

Опыт применения дипиридамола во вторичной профилактике ишемического инсульта

Э.Ф. Рахматуллина, <https://orcid.org/0000-0002-0425-3481>, elsa2109@mail.ru

О.С. Кочергина, <https://orcid.org/0000-0002-2707-5008>, yukon0702@yandex.ru

Д.Х. Хайбуллина[✉], <https://orcid.org/0000-0001-6883-7649>, dina.khaibullina@mail.ru

Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11

Резюме

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является важной медико-социальной проблемой, что связано с высокой заболеваемостью, смертностью и частой инвалидизацией. Существующая на сегодняшний день система оказания специализированной медицинской помощи больным ОНМК показала свою эффективность, что подтверждается снижением госпитальной летальности и увеличением числа пациентов, возвратившихся к труду. Однако заболеваемость инсультом остается по-прежнему высокой, что связано также с пандемией COVID-19. Каждый третий пациент с COVID-19 имел неврологическую симптоматику, а при патоморфологическом исследовании мозга умерших у каждого пятого выявлялись признаки гипоксической энцефалопатии. В связи с тем, что при COVID-19 высока вероятность развития ишемического инсульта (ИИ), необходимо своевременно выявить и скорректировать следующие факторы, способствующие возникновению инсульта при COVID-19: кардиоваскулярные заболевания, сахарный диабет, артериальная гипертензия, атеросклероз. Непосредственное поражение вирусом приводит к системной воспалительной гиперактивности с протромботическим состоянием, вторичным по отношению к дефициту протеина С и S. Важной проблемой является как профилактика первого, так и повторного инсульта, не зависимо от этиологии. В основе вторичной профилактики лежит коррекция факторов риска, а также разработка индивидуальной программы с проведением антигипертензивной, гиполипидемической терапии. Ведущим же направлением вторичной профилактики ИИ является антиагрегантная терапия, которая уменьшает риск развития острых сосудистых эпизодов на 25%. В целях вторичной профилактики ИИ используются ацетилсалициловая кислота, дипиридамол, клопидогрел. В обсуждаемом клиническом наблюдении у пациента на фоне стенозирующего процесса в общей сонной артерии, гипертонической болезни и перенесенной коронавирусной инфекции развились повторные эпизоды транзиторной ишемической атаки. Учитывая, что наибольший риск повторного инсульта связан с атеросклерозом, который может осложниться тромбообразованием, для вторичной профилактики были выбраны курантил и ацетилсалициловая кислота. Катамнестическое наблюдение показало правильность выбранной тактики.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, ишемический инсульт, профилактика, дипиридамол, COVID-19

Для цитирования: Рахматуллина Э.Ф., Кочергина О.С., Хайбуллина Д.Х. Опыт применения дипиридамола во вторичной профилактике ишемического инсульта. *Медицинский совет.* 2022;16(23):42–48. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-42-48>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of the use of dipyridamole for secondary prevention of ischemic stroke

Elza F. Rakhmatullina, <https://orcid.org/0000-0002-0425-3481>, elsa2109@mail.ru

Olga S. Kochergina, <https://orcid.org/0000-0002-2707-5008>, yukon0702@yandex.ru

Dina K. Khaibullina[✉], <https://orcid.org/0000-0001-6883-7649>, dina.khaibullina@mail.ru

Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

Acute cerebrovascular accident (ACV) is an important medical and social problem, which is associated with high morbidity, mortality and frequent disability. The current system for providing specialized medical care to patients with stroke has shown its effectiveness, as evidenced by a decrease in hospital mortality and an increase in the number of patients returning to work. However, the incidence of stroke remains high, which is also associated with the COVID-19 pandemic. Every third patient with COVID-19 had neurological symptoms, and a pathomorphological study of the brain of the deceased showed signs of hypoxic encephalopathy in every fifth. Due to the fact that with COVID-19 there is a high probability of developing ischemic stroke (IS), it is necessary to promptly identify and correct the following factors that contribute to the occurrence of stroke with COVID-19: cardiovascular diseases, diabetes mellitus, arterial hypertension, atherosclerosis. Direct exposure to the virus results in systemic inflammatory hyperactivity with a prothrombotic state secondary to protein C and S deficiency. An important problem is both the prevention of the first and recurrent stroke, regardless of the etiology. The basis of secondary prevention is the correction of risk factors, as well as the development of an individual program with antihypertensive, lipid-lowering therapy. The leading

line of secondary prevention of IS is antiplatelet therapy, which reduces the risk of developing acute vascular episodes by 25%. For the purpose of secondary prevention of ischemic stroke, acetylsalicylic acid, dipyridamole, clopidogrel are used. In the discussed clinical observation, a patient developed repeated episodes of transient ischemic attack against the background of a stenosing process in the common carotid artery, hypertension, and a previous coronavirus infection. Given that the greatest risk of recurrent stroke is associated with atherosclerosis, which can be complicated by thrombus formation, chimes and acetylsalicylic acid were chosen for secondary prevention. Follow-up observation showed the correctness of the chosen tactics.

