

Лекарственно-индуцированный ишемический инсульт

Т.М. Остроумова^{1✉}, ORCID: 0000-0003-1499-247X, t.ostroumova3@gmail.com

О.Д. Остроумова^{1,2}, ORCID: 0000-0002-0795-8225, ostroumova.olga@mail.ru

Ю.А. Филиппова¹, ORCID: 0000-0002-5510-075X, yulia.filippova.97@mail.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Инсульт является острым нарушением кровоснабжения головного мозга, характеризующимся внезапным появлением очаговой и общемозговой неврологической симптоматики, которая сохраняется более 24 ч или приводит к смерти больного в более короткий промежуток времени вследствие цереброваскулярной патологии. В мире и в России инсульт остается одной из лидирующих причин смертности и инвалидности. При этом чаще встречается ишемический инсульт — около 80% случаев. Многие классы лекарственных препаратов, такие как оральные контрацептивы, нестероидные противовоспалительные средства и различные психоактивные вещества, могут способствовать развитию лекарственно-индуцированного ишемического инсульта (ЛИ ИИ). Данные о частоте ЛИ ИИ ограничены. Отчасти это отражает проблему выявления и подтверждения причинно-следственной связи между назначением препарата и развитием ИИ. К факторам риска ЛИ ИИ относят: злоупотребление кофеином и алкоголем, пожилой возраст, табакокурение, наркотическую зависимость, высокие дозы препаратов, содержащих провоцирующие агенты, одновременное применение нескольких лекарственных препаратов, наличие коморбидных заболеваний. Нежелательные лекарственные реакции развиваются вследствие следующих патофизиологических механизмов: церебральной эмболии, вазоконстрикции мозговых артерий, васкулитов центральной нервной системы, ортостатической гипотензии. Ведение пациента с инсультом, вызванным лекарственными средствами, существенно не отличается от ведения пациента с ИИ другой этиологии и включает в себя тромболизис или механическую тромбоэкстракцию (при отсутствии противопоказаний), а также рациональные методы вторичной профилактики. Необходима полная отмена или снижение дозы препарата, употребление которого привело к развитию инсульта. К мерам профилактики ЛИ ИИ относятся выбор лекарств с наименьшим риском его возникновения и использование современных шкал оценки риска данного явления.

Ключевые слова: инсульт, ишемический инсульт, лекарственно-индуцированный ишемический инсульт, нежелательные лекарственные реакции, побочные эффекты

Для цитирования: Остроумова Т.М., Остроумова О.Д., Филиппова Ю.А. Лекарственно-индуцированный ишемический инсульт. *Медицинский совет*. 2021;(12):42–49. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-42-49>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Drug-induced ischemic stroke

Tatiana M. Ostroumova^{1✉}, ORCID: 0000-0003-1499-247X, t.ostroumova3@gmail.com

Olga D. Ostroumova^{1,2}, ORCID: 0000-0002-0795-8225, ostroumova.olga@mail.ru

Yulia A. Filippova¹, ORCID: 0000-0002-5510-075X, yulia.filippova.97@mail.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Stroke is an acute disturbance of the blood supply to the brain, characterized by the sudden onset of focal neurological symptoms, which persists for more than 24 hours or leads to the death of the patient in a shorter period of time due to cerebrovascular pathology. In the world and in Russia, stroke remains one of the leading causes of death and disability. At the same time, ischemic stroke (IS) is more common – about 80% of cases. Many classes of drugs, such as oral contraceptives, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and various psychoactive substances, can contribute to the development of drug-induced IS (DI IS). Data upon the frequency of DI IS is limited. In part, this reflects the problem of identifying and confirming the causal relationship between drug prescription and the development of IS. DI IS risk factors include: abuse of caffeine and alcohol, older age, smoking, drug addiction, high doses of drugs containing provoking agents, the simultaneous use of several drugs, the presence of comorbid diseases. Adverse drug reactions develop due to the following pathophysiological mechanisms: cerebral embolism, vasoconstriction of cerebral arteries, vasculitis of the central nervous system, orthostatic hypotension. The management of a patient with a DI IS does not differ significantly from the management of a patient with IS of a different etiology and includes thrombolysis or mechanical thromboextraction (in the absence of contraindications), as well as rational methods of secondary prevention. It is necessary to completely cancel or reduce the dose of the drug, the use of which led to the development of a stroke. DI IS prevention measures include the choice of drugs with the lowest risk of its occurrence and the use of modern scales for assessing the risk of this phenomenon.

Keywords: stroke, ischemic stroke, drug-induced ischemic stroke, adverse drug reactions, side effects

For citation: Ostroumova T.M., Ostroumova O.D., Filippova Y.A. Drug-induced ischemic stroke. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):42–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-42-49>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время инсульт считается одной из основных социально-экономических проблем в неврологии и является третьей по частоте причиной смертности населения во всем мире [1]. Частота инсульта в России составляет 2,5–3,5 случая на 1000 населения в год. Летальность в остром периоде достигает 35%, увеличиваясь на 12–15% в течение первого года после перенесенного инсульта [2]. Выделяют два основных типа инсульта: ишемический и геморрагический. На ишемические инсульты приходится 75–80% случаев, а геморрагические составляют 20–25% от общего количества [1, 3]. Лекарственные средства (ЛС) следует рассматривать как одну из возможных причин развития любого типа инсульта, в т. ч. ишемического. Обычно лекарственно-индуцированный ишемический инсульт (ЛИ ИИ) считается диагнозом исключения, поскольку взаимосвязь между препаратом и риском возникновения инсульта проявляется только после длительного использования препарата [4].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

На данный момент нет точных эпидемиологических данных о частоте ЛИ ИИ в связи с большим разнообразием ЛС, способных привести к его развитию. Результаты метаанализа проспективных исследований показали, что риск ЛИ ИИ увеличен практически в 2,5 раза у пациентов, получающих оральные контрацептивы [5]. В другой работе было продемонстрировано, что около 44% ЛИ ИИ у женщин в период менопаузы могут развиваться вследствие длительной заместительной гормональной терапии [6]. По данным крупного исследования по типу «случай – контроль», 9,1% пациентов, перенесших ИИ, получали нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [7]. Среди других ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИ ИИ: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), атипичные нейролептики, некоторые противоопухолевые препараты (*табл.*) [4–36].

ФАКТОРЫ РИСКА

Выделяют ряд предрасполагающих факторов, повышающих риск возникновения ЛИ ИИ. К ним относятся: употребление ЛС, провоцирующих инсульт, в высоких дозах; чрезмерное употребление кофеина; чрезмерное употребление алкоголя; курение; различные когнитивные нарушения; сахарный диабет; наркотическая зависи-

мость; артериальная гипертензия; мигрень; гиподинамия; беременность; наличие инсультов в анамнезе, наличие в анамнезе сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда и др.), полипрагмазия [4, 9, 10]. Кроме того, любой пациент, имеющий факторы риска инсульта, также имеет повышенный риск и ЛИ ИИ [4].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

Механизмы развития ИИ на фоне приема различных ЛС представлены в *таблице*. Существует несколько основных патогенетических путей, приводящих к ЛИ ИИ [4]. Наркотические средства приводят к развитию церебральной эмболии [11]. Кроме того, на фоне приема тамоксифена у 20% пациентов развивалась парадоксальная эмболия, которая приводила к развитию инсульта [12].

К острому нарушению мозгового кровообращения также может приводить вазоспазм при чрезмерном употреблении кокаина, амфетамина и СИОЗС [4, 11, 13]. Данные ЛС вызывают временное сужение сосудов головного мозга, оказывают влияние на Ca^{2+} -каналы, высвобождая внутриклеточный Ca^{2+} в клетках гладкой мускулатуры церебральных артерий, и способствуют обратному захвату дофамина в пресинаптических окончаниях.

Имеются данные о возникновении инсультов при системном васкулите малых, средних и больших мозговых артерий на фоне применения героина, амфетамина, эфедрина и псевдоэфедрина. Химические агенты, содержащиеся в этих веществах, часто приводят к некрозу сосудистой стенки, что, в свою очередь, потенцирует риск развития ЛИ ИИ [4, 11].

Имеются данные, что ортостатическая гипотензия, ассоциированная с приемом атипичных антипсихотиков, также является причиной развития инсульта [4].

ОТДЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИЕМ КОТОРЫХ АССОЦИИРОВАН С РАЗВИТИЕМ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Существует достаточно большое количество ЛС из разных групп, прием которых способен приводить к ЛИ ИИ (*табл.*). Наиболее часто ЛИ ИИ развивается при приеме оральных контрацептивов, нестероидных противовоспалительных средств и психоактивных веществ. Кроме того, ЛИ ИИ может встречаться при употреблении антидепрессантов, атипичных нейролептиков и некоторых противоопухолевых ЛС, особенно при их использовании в высоких дозах.

● **Таблица.** Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированного ишемического инсульта [4–36]

● **Table.** Drugs associated with the development of drug-induced ischemic stroke [4–36]

Группа препаратов/препарат	Распространенность (%)	Механизм действия	Уровень доказательности
Оральные контрацептивы			
Комбинированные оральные контрацептивы			
Дроспиренон + этинилэстрадиол	13	Угнетение секреции гипофизом ФСГ и ЛГ, подавление фолликулогенеза и овуляции	A
Диеногест + эстрадиол	11		A
Этинилэстрадиол + диеногест	14		A
Этинилэстрадиол + левоноргестрел	11		A
Нестероидные противовоспалительные средства			
Неселективные нестероидные противовоспалительные средства			
Диклофенак	4,2	Ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2, блокирование метаболического каскада арахидоновой кислоты, нарушение синтеза ПГЕ2, ПГФ2-α, тромбоксана A2, простаглицлина и лейкотриенов, подавление агрегации тромбоцитов	A
Ибупрофен	2,6		A
Кеторолак	1,7		A
Напроксен	0,6		A
Пироксикам	0,7		B
Селективные ингибиторы ЦОГ-2			
Рофекоксиб (не зарегистрирован в РФ)	4,3	Избирательное ингибирование ЦОГ-2, уменьшение образования ПГЕ2, ПГФ2-α, развитие артериальной гипертензии	A
Эторикоксиб	2,38		A
Целекоксиб	1,1		A
Вальдекоксиб	Неизвестна		A
Психоактивные вещества			
Кокаин	2,4	Вазоспазм, усиление агрегации тромбоцитов, септическая эмболия, развитие аритмий и кардиомиопатии	B
Амфетамин	2–6	Развитие аритмий, кардиомиопатии и васкулита	C
Анаболические стероиды	Неизвестна	Увеличение агрегации тромбоцитов, стимуляция эритропоэза	C
Антидепрессанты			
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина			
Пароксетин	Неизвестна	Влияние на серотонинергическую систему	B
Флуоксетин	1,5		B
Сертралин	Неизвестна		B
Кломипрамин	Неизвестна		B
Циталопрам	Неизвестна		B
Атипичные нейролептики			
Рisperидон	0,3	Усиление агрегации тромбоцитов, тромбоз глубоких вен нижних конечностей вследствие седации, развитие инсулинрезистентности и ожирения	B
Кветиапин	0,35		B
Оланзапин	0,11		B
Противоопухолевые препараты			
Цисплатин	1,1	Гипомагниемия, вазоспазм, развитие аритмии, гиперкоагуляция	C
Этопозид	Неизвестна	Цитотоксическое действие при использовании в высоких дозах	C
Блеомицин	Неизвестна		C
Тамоксифен	Неизвестна	Гиперкоагуляция	B

Примечание. ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ЦОГ – циклооксигеназа; ПГ – простагландин; РФ – Российская Федерация. Уровни доказательности: А – данные одного или нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований; В – данные нерандомизированных клинических исследований, проспективных наблюдательных исследований, когортных исследований, ретроспективных исследований, исследований типа «случай – контроль», метаанализов и/или постмаркетинговых исследований; С – данные одного или нескольких опубликованных отчетов о случаях или серии случаев.

Оральные контрацептивы

Наиболее часто ЛИ ИИ развивается при применении комбинированных оральных контрацептивов. Предполагают, что механизм возникновения инсульта при их употреблении связан с увеличением синтеза факторов свертывания и ингибиторов фибринолиза, а также со снижением антикоагулянтного ответа [4, 9, 10].

Комбинированные оральные контрацептивы

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) — группа гормональных контрацептивов, содержащая два вида гормонов — эстрогены и прогестины. ЛС, относящиеся к данной подгруппе, могут вызывать повышение уровня триглицеридов, холестерина и липопротеинов низкой плотности в крови, что, в свою очередь, является одной из предпосылок развития сосудистых заболеваний. Наиболее частое развитие ЛИ ИИ среди КОК отмечено при приеме препаратов дроспиренон + этинилэстрадиол, диеногест + эстрадиол, этинилэстрадиол + диеногест и этинилэстрадиол + левоноргестрел [10, 14–17].

В метаанализе Z. Xu et al. [5] относительный риск ишемического инсульта на фоне приема КОК был увеличен в 2,47 раза. В Кокрейновском систематическом обзоре [16] было продемонстрировано, что ежедневное использование комбинаций «дроспиренон + этинилэстрадиол» и «диеногест + эстрадиол» увеличивает риск ишемического инсульта в 1,7 раза. Риск инсульта на фоне применения КОК также зависит и от длительности их приема. Так, риск развития инсульта возрастает в 1,2 раза (95% доверительный интервал (ДИ) 1,05–1,37) в течение каждых 5 лет приема КОК. В то же время после их отмены риск инсульта снижается в 0,8 раза в течение каждых последующих 5 лет [16]. Также следует отметить, что риск инсульта на фоне КОК увеличивается при курении, наличии ожирения, мигрени, АГ, наследственных тромбофилий и антифосфолипидного синдрома [10].

Нестероидные противовоспалительные средства

Точные механизмы, при помощи которых НПВС могут способствовать развитию ЛИ ИИ, не совсем ясны, но, по-видимому, зависят от дозы и продолжительности терапии. НПВС блокируют циклооксигеназу (ЦОГ), что приводит к подавлению продукции простагландина E₂, ведущему к задержке жидкости, почечной недостаточности и АГ, а также простагландина I₂, ведущему к протромботическому состоянию [4, 17]. Прием НПВС является фактором риска развития лекарственно-индуцированной АГ [37, 38], а АГ — одним из главных факторов риска развития инсульта [38].

Неселективные нестероидные противовоспалительные средства

В систематическом обзоре C. Varas-Lorenzo et al. [18] риск ишемического инсульта на фоне применения диклофенака был увеличен в 1,2 раза (95% ДИ 0,99–1,45). В метаанализе S. Trelle et al. [19] (31 рандомизированное клиническое исследование (РКИ)) было показано, что долгосрочный прием всех НПВС в большей или меньшей

степени был ассоциирован с повышенной вероятностью развития ЛИ ИИ, при этом наибольший риск определялся при лечении ибупрофеном, напроксеном и диклофенаком. В крупном анализе нескольких европейских баз данных (49 170 случаев инсульта среди 4 593 778 пациентов, получавших НПВС) [8] наибольший риск развития инсульта наблюдался у пациентов, принимающих кеторолак (отношение шансов (ОШ) 1,46; 95% ДИ 1,19–1,78). Повышенные риски развития инсульта также были ассоциированы с приемом диклофенака, индометацина, рофекоксиба, ибупрофена, нимесулида и пироксикама. При этом риск ЛИ ИИ на фоне НПВС был выше у молодых пациентов, у мужчин, а также при наличии инсульта в анамнезе.

Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2

В большинстве работ, в которых оценивались риски инсульта на фоне применения селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), не анализировались типы инсульта (ишемический и геморрагический). Тем не менее в вышецитируемом систематическом обзоре [18] высокий риск ЛИ ИИ также был отмечен на фоне применения рофекоксиба (в настоящий момент не зарегистрирован в России). Эти данные были чуть позже подтверждены в работе F. Andersohn et al. [20], связывающих развитие инсульта с увеличением суточной дозы рофекоксиба и эторикоксиба. В метаанализе РКИ Р. Kearney et al. [21] также отмечали, что передозировка ингибиторами ЦОГ-2 может привести к развитию ЛИ ИИ. В ретроспективном анализе базы данных Veterans Affairs [22] риск сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда и ИИ) был выше у пациентов старше 65 лет при длительном (более 180 дней) приеме целекоксиба (отношение риска (ОР) 7,36; 95% ДИ 1,62–33,48) и рофекоксиба (ОР 13,24; 95% ДИ 2,59–67,68) по сравнению с пациентами, получавшими ибупрофен. При этом кратковременный (менее 180 дней) прием целекоксиба или рофекоксиба не был ассоциирован с увеличением сердечно-сосудистого риска.

