестве средства вторичной профилактики некардиоэмболического ИИ послужили основанием для его включения в Национальные рекомендации по вторичной профилактике ИИ в США [22] и Евросоюзе [23].

Антитромбоцитарная терапия у пациентов с оперативным лечением каротидного стеноза

Постоянное совершенствование оперативных технологий привело к тому, что оперативная реваскуляризация при стенозирующем поражении сонных артерий превратилась в один из наиболее эффективных способов предупреждения атеротромботического ИИ [24]. На сегодняшний день убедительно доказана важная роль как каротидной эндартерэктомии (КЭАЭ), так и ангиопластики и стентирования сонных артерий при гемодинамически значимых симптомных и асимптомных каротидных стенозах. Вместе с тем оперативное лечение ассоциировано с определенным интраоперационным риском, обусловленным, в частности, характером основного заболевания – распространенным стенозирующим атеросклерозом.

Среди наиболее грозных послеоперационных осложнений КЭАЭ – острый ИИ. Причинами его развития могут быть артерио-артериальные эмболии вследствие разрушения атеросклеротической бляшки, состояние гипоперфузии, а также повышенная агрегация тромбоцитов [25]. Считается, что ИИ развивается у 0,25–3% больных, перенесших КЭАЭ [26]. Эффективным способом предупреждения периоперационных атеротромботических осложнений, которые возникают у пациентов, перенесших КЭАЭ, является применение антитромбоцитарных препаратов. На сегодняшний день получены убедительные доказательства того, что прием антитромбоцитарных препаратов в периоперационном периоде КЭАЭ более эффективно снижает риск эпизодов острой церебральной ишемии по сравнению с плацебо или отсутствием терапии [27].

В исследовании ACST-2 изучались эффективность и безопасность оперативного лечения пациентов с асимптомным каротидным стенозом. 31% больных до оперативного вмешательства получали двойную антитромбоцитарную терапию (АСК и клопидогрел), 24%

получали ее в послеоперационном периоде на протяжении от одного до пяти месяцев (в среднем три месяца), при этом 11% больных была назначена долговременная (пожизненная) терапия антитромбоцитарными препаратами [28]. Чаще остальных в этой ситуации назначалась АСК (59%), однако лабораторный контроль эффективности терапии выполнялся только в 16% клинических центров, в которых проводилось исследование. В ряде клиник в качестве антитромбоцитарной терапии с успехом применялась комбинация АСК и ДП.

Следует отметить такую важную проблему, как повышение активности тромбоцитов у пациентов, перенесших каротидную реваскуляризацию. Как свидетельствуют результаты метаанализа 102 исследований (всего было включено 4498 пациентов), гиперагрегация имела место у 22% пациентов, получавших АСК, и у 40%, получавших клопидогрел [29]. Данный метаанализ также подтвердил связь между избыточной активностью тромбоцитов и повышенным риском развития цереброваскулярных событий. Полученные данные свидетельствуют, во-первых, о целесообразности контроля функции тромбоцитов у данного контингента больных и, во-вторых, о необходимости более активной антитромбоцитарной терапии, в частности с использованием комбинации препаратов, включая ДП. Результаты рандомизированного двойного слепого проспективного исследования показали, что комбинация «ДП + АСК» существенно не отличается от декстранов или клопидогрела по частоте эпизодов острой церебральной ишемии и геморрагических осложнений у больных, перенесших операцию КЭАЭ [30]. Кроме того, отсутствовали достоверные различия частоты выявления микроэмболических сигналов при доплеровском мониторинговании кровотока по средней мозговой артерии.

