

Долгосрочная комбинированная антиагрегантная терапия при вторичной профилактике некардиоэмболического инсульта

Е.В. Костенко^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-0902-348X>, ekostenko58@mail.ru

Л.В. Петрова¹, <https://orcid.org/0000-0003-0353-553X>, ludmila.v.petrova@yandex.ru

М.А. Энеева¹, <https://orcid.org/0000-0002-3747-2111>, eneeva.m@yandex.ru

¹ Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины имени С.И. Спасокукоцкого; 127206, Россия, Москва, ул. Вучетича, д. 21

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Высокий риск повторных ишемических событий после некардиоэмболического ишемического инсульта (ИИ), распространенность которых составляет 25% всех инсультов в РФ, определяет необходимость поиска эффективных и безопасных стратегий вторичной профилактики.

Цель. Оценить эффективность и безопасность комбинации ингибиторов АДФ-рецепторов (дипиридамола) с ацетилсалициловой кислотой (АСК) при вторичной профилактике некардиоэмболического ИИ.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 229 пациентов в ранний восстановительный период некардиоэмболического ИИ (женщин – 139, мужчин – 90), средний возраст $59,0 \pm 5,7$ года. Средняя давность ИИ составила $54,4 \pm 6,1$ дня. Все пациенты получали программу мультимодальной медицинской реабилитации (ММР). Пациентам назначалась двойная антитромбоцитарная терапия препаратами АСК 75 мг в сутки и дипиридамола в суточной дозе 225 мг. Оценивался неврологический, нейропсихологический статус пациента, качество жизни и гемореологические показатели исходно (Т0), после проведения ММР (Т1, 6 нед.) и через 12 мес. после ИИ (Т2).

Результаты. Технология ММР позволила достоверно ($p < 0,05$) улучшить двигательные, координаторные функции пациентов, когнитивный и эмоциональный статус, что подтверждалось динамикой соответствующих шкал. Назначение двойной антитромбоцитарной терапии не выявило значимых побочных реакций и ухудшения состояния пациентов как в процессе ММР, так и в периоде наблюдения. Комбинация АСК с дипиридамолом хорошо переносилась. По завершении исследования повторных ИИ, инфарктов миокарда, фатальных кровотечений не регистрировалось. В 5,2% случаев у пациентов с очень высокими рисками сердечно-сосудистых осложнений наблюдалась ТИА. Эффективность проводимой двойной антитромбоцитарной терапии подтверждалась снижением уровня агрегации тромбоцитов ($p < 0,05$).

Выводы. Показана высокая эффективность вторичной профилактики ИИ комбинацией АСК и дипиридамола при хорошей переносимости и безопасности.

Ключевые слова: инсульт, реабилитация, вторичная профилактика, антиагрегантная терапия, ацетилсалициловая кислота, дипиридамола

Для цитирования: Костенко ЕВ, Петрова ЛВ, Энеева МА. Долгосрочная комбинированная антиагрегантная терапия при вторичной профилактике некардиоэмболического инсульта. *Медицинский совет.* 2024;18(3):32–40. <https://doi.org/10.21518/ms2024-145>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Long-term combined antiplatelet therapy for secondary prevention of noncardioembolic stroke

Elena V. Kostenko^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-0902-348X>, ekostenko58@mail.ru

Liudmila V. Petrova¹, <https://orcid.org/0000-0003-0353-553X>, ludmila.v.petrova@yandex.ru

Malika A. Eneeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-3747-2111>, eneeva.m@yandex.ru

¹ Moscow Research and Practice Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine named after S.I. Spasokukotsky; 21, Vuchetich St., Moscow, 127206, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. The high risk of recurrent ischemic events after non-cardioembolic ischemic stroke (IS), the prevalence of which is 25% of all strokes in the Russian Federation, determines the need to search for effective and safe secondary prevention strategies.

Aim. The study was to evaluate the efficacy and safety of a combination of ADP receptor inhibitors (dipyridamole) with acetylsalicylic acid in patients with ischemic stroke (IS) in the secondary prevention of noncardioembolic stroke.

Materials and methods. 229 patients in the early recovery period of noncardioembolic IS (139 women, 90 men), with an average age of 59.0 ± 5.7 years were included in the study. The duration of IS was 54.4 ± 6.1 days. All patients received a multimodal medical rehabilitation (MMR) program. Long-term double antiplatelet therapy with acetylsalicylic acid (ASA) 75 mg per day and dipyridamole at a daily dose of 225 mg divided into 3 doses were prescribed to all the patients. The neurological and neuropsychological status of the patient, quality of life and hemorheological parameters were assessed initially (T0), after MMR (T1, 6 weeks) and 12 months after IS (T2).