Keywords: cerebrovascular disease, ischemic stroke, prevention, dipyridamole, COVID-19

For citation: Rakhmatullina E.F., Kochergina O.S., Khaibullina D.K. Experience of the use of dipyridamole for secondary prevention of ischemic stroke. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(23):42–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-42-48>.

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – важная медико-социальная проблема. Это обусловлено большой долей в структуре заболеваемости и смертности населения, высокой степенью инвалидизации. Смертность от сосудистых заболеваний мозга в нашей стране занимает в структуре общей смертности 2-е место, ненамного уступая смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Летальность в острой стадии всех видов инсульта составляет примерно 35% и увеличивается на 12–15% к концу первого года [1]. Инвалидизация вследствие инсульта занимает 1-е место среди всех причин первичной инвалидности. Только каждый четвертый больной возвращается к труду.

На сегодняшний день существует эффективная система оказания специализированной медицинской помощи больным на этапе ОНМК. Подтверждением тому служит снижение госпитальной летальности и тяжести инвалидизации, увеличение числа пациентов, возвратившихся к труду. Однако заболеваемость инсультом остается по-прежнему высокой.

В настоящее время ситуация осложнилась эпидемией COVID-19, т. к. инсульт явился серьезным, угрожающим жизни и повышающим инвалидизацию неврологическим осложнением [2]. Каждый третий пациент с COVID-19 имел неврологическую симптоматику, а при патоморфологическом исследовании мозга умерших у каждого пятого выявлялись признаки гипоксической энцефалопатии [3]. Сочетание COVID-19 и инсульта диктовало необходимость новых подходов к лечению и реабилитации инсультных больных. В связи с этим 2 июля 2020 г. в Москве состоялся Совет экспертов по вопросам реабилитации пациентов с неврологическими проявлениями и последствиями COVID-19. На данном совещании была разработана тактика медицинской реабилитации¹.

По причине того, что при COVID-19 высока вероятность ишемического инсульта (ИИ), в первую очередь необходимо тщательное неврологическое исследование

пациента на предмет симптомов инсульта [4]. В настоящее время накоплен некоторый опыт ведения больных ИИ, перенесших COVID-19. Обсуждаются следующие факторы, способствующие возникновению инсульта при COVID-19:

1. Кардиоваскулярные заболевания, развивающиеся как острый воспалительный ответ с дестабилизацией бляшек, прямым повреждением миокарда, протромботическим состоянием и возрастанием уровня метаболизма [5]. Такой преморбид обычно лежит в основе кардиоэмболического инсульта.

2. Наличие факторов риска инсульта (пожилой возраст, сахарный диабет, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистая и цереброваскулярная патология) [6].

3. Воспалительная реакция, которая может быть причиной возникновения инсульта, а может и следовать за ним [7]. При атеросклерозе, который считается воспалительным состоянием, нарушается функция эндотелия и гладких мышц. В результате патологического взаимодействия между воспалительными клетками внутри сосудистой стенки и обычными факторами риска меняется состояние атеросклеротической бляшки и формируется каскад гиперкоагуляции [8–11].

4. Поражение вирусом приводит к системной воспалительной гиперактивности с протромботическим состоянием, вторичным по отношению к дефициту протеина С и S. При этом происходит усиление воспаления стенок артерий, прогрессирование атеросклероза. Избыток цитокинов на фоне иммунологической активности, повышение активности тромбоцитов и взаимодействие с факторами риска повышают риск возникновения инсульта [12, 13].

Таким образом, при COVID-19 возможно формирование состояния гиперкоагуляции, опосредованное эндотелиальной дисфункцией, образованием микротромбов и выбросом цитокинов. Повреждение эндотелия капилляров также предрасполагает и к тромбозам эмболическому состоянию. Антифосфолипидные антитела вносят определенный вклад в повреждение эндотелия, что усугубляет патологический процесс. Протромботическое состояние отражает повышение уровня D-димера у пациентов с COVID-19 и сигнализирует о плохом прогнозе [14]. Пока отсутствует полное понимание связи COVID-19 и ИИ,

¹ Временные методические рекомендации: Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (утв. Минздравом России) Версия 2 (31.07.2020). 151 с. Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_358669.

но ясно то, что при инфицировании SARS-CoV-2 повышен риск тромботических осложнений, которые могут привести к ИИ не только в остром периоде инфекции, но и в постковидном состоянии. Реабилитация должна включать помощь в соответствии с действующими нормативными документами Минздрава России.

Наряду с профилактикой первого острого цереброваскулярного эпизода крайне важной проблемой является

● **Таблица 1.** Шкала оценки риска повторного инсульта Essen Stroke Risk Score (ESRS)

● **Table 1.** Essen Stroke Risk Score (ESRS): recurrent stroke risk estimation scale

Факторы риска	Баллы
Возраст <65 лет	0
Возраст 65–75 лет	1
Возраст >75 лет	2
Артериальная гипертензия	1
Сахарный диабет	1
Инфаркт миокарда	1
Другие сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, сердечная недостаточность, желудочковая аритмия), за исключением инфаркта миокарда и фибрилляции предсердий	1
Заболевания периферических артерий	1
Курение	1
Транзиторная ишемическая атака или инсульт в дополнение к оцениваемому событию	1
Сумма баллов	-

Примечание. Менее 3 баллов – низкий риск повторного инсульта (менее 4% в год); от 3 до 6 баллов – высокий риск (более 4% в год); более 6 баллов – очень высокий риск.

● **Таблица 2.** Шкалы ABCD2 и ABCD3-1

● **Table 2.** ABCD2 and ABCD3-1 Scores

Критерий	ABCD2	ABCD3-1
Возраст >60 лет	1	1
АД ≥140/90 мм рт. ст.	1	1
Гемипарез	2	2
Нарушение речи без пареза	1	1
Длительность ≥60 мин	2	2
Длительность 10–59 мин	1	1
Сахарный диабет	1	1
Рецидив транзиторной ишемической атаки за последние 7 дней	-	2
Ипсилатеральный стеноз сонной артерии ≥50%	-	2
Острые гиперинтенсивные очаги на DWI	-	2

Примечание. 1–3 балла – низкий риск повторного инсульта; 4–5 баллов – средний риск; 6–7 баллов – высокий риск.

предотвращение повторного инсульта, не зависимо от этиологии. Частота развития повторных ОНМК составляет около 25–30%. Риск повторного инсульта наиболее высок в первые несколько недель от его развития, риск повторной транзиторной ишемической атаки (ТИА) – в течение первых 3 дней.

В основе вторичной профилактики лежит коррекция факторов риска, и начинать ее нужно как можно раньше. Уменьшение риска развития повторного нарушения мозгового кровообращения на 28–30% возможно при разработке индивидуальной программы. Используются специальные шкалы, по которым определяется, к какой группе риска относится пациент. Для оценки риска повторного инсульта используют шкалу ESRS (табл. 1).

Для выявления риска инсульта у пациента после перенесенных ТИА или малого инсульта в течение первых 7 дней применяют шкалы ABCD2 и ABCD3-1 (табл. 2).

Программа индивидуализированной вторичной профилактики инсульта разрабатывается в условиях стационара в 1-е сут. заболевания, а при малом инсульте и ТИА начинается уже с 1-го дня. Сроки начала проведения отдельных направлений профилактических мероприятий определяются характером инсульта, особенностями его течения и тяжестью состояния пациента, наличием стойкого неврологического дефицита или ТИА. Если вторичная профилактика не была начата в стационаре, то подбор терапии осуществляется на этапе амбулаторно-поликлинической помощи неврологом совместно с терапевтом, кардиологом, эндокринологом на основании результатов обследования, обязательно включающего оценку показателей системной и церебральной гемодинамики, изучение липидного спектра крови, выявление и коррекцию сахарного диабета.

Вторичная профилактика ИИ включает модификацию поведенческих факторов риска и сахарного диабета, проведение антигипертензивной, гиполипидемической терапии [15–20]. Ведущим направлением вторичной профилактики ИИ является антиагрегантная терапия, при длительном приеме которой уменьшается риск развития острых сосудистых эпизодов на 25%.

Назначение антитромбоцитарных препаратов должно проводиться в соответствии с клиническими показаниями. Дозы, эффективность и безопасность их документированы в крупных контролируемых исследованиях.

В целях вторичной профилактики ИИ используются ацетилсалициловая кислота (АСК), дипиридамол, клопидогрел или реже тиклопидин.

■ АСК – наиболее изученный антитромбоцитарный препарат. За счет необратимой ингибиции циклооксигеназы тромбоцитов уменьшается синтез тромбоксана A_2 – индуктора агрегации тромбоцитов и вазоконстриктора. Снижается риск острых сосудистых эпизодов в диапазоне дозы 50–1300 мг/сут. Необходимо иметь в виду, что высокие дозы (более 150 мг) увеличивают риск развития гастропатии, язвенной болезни. Оптимально применение АСК с ингибиторами протонной помпы. Отдельную проблему представляет резистентность к АСК, которая выявляется примерно у 30% больных.

■ Дипиридамо́л (курантил) – производное пиримидо-пиримидина. Антитромбоцитарное действие связано с повышением содержания в тромбоцитах цАМФ и блокадой захвата аденозина, стимуляцией аденилатциклазного механизма тромбоцитов. Из побочных эффектов при его применении нужно отметить головную боль, которая может беспокоить в течение первых 3 мес. приема, при этом постепенное увеличение дозы препарата позволяет предотвратить подобные побочные явления. Дипиридамо́л и АСК обладают одинаковой эффективностью в плане снижения риска повторных инсультов. Для профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения, а также для вторичной профилактики назначают дипиридамо́л (курантил) по 75 мг 3–6 раз в сут. Максимальная суточная доза составляет 450 мг, в тяжелых случаях доза может быть увеличена до 600 мг в сут. (согласно инструкции по медицинскому применению фирмы-производителя).

■ Клопидогрел – производное тиенопиридина, ацетилированное производное тиклопидина. Он в 6 раз превышает антиагрегантное действие тиклопидина, но при этом имеет меньшее количество побочных эффектов. Клопидогрел подавляет агрегацию тромбоцитов.

■ Тиклопидин. Его механизм действия основан на обратном блокировании фосфолипазы C. Возможны побочные действия препарата, проявляющиеся нейтро- и тромбоцитопенией, желудочно-кишечными расстройствами, сыпью и диареей. Цитопения развивается чаще в первые 3 мес. лечения.

В профилактике некардиоэмболического инсульта рекомендуются дипиридамо́л и АСК, клопидогрел. Они сопоставимы по эффективности и безопасности.

Клопидогрел может быть более эффективен у пациентов с высоким сосудистым риском по шкале ESRS [21].

Возможно назначение комбинации: дипиридамо́л 200 мг и АСК 25 мг 2 раза в день. В первое время дипиридамо́л может вызывать появление головной боли, поэтому рекомендуется прием по следующей схеме: в течение 1-й нед. утром пациент принимает 25 мг АСК, а вечером дипиридамо́л 200 мг и АСК 25 мг; начиная со 2-й нед. – дипиридамо́л 200 мг и АСК 25 мг 2 раза в день [22].

Комбинация клопидогрела и АСК может быть рекомендована только по специальным показаниям: нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без отрицательного зубца Q или недавнее стентирование с продолжительностью терапии до 9 мес. (Рекомендации ESO, 2008; класс I, уровень A) [23].

Также комбинация клопидогрела и АСК может быть рекомендована больным с кардиоэмболическим инсультом на фоне фибрилляции предсердий при невозможности приема антикоагулянтов, но эффективность ниже, а частота кровотечений больше, чем при применении антикоагулянтов [23].

Согласно исследованию CHANCE 2013 г., при малом инсульте или ТИА применение 75 мг клопидогрела и 75 мг АСК после 300 мг клопидогрела в 1-е сут. относительно АСК дает меньше сосудистых событий через

● **Таблица 3.** Выбор антиагреганта с учетом степени риска повторного инсульта

● **Table 3.** Selecting an antiplatelet agent based on the risk of recurrent stroke

ИИ, низкий риск повторного инсульта	Дипиридамо́л + АСК по 1 таблетке 2 раза в день Клопидогрел 75 мг/сут АСК 50–100 мг/сут
ИИ, высокий и очень высокий риск	Клопидогрел 75 мг/сут
ИИ + стентирование магистральных артерий головы	Клопидогрел 75 мг/сут + АСК 50–100 мг/сут, минимум в течение 9 мес.
ИИ + ОКС (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без зубца Q)	Клопидогрел 75 мг/сут + АСК 50–100 мг/сут, минимум в течение 9 мес.
ИИ + непереносимость АСК	Клопидогрел по 75 мг/сут

Примечание. ИИ – ишемический инсульт; ОКС – острый коронарный синдром.

21 день и через 3 мес. – при отсутствии разницы в геморрагических осложнениях [24]. Однако более длительное применение данной комбинации во вторичной профилактике не рекомендовано. Выбор антиагреганта необходимо проводить с учетом степени риска повторного инсульта (табл. 3).

Рекомендован прием антитромбоцитарных препаратов как до, так и после каротидной эндартерэктомии (Рекомендации ESO, 2008; класс I, уровень A) [21].

После тромболитической терапии антиагреганты назначаются только через 24 ч (Рекомендации ESO, 2008; класс I, уровень A) [21].

Антиагрегантная терапия не противопоказана при геморрагической трансформации ишемических очагов при отсутствии признаков продолжающегося кровотечения.

При геморрагическом инсульте антитромботическая терапия противопоказана, кроме ситуаций, когда она назначена в связи с другой серьезной патологией.

Антиагрегантная терапия может быть рекомендована через 1–2 мес. после геморрагического инсульта, если есть сопутствующий значимый атеросклероз сосудов и высокий риск ишемических событий.

Основные принципы антиагрегантной терапии (на основании рекомендаций ESO (2008/2009) [22] и АНА-АА (2014) [22]) у пациентов, перенесших некардиоэмболический ИИ или ТИА:

■ Всем пациентам с некардиоэмболическим ИИ или ТИА рекомендовано назначение антиагрегантов (а не оральных антикоагулянтов) для профилактики повторных ИИ и других ишемических сердечно-сосудистых осложнений (Класс 1; Уровень доказательности A).

■ Монотерапия АСК (50–325 мг/сут) (Класс 1; Уровень доказательности A), комбинация АСК 25 мг и дипиридамо́ла 200 мг 2 раза в сут. (Класс 1; Уровень доказательности B), монотерапия клопидогрелом 75 мг/сут (Класс IIa; Уровень доказательности B) являются препаратами выбора для профилактики повторного инсульта. Монотерапия клопидогрелом предпочтительна при аллергии на АСК.

■ Выбор антиагрегантного препарата осуществляется индивидуально на основании профиля факторов риска, стоимости, переносимости, а также других клинических и фармакологических свойств препарата (Класс 1; Уровень доказательности С).

■ Комбинацию АСК и клопидогрела, доказанно эффективную к назначению в течение 24 ч при малом инсульте, можно назначать до 90 сут. (Класс IIb; Уровень доказательности В) с последующим переходом на монотерапию антиагрегантами, поскольку более длительный период комбинированной антиагрегантной терапии после малого инсульта сопряжен с высоким риском геморрагических осложнений по сравнению с монотерапией (Класс III; Уровень доказательности А).

■ Пациентам, перенесшим ИИ или ТИА на фоне терапии АСК, увеличение дозировки АСК не обосновано. Целесообразнее изменить схему антиагрегантной терапии, вместе с тем сравнительные исследования монотерапии или комбинированной терапии у данной категории пациентов не проводили (Класс IIb; Уровень доказательности С).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В поликлинику Республиканского неврологического центра г. Казани обратился мужчина 52 лет с жалобами на периодически возникающую диффузную ноющую головную боль, головокружение в виде неустойчивости, быструю утомляемость, снижение работоспособности, памяти и внимания, нарушение сна. Иногда отмечал появление «пелены» в левом глазу. Описанные жалобы периодически беспокоили больного в течение последних 2,5–3 лет, к врачу не обращался, лечение не получал. 8 мес. назад перенес коронавирусную инфекцию в легкой форме: беспокоили насморк, легкий кашель, головная боль, боль в спине, повышение $t_{до}$ до 37,5°. ПЦР-тест был положительным. Лечился амбулаторно. После выздоровления отмечал еще большую усталость при физической нагрузке и снижение памяти. 2 мес. назад на фоне физической работы (работает сварщиком) почувствовал сильную головную боль, онемение в правой руке и нарушение речи. Машиной скорой помощи доставлен в ЦРБ по месту жительства через 2,5 ч от появления симптомов, т. к. первоначально пациент не придавал значения своим жалобам. При поступлении АД 160/100 мм рт. ст., моторная афазия, легкое снижение силы в кисти правой руки. Из обследований было проведено МСКТ головного мозга, которая патологии не выявила. Биохимический анализ крови показал повышение уровня общего холестерина до 7,2 ммоль/л, глюкоза – 6,0 ммоль/л, МНО – 1,2, АЧТВ – 24. При дуплексном сканировании брахиоцефальных артерий (БЦА) выявлен атеросклероз магистральных артерий головы, стеноз бифуркации общей сонной артерии 40–45%, умеренная непрямолинейность хода позвоночной артерии с обеих сторон, кровотоков антеградный. На серии МР-томограмм (МРТ) в проекции перивентрикулярного белого вещества обеих теменных долей в зонах «критического» кровотока обнаружены кистовидно расширен-

ные периваскулярные пространства, достигающие размеров 2×2×1 мм и окруженные очагами периваскулярного глиоза размерами 10×4 мм слева, 7×5 мм справа. Терапевтические мероприятия в стационаре проводились в соответствии со стандартом лечения ОНМК. Симптоматика регрессировала в течение 3 ч после поступления. Пациенту был выставлен диагноз: «ТИА в бассейне левой СМА в форме моторной афазии и легкого пареза правой кисти». Через 14 дней пациент был выписан из стационара с рекомендациями проведения антигипертензивной терапии (амлодипин 5 мг), назначены прием АСК (100 мг/сут) и гиполипидемическая диета. Через 1 мес. после выписки у пациента на фоне психоэмоционального напряжения вновь произошло кратковременное нарушение речи в течение 30–40 мин на фоне головной боли и подъема АД до 165/95 мм рт. ст. В этот момент к врачу не обратился. В связи с появившимся дискомфортом в области желудка самостоятельно прекратил прием АСК. В возрасте 35 лет у пациента была диагностирована язвенная болезнь 12-перстной кишки и эрозивный гастрит, последнее обострение было в возрасте 38 лет, диету не соблюдал. Вредные привычки: курит с 15-летнего возраста.

При осмотре: черепные нервы без патологии. Объем активных движений полный. Сила по мышечным группам – 5 баллов. Пробы Мингагини для рук, для ног скрытых парезов не выявили. Проприорефлексы живые, равные. Положительный рефлекс Вендеровича, верхний аналог Россоломо и ульнарный симптом справа. Координация не нарушена. Походка обычная. Тест MMSE – 27 баллов. При проведении обследования на МРТ и дуплексном сканировании БЦА отрицательной динамики не выявлено.

Дополнительно к антигипертензивной терапии был назначен прием АСК 100 мг и омега-3 на ночь, курантил 75 мг 3 раза в день.

Повторный осмотр был проведен через 6 мес. В неврологической симптоматике отрицательной динамики выявлено не было. Пациент отметил улучшение самочувствия в виде регресса головных болей, эпизоды онемения и слабости в правой руке, «пелены» в левом глазу не повторялись. АД нормализовалось. Было рекомендовано продолжить антигипертензивную терапию, прием курантила 75 мг 3 раза в день, АСК 100 мг на ночь совместно с приемом омега-3.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время выделяют патогенетические подтипы ишемического инсульта на основе критериев TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment): атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный, инсульт другой установленной этиологии и криптогенный (инсульт неустановленной этиологии).

Каждый подтип инсульта имеет свои дифференциально-диагностические критерии. В этом отношении сложность представляет криптогенный инсульт. Он диагностируется у пациентов с неустановленной причиной ИИ, а также

у больных с двумя потенциальными причинами инсульта и более. Больных с инсультом без указания на известный этиологический фактор необходимо тщательно обследовать с проведением длительного холтеровского мониторирования для исключения кардиогенного характера, т. к. следует помнить, что пароксизм мерцательной аритмии при одностороннем мониторинге может быть не выявлен. Это определило необходимость в рекомендации АНА/ASA 2013 г. применения холтеровского мониторинга длительностью до месяца при криптогенном инсульте или ТИА. Кроме того, диагностический план должен включать чреспищеводную эхокардиографию, эмболдетекцию, при необходимости – с «микрпузырьковой пробой» для исключения незаращения овального отверстия, лабораторную диагностику тромбофилии, антифосфолипидного синдрома, гомоцистеинемии, васкулитов и т. д.

