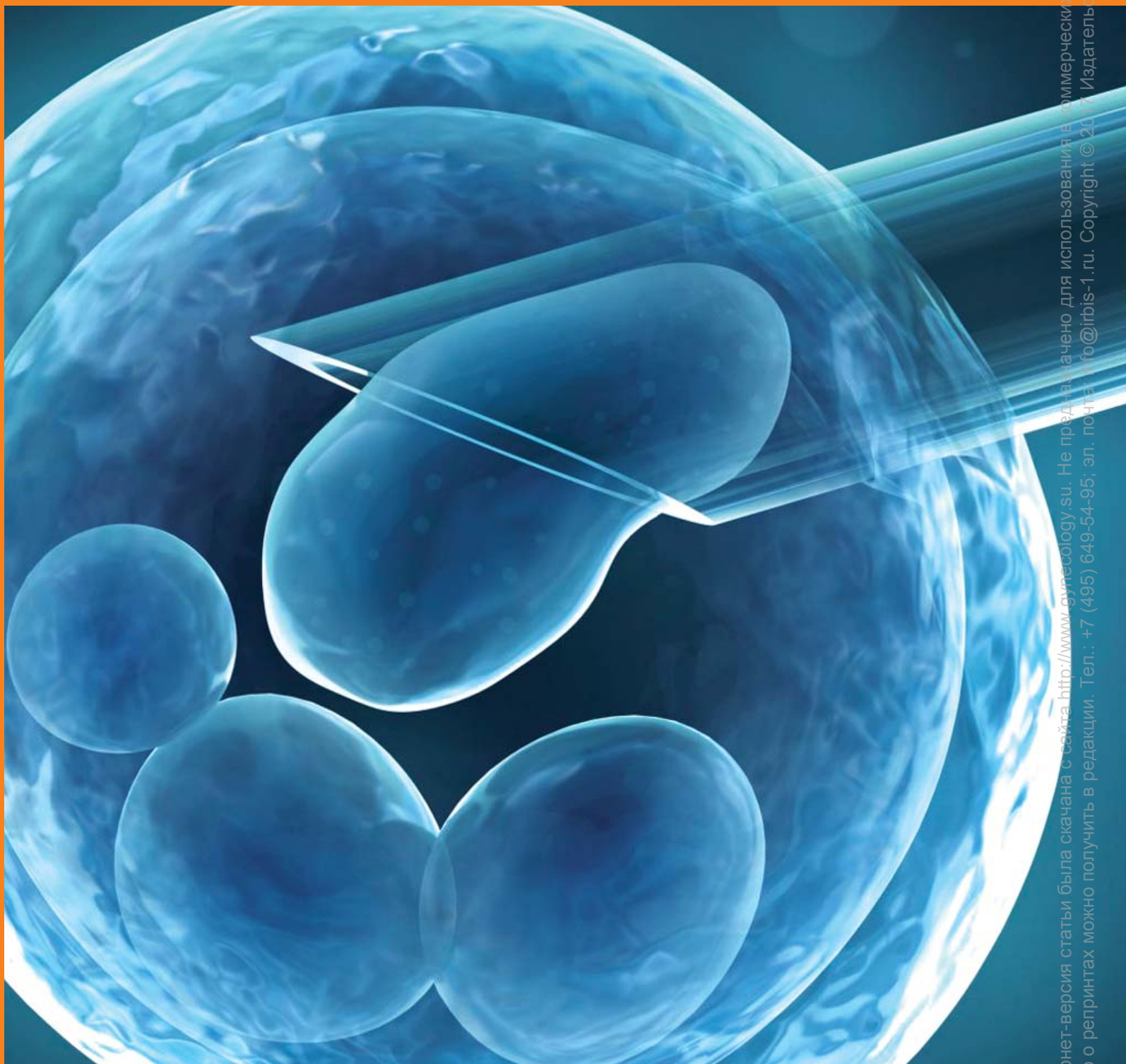


АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2017 • Том 11 • № 2



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2017 Vol. 11 No 2

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2017. Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ДИПИРИДАМОЛА В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

Акиньшина С.В., Бицадзе В.О., Макацария А.Д.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва

Резюме

Открытие роли нарушений в системе гемостаза (антифосфолипидный синдром, генетические формы тромбофилии) в патогенезе типичных акушерских осложнений, включая преэклампсию, преждевременную отслойку плаценты, фетоплацентарную недостаточность, привычное невынашивание беременности, произвело революцию в области профилактики и лечения этих осложнений. Началось активное внедрение в практику антикоагулянтов и препаратов с антикоагулянтной активностью. В обзоре обобщена информация о механизмах действия дипиридамола – препарата с антиагрегантной активностью, который широко применяется в акушерстве и, помимо антитромбоцитарных, обладает целым рядом других свойств, включая антиоксидантные и эндотелиопротективные.