Results. Motor and coordination indicators of patients as well as the cognitive and emotional parameters were significantly ($p < 0,05$) improved due to MMR technology. These were confirmed by the dynamics of the corresponding scales. The prescribed double antiplatelet therapy did not cause significant adverse events and worsening of the patients' well-being both during the MMR process and during the observation period. The combination of ASA with dipyridamole was well tolerated. At the end of the study, recurrent IS, myocardial infarctions, and fatal bleeding were not recorded. In 5.2% patients with severe risks of cardiovascular complications there was occurred TIA. The effectiveness of the dual antiplatelet therapy was confirmed by a decrease in the level of platelet aggregation ($p < 0,05$).

Conclusions. The high effectiveness of secondary prevention of IS with a combination of ASA and dipyridamole with good tolerability and safety in patients after IS has been shown.

Keywords: stroke, rehabilitation, secondary prevention, antiplatelet therapy, acetylsalicylic acid, dipyridamole

For citation: Kostenko EV, Petrova LV, Eneeva MA. Long-term combined antiplatelet therapy for secondary prevention of non-cardioembolic stroke. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(3):32–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-145>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ишемические нарушения мозгового кровообращения представляют собой серьезную проблему общественного здравоохранения из-за высокого уровня заболеваемости, смертности и инвалидизации населения. Ежегодно в России примерно 450 000 пациентов переживают первичный или повторный инсульт [1], 87% из них – ишемические инсульты (ИИ), из которых каждый четвертый – повторный. Вероятность повторного ИИ после первого инсульта составляет от 3 до 10% в первый месяц и от 5 до 14% – в первый год, затем частота повторного инсульта составляет не менее 5% в год [2, 3]. Повторный ИИ взаимосвязан с рисками утяжеления неврологической симптоматики, удвоения вероятности смерти (летальность в острой стадии ИИ значительно выше у пациентов с повторным инсультом по сравнению с первичным – 41% и 22% соответственно) и увеличения числа сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с первичным ИИ [3, 4]. Поскольку большинство инсультов и ТИА имеют некардиоэмболическую природу (атеротромботический ИИ – 45–50%, лакунарный – 10–20%), антитромботические препараты являются краеугольным камнем профилактики инсульта [5]. Концепция здорового образа жизни, модификация факторов риска инсульта, фармакологический контроль сосудистых факторов риска и антиагрегантная терапия являются основой терапии ИИ и ТИА [6, 7]. В настоящее время считается, что польза антитромбоцитарных препаратов при первичной профилактике сомнительна. Напротив, антитромбоцитарные препараты, такие как ацетилсалициловая кислота (АСК), клопидогрел или комбинация АСК и дипиридамола пролонгированного действия, рекомендуются для вторичной профилактики у пациентов, перенесших некардиоэмболический ИИ или ТИА [2, 8–11]. Преимущества монотерапии антиагрегантами при остром и профилактике повторного ИИ хорошо известны [12, 13]. За последние несколько лет в крупных рандомизированных исследованиях показаны преимущества кратковременной двойной

антиагрегантной терапии при некардиоэмболических подтипах ИИ в профилактике повторных ишемических событий [9, 10, 14, 15]. Однако двойная терапия связана с повышенным риском кровотечения (мозгового, желудочного, кишечного, почечного и из мочевыводящих путей), особенно если лечение продолжается более 30 дней [8, 9]. Пациенты, перенесшие инсульт, особенно уязвимы к осложнениям в виде кровотечения в связи с пожилым возрастом и высокой коморбидностью. Достижение положительного баланса между преимуществами (снижение ишемических событий) и рисками (кровотечения) и определяет поиск ингибиторов рецепторов АДФ.

АСК – наиболее широко применяемый антиромбоцитарный препарат снижает относительный риск повторных сосудистых осложнений на 13–22% и риск повторного ИИ на 15% по сравнению с плацебо [16, 17]. Добавление второго антиромбоцитарного средства к аспирину может стать потенциальной стратегией вторичной профилактики ИИ [7, 10, 11, 14, 15]. Присоединение дипиридамола позволяет значимо ингибировать агрегацию тромбоцитов, усиливает антиагрегационный эффект аденозина, оказывает воздействие на эритроциты, увеличивая их деформируемость, что, в свою очередь, приводит к улучшению микроциркуляции [18, 19]. Такое изменение динамики тромбоцитарной активности и васкулярной реактивности вызывает улучшение церебральной перфузии. Исследования ESPS-2 и EARLY продемонстрировали эффективность комбинированной терапии АСК с дипиридамолом в предотвращении повторного ИИ. Метаанализ J. Leonardi-Vee [9] установил эффективность первичной профилактики ИИ при использовании дипиридамола отдельно или в сочетании с другим препаратом. Важной особенностью по сравнению с тромбоцитарными антиагрегантами других групп (главным образом, АСК) является отсутствие у дипиридамола повреждающего действия на слизистые оболочки; антиагрегантное действие препарата не сопровождается подавлением активности циклооксигеназы