С другой стороны, в систематическом обзоре C. Varas-Lorenzo et al. [18] не было выявлено увеличения риска инсульта на фоне применения целекоксиба.

Психоактивные вещества

Среди психоактивных веществ отмечено более частое развитие ЛИ ИИ при приеме кокаина, амфетамина и анаболических стероидов [4, 9, 11]. Хорошо известно, что употребление данных веществ увеличивает риски внутримозгового кровоизлияния у молодых пациентов [4]. Тем не менее на фоне их употребления также могут встречаться и ишемические инсульты.

Кокаин

В популяционном исследовании по типу «случай – контроль» (1 101 пациент с первым ишемическим инсультом, 1 154 участника без инсульта, возраст 15–49 лет) у лиц, употреблявших кокаин в течение последних 24 ч, риск ЛИ ИИ был увеличен в 6,4 раза (95%

ДИ 2,2–18,6) [23]. Риск ишемического инсульта также увеличивался в 1,9 раза у пациентов, употреблявших кокаин чаще одного раза в неделю.

Амфетамин

ЛИ ИИ на фоне приема амфетамина описаны в основном в сериях клинических случаев и в небольших наблюдательных исследованиях [24]. Например, в исследовании М.С. Phillips et al. (326 пациентов с ишемическим инсультом, возраст 15–56 лет, 6% употребляли амфетамин) у 9% участников (24% из которых употребляли амфетамин) отмечались ишемические инсульты в бассейнах передней и задней мозговых артерий [25].

Анаболические стероиды

Имеются публикации двух клинических случаев развития ЛИ ИИ на фоне стероидной кардиомиопатии у молодых мужчин (37 и 39 лет) без наркотической зависимости и факторов риска инсульта в анамнезе [26, 27].

Антидепрессанты

Имеются данные о ЛИ ИИ, ассоциированном с приемом СИОЗС. Так, в метаанализе когортных исследований и исследований по типу «случай – контроль» [28] у пациентов, получавших СИОЗС, риск развития ишемического инсульта был выше, чем геморрагического (относительный риск (ОР) 1,57, 95% ДИ 1,06–2,09 и ОР 1,34, 95% ДИ 1,15–1,53 соответственно). Подобное увеличение риска инсульта было также получено в исследовании по типу «случай – контроль» [29] у пациентов старше 65 лет. Кроме того, риск ЛИ ИИ был выше у пациентов, получавших СИОЗС в течение короткого периода (≤ 180 дней, ОР 2,07; 95% ДИ 1,24–3,46), по сравнению с пациентами, принимавшими СИОЗС в течение длительного срока (>180 дней, ОР 1,14; 95% ДИ 0,65–1,97).

Атипичные нейролептики

В метаанализе когортных исследований, в которые не были включены пациенты с деменцией, использование атипичных нейролептиков было ассоциировано с увеличением риска ИИ на 71%. ЛИ ИИ встречаются при использовании рисперидона, оланзапина и кветиапина, причем у пациентов как пожилого, так и среднего возраста [30–32]. Так, в исследовании по типу «случай – контроль» [31] риск ЛИ ИИ у пациентов старше 64 лет увеличивался на фоне приема рисперидона (ОШ = 3,5, 95% ДИ: 3,3–4,6) и кветиапина (ОШ = 2,7, 95% ДИ: 2,0–3,6) в течение 30 дней до инсульта, в то время как подобные ассоциации с приемом оланзапина не выявлялись. При этом риск ЛИ ИИ на фоне приема рисперидона был выше у женщин (ОШ = 3,9, 95% ДИ: 3,1–5,0), а на фоне приема кветиапина – у мужчин (ОШ = 3,2, 95% ДИ: 1,9–5,1). Кроме того, авторы выявили повышенный риск ИИ у пациентов с деменцией, получавших оланзапин. Риск кардиоваскулярных осложнений (острый коронарный синдром, сердечно-сосудистая смертность и ИИ) на фоне приема рисперидона, кветиапина и оланзапина также повышен и у пациентов среднего возраста [32].

Противоопухолевые препараты

ЛИ ИИ достаточно редко может являться осложнением химиотерапии. Так, по данным ретроспективного анализа [33], в который были включены 932 пациента с различными опухолями, частота венозных и артериальных тромбозомболических осложнений у пациентов, получающих химиотерапию на основе цисплатина, составляет 18,1%. В литературе имеется описание нескольких клинических случаев возникновения ЛИ ИИ при использовании химиотерапии на основе цисплатина (цисплатин, блеомицин и этопозид) у молодых мужчин с герминогенной опухолью яичка [34–36]. В отношении тамоксифена, используемого для лечения рака груди, данные литературы достаточно противоречивы. В одном из исследований тамоксифен не был связан с повышенным риском инсульта [39], в то время как, по данным Шведского национального регистра, риск инсульта увеличивается во время фазы активного лечения и снижается после окончания терапии [40].

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Диагностика ЛИ ИИ основывается на тщательном изучении анамнеза пациента и принимаемых им препаратов, выявлении факторов риска, анализе полученных лабораторных данных и полном инструментальном обследовании в соответствии с действующими клиническими протоколами. Для выявления причинно-следственной связи между приемом ЛС/психоактивных веществ с развитием ИИ рекомендуется использовать специальные алгоритмы сбора фармакологического анамнеза [4, 41].

Тактика ведения пациентов с ЛИ ИИ практически не отличается от основных принципов лечения больных с немедикаментозными инсультами и включает в себя проведение реперфузионной и базисной терапии и дифференцированную терапию с учетом характера и патогенетического подтипа инсульта [42].

Также необходима полная отмена или существенное снижение дозы препарата, прием которого привел к ЛИ ИИ [4].

К базисной терапии относят мероприятия, направленные на нормализацию функции внешнего дыхания и оксигенации; регуляцию функции сердечно-сосудистой системы; контроль гомеостаза, водно-солевого и кислотно-щелочного баланса; мероприятия, направленные на уменьшение отека головного мозга, а также профилактику и лечение соматических осложнений [42].

ПРОФИЛАКТИКА

Наиболее эффективными мерами профилактики ЛИ ИИ являются тщательный подбор оптимальной дозы препарата, способного привести к инсульту, а также избегание одновременного назначения нескольких ЛС и резкого прекращения их приема. Развитие ЛИ ИИ можно предотвратить путем минимизации других факторов риска (АГ, гиперлипидемия, курение, наркотическая и алкогольная зависимость, сахарный диабет и др.). Важнейшим

превентивным аспектом является обучение пациентов грамотному приему ЛС, поскольку приверженность пациента к лечению лежит в основе успешной терапии большинства сердечно-сосудистых заболеваний, которые требуют от пациента длительного, осознанного и ответственного участия в лечении [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ранняя диагностика ЛИ ИИ очень важна ввиду его выраженного влияния на качество жизни

пациента. Прогноз данного заболевания сильно зависит от времени выявления и начала лечения, продолжительности и интенсивности терапии, а также исходного состояния больного. Проблема ЛИ ИИ требует осведомленности врача о ЛС, способных привести к его развитию, а также стремления к использованию оптимальной схемы фармакотерапии с учетом риска развития нежелательных лекарственных реакций.



Поступила / Received 14.04.2021

Поступила после рецензирования / Revised 31.05.2021

Принята в печать / Accepted 01.06.2021

Список литературы

- Feigin V.L., Norrving B., Mensah G.A. Global burden of stroke. *Circ. Res.* 2017;120(3):439–448. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308413>.
- Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танашян М.М. *Инсульт. Пошаговая инструкция*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. Режим доступа: <https://www.neurology.ru/sites/default/files/assets/documents/2019/01/str.pdf?download=1>.
- Murray C.J., Vos T., Lozano R., Flaxman A.D., Michaud C., Ezzati M. et al. Disability adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2197–2223. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61689-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61689-4).
- Tisdale J.E., Miller D.A. (eds.). *Drug-induced diseases: prevention, detection, and management*. 3rd ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018.
- Xu Z., Li Y., Tang S., Huang X., Chen T. Current use of oral contraceptives and the risk of first-ever ischemic stroke: A meta-analysis of observational studies. *Thromb. Res.* 2015;136(1):52–60. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.04.021>.
- Wassertheil-Smoller S., Hendrix S.L., Limacher M., Heiss G., Kooperberg C., Baird A. et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA.* 2003;289(20):2673–2684. <https://doi.org/10.1001/jama.289.20.2673>.
- Bak S., Andersen M., Tsiropoulos I., García Rodríguez L.A., Hallas J., Christensen K., Gaist D. Risk of stroke associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a nested case-control study. *Stroke.* 2003;34(2):379–386. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000053029.45352.A0>.
- Schink T., Kollhorst B., Varas Lorenzo C., Arfé A., Herings R., Lucchi S. et al. Risk of ischemic stroke and the use of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: A multi-country European database study within the SOS Project. *PLoS ONE.* 2018;13(9):e0203362. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203362>.
- Burrage D.R. Drug causes of ischaemic stroke. *Adverse Drug Reaction Bulletin.* 2019;316(1):1223–1226. <https://doi.org/10.1097/FAD.0000000000000041>.
- Новосартян М.Г., Самбурава Н.В., Аничкова Е.В., Баяндурян Э.А., Андреева М.Д., Бицадзе В.О. Комбинированные гормональные контрацептивы как фактор риска нарушений мозгового кровообращения. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2020;14(1):69–79. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2020.14.1.69-79>.
- Tsatsakis A., Docea A.O., Calina D., Tsarouhas K., Zamfira L.M., Mitrut R. et al. A Mechanistic and pathophysiological approach for stroke associated with drugs of abuse. *J Clin Med.* 2019;8(9):1295. <https://doi.org/10.3390/jcm8091295>.
- Bushnell C.D., Goldstein L.B. Risk of ischemic stroke with tamoxifen treatment for breast cancer: a meta-analysis. *Neurology.* 2004;63(7):1230–1233. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000140491.54664.50>.
- Biffi A., Scotti L., Corrao G. Use of antidepressants and the risk of cardiovascular and cerebrovascular disease: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(4):487–497. <https://doi.org/10.1007/s00228-016-2187-x>.
- Carlton C., Banks M., Sundararajan S. Oral contraceptives and ischemic stroke risk. *Stroke.* 2018;49(4):e157–e159. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.020084>.
- Lidegaard Ø., Løkkegaard E., Jensen A., Skovlund C.W., Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med.* 2012;366(24):2257–2266. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1111840>.
- Roach R.E., Helmerhorst F.M., Lijfering W.M., Stijnen T., Algra A., Dekkers O.M. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(8):CD011054. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26310586>.
- Faneli A., Ghisi D., Aprile P.L., Lapi F. Cardiovascular and cerebrovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase 2 inhibitors: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf.* 2017;8(6):173–182. <https://doi.org/10.1177/2042098617690485>.
- Varas-Lorenzo C., Riera-Guardia N., Calingaert B., Castellsague J., Pariente A., Scotti L. et al. Stroke risk and NSAIDs: a systematic review of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20(12):1225–1236. <https://doi.org/10.1002/pds.2127>.
- Trelle S., Reichenbach S., Wandel S., Hildebrand P., Tschannen B., Villiger P.M. et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:c7086. <https://doi.org/10.1136/bmj.c7086>.
- Andersohn F., Schade R., Suissa S., Garbe E. Cyclooxygenase-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of ischemic stroke: a nested case-control study. *Stroke.* 2006;37(7):1725–1730. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000226642.55207.94>.
- Kearney P.M., Baigent C., Godwin J., Halls H., Emberson J.R., Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2006;332(7553):1302–1308. <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7553.1302>.
- Motsko S.P., Rascati K.L., Busti A.J., Wilson J.P., Barner J.C., Lawson K.A., Worchel J. Temporal relationship between use of NSAIDs, including selective COX-2 inhibitors, and cardiovascular risk. *Drug Safety.* 2006;29:621–632. <https://doi.org/10.2165/00002018-200629070-00007>.
- Cheng Y.C., Ryan K.A., Qadwai S.A., Shah J., Sparks M.J., Wozniak M.A. et al. Cocaine use and risk of ischemic stroke in young adults. *Stroke.* 2016;47(4):918–922. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.011417>.
- Lappin J.M., Darke S., Farrell M. Stroke and methamphetamine use in young adults: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(12):1079–1091. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316071>.
- Phillips M.C., Leyden J.M., Chong W.K., Kleinig T., Czupran P., Lee A. et al. Ischaemic stroke among young people aged 15 to 50 years in Adelaide, South Australia. *Med J Aust.* 2011;195(10):610–614. <https://doi.org/10.5694/mja11.10558>.
- Shamloul R.M., Aborayah A.F., Hashad A., Abd-Allah F. Anabolic steroids abuse-induced cardiomyopathy and ischaemic stroke in a young male patient. *BMJ Case Rep.* 2014;2014:bcr2013203033. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-203033>.
- Youssef M.Y., Alqallaf A., Abdella N. Anabolic androgenic steroid-induced cardiomyopathy, stroke and peripheral vascular disease. *BMJ Case Rep.* 2011;2011:bcr1220103650. <https://doi.org/10.1136/bcr.12.2010.3650>.
- Trajkova S., d'Errico A., Soffietti R., Sacerdote C., Ricceri F. Use of Antidepressants and Risk of Incident Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology.* 2019;53(3–4):142–151. <https://doi.org/10.1159/000500686>.
- Trifirò G., Dieleman J., Sen E.F., Gambassi G., Sturkenboom M.C. Risk of ischemic stroke associated with antidepressant drug use in elderly persons. *J Clin Psychopharmacol.* 2010;30(3):252–258. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181dca10a>.
- Zivkovic S., Koh C.H., Kaza N., Jackson C.A. Antipsychotic drug use and risk of stroke and myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2019;19(1):189. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2177-5>.
- Shin J.Y., Choi N.K., Jung S.Y., Lee J., Kwon J.S., Park B.J. Risk of ischemic stroke with the use of risperidone, quetiapine and olanzapine in elderly patients: a population-based, case-crossover study. *J Psychopharmacol.* 2013;27(7):638–644. <https://doi.org/10.1177/0269881113482530>.
- Pasternak B., Svanström H., Ranthe M.F., Melbye M., Hviid A. Atypical antipsychotics olanzapine, quetiapine, and risperidone and risk of acute major cardiovascular events in young and middle-aged adults: a nationwide register-based cohort study in Denmark. *CNS Drugs.* 2014;28(10):963–973. <https://doi.org/10.1007/s40263-014-0176-0>.
- Moore R.A., Adel N., Riedel E., Bhutani M., Feldman D.R., Tabbara N.E. et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with

- cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 2011;29(25):3466–3473. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.5669>.
34. Meattini I., Scotti V., Pescini F., Livi L., Sulprizio S., Palumbo V. et al. Ischemic stroke during cisplatin-based chemotherapy for testicular germ cell tumor: case report and review of the literature. *J Chemother*. 2010;22(2):134–136. <https://doi.org/10.1179/joc.2010.22.2.134>.
 35. Kanjanapan Y., Gilbourd D., Pranavan G. Acute ischaemic stroke following cisplatin-based chemotherapy for testicular cancer. *BMJ Case Rep*. 2020;13(5):e235005. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-235005>.
 36. Cerrud-Rodriguez R.C., Quinteros M.G., Azam M. Internal carotid artery occlusion and stroke as a complication of cisplatin-based chemotherapy for metastatic testicular germ cell tumour. *BMJ Case Rep*. 2017;2017:bcr2017220084. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-220084>.
 37. Остроумова О.Д., Куликова М.И. Лекарственно-индуцированная артериальная гипертензия. Лекарственно-индуцированная артериальная гипертензия. *Системные гипертензии*. 2019;16(2):32–41. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.2.180164>.
 38. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>.
 39. Ligibel J.A., O'Malley J.A., Fisher M., Daniel G.W., Winer E.P., Keating N.L. Risk of myocardial infarction, stroke, and fracture in a cohort of community-based breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;131(2):589–597. <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1754-1>.
 40. Rosell J., Nordenskjöld B., Bengtsson N.O., Fornander T., Hatschek T., Lindman H. et al. Time dependent effects of adjuvant tamoxifen therapy on cerebrovascular disease: results from a randomised trial. *Br J Cancer*. 2011;104(6):899–902. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.45>.
 41. Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Кочетков А.И., Остроумова Т.М., Клепикова М.В., Эбзеева Е.Ю. и др. Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике. Фармаконадзор. *Фарматека*. 2020;27(6):113–126. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.6.113-126>.
 42. Powers WJ., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K. et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):e46–e99. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000158>.
 43. Lackland D.T., Rocella E.J., Deutsch A.F., Fornage M., George M.G., Howard G. et al. Factors influencing the decline in stroke mortality: a statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(1):315–353. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000437068.30550.cf>.
-
- ## References
1. Feigin V.L., Norrving B., Mensah G.A. Global burden of stroke. *Circ. Res*. 2017;120(3):439–448. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308413>.
 2. Piradov M.A., Maximova M.Yu., Tanashan M.M. *Stroke. Manual for Physicians*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. (In Russ.) Available at: <https://www.neurology.ru/sites/default/files/assets/documents/2019/01/str.pdf?download=1>.
 3. Murray C.J., Vos T., Lozano R., Flaxman A.D., Michaud C., Ezzati M. et al. Disability adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2197–2223. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61689-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61689-4).
 4. Tisdale J.E., Miller D.A. (eds.). *Drug-induced diseases: prevention, detection, and management*. 3rd ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018.
 5. Xu Z., Li Y., Tang S., Huang X., Chen T. Current use of oral contraceptives and the risk of first-ever ischemic stroke: A meta-analysis of observational studies. *Thromb Res*. 2015;136(1):52–60. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.04.021>.
 6. Wassertheil-Smoller S., Hendrix S.L., Limacher M., Heiss G., Kooperberg C., Baird A. et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal woman: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA*. 2003;289(20):2673–2684. <https://doi.org/10.1001/jama.289.20.2673>.
 7. Bak S., Andersen M., Tsiropoulos I., García Rodríguez L.A., Hallas J., Christensen K., Gaist D. Risk of stroke associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a nested case-control study. *Stroke*. 2003;34(2):379–386. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000053029.45352.A0>.
 8. Schink T., Kollhorst B., Varas Lorenzo C., Arfè A., Herings R., Lucchi S. et al. Risk of ischemic stroke and the use of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: A multi-country European database study within the SOS Project. *PLoS ONE*. 2018;13(9):e0203362. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203362>.
 9. Burrage D.R. Drug causes of ischaemic stroke. *Adverse Drug Reaction Bulletin*. 2019;316(1):1223–1226. <https://doi.org/10.1097/FAD.0000000000000041>.
 10. Novosartyan M.G., Samburova N.V., Anichkova E.V., Bayanduryan E.A., Andreeva M.D., Bitsadze V.O. Combined hormonal contraceptives as a risk factor for cerebrovascular accident. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktciya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(1):69–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2020.14.1.69-79>.
 11. Tsatsakis A., Docea A.O., Calina D., Tsarouhas K., Zamfir L.M., Mitru R. et al. A Mechanistic and pathophysiological approach for stroke associated with drugs of abuse. *J Clin Med*. 2019;8(9):1295. <https://doi.org/10.3390/jcm8091295>.
 12. Bushnell C.D., Goldstein L.B. Risk of ischemic stroke with tamoxifen treatment for breast cancer: a meta-analysis. *Neurology*. 2004;63(7):1230–1233. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000140491.54664.50>.
 13. Biffi A., Scotti L., Corrao G. Use of antidepressants and the risk of cardiovascular and cerebrovascular disease: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(4):487–497. <https://doi.org/10.1007/s00228-016-2187-x>.
 14. Carlton C., Banks M., Sundararajan S. Oral contraceptives and ischemic stroke risk. *Stroke*. 2018;49(4):e157–e159. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.020084>.
 15. Lidegaard Ø., Løkkegaard E., Jensen A., Skovlund C.W., Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*. 2012;366(24):2257–2266. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1111840>.
 16. Roach R.E., Helmerhorst F.M., Lijfering W.M., Stijnen T., Algra A., Dekkers O.M. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(8):CD011054. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26310586>.
 17. Fanelli A., Ghisi D., Aprile P.L., Lapi F. Cardiovascular and cerebrovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase 2 inhibitors: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf*. 2017;8(6):173–182. <https://doi.org/10.1177/2042098617690485>.
 18. Varas-Lorenzo C., Riera-Guardia N., Calingaert B., Castellsague J., Pariente A., Scotti L. et al. Stroke risk and NSAIDs: a systematic review of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(12):1225–1236. <https://doi.org/10.1002/pds.2227>.
 19. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S., Hildebrand P., Tschannen B., Villiger P.M. et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:c7086. <https://doi.org/10.1136/bmj.c7086>.
 20. Andersohn F., Schade R., Suissa S., Garbe E. Cyclooxygenase-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of ischemic stroke: a nested case-control study. *Stroke*. 2006;37(7):1725–1730. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000226642.55207.94>.
 21. Kearney P.M., Baigent C., Godwin J., Halls H., Emberson J.R., Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006;332(7553):1302–1308. <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7553.1302>.
 22. Motsko S.P., Rascati K.L., Busti A.J., Wilson J.P., Barner J.C., Lawson K.A., Worchel J. Temporal relationship between use of NSAIDs, including selective COX-2 inhibitors, and cardiovascular risk. *Drug Safety*. 2006;29:621–632. <https://doi.org/10.2165/00002018-200629070-00007>.
 23. Cheng Y.C., Ryan K.A., Qadwai S.A., Shah J., Sparks M.J., Wozniak M.A. et al. Cocaine use and risk of ischemic stroke in young adults. *Stroke*. 2016;47(4):918–922. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.011417>.
 24. Lappin J.M., Darke S., Farrell M. Stroke and methamphetamine use in young adults: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(12):1079–1091. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316071>.
 25. Phillips M.C., Leyden J.M., Chong W.K., Kleinig T., Czupran P., Lee A. et al. Ischaemic stroke among young people aged 15 to 50 years in Adelaide, South Australia. *Med J Aust*. 2011;195(10):610–614. <https://doi.org/10.5694/mja11.10558>.
 26. Shamloul R.M., Aborayah A.F., Hashad A., Abd-Allah F. Anabolic steroids abuse-induced cardiomyopathy and ischemic stroke in a young male patient. *BMJ Case Rep*. 2014;2014:bcr2013203033. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-203033>.
 27. Youssef M.Y., Alqallaf A., Abdella N. Anabolic androgenic steroid-induced cardiomyopathy, stroke and peripheral vascular disease. *BMJ Case Rep*. 2011;2011:bcr1220103650. <https://doi.org/10.1136/bcr.12.2010.3650>.
 28. Trajkova S., d'Errico A., Soffietti R., Sacerdote C., Ricceri F. Use of Antidepressants and Risk of Incident Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 2019;53(3–4):142–151. <https://doi.org/10.1159/000500686>.

29. Trifirò G., Dieleman J., Sen E.F., Gambassi G., Sturkenboom M.C. Risk of ischemic stroke associated with antidepressant drug use in elderly persons. *J Clin Psychopharmacol.* 2010;30(3):252–258. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181dca10a>.
30. Zivkovic S., Koh C.H., Kaza N., Jackson C.A. Antipsychotic drug use and risk of stroke and myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2019;19(1):189. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2177-5>.
31. Shin J.Y., Choi N.K., Jung S.Y., Lee J., Kwon J.S., Park B.J. Risk of ischemic stroke with the use of risperidone, quetiapine and olanzapine in elderly patients: a population-based, case-crossover study. *J Psychopharmacol.* 2013;27(7):638–644. <https://doi.org/10.1177/0269881113482530>.
32. Pasternak B., Svanström H., Ranthe M.F., Melbye M., Hviid A. Atypical antipsychotics olanzapine, quetiapine, and risperidone and risk of acute major cardiovascular events in young and middle-aged adults: a nationwide register-based cohort study in Denmark. *CNS Drugs.* 2014;28(10):963–973. <https://doi.org/10.1007/s40263-014-0176-0>.
33. Moore R.A., Adel N., Riedel E., Bhutani M., Feldman D.R., Tabbara N.E. et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol.* 2011;29(25):3466–3473. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.5669>.
34. Meattini I., Scotti V., Pescini F., Livi L., Sulprizio S., Palumbo V. et al. Ischemic stroke during cisplatin-based chemotherapy for testicular germ cell tumor: case report and review of the literature. *J Chemother.* 2010;22(2):134–136. <https://doi.org/10.1179/joc.2010.22.2.134>.
35. Kanjanapan Y., Gilbourd D., Pranavan G. Acute ischaemic stroke following cisplatin-based chemotherapy for testicular cancer. *BMJ Case Rep.* 2020;13(5):e235005. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-235005>.
36. Cerrud-Rodriguez R.C., Quinteros M.G., Azam M. Internal carotid artery occlusion and stroke as a complication of cisplatin-based chemotherapy for metastatic testicular germ cell tumour. *BMJ Case Rep.* 2017;2017:bcr2017220084. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-220084>.
37. Ostroumova O.D., Kulikova M.I. Drug-induced arterial hypertension. *Sistemnye gipertenzii = Systemic Hypertension.* 2019;16(2):32–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.2.180164>.
38. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>.
39. Ligibel J.A., O'Malley J.A., Fisher M., Daniel G.W., Winer E.P., Keating N.L. Risk of myocardial infarction, stroke, and fracture in a cohort of community-based breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;131(2):589–597. <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1754-1>.
40. Rosell J., Nordenskjöld B., Bengtsson N.O., Fornander T., Hatschek T., Lindman H. et al. Time dependent effects of adjuvant tamoxifen therapy on cerebrovascular disease: results from a randomised trial. *Br J Cancer.* 2011;104(6):899–902. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.45>.
41. Sychev D.A., Ostroumova O.D., Pereverzev A.P., Kochetkov A.I., Ostroumova T.M., Klepikova M.V. et al. Drug-induced diseases: approaches to diagnosis, correction and prevention. Pharmacovigilance. *Farmateka.* 2020;27(6):113–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/farmateka.2020.6.113-126>.
42. Powers WJ., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K. et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2018;49(3):e46–e99. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000158>.
43. Lackland D.T., Rocella E.J., Deutsch A.F., Fornage M., George M.G., Howard G. et al. Factors influencing the decline in stroke mortality: a statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45(1):315–353. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000437068.30550.cf>.

Информация об авторах:

Остроумова Татьяна Максимовна, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; t.ostroumova3@gmail.com

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; заведующая кафедрой терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ostroumova.olga@mail.ru

Филиппова Юлия Алексеевна, студент Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; yulia.filippova.97@mail.ru

Information about the authors:

Tatiana M. Ostroumova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor at the Department of Neurology and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; t.ostroumova3@gmail.com

Olga D. Ostroumova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Head Department of Therapy and Polymorbid Pathology of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ostroumova.olga@mail.ru

Yulia A. Filippova, Medical Student, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; yulia.filippova.97@mail.ru