Неоднократно изучалась безопасность различных режимов периоперационного применения антитромбоцитарных препаратов. В частности, оценивался риск се-

Неврология



резных геморрагических осложнений оперативного лечения. Была продемонстрирована относительная безопасность такого рода терапии даже у пациентов, подвергшихся КЭАЭ в течение нескольких суток после перенесенного эпизода острой церебральной ишемии [31]. Наиболее частыми оказались геморрагическая трансформация очага церебральной ишемии, формирование гематомы в области оперативного вмешательства, кожные геморрагические осложнения. В то же время в результате анализа исходов 28 683 операций КЭАЭ были получены данные о достаточно высоком риске геморрагических осложнений у пациентов, получавших комбинацию АСК и клопидогрела, по сравнению с больными, получавшими только АСК [32]. Оказалось, что двойной терапии сопутствует значительное снижение частоты эпизодов острой церебральной ишемии – ТИА и ИИ (0,9 и 1,6%, $p = 0,002$), ИИ (0,6 и 1,0%, $p = 0,04$), а также наступления летального исхода (0,7 и 1,2%, $p = 0,03$). Вместе с тем назначение комбинации АСК и клопидогрела сопровождалось достоверным повышением числа геморрагических осложнений по сравнению с применением только АСК (1,3 и 0,7%, $p = 0,004$). Эти данные в очередной раз свидетельствуют о необходимости тщательного анализа клинической ситуации при выборе антитромбоцитарной терапии у пациентов, которым планируется проведение каротидной реваскуляризации. Вероятно, у ряда пациентов положительный эффект может быть достигнут применением комбинации АСК и ДП.

Эффекты дипиридамола, не связанные с антитромбоцитарной активностью

Помимо способности угнетать агрегацию тромбоцитов продемонстрированы другие фармакологические эффекты ДП. Вызывает интерес нефропротективный эффект препарата, заключающийся, в частности, в уменьшении уров-

ня протеинурии и замедлении прогрессирования нарушения функции почек у пациентов с гломерулонефритом. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что применение ДП у животных с стрептококцино-индуцированным сахарным диабетом обеспечивает сохранность как структуры почек, так и их функций [33]. Авторы исследования высказали предположение о том, что нефропротективное действие препарата было обусловлено плейотропными эффектами. Сопоставимые результаты получены и в условиях клинической практики. При ретроспективном анализе результатов наблюдения за 3074 пациентами (средний возраст $63,6 \pm 13,4$ года) с хронической болезнью почек третьей – пятой стадии было установлено, что прием ДП (871 больной получал не менее 50 мг препарата в сутки на протяжении не менее трех месяцев) сопровождался замедлением темпа снижения скорости клубочковой фильтрации (отношение шансов 0,755, 95% ДИ 0,595–0,958, $p = 0,007$) и отношения «протеин – креатинин в моче» (отношение шансов 0,655, 95% ДИ 0,517–0,832, $p = 0,002$), снижением частоты случаев наступления конечной стадии болезни почек (отношение рисков 0,847, 95% ДИ 0,733–0,980, $p = 0,011$) и летальности от всех причин, но не от сердечно-сосудистых заболеваний (отношение рисков 0,765, 95% ДИ 0,606–0,971, $p = 0,001$) [34]. Полученные результаты, несомненно, носят обнадеживающий характер, хотя и нуждаются в подтверждении в ходе рандомизированных клинических исследований.

Низкая приверженность больных длительному лечению – фактор, снижающий эффективность профилактических мероприятий

Серьезной проблемой вторичной профилактики ишемического инсульта является низкая приверженность больных систематическому приему лекарственных препаратов и отсутствие желания изменять образ жизни и устранять имеющиеся факторы сердечно-со-

судистого риска. На протяжении 2,1 года наблюдали за группой из 3796 больных, перенесших ТИА или ИИ и нуждавшихся в применении АСК. Оказалось, что 689 (18%) больных прекратили прием препарата, причем 305 (8%) из них сделали это без веских медицинских оснований [35]. По мнению авторов, среди факторов, связанных с низкой приверженностью лечению антитромбоцитарными препаратами, – назначение относительно высоких доз АСК (300 мг против 30 мг, согласно дизайну анализируемых исследований) и возраст старше 65 лет. Полученные результаты позволяют сделать вывод о необходимости более активного вовлечения в процесс лечения лиц пожилого возраста.