и уменьшением синтеза простаглицина [18]. Это дает возможность управления антитромботическим эффектом путем подбора оптимальных доз препарата и минимизации рисков фатального кровотечения.

Проблема снижения риска развития повторного ИИ сложна и многогранна, что обусловлено разнообразием патогенеза ИИ и необходимостью изучения сосудистой патологии с участием разных специалистов. Современная стратегия вторичной профилактики ИИ базируется на ранней диагностике подтипа инсульта, причин его развития и применении дифференцированной терапии в соответствии с современными междисциплинарными подходами, основанными на принципах доказательной медицины [20–22].

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность комбинации ингибиторов АДФ-рецепторов (дипиридамола) с АСК для вторичной профилактики некардиоэмболического ИИ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе филиала №7 ГАУЗ МНПЦ МРВСМ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ (Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины им. С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения г. Москвы). Включено 229 пациентов в восстановительный период первичного атеротромботического и лакунарного ИИ; 90 мужчин (39,3%), 139 женщин (60,7%), средний возраст – $59,0 \pm 5,7$ года. Давность перенесенного ИИ составила в среднем $54,4 \pm 6,1$ дня.

Критерии включения в исследование: возраст от 45 до 75 лет; впервые перенесенный ИИ, атеротромботический или лакунарный подтипы по TOAST.

Критерии невключения: кровотечения любой локализации в анамнезе; доброкачественные и злокачественные новообразования; заболевания системы крови; желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе; соматические заболевания в стадии субкомпенсации и декомпенсации.

На МРТ головного мозга с анализом режима DWI у 94 (41%) обследованных больных зафиксированы признаки перенесенного инфаркта головного мозга в бассейне правой средней мозговой артерии; у 110 человек (48%) – в бассейне левой средней мозговой артерии; у 25 пациентов (11%) выявлены очаги в стволе мозга и мозжечке.

В 31,4% случаев (72 пациента) по данным ультразвукового дуплексного исследования магистральных артерий головы и шеи выявлены гемодинамически значимые стенозы подключичных, внутренних сонных, общих сонных артерий (стеноз > 75%). Пациенты консультированы ангиохирургом для решения вопроса о применении ангиохирургических методов лечения. Основными причинами развития ИИ были гипертоническая болезнь, атеросклероз и их сочетание.

Среди сопутствующих заболеваний у пациентов, включенных в исследование, ведущее место занимали болезни системы кровообращения (36,6%). Артериальная гипертензия наблюдалась у 223 (97,4%) пациентов, ишемическая болезнь сердца – у 135 (59%), стенокардии

напряжения – у 119 (51,9%), хроническая сердечная недостаточность I и II стадии по NYHA – у 77 (33,6%) и 52 (22,7%) пациентов соответственно. Среди исследуемых больных 58 (25,3%) человек страдали сахарным диабетом II типа. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки вне обострения диагностирована в 16,2% случаев (37 человек). К началу исследования соматическое состояние всех больных соответствовало ремиссии или компенсации.

Неврологический синдромокомплекс состоял из координаторных (77,3%), двигательных (72,5%) и чувствительных (72,1%) нарушений. Умеренный и легкий правосторонний гемипарез выявлен у 97 пациентов, левосторонний гемипарез – в 69 случаях. Речевые расстройства встречались у 60 (26,2%) пациентов: элементы моторной афазии – у 37 пациентов, сенсорной – у 18 больных, смешанной афазии – у 5 человек.

При проведении нейропсихологического обследования у большей части пациентов с ИИ диагностированы когнитивные расстройства в виде умеренных когнитивных расстройств и деменции легкой степени – у 152 (66,4%) больных со средним баллом по Монреальской когнитивной шкале (MoCA) $22,5 \pm 1,15$. Эмоциональные нарушения в виде субклинических форм тревоги и легких тревожных расстройств встречались в 48,9% случаев (112 пациентов), субклинической депрессии и депрессии легкой степени – у 13,1% (30 больных), органическое эмоционально-лабильное расстройство – у 11,8% пациентов.