Ключевые слова

Дипиридамол, акушерские осложнения, преэклампсия, антиагреганты.

Статья поступила: 17.04.2017 г.; в доработанном виде: 19.05.2017 г.; принята к печати: 15.06.2017 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Акиньшина С.В., Бицадзе В.О., Макацария А.Д. Клиническое обоснование применения дипиридамола в акушерской практике. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11 (2): 45-48. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.2.045-048.

CLINICAL BASIS OF DIPYRIDAMOL USE IN OBSTETRIC PRACTICE

Akinshina S.V., Bitsadze V.O., Makatsariya A.D.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation, Moscow

Summary

The currently accepted role of hemostatic disorders (antiphospholipid syndrome, genetic thrombophilia) in the pathogenesis of frequent obstetric complications (preeclampsia, premature placental abruption, feto-placental insufficiency, recurrent miscarriage) revolutionized the prevention and treatment of these pregnancy-associated abnormalities. An increasing number of direct and indirect anticoagulants have been introduced into clinical practice. The present review addresses the mechanisms of action of dipyridamole, an antiaggregant medication commonly used in obstetrics. In addition to its antiplatelet activity, dipyridamole is also known for other pharmacological effects, including the antioxidant and endothelioprotective activities.

Key words*Dipyridamole, obstetric complications, preeclampsia, antiplatelet agents***Received:** 17.04.2017; **in the revised form:** 19.05.2017; **accepted:** 15.06.2017.**Conflict of interests**

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.
All authors contributed equally to this article.

For citation

Akinshina S.V., Bitsadze V.O., Makatsariya A.D. Clinical basis of dipyridamol use in obstetric practice. Obstetrics, gynecology and reproduction. [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]. 2017; 11 (2): 45-48 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.2.045-048.

Corresponding author

Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119991.
E-mail: svetlana_akin@mail.ru (Akinshina S.V.).

Открытие роли нарушений в системе гемостаза (антифосфолипидный синдром, генетические формы тромбофилии) в патогенезе типичных акушерских осложнений значительно изменили сложившиеся представления и о профилактике этих осложнений. Более широко стали применяться препараты с антикоагулянтной и антиагрегантной активностью. Появились новые препараты, в частности, низкомолекулярные гепарины, которые позволили значительно повысить частоту вынашивания беременности, снизить риски развития тяжелых форм преэклампсии, преждевременной отслойки плаценты, фетоплацентарной недостаточности, не говоря уже о риске повторных венозных и артериальных тромбозов как во время беременности, так и в послеродовом периоде. В то же время новое развитие получило научное обоснование применения антиагрегантов и ангиопротекторов в акушерстве. Одним из таких препаратов является дипиридамо́л.

Дипиридамо́л является производным пиримидина и обладает антиагрегантными и сосудорасширяющими свойствами. Обнаружено, что он угнетает агрегацию тромбоцитов в цельной крови в более низких концентрациях, чем в плазме, однако механизмы антитромбоцитарного эффекта все еще остаются спорными.

В качестве возможных антитромбоцитарных механизмов в настоящее время рассматриваются:

а) угнетение тромбоцитарной фосфодиэстеразы – фермента, расщепляющего цАМФ до 5'-АМФ, в результате чего происходит накопление цАМФ в тромбоцитах;

б) подавление обратного захвата аденозина тромбоцитами, эндотелиоцитами, эритроцитами, что стимулирует тромбоцитарную аденилатциклазу.

Среди других возможных механизмов внимания заслуживают и другие концепции. Так, существуют данные о прямой стимуляции синтеза простагличина. Однако необходимые для этого концентрации значительно превышают нижний микромолекулярный уровень в плазме, который достигается после перорального приема обычной дозы (100-400 мг/день). Кроме того, дипиридамо́л ингибирует активность ренина в плазме крови и снижает концентрацию альдостерона, тем самым подавляя активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что может оказывать положительное влияние в условиях артериальной гипертензии и преэклампсии [1].

Недавно появились данные о том, что дипиридамо́л потенцирует угнетение функции тромбоцитов оксидом азота (NO) через влияние на фосфодиэстеразу тромбоцитов и расщепление цГМФ. Более того, дипиридамо́л может проявлять антиоксидантные свойства и ингибировать окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [2]. При этом по своей антиоксидантной активности в фармакологических концентрациях дипиридамо́л превосходит естественные антиоксиданты – альфа-токоферол, аскорбиновую кислоту и синтетический антиоксидант пробукол [3]. Недавно был показан еще один механизм действия дипиридамо́ла. В терапевтических концентрациях этот препарат подавляет экспрессию и высвобождение матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9) за счет ингибирования активации и ядерной транслокации TNF-альфа-индуцируе-

мого ядерного фактора (NF)- κ B. В настоящее время MMP-9 отводят важную роль в патогенезе инсульта в связи с ее способностью стимулировать деградацию экстрацеллюлярного матрикса, что приводит к нарушению гематоэнцефалического барьера и увеличению площади ишемии. Таким образом, дипиридамола обладает противовоспалительными свойствами, что может обуславливать положительные эффекты этого препарата на микроциркуляцию, независимые от антитромбоцитарной активности [4]. Такая антиоксидантная и противовоспалительная активность дипиридамола может оказывать существенную положительную роль для профилактики эндотелиальной дисфункции, в частности, у пациенток с гипергомоцистеинемией, для которых характерны состояние персистирующего оксидативного стресса, нарушения микроциркуляции и гиперагрегация тромбоцитов [5].

Клиническая эффективность дипиридамола, применяемого как в монотерапии, так и в сочетании с аспирином, оценивалась на основе результатов рандомизированных исследований. В настоящее время большинство исследователей полагает, что дипиридамола не обладает достаточным антитромбоцитарным и противотромботическим эффектом, если применяется в качестве монотерапии, в то же время комбинация с аспирином весьма эффективна.

Результаты недавнего Кокрановского обзора свидетельствуют об эффективности антиагрегантной терапии с применением дипиридамола или низких доз аспирина для профилактики преэклампсии [6]. В обзор было включено 59 рандомизированных исследований, в которых участвовали 37560 пациенток. Было показано, что назначение антитромбоцитарных препаратов сопровождалось снижением риска развития преэклампсии на 17%, снижением риска преждевременных родов – на 8%, снижением риска перинатальной смертности – на 14%.

Следует отметить, что поскольку дипиридамола обладает вазодилатирующими свойствами, его часто используют в акушерстве, в том числе и при преэклампсии, фетоплацентарной недостаточности и внутриутробном страдании плода.

Благодаря антиоксидантным и, по некоторым данным, иммуномодулирующим свойствам дипири-

дамола также с успехом применяется в акушерстве при терапии и профилактике преэклампсии, внутриутробной задержки плода и пр. Однако и здесь сочетание его с низкими дозами аспирина представляется более предпочтительным, поскольку помимо достаточного антитромбоцитарного эффекта присутствуют непосредственные эффекты низких доз аспирина, что способствует полноценному росту и созреванию плаценты (через индукцию синтеза интерлейкина-3).

Таким образом, дипиридамола обладает ангиопротекторной активностью, антиоксидантными свойствами, улучшает микроциркуляцию за счет снижения тонуса артериол, уменьшения адгезии и агрегации тромбоцитов, снижения деформируемости эритроцитов, способствует формированию коллатералей, препятствует развитию эндотелиальной дисфункции.

Дипиридамола улучшает показатели доплерометрии при оценке кровотоков в системе «мать–плацента–плод», что связано, по-видимому, как с влиянием на функцию тромбоцитов, так и с вазодилатирующими эффектами и улучшением микроциркуляции [7]. Дипиридамола много лет применяется в России с целью профилактики фетоплацентарной недостаточности. Ряд исследований демонстрирует его эффективность как при монотерапии, так и в сочетании с гепаринами и/или малыми дозами аспирина [8, 9]. Следует подчеркнуть, что в группах высокого риска венозных и артериальных тромбозов у пациенток с антифосфолипидным синдромом и/или генетической тромбофилией, а также у пациенток с тромбозами в анамнезе дипиридамола следует назначать не в качестве монотерапии, а в сочетании с низкомолекулярным гепарином.

Эндотелиопротективный и антиоксидантный эффекты позволяют применять препарат в группах риска развития как плацента-ассоциированных осложнений беременности (привычное невынашивание беременности, преэклампсия, фетоплацентарная недостаточность и синдром задержки роста плода), так и у пациенток с риском ишемических инсультов и гипертензией, в том числе у пациенток с антифосфолипидным синдромом и гипергомоцистеинемией.

Литература:

1. Taddei S., Arzilli F., Arrighi P., Salvetti A. Dipyridamole decreases circulating renin-angiotensin system activity in hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 1992; 5 (1): 29-31.
2. Ciaccarelli M., Zerbini C., Violi F., Iuliano L. Dipyridamole: a drug with unrecognized antioxidant activity. *Curr Top Med Chem.* 2015; 15 (9): 822-9.
3. Iuliano L., Colavita A.R., Camastra C., Bello V., Quintarelli C., Alessandroni M., Piovella F., Violi F. Protection of low density lipoprotein oxidation at chemical and cellular level by the antioxidant drug dipyridamole. *Br J Pharmacol.* 1996; 119 (7): 1438-46.
4. Massaro M., Scoditti E., Carluccio M.A., Calabriso N., Wabitsch M., Storelli C. et al. Dipyridamole decreases inflammatory metalloproteinase-9 expression and release by human monocytes. *Thromb Haemost.* 2013; 109 (2): 280-9. DOI: 10.1160/TH12-05-0326.
5. Kam A., Razmovski-Naumovski V., Zhou X., Truong J., Chan K. Nucleoside Transport

Inhibition by Dipyridamole Prevents Angiogenesis Impairment by Homocysteine and Adenosine. *J Pharm Pharm Sci.* 2015; 18 (5): 871-81.

6. Duley L., Henderson-Smart D.J., Meher S., King J.F. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 2: CD004659.

7. Кирющенко П.А., Александрина О.С., Белоусов Д.М. Эффективность дипиридамола при «маточной форме» синдрома привычной потери беременности. *Врач.* 2010; 8: 15-7.

8. Dodd J.M., McLeod A., Windrim R.C., Kingdom J. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health

outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 7: CD006780. DOI: 10.1002/14651858.CD006780.pub3.

9. Yarrington C.D., Valente A.M., Economy K.E. Cardiovascular Management in Pregnancy: Antithrombotic Agents and Antiplatelet Agents. *Circulation.* 2015; 132 (14): 1354-64.

References:

1. Taddei S., Arzilli F., Arrighi P., Salvetti A. Dipyridamole decreases circulating renin-angiotensin system activity in hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 1992; 5 (1): 29-31.
2. Ciacciarrelli M., Zerbinati C., Violi F., Iuliano L. Dipyridamole: a drug with unrecognized antioxidant activity. *Curr Top Med Chem.* 2015; 15 (9): 822-9.
3. Iuliano L., Colavita A.R., Camastra C., Bello V., Quintarelli C., Alessandroni M., Piovela F., Violi F. Protection of low density lipoprotein oxidation at chemical and cellular level by the antioxidant drug dipyridamole. *Br J Pharmacol.* 1996; 119 (7): 1438-46.
4. Massaro M., Scoditti E., Carluccio M.A., Calabriso N., Wabitsch M., Storelli C. et al.

Dipyridamole decreases inflammatory metalloproteinase-9 expression and release by human monocytes. *Thromb Haemost.* 2013; 109 (2): 280-9. DOI: 10.1160/TH12-05-0326.

5. Kam A., Razmovski-Naumovski V., Zhou X., Truong J., Chan K. Nucleoside Transport Inhibition by Dipyridamole Prevents Angiogenesis Impairment by Homocysteine and Adenosine. *J Pharm Pharm Sci.* 2015; 18 (5): 871-81.
6. Duley L., Henderson-Smart D.J., Meher S., King J.F. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 2: CD004659.
7. Kyrushchenkov P.A., Alexandrina O.S., Belousov D.M. The effectiveness of

dipyridamole in the «uterine form» of the syndrome of habitual pregnancy loss. [Effektivnost' dipiridamola pri «matochnoj forme» sindroma privychnoj poteri beremennosti]. *Vrach.* 2010; 8: 15-7.

8. Dodd J.M., McLeod A., Windrim R.C., Kingdom J. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 7: CD006780. DOI: 10.1002/14651858.CD006780.pub3.
9. Yarrington C.D., Valente A.M., Economy K.E. Cardiovascular Management in Pregnancy: Antithrombotic Agents and Antiplatelet Agents. *Circulation.* 2015; 132 (14): 1354-64.

Сведения об авторах:

Акиншина Светлана Владимировна – к.м.н., научный сотрудник кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет). Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Бицадзе Виктория Омаровна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет). Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Макацария Александр Давидович – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет). Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991. E-mail: gemostasis@mail.ru.

About the authors:

Akinshina Svetlana Vladimirovna – PhD, research associate, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119991. E-mail: svetlana_akin@mail.ru.

Bitsadze Victoria Omarovna – MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119991. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Makatsariya Aleksandr Davidovich – MD, Professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119991. E-mail: gemostasis@mail.ru.