Более высокая приверженность больных продолжению лечения была продемонстрирована в проспективном исследовании, проведенном в Германии. В исследование было включено 3420 больных из 12 сосудистых отделений (отобранных из 23). Через год после выписки из стационара 96% больных, перенесших ишемический инсульт, продолжали придерживаться по меньшей мере одного из направлений вторичной профилактики ИИ [36]. Через три месяца после выписки регулярно принимали АСК 92,6% и через 12 месяцев – 84% пациентов, а клопидогрел – 81,6 и 61,6% соответственно (для сравнения: оральные антикоагулянты – 85,2 и 77,4% соответственно). Авторы посчитали достаточно высоким уровень приверженности лечению (больные проходили лечение в специализированных отделениях) и отметили, что по прошествии одного года с момента инсульта лишь небольшая часть пациентов прекратила прием антитромбоцитарных препаратов.

В процессе повышения приверженности лечению трудно переоценить роль врача, ориентирующего пациента на обеспечение правильного режима приема лекарственных средств, неукоснительное выполнение других врачебных рекомендаций, направ-

Курантил®

ДИПИРИДАМОЛ

Антиагрегант¹

Вазодилатирующее средство¹

Курантил® N 25 таблетки 25 мг №120¹

Курантил® N 75 таблетки 75 мг №40¹

- **Улучшает микроциркуляцию¹**
- **Препятствует агрегации тромбоцитов¹**
- **Обладает сосудорасширяющими свойствами¹**

Краткая информация по медицинскому применению препаратов Курантил®25, Курантил® N25, Курантил® N75 (МНН: дипиридамола). **Показания к применению:** Лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу; дисциркуляторная энцефалопатия; профилактика артериальных и венозных тромбозов и их осложнений; профилактика тромбоэмболии после операции протезирования клапанов сердца; профилактика плацентарной недостаточности при осложненной беременности; в составе комплексной терапии при нарушениях микроциркуляции любого генеза; в качестве индуктора интерферона и иммуномодулятора для профилактики и лечения гриппа, ОРВИ (Курантил®25, Курантил®N25); первичная и вторичная профилактика ИБС, особенно при непереносимости ацетилсалициловой кислоты (Курантил®N75). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата; дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактазная мальабсорбция; острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий; субаортальный стеноз; декомпенсированная сердечная недостаточность; выраженная артериальная гипотензия, коллапс; тяжелая артериальная гипертензия; тяжелые нарушения сердечного ритма; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); декомпенсированная почечная недостаточность; печеночная недостаточность; геморрагические диатезы; заболевания со склонностью к кровотечениям (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.); детский возраст до 12 лет. Побочное действие нечасто (> 1/1000; <1/100: тахикардия, «приливы» крови к лицу, снижение артериального давления (особенно при совместном применении с другими вазодилататорами), синдром коронарного обкрадывания (при использовании в дозе более 225 мг/сут), тошнота, рвота, диарея, эпигастральная боль, тромбоцитопения, изменение функциональных свойств тромбоцитов, кровотечения. Редко (>1/10000<1/1000): аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница. Очень редко (<1/10000): повышенная кровоточивость после хирургических вмешательств. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: ксантиновые производные (кофе, чай, производные теофиллина) могут ослаблять сосудорасширяющее действие дипиридамола. Дипиридамола при одновременном применении может усиливать действие антикоагулянтов и ацетилсалициловой кислоты. Дипиридамола усиливает действие гипотензивных препаратов. Ослабляет свойства ингибиторов холинэстеразы. **Способ применения и дозы:** таблетки принимают внутрь, натощак, запивая небольшим количеством воды, не разламывая и не раскусывая. Доза препарата подбирается в зависимости от показаний, тяжести заболевания и реакции пациента на лечение. Длительность курса лечения определяется врачом. Для уменьшения агрегации тромбоцитов рекомендуется принимать препарат Курантил® в суточной дозе 75 - 225 мг. В тяжелых случаях суточная доза может быть увеличена до 600 мг. Для профилактики плацентарной недостаточности рекомендуется принимать препарат Курантил® в дозе 75 - 225 мг. Для профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения суточная доза дипиридамола составляет 225-450 мг. Для профилактики гриппа и других ОРВИ рекомендуется прием препарата Курантил®N25 по следующей схеме: 50 мг (2 таблетки) 1 раз в 7 дней в течение 4-5 недель. Для профилактики рецидивов у часто болеющих респираторными вирусными инфекциями пациентов рекомендуется прием препарата Курантил®N25 по следующей схеме: 100 мг (по 2 таблетки 2 раза в сутки с интервалом в 2 часа) 1 раз в неделю в течение 8-10 недель. Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению препарата Курантил® N25 (ПН016001/01-190112 и ПН016001/01-26092014), препарата Курантил® N25 (ПН013897/01-280312 и ПН013897/01-290514), препарата Курантил® N75 (ПН013899/01-280312 и ПН013899/01-040614)