Все пациенты получали индивидуализированную программу медицинской реабилитации (ИПРМ), которая включала базовую терапию в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи и немедикаментозные методы: тренинг на стабиллоплатформе с биологической обратной связью (БОС), индивидуальная лечебная гимнастика, массаж паретичной конечности/конечностей, физиолечение (магнитотерапия), эрготерапия в виртуальной среде VR Home (табл. 1).

Тренинг на стабиллометрической платформе с БОС по опорной реакции с использованием зрительного и слухового анализаторов начинал реабилитационную сессию. Сеансы проводили на стабиллометрической платформе «Неврокор» (Россия) по стандартной методике длительностью 30 мин, 3 раза в неделю.

● **Таблица 1.** Программа реабилитационных мероприятий
● **Table 1.** Rehabilitation program

Метод	Объем мероприятий
Тренинг на стабиллоплатформе с БОС	№15, 3 раза в неделю, продолжительность 30 мин
Лечебная гимнастика при гемипарезе (индивидуальная или групповая)	№15, 3 раза в неделю, продолжительность 15 мин
Массаж паретичной конечности/конечностей	№15, 3 раза в неделю, продолжительность 20 мин
Магнитотерапия	№15, 3 раза в неделю, продолжительность 40 мин
Эрготерапия в виртуальной среде VR Home	№15, 3 раза в неделю, продолжительность 20 мин

Затем пациентам проводились индивидуальные занятия ЛФК с целью восстановления координации и активных движений в мышцах-сгибателях и мышцах-разгибателях пальцев и запястья, пронаторах и супинаторах предплечья пораженной конечности в режиме нарастания темпа и интенсивности упражнений (30 мин, 3 раза в неделю, 15 занятий, 6 нед.). Массаж паретичных конечностей в различных техниках назначался курсом: 15 сеансов через день, длительность 20 мин.

Магнитотерапия осуществлялась с помощью аппарата АЛМАГ-02 на воротниковую область с использованием следующих параметров переменного магнитного поля: от основного излучателя с амплитудой магнитной индукции 6 мТл и от гибкой линейки излучателя 6 мТл, частота импульсов – 20 Гц. Курс терапии – 15 процедур, 15 мин, через день.

Технологией, завершающей процесс тренировочной сессии, являлась когнитивно-двигательная реабилитация с использованием разработанной программы для ЭВМ «Эрготренинг в виртуальной среде VR Home» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023611644). Проведено 15 сеансов в течение 30 мин, 3 раза в неделю.

Между реабилитационными сессиями пациенту предоставлялся отдых в течение 15–20 мин с проведением контроля АД и теле-ЭКГ-мониторинга, определения SpO₂.

После завершения МР пациент выписывался с рекомендациями по продолжению базовой и антиагрегантной терапии.

Назначение и контроль выполнения ИПРМ осуществлялись мультидисциплинарной реабилитационной командой: врачом физической реабилитационной медицины, врачом лечебной физкультуры, инструктором ЛФК, эрготерапевтом, врачом-психотерапевтом, кардиологом, терапевтом.

Исходя из патогенетической значимости, всем пациентам назначена комбинированная антитромботическая терапия препаратами АСК в дозе 75 мг в сутки в сочетании с приемом дипиридамола 75 мг 3 раза в день (225 мг в сутки) до достижения пациентом 12 мес. после перенесенного ИИ.

Период наблюдения пациентов составил 8–12 мес. Неврологический статус, состояние психических функций оценивали исходно, до начала комплексной реабилитации (Т0, 1-й визит), через 6 нед. реабилитации (Т1, 2-й визит) и 12 мес. от даты ИИ (Т2, 3-й заключительный визит).

Коррекция базисной терапии, регулярность приема антитромботической терапии и выполнение ИПРМ уточнялись на каждом визите.

Первичной конечной точкой являлось сосудистое событие/сосудистая смерть, нефатальный инсульт, нефатальный инфаркт миокарда или кровотечение.

В качестве вторичных конечных точек выступали изменения показателей неврологического и нейропсихологического обследований, гемореологических свойств крови. Эффективность программы реабилитации оценивалась по динамике неврологического статуса и шкал, представленных в *табл. 2*.

С целью оценки состояния гемореологических свойств крови на всех визитах исследован коагуляционный

● **Таблица 2.** Методы оценки эффективности медицинской реабилитации

● **Table 2.** Methods for evaluating the effectