



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

² Чеченский государственный университет, Грозный

³ Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала

Вторичная профилактика цереброваскулярных расстройств: роль комбинированной антитромбоцитарной терапии

П.Р. Камчатнов, д.м.н., проф.¹, З.Х. Осмаева²,
А.В. Чугунов, к.м.н., проф.¹, А.М. Шемшединова³

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

Для цитирования: Камчатнов П.Р., Осмаева З.Х., Чугунов А.В., Шемшединова А.М. Вторичная профилактика цереброваскулярных расстройств: роль комбинированной антитромбоцитарной терапии // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 23. С. 44–49. DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-23-44-49

Эффективность мероприятий вторичной профилактики ишемического инсульта в значительной степени определяется патогенетическим подтипом первичного ишемического инсульта. Одним из основных направлений предупреждения повторного некардиоэмболического ишемического инсульта является применение антиагрегантов, среди которых ключевую роль играет ацетилсалициловая кислота. В статье рассматриваются современные данные о возможности повышения эффективности антитромбоцитарной терапии за счет комбинирования ацетилсалициловой кислоты с дипиридамолом. Интерес представляют результаты первого исследования, в котором оценивалась целесообразность использования дипиридамола у пациентов с ишемическим инсультом, развившимся на фоне COVID-19.

Ключевые слова: некардиоэмболический ишемический инсульт, антитромбоцитарная терапия, дипиридамолом, Курантил

Антитромбоцитарная профилактика некардиоэмболического ишемического инсульта

Ишемический инсульт (ИИ) – одна из наиболее частых причин летальности и ведущая причина стойкой утраты трудоспособности в большинстве экономически развитых стран [1]. Известно, что перенесенный ИИ значительно повышает риск реци-

дива: 10–20% повторных ИИ или транзиторных ишемических атак (ТИА) происходят на протяжении трех месяцев после первичного инсульта. Вероятность развития ИИ и его патогенетический подтип определяются совокупностью модифицируемых и немодифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска [2]. Наиболее высокий риск возникновения повторного атеротромботического ИИ на-

блюдается при гемодинамически значимом стенозирующем поражении внутренней сонной или средней мозговой артерии, кардиоэмболического ИИ – при наличии источника кардиоэмболий в миокарде и неэффективности антикоагулянтной терапии [3, 4]. Убедительно доказано, что ИИ – гетерогенный по механизмам развития клинический синдром. Это определяет необходимость индивидуализированного выбора методов вторичной профилактики [5]. Точная верификация ведущего механизма развития первого ИИ позволяет установить необходимые направления и объем мероприятий для того, чтобы эффективно предупредить повторное цереброваскулярное событие.

В основе профилактики повторного некардиоэмболического (атеротромботического или лакунарного) ИИ лежит использование антитромбоцитарных препаратов [6–9], в частности препаратов ацетилсалициловой кислоты (АСК), которые получили широкое распространение на протяжении последних десятилетий. Результаты многочисленных рандомизиро-



ванных клинических исследований и огромный практический опыт применения позволяют рассматривать АСК как эталонный антитромбоцитарный препарат, значительно снижающий риск развития атеротромботических событий [10].

Эффективность АСК и некоторых антитромбоцитарных препаратов в качестве средств вторичной профилактики ИИ и инфаркта миокарда в значительной степени ограничивается низкой чувствительностью (резистентностью), которая регистрируется у 10–25% пациентов [11]. Так называемая аспиринорезистентность ассоциируется с усиленным образованием тромбоцитов, избыточной выработкой в тромбоцитах циклооксигеназы второго типа, более высокой чувствительностью клеток крови к индукторам агрегации. Вероятность развития аспиринорезистентности повышена у пациентов с острым ишемическим событием (инфарктом миокарда, острым коронарным синдромом и др.), сахарным диабетом и может быть генетически детерминированной.

Антиагрегантный эффект АСК не имеет дозозависимого характера, поэтому увеличение дозы повышает риск гастроинтестинальных осложнений, но не позволяет преодолеть аспиринорезистентность. В данном случае возможны замена АСК на другой антитромбоцитарный препарат (например, клопидогрел) или продолжение приема АСК в комбинации с антитромбоцитарным препаратом иного механизма действия. Одним из таких препаратов является дипиридамола (Курантил).