В описанном клиническом наблюдении обращает на себя внимание наличие в анамнезе возможного оптико-пирамидного синдрома, свидетельствующего о стенозирующем процессе общей сонной артерии и гипертонической болезни, т. к. ТИА протекала на фоне подъема АД. Наличие в анамнезе перенесенной коронавирусной инфекции могло способствовать изменению состояния атеросклеротической бляшки в области бифуркации общей сонной артерии. Патогенетически у пациента можно диагностировать криптогенный ишемический инсульт, в основе которого лежат несколько этиологических взаимосвязанных факторов. Учитывая, что наибольший риск повторного инсульта связан с атеросклерозом, который может осложниться тромбообразованием, для вторичной профилактики были выбраны курантил и АСК. Катамнестическое наблюдение показало правильность выбранной тактики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Риск развития повторного инсульта наиболее высок в первые 2 года после первого эпизода и колеблется от 4 до 14%, при этом риск развития инсульта у пациентов, перенесших ТИА, составляет 10–20% в первые 3 мес. Исходя из вышесказанного, данным группам пациентов показана антитромботическая терапия, которая может проводиться посредством приема либо непрямого антикоагулянтов, либо тромболитических антиагрегантов. Препаратами выбора при вторичной профилактике инсульта являются антиагреганты, способствующие восстановлению реологических свойств крови. Данные метаанализа 21 рандомизированного исследования показали эффективность и безопасность антиагрегантной терапии у пациентов с ТИА или ИИ в анамнезе [25, 26]. Золотым стандартом антиагрегантной терапии принято считать ацетилсалициловую кислоту. Но у части пациентов развитие побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта либо наличие в анамнезе противопоказаний к применению АСК делают невозможным прием данного препарата. В качестве альтернативного варианта широко используется дипиридамола (курантил) в виде монотерапии (в дозе 225 мг/сут) или в виде комбинированной терапии – АСК (25–75 мг) и дипиридамола (75 мг) 2 раза в сут.

Вторичная профилактика инсультов, направленная на коррекцию факторов риска: повышенного тромбообразования, гиперхолестеринемии, артериальной гипертензии, будет способствовать снижению риска развития «сосудистой катастрофы» и, как следствие, увеличению продолжительности жизни.

Поступила / Received 27.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 18.04.2022

Принята в печать / Accepted 17.11.2022

Список литературы / References

- Хасанова Д.Р., Данилова В.И. (ред.). *Инсульт. Современные подходы диагностики, лечения и профилактики*. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2019. 352 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970446065.html>. Khasanova D.R., Danilova V.I. (eds.). *Stroke. Modern approaches to diagnosis, treatment and prevention*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 359 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970446065.html>.
- Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683–690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.
- Chen T., Wu D., Chen H., Yan W., Yang D., Chen G. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020;(368):m1091. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>.
- Belani P., Schefflein J., Kihira S., Rigney B., Delman B.N., Mahmoudi K. et al. COVID-19 Is an Independent Risk Factor for Acute Ischemic Stroke. *Am J Neuroradiol.* 2020;41(8):1361–1364. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6650>.
- Cao J., Hu X., Cheng W., Yu L., Tu W.J., Liu Q. Clinical features and short-term outcomes of 18 patients with corona virus disease 2019 in intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):851–853. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05987-7>.
- Li Y., Li M., Wang M., Zhou Y., Chang J., Xian Y. et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol.* 2020;5(3):279–284. <https://doi.org/10.1136/svn-2020-000431>.
- Umapathi T., Kor A.C., Venketasubramanian N., Lim C.C., Pang B.C., Yeo T.T. et al. Large artery ischaemic stroke in severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Neurol.* 2004;251(10):1227–1231. <https://doi.org/10.1007/s00415-004-0519-8>.
- Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
- Kelly P.J., Murphy S., Coveney S., Purroy F., Lemmens R., Tsigoulis G. et al. Anti-inflammatory approaches to ischaemic stroke prevention. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(2):211–218. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-314817>.
- Qi X., Keith K.A., Huang J.H. COVID-19 and stroke: A review. *Brain Hemorrhages.* 2021;2(2):76–83. <https://doi.org/10.1016/j.hest.2020.11.001>.
- Patel A.B., Verma A. COVID-19 and angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: What is the evidence. *JAMA.* 2020;323(18):1769–1770. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4812>.
- Garkowski A., Zajkowska J., Moniuszko A., Czupryna P., Pancewicz S. Infectious causes of stroke. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(6):632. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00020-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00020-1).
- Li Y., Li M., Wang M., Zhou Y., Chang J., Xian Y. et al. Acute Cerebrovascular Disease Following COVID-19: A Single Center, Retrospective, Observational Study. *Stroke Vasc Neurol.* 2020;5(3):279–284. <https://doi.org/10.1136/svn-2020-000431>.
- Valderrama E.V., Humbert K., Lord A., Frontera J., Yaghi S. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection and Ischemic Stroke. *Stroke.* 2020;51(7):e124–e127. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030153>.
- Фонякин А.В., Гераскина Л.А., Максимова М.Ю. Антитромбоцитарная терапия в профилактике инсульта после транзиторной ишемической атаки некардиоэмболического генеза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(5):14–19. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-5-14-19>.
- Fonyakin A.V., Geraskina L.A., Maksimova M.Yu. Antiplatelet therapy in stroke prevention after non-cardioembolic transient ischemic attack. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(5):14–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-5-14-19>.