1. Инструкции по медицинскому применению препаратов Курантил® 25 (ПН016001/01-190112 и ПН016001/01-26092014), Курантил® N25 (ПН013897/01-280312 и ПН013897/01-290514), Курантил® N75 (ПН013899/01-280312 и ПН013899/01-040614).
ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел.: (495)785-01-00, факс: (495)785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ



ленных на устранение имеющихся потенциально модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска. Лечебный процесс значительно осложняется имеющимися у больного когнитивными расстройствами, нарушениями речи, гиподинамией. В этой ситуации контроль регулярности приема препаратов должен осуществляться лицами, обеспечивающими уход за пациентом.

Побочные эффекты и переносимость дипиридамола

ДП хорошо переносится даже при длительном применении. Одновременное назначение ДП и АСК, особенно в течение длительного периода, ассоциировано с развитием ulcerогенных осложнений. Как продемонстрировали результаты исследования PROfESS, частота всех геморрагических осложнений в группе больных, полу-

чавших комбинацию «АСК + ДП», оказалась идентичной таковой в группе, получавшей клопидогрел [12].

Одним из достаточно частых осложнений приема ДП является головная боль, вероятно обусловленная вызываемой применением препарата вазодилатацией [21]. Значительный интерес представляют результаты рандомизированного исследования, посвященного изучению возможности предупреждения интенсивной головной боли при постепенном наращивании суточной дозы препарата на протяжении четырех недель [21, 37]. Кроме того, следует обратить внимание на результаты *post hoc* анализа итогов исследования PROfESS, которые показали, что частота повторных ИИ достоверно меньше у тех пациентов, у которых прием ДП сопровождался головной болью [38].

После перорального приема ДП быстро всасывается, всасывание происходит преимущественно в желудке. Абсорбция в значительной степени зависит от уровня кислотности желудочного сока, в связи с чем биодоступность составляет $37 \pm 66\%$. Максимальная концентрация в плазме крови отмечается приблизительно через 60 минут после перорального приема. Около 98% введенного препарата связывается с белками плазмы крови. Период полувыведения составляет 10–12 часов. Выведение препарата происходит главным образом с желчью и калом. Принимать ДП следует натощак. Лечение ДП имеет преимущества, в частности возможность назначения его в различных дозировках, постепенное наращивание суточной дозы, выбор ее с учетом массы тела больного и переносимости препарата. *