Основные фармакологические эффекты дипиридамола

К основным фармакологическим эффектам дипиридамола (Курантила) относятся ингибирование активности фосфодиэстеразы, увеличение содержания в клетках циклического аденозинмонофосфата, угнетение активности аденозиндезаминазы, обеспечивающее накопление аденозина в клетках

различных тканей, в частности в миоцитах. Следовательно, дипиридамола повышает эффективность антитромбоцитарной терапии за счет других, отличных от АСК механизмов.

Имеются данные о том, что применение дипиридамола сопровождается усилением активности плазминогена – важного фермента процесса фибринолиза [12]. Дипиридамола обладает способностью восстанавливать функцию эндотелия за счет усиления чувствительности сосудистой стенки к естественному вазодилатору оксиду азота [13]. Наряду с этим дипиридамола угнетает процессы образования свободных радикалов в эндотелиоцитах, уменьшая выраженность последствий окислительного стресса [14]. Благодаря указанным эффектам препарат подавляет агрегацию тромбоцитов и их адгезию к стенке сосуда, а также оказывает сосудорасширяющее действие, увеличивая перфузию миокарда, головного мозга и других органов.

Вместе с тем спектр эффектов дипиридамола не ограничивается влиянием на состояние системы гемостаза. Более двух десятилетий изучается действие препарата на течение вирусных инфекций и в экспериментальных, и в клинических условиях. Было установлено, что дипиридамола блокирует или замедляет репликацию ряда вирусов, в частности вируса гриппа [15], РНК-содержащего менговируса [16], вируса простого герпеса [17]. Результаты клинических исследований подтвердили способность дипиридамола облегчать течение острых вирусных инфекций у детей и взрослых, а также его эффективность в качестве средства предупреждения острых респираторных заболеваний [18].

Клинические исследования дипиридамола

Вторичная профилактика сердечно-сосудистых событий

Особый практический интерес вызывает антиагрегантный эффект дипиридамола, ввиду чего неоднократно предпринимались

попытки использования этого препарата для вторичной профилактики атеротромботических событий, в частности ИИ, которые оказались весьма успешными.

ESPS стало одним из первых исследований в этом направлении. В нем изучалась целесообразность назначения дипиридамола в комбинации с АСК с целью вторичной профилактики ИИ и были продемонстрированы несомненные преимущества двойной терапии [19]. При применении по отдельности профилактическая эффективность дипиридамола, назначавшегося в терапевтических дозах, существенно не отличалась от таковой АСК. Однако дипиридамола достоверно лучше переносился, реже приводя к развитию гастроинтестинальных осложнений и острой ишемии миокарда.

В последующее масштабное рандомизированное многоцентровое исследование ESPS-2 были включены 6602 пациента с предшествующим ИИ/ТИА. На протяжении не менее 24 месяцев они получали АСК (50 мг/сут), дипиридамола (400 мг/сут), их комбинацию или плацебо [20]. Максимальный эффект был зарегистрирован в группе комбинированной терапии: частота ИИ снизилась на 37%, а риск ИИ и/или летальных исходов – на 24%. Авторы отметили целесообразность использования дипиридамола в составе комбинированной терапии с целью предупреждения повторного ИИ и/или ТИА и более высокую эффективность комбинированной терапии по сравнению с монотерапией одним из препаратов [21]. Рандомизированное клиническое исследование ESPRIT (включено 2739 пациентов из различных популяций, до этого в течение полугода перенесших ИИ/ТИА) также подтвердило достоверно более значимое снижение риска повторного ИИ на фоне приема комбинации АСК и дипиридамола по сравнению с монотерапией АСК [22]. Кроме того, комбинированное лечение уменьшало число случаев острого инфаркта миокарда и сер-



дечно-сосудистой смертности и сопровождалось относительно невысоким риском гастроинтестинальных осложнений.

Важным этапом создания стратегии патогенетически обоснованной вторичной профилактики ИИ стало завершение рандомизированного клинического исследования PROFESS (20 332 пациента, длительность периода наблюдения около 2,5 лет) [23, 24]. В исследовании сравнивалась эффективность комбинации «АСК (50 мг/сут) + дипиридамола замедленного высвобождения (400 мг/сут)» и монотерапии клопидогрелом (75 мг/сут) во вторичной профилактике ИИ. Полученные данные свидетельствуют о сопоставимой эффективности двух режимов антиагрегантной терапии. Так, повторный ИИ произошел в 9,0 и 8,8% случаев соответственно. Отсутствовали достоверные различия в частоте достижения остальных конечных точек (развития острого инфаркта миокарда или смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы). Суммарная частота повторных ИИ и случаев серьезных геморрагических осложнений в двух группах была сопоставимой: 11,7 и 11,4% соответственно (отношение рисков (ОР) 1,03; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,95–1,11).

Нужно отметить, что практически во всех исследованиях участвовали пациенты с различными патогенетическими подтипами ИИ. Проведенный в дальнейшем систематизированный обзор убедительно продемонстрировал, что дипиридамола был наиболее эффективен в группе больных с симптомным поражением крупных экстра- или интракраниальных артерий (атеротромботический патогенетический подтип ИИ в соответствии с критериями TOAST), перенесших ИИ с полным или значительным восстановлением нарушенных функций [25].

Значительный интерес вызывает проблема применения антиагрегантов в качестве средств вторичной профилактики лакунарного инфаркта, обусловленного поражением артерий малого калибра.

С этой целью был выполнен мета-анализ серии из 17 рандомизированных клинических исследований с данными 42 234 пациентов (65% мужчин, средний возраст 64,4 года) и продолжительностью периода наблюдения от четырех недель до 3,5 лет [26]. Лечение различными антиагрегантами (АСК, дипиридамолом, их комбинацией, тиклопидином, клопидогрелом) достоверно снижало риск развития повторного лакунарного ИИ по сравнению с плацебо. Кроме того, прием антиагрегантов пациентами, перенесшими лакунарный ИИ, приводил не только к уменьшению риска развития повторного ИИ и частоты случаев острой коронарной недостаточности, но и к увеличению числа больных с геморрагическими осложнениями [27]. Наименее безопасным в этой ситуации оказался длительный прием АСК и клопидогрела. Большое внимание на протяжении последних лет привлекает проблема болезни малых сосудов, одной из форм которой является лакунарный ИИ. В этой связи была проанализирована потенциальная эффективность применения антиагрегантов у данной категории больных [28]. Использование антиагрегантов как в монотерапии, так и в комбинированной терапии на 22% снижало риск развития повторного лакунарного ИИ (ОР = 0,77; 95% ДИ 0,62–0,97). Авторы не обнаружили достоверных различий между группами пациентов. Однако они подчеркнули потенциально более высокую эффективность ингибиторов фосфодиэстеразы вследствие их воздействия на функциональное состояние эндотелия.

С учетом сведений о максимальном риске развития повторного ИИ сразу после первого инсульта ставился вопрос об оптимальных сроках начала применения дипиридамола и других антиагрегантов. Так, в открытое проспективное рандомизированное клиническое исследование EARLY были включены 543 пациента [29]. Больным основной группы в первые 24 часа после ТИА/ИИ назначалась комбинированная терапия: 25 мг АСК

и 200 мг дипиридамола два раза в сутки. Пациенты группы сравнения в течение первых семи дней получали только АСК 100 мг, после чего их тоже переводили на комбинированную терапию. Длительность наблюдения составила 90 дней. В отличие от проведенных ранее работ, в этом исследовании при сопоставлении результатов основной группы и группы сравнения не удалось подтвердить статистически значимое уменьшение частоты повторных ИИ (отношение шансов 0,90; 95% ДИ 0,65–1,25; $p = 0,53$) и их тяжести (степень инвалидизации оценивалась по модифицированной шкале Рэнкина, отношение шансов 0,90; 95% ДИ 0,37–1,72; $p = 0,99$). Защитный эффект антиагрегантной терапии реализовался в полной мере при продолжении терапии, при этом риск ИИ снижался на четверть (ОР = 0,76; 95% ДИ 0,63–0,92; $p = 0,005$) [30]. Одновременно достоверно уменьшалось количество ИИ с тяжелой инвалидизацией и летальным исходом (ОР = 0,64; 95% ДИ 0,49–0,84; $p = 0,001$).

Результаты исследований, подтвердившие эффективность и относительную безопасность комбинации АСК и дипиридамола в качестве вторичной профилактики некардиоэмболического ИИ, послужили основанием для широкого применения дипиридамола в США и странах Евросоюза [31, 32]. Вопрос о продолжительности антитромбоцитарной терапии для предупреждения некардиоэмболического ИИ решается исходя из уровня и характера существующих факторов сердечно-сосудистого риска. В частности, если источник повторного атеротромботического события не был устранен оперативным путем, препараты назначаются на длительное время.