16. Пилипович А.А. Профилактика повторного ишемического инсульта. *Consilium Medicum*. 2019;21(9):33–38. <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.9.190571>.
Pilipovich A.A. Recurrent ischemic stroke prevention. *Consilium Medicum*. 2019;21(9):33–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.9.190571>.
17. Парфенов В.А. Вопросы совершенствования ведения пациентов с диагнозом «хроническая ишемия головного мозга». *Медицинский совет*. 2020;(8):11–17. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-8-11-17>.
Parfenov V.V. Improving the management of patients with a diagnosis of chronic cerebral ischemia. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(8):11–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-8-11-17>.
18. Акжигитов Р.Г., Алякин Б.Г., Алферова В.В., Белкин А.А., Беляева И.А., Бойцов С.А. и др. *Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых: клинические рекомендации*. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021. 181 с. Режим доступа: <https://www.neurology.ru/klinicheskie-rekomendacii-ishemicheskii-insult-i-tranzitornaya-ishemicheskaya-ataka-u-vzroslykh>.
Akzhigitov R.G., Alekhan B.G., Alferova V.V., Belkin A.A., Belyaeva I.A., Boitsov S.A. et al. *Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults: clinical guidelines*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2021. 181 p. (In Russ.) Available at: <https://www.neurology.ru/klinicheskie-rekomendacii-ishemicheskii-insult-i-tranzitornaya-ishemicheskaya-ataka-u-vzroslykh>.
19. Парфенов В.А. Ведение больного после ишемического инсульта. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(5):51–57. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2020-25-5-51-57>.
Parfenov V.A. Management of a patient after ischemic stroke. *Russian Neurological Journal*. 2020;25(5):51–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2020-25-5-51-57>.
20. Парфенов В.А., Вербицкая С.В. Профилактика повторного некардиоэмболического ишемического инсульта на основе антитромбоцитарных средств. *Атеротромбоз*. 2016;(2):89–97. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2016-2-89-97>.
Parfenov V.A., Verbitskaya S.V. Prevention of recurrent non-cardioembolic ischemic stroke based on antiplatelet agents. *Atherothrombosis*. 2016;(2):89–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2016-2-89-97>.
21. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke of the European Stroke Organisation, 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457–507. <https://doi.org/10.1159/000131083>.
22. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R., Bravata D.M., Chimowitz M.J., Ezekowitz M.D. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7):2160–2236. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000024>.
23. Connolly S., Pogue J., Hart R., Pfeffer M., Hohnloser S., Chrolavicius S. et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9526):1903–1912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68845-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68845-4).
24. Wang Y., Wang Y., Zhao X., Liu L., Wang D., Wang C. et al. CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013;369(1):11–19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215340>.
25. Halkes P.H., van Gijn J., Kappelle L.J., Koudstaal P.J., Algra A. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2007;6(2):115–24. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70685-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70685-8).
26. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71–86. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7329.71>.

Информация об авторах:

Рахматуллина Эльза Фагимовна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11; elsa2109@mail.ru
Кочергина Ольга Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11; yukon0702@yandex.ru
Хайбуллина Дина Хамитовна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11; dina.khaibullina@mail.ru

Information about the authors:

Elza F. Rakhmatullina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; elsa2109@mail.ru
Olga S. Kochergina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; yukon0702@yandex.ru
Dina K. Khaibullina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; dina.khaibullina@mail.ru