Литература

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003. Т. 103. № S9 Материалы 1-го Российского международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт». С. 114.
2. Mozaffarian D., Benjamin J., Go A.S. et al. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association // Circulation. 2015. Vol. 131. № 4. P. e29–e322.
3. Hartley A., Marshall D.C., Saliccioli J.D. et al. Trends in mortality from ischaemic heart disease and cerebrovascular disease in Europe: 1980 to 2009 // Circulation. 2016. Vol. 133. № 20. P. 1916–1926.
4. Vangen-Lønne A., Wilsgaard T., Johnsen S.H. Declining incidence of ischemic stroke: what is the impact of changing risk factors? The Tromsø Study 1995 to 2012 // Stroke. 2017. Vol. 48. № 3. P. 544–550.
5. Baigent C., Blackwell L., Collins R. et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials // Lancet. 2009. Vol. 373. № 9678. P. 1849–1860.
6. Berrouschot J., Schwetlick B., von Twickel G. et al. Aspirin resistance in secondary stroke prevention // Acta Neurol. Scand. 2006. Vol. 113. № 1. P. 31–35.
7. Michelson A.D., Cattaneo M., Eikelboom J. et al. Aspirin resistance: position paper of the working group on aspirin resistance // J. Thromb. Haemost. 2005. Vol. 3. № 6. P. 1309–1311.
8. The European Stroke Prevention Study (ESPS) // Lancet. 1987. Vol. 330. № 8572. P. 1351–1354.
9. Forbes C.D. Secondary stroke prevention with low-dose aspirin, sustained release dipyridamole alone and in combination. ESPS Investigators. European Stroke Prevention Study // Thromb. Res. 1998. Vol. 92. № 1. Suppl. 1. P. S1–6.
10. Hervey P.S., Goa K.L. Extended-release dipyridamole/aspirin // Drugs. 1999. Vol. 58. № 3. P. 469–475.
11. Scheen A.J. Pharma-clinics. The drug of the month. Dipyridamole-acetylsalicylic acid combination (Aggrenox) // Rev. Med. Liege. 2000. Vol. 55. № 10. P. 957–959.
12. Sacco R.L., Diener H.C., Yusuf S. et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. № 12. P. 1238–1251.
13. De Schryver E.L., Algra A., van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2006. Vol. 2. CD001820.
14. Halkes P.H., van Gijn J., Kappelle L. et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial // Lancet. 2006. Vol. 367. № 9523. P. 1665–1673.
15. Kwok C.S., Shoamanesh A., Copley H. et al. Efficacy of antiplatelet therapy in secondary prevention following lacunar stroke. Pooled analysis of randomized trials // Stroke. 2015. Vol. 46. № 4. P. 1014–1023.
16. Williams B., Poulter N.R., Brown M.J. et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV) // BMJ. 2004. Vol. 328. № 7440. P. 634–640.
17. Bautista L.E., Vera L.M. Antihypertensive effects of aspirin: what is the evidence? // Curr. Hypertens. Rep. 2010. Vol. 12. № 4. P. 282–289.