Анализ результатов рандомизированных клинических исследований эффективности известных на сегодняшний день антиагрегантов, используемых с целью вторичной профилактики некардиоэмболического ИИ, подтверждает эффективность дипиридамола как в монотерапии, так и в комбина-



ции с АСК [33, 34]. Помимо эффективности препарата отмечают его хорошую переносимость и приемлемая стоимость.

Лечение COVID-19

С учетом того что в процессах тромбообразования при коронавирусной инфекции значительную роль играют воспалительные реакции, изучались потенциально эффективные в этой ситуации препараты. В частности, оценивалась возможность применения средств, которые могут снижать риск тромбозов за счет повышения образования естественных антикоагулянтов (протеина С, тромбомодулина, антитромбина): гепарина, плазмафереза, свежезамороженной плазмы, ее дериватов [35]. Плейотропные эффекты дипиридамола, прежде всего его антиагрегантная активность и способность уменьшать концентрацию в крови D-димеров, обусловили его назначение пациентам с COVID-19. Кроме того, в ходе клинического исследования было выявлено свойство дипиридамола угнетать репликацию SARS-CoV-2 за счет модуляции синтеза интерферона [36]. При лечении пациентов с COVID-19 могут быть полезны и другие эффекты дипиридамола, в том числе его собственная противовирусная активность, способность подавлять острый воспалительный процесс и ускорять темпы заживления слизистой, предупреждать фиброзирование тканей легких, миокарда, почек [37, 38].

В определенной степени первый опыт использования дипиридамола у пациентов с COVID-19 оказался достаточно удачным. Применение дипиридамола (по 50 мг 3 р/сут на протяжении 14 дней) в комплексе с другими препаратами позволило добиться значимого улучшения состояния у семи больных из восьми с тяжелым течением заболевания [39].

Побочные эффекты и переносимость дипиридамола

Не вызывает сомнений тот факт, что наиболее значимая проблема

антитромбоцитарной терапии – высокий риск геморрагических осложнений. В силу особенностей фармакологических эффектов, в частности отсутствия влияния на активность циклооксигеназы и, соответственно, риска развития язвочерогенного эффекта, лечение дипиридамолом считается достаточно безопасным.

В условиях комбинированной терапии, в том числе при одновременном назначении с АСК, вероятность развития гастротоксического эффекта повышается, оставаясь тем не менее на приемлемом уровне. Так, при комбинированном лечении у пациентов с острым ИИ начиная с первых суток заболевания был зарегистрирован очень низкий риск гастроинтестинальных осложнений (< 0,4%), который достоверно не отличался от риска при монотерапии АСК [29].

Результаты исследования PROFESS, посвященного детальной оценке безопасности терапии, показали, что суммарная частота всех случаев геморрагических осложнений у больных, получавших комбинацию АСК и дипиридамола, была сравнима с таковой среди больных, принимавших клопидогрел [24]. Однако у пациентов из группы комбинированной терапии несколько чаще наблюдались тяжелые осложнения, требовавшие госпитализации в профильный стационар.

В целом результаты исследований свидетельствуют об относительно невысоком риске гастроинтестинальных осложнений на фоне приема дипиридамола. Геморрагические осложнения при использовании АСК и дипиридамола встречаются реже, чем при одновременном длительном применении АСК с клопидогрелом или антагонистами витамина К.

Одно из достаточно распространенных и наиболее характерных осложнений приема дипиридамола – цефалгический синдром, который, вероятно, связан с обусловленной препаратом вазодилатацией. Результаты оценки эффективности и переносимости лечения дипи-

ридамолом, по данным различных исследований, с использованием сопоставимых суточных доз, показали, что из-за головной боли прекращает терапию каждый четвертый больной. Именно поэтому заслуживают внимания результаты рандомизированного клинического исследования, в котором изучался такой способ предупреждения интенсивной головной боли, как постепенное наращивание точной дозы препарата на протяжении четырех недель [40]. В этой ситуации определенные преимущества имеет Курантил. Благодаря выпуску препарата в различных дозировках можно постепенно увеличивать суточную дозу, чтобы подобрать оптимальную с учетом массы тела больного и переносимости терапии. Важным условием достижения ожидаемой эффективности лечения дипиридамолом является регулярное (трехкратно на протяжении суток) применение препарата (Курантил следует принимать натощак за 40–60 минут до приема пищи). После перорального приема большая часть дипиридамола быстро всасывается из желудка (оставшееся незначительное количество препарата – из тонкого кишечника). Абсорбция в определенной степени зависит от уровня pH желудочного сока, что обуславливает значительные индивидуальные колебания биодоступности, которая составляет $43 \pm 13\%$. Максимальная концентрация действующего вещества в плазме крови регистрируется приблизительно через 60 минут. Порядка 98% введенного препарата связывается с белками плазмы крови, период полувыведения дипиридамола составляет $11,6 \pm 2,2$ часа. Выводится дипиридамолом преимущественно с желчью и калом.

Несомненный практический интерес представляют также результаты ретроспективного анализа данных исследования PROFESS, показавшего, что в тех случаях, когда прием дипиридамола сопровождался головной болью,



риск развития повторных ИИ был достоверно ниже [41]. Важно, что дипиридамолом, оказывающая умеренное релаксирующее действие на артериальную стенку при назначении в терапевтических дозах, не вызывает клинически значимого вазодилатирующего эффекта, поэтому применение препарата не ассоциировано с развитием синдрома церебрального обкрадывания. ☺

Литература

1. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet Neurol.* 2019. Vol. 18. P. 459–480.
2. Hurford R., Sekhar A., Hughes T., Muir K. Diagnosis and management of acute ischaemic stroke // *Pract. Neurol.* 2020. Vol. 20. P. 306–318.
3. Hankey G.J. Stroke // *Lancet.* 2017. Vol. 389. № 10069. P. 641–654.
4. Хрипун А.И., Миронков А.Б., Лихарев А.Ю. и др. Эндovasкулярное лечение тандемной острой окклюзии внутренней сонной и средней мозговой артерии при остром ишемическом инсульте // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019. Т. 119. № 3-2. С. 37–44.
5. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Камчатнов П.П. Ишемический инсульт. Современное состояние проблемы // *Доктор.Ру.* 2013. № 5. С. 7–12.
6. Toyoda K., Uchiyama S., Yamaguchi T. et al. Dual antiplatelet therapy using cilostazol for secondary prevention in patients with high-risk ischaemic stroke in Japan: a multicentre, open-label, randomised controlled trial // *Lancet Neurol.* 2019. Vol. 18. № 6. P. 539–548.
7. Резник Е.В., Джиоева О.Н., Камчатнов П.П., Никитин И.Г. Вторичная профилактика инсульта: взгляд терапевта и кардиолога // *Consilium Medicum.* 2019. № 1. С. 12–24.
8. Парфенов В.А., Вербицкая С.В. Ведение больного, перенесшего инсульт // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2013. № S2. С. 23–27.
9. Gallo A., Galliazzo S., Grazioli S. et al. Epidemiology and secondary prevention of ischemic stroke in patients on antiplatelet drug: a retrospective cohort study // *J. Thromb. Thrombolysis.* 2019. Vol. 48. № 2. P. 336–344.
10. Zhao Y., Jeyaraman K., Burgess P. et al. All-cause mortality following low-dose aspirin treatment for patients with high cardiovascular risk in remote Australian Aboriginal communities: an observational study // *BMJ Open.* 2020. Vol. 10. № 1. ID e030034.
11. Greer D.M. Aspirin and antiplatelet agent resistance: implications for prevention of secondary stroke // *CNS Drugs.* 2010. Vol. 24. № 12. P. 1027–1040.
12. 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. Vol. 69. № 3. P. 660–667.
13. Aktas B., Utz A., Hoenig-Liedl P. et al. Dipyridamole enhances NO/cGMP-mediated vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation and signaling in human platelets: in vitro and in vivo/ex vivo studies // *Stroke.* 2003. Vol. 34. № 3. P. 764–769.
14. Chakrabarti S., Freedman J.E. Dipyridamole, cerebrovascular disease, and the vasculature // *Vascul. Pharmacol.* 2008. Vol. 48. № 4–6. P. 143–149.
15. Кузьмов К.И., Глабов А.С., Радева К.П. и др. Эпидемиологическое исследование профилактической эффективности индуктора интерферона дипиридамола в отношении гриппа и острого респираторного заболевания // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.* 1985. Т. 62. № 8. С. 26–30.
16. Fata-Hartley C.L., Palmenberg A.C. Dipyridamole reversibly inhibits mengovirus RNA replication // *J. Virol.* 2005. Vol. 79. № 17. P. 11062–11070.
17. Tenser R.B., Gaydos A., Hay K.A. Inhibition of herpes simplex virus reactivation by dipyridamole // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001. Vol. 45. № 12. P. 3657–3659.
18. Гучев И.А., Клочков О.И. Профилактика дипиридамолом вспышек респираторных инфекций в гомогенной популяции // *Клиническая медицина.* 2004. Т. 82. № 11. С. 45–49.
19. 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–S6.
20. Diener H.C., Cunha L., Forbes C. et al. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke // *J. Neurol. Sci.* 1996. Vol. 143. № 1–2. P. 1–13.
21. 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.
22. Halkes P.H., van Gijn J., Kappelle L.J. et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial // *Lancet.* 2006. Vol. 369. № 9523. P. 1665–1673.
23. 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.



24. Bath P.M., Cotton D., Martin R.H. et al. Effect of combined aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel on functional outcome and recurrence in acute, mild ischemic stroke: PROfESS subgroup analysis // Stroke. 2010. Vol. 41. № 4. P. 732–738.
25. 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. 2007. Vol. 3. CD001820.
26. Kwok C.S., Shoamanesh A., Copley H.C. 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.
27. Benavente O.R., Hart R.G., McClure L.A. et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 367. № 9. P. 817–825.
28. Bouasquevisque D.S., Benavente O.R., Shoamanesh A. Antiplatelet therapy in cerebral small vessel disease // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2019. Vol. 19. № 9. ID 61.
29. Dengler R., Diener C., Schwartz A. et al. Early treatment with aspirin plus extended-release dipyridamole for transient ischaemic attack or ischaemic stroke within 24 h of symptom onset (EARLY trial): a randomised, open-label, blinded endpoint trial // Lancet Neurol. 2010. Vol. 9. № 2. P. 159–166.
30. Barlas R.S., Loke Y.K., Mamas M.A. et al. Effect of antiplatelet therapy (aspirin + dipyridamole versus clopidogrel) on mortality outcome in ischemic stroke // Am. J. Cardiol. 2018. Vol. 122. № 6. P. 1085–1090.
31. 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.
32. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008 // Cerebrovasc. Dis. 2008. Vol. 25. № 5. P. 457–507.
33. Daniel H., Spence J. Antiplatelet therapy in ischemic stroke and transient ischemic attack. An overview of major trials and meta-analyses // J. Am. Heart Assoc. 2019. Vol. 50. № 3. P. 773–738.
34. Albay C., Leyson F., Cheng F. Dual versus mono antiplatelet therapy for acute non-cardio embolic ischemic stroke or transient ischemic attack, an efficacy and safety analysis: updated meta-analysis // BMC Neurol. 2020. Vol. 20. ID 224.
35. Guglielmetti G., Quaglia M., Sainaghi P. et al. “War to the knife” against thromboinflammation to protect endothelial function of COVID-19 patients // Crit. Care. 2020. Vol. 24. № 1. ID 365.
36. Liu X., Li Z., Liu S. et al. Potential therapeutic effects of dipyridamole in the severely ill patients with COVID-19 // Acta Pharm. Sin. B. 2020. [Epub ahead of print].
37. Huang B., Chen Z., Geng L. et al. Mucosal profiling of pediatric-onset colitis and IBD reveals common pathogenics and therapeutic pathways // Cell. 2019. Vol. 179. № 5. P. 1160–1176.
38. Insel P.A., Murray F., Yokoyama U. et al. cAMP and Epac in the regulation of tissue fibrosis // Br. J. Pharmacol. 2012. Vol. 166. № 2. P. 447–456.
39. Liu X., Li Z., Liu S. et al. Therapeutic effects of dipyridamole on COVID-19 patients with coagulation dysfunction // www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.27.20027557v1.
40. 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.
41. 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. 1311–1317.

Secondary Prevention of Cerebrovascular Disorders: the Role of Combined Antiplatelet Therapy

P.R. Kamchatnov, PhD, Prof.¹, Z.Kh. Osmayeva², A.V. Chugunov, PhD, Prof.¹, A.M. Shemshedinova³

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

² Chechen State University, Grozny

³ Dagestan State Medical University, Makhachkala

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

The effectiveness of secondary ischemic stroke prevention measures is largely determined by the pathogenetic subtype of primary ischemic stroke. One of the key areas of prevention of repeated ischemic stroke is the use of antiplatelet agents, among which acetylsalicylic acid plays a key role. Modern data on the possibility of increasing the effectiveness of antiplatelet therapy due to a combination of drugs are considered. Of interest are the results of the first study dedicated to evaluating the possibility of using the drug dipyridamole in patients with ischemic stroke, developed against the background of COVID-19.

Key words: noncardioembolic ischemic stroke, antiplatelet therapy, dipyridamole, Curantyl