18. Felmeden D.C., Lip G.Y. Antithrombotic therapy in hypertension: a Cochrane Systematic review // J. Hum. Hypertens. 2005. Vol. 19. № 3. P. 185–196.
19. Shantsila E., Lip G.Y. Antiplatelet versus anticoagulation treatment for patients with heart failure in sinus rhythm // Cochrane Database Syst. Rev. 2016. Vol. 15. № 9. CD003333.
20. Niu P.P., Guo Z.N., Jin H. et al. Antiplatelet regimens in the long-term secondary prevention of transient ischaemic attack and ischaemic stroke: an updated network meta-analysis // BMJ Open. 2016. Vol. 6. № 3. ID e009013.
21. Hong K.S. Dual antiplatelet therapy after noncardioembolic ischemic stroke or transient ischemic attack: pros and cons // J. Clin. Neurol. 2014. Vol. 10. № 3. P. 189–196.
22. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. 2011. Vol. 42. № 1. P. 227–276.
23. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack // Cerebrovasc. Dis. 2008. Vol. 25. № 5. P. 457–507.
24. Saha S.P., Saha S., Vyas K.S. Carotid endarterectomy: current concepts and practice patterns // Int. J. Angiol. 2015. Vol. 24. № 3. P. 223–235.
25. Wu T.Y., Anderson N.E., Barber P.A. Neurological complications of carotid revascularisation // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2012. Vol. 83. № 5. P. 543–550.
26. Hill M.D., Brooks W., Mackey A. et al. Stroke after carotid stenting and endarterectomy in the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST) // Circulation. 2012. Vol. 126. № 25. P. 3054–3061.
27. Engelter S., Lyrer P. Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy // Stroke. 2004. Vol. 35. № 5. P. 1227–1228.
28. Huibers A., Halliday A., Bulbulia R. et al. Antiplatelet therapy in carotid artery stenting and carotid endarterectomy in the asymptomatic carotid surgery trial-2 // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2016. Vol. 51. № 3. P. 336–342.
29. Wisman P.P., Roest M., Asselbergs F. et al. Platelet-reactivity tests identify patients at risk of secondary cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis // J. Thromb. Haemost. 2014. Vol. 12. № 5. P. 736–747.
30. De Borst G.J., Hilgevoord A.A., de Vries J. et al. Influence of antiplatelet therapy on cerebral micro-emboli after carotid endarterectomy using postoperative transcranial doppler monitoring // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2007. Vol. 34. № 2. P. 135–142.
31. Batchelder A., Hunter J., Cairns V. et al. Dual antiplatelet therapy prior to expedited carotid surgery reduces recurrent events prior to surgery without significantly increasing peri-operative bleeding complications // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2015. Vol. 50. № 4. P. 412–419.
32. Jones D.W., Goodney P.P., Conrad M.F. et al. Dual antiplatelet therapy reduces stroke but increases bleeding at the time of carotid endarterectomy // J. Vasc. Surg. 2016. Vol. 63. № 5. P. 1262–1270.
33. Balakumar P., Varatharajan R., Nyo Y.H. et al. Fenofibrate and dipyridamole treatments in low-doses either alone or in combination blunted the development of nephropathy in diabetic rats // Pharmacol. Res. 2014. Vol. 90. P. 36–47.
34. Hung C.C., Yang M.L., Lin M.Y. et al. Dipyridamole treatment is associated with improved renal outcome and patient survival in advanced chronic kidney disease // Kaohsiung J. Med. Sci. 2014. Vol. 30. № 12. P. 599–607.
35. De Schryver E.L., van Gijn J., Kappelle L. et al. Non-adherence to aspirin or oral anticoagulants in secondary prevention after ischaemic stroke // J. Neurol. 2005. Vol. 252. № 11. P. 1316–1321.
36. Hamann G.F., Weimar C., Glahn J. et al. Adherence to secondary stroke prevention strategies – results from the German Stroke Data Bank // Cerebrovasc. Dis. 2003. Vol. 15. № 4. P. 282–288.
37. De Vos-Koppelaar N., Kerkhoff H., de Vogel E. et al. The effect of a slower than standard dose escalation scheme for dipyridamole on headaches in secondary prevention therapy of strokes: a randomized, open-label trial (DOSE) // Cerebrovasc. Dis. 2014. Vol. 37. № 4. P. 285–289.
38. Davidai G., Cotton D., Gorelick P. et al. Dipyridamole-induced headache and lower recurrence risk in secondary prevention of ischaemic stroke: a post hoc analysis // Eur. J. Neurol. 2014. Vol. 21. № 10. P. 1311–1337.

Antiplatelet Therapy in Patients with Cerebrovascular Diseases

L.I. Pyshkina¹, A.A. Tyazhelnikov², P.R. Kamchatnov¹, A.A. Abiyeva³

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

² City Consultative-Diagnostic Polyclinic No 121

³ N.I. Pirogov City Clinical Hospital No 1

Contact person: Pavel Rudolfovich Kamchatnov, pavkam7@gmail.com

Acute and chronic syndromes of cerebral ischemia are the main causes of lethality and disability. The most effective way of reduction of acute ischemic stroke incidence is adequate amount of preventive measures. One of the main directions of prevention is the prescription of antiplatelet drugs. The article discusses the possibility of dipyridamole clinical application for the prevention of acute cerebral ischemia. The effectiveness of dipyridamole application and possible risks of its use are analyzed.

Key words: cerebrovascular disease, ischemic stroke, transient ischemic attack, atherothrombosis, dipyridamole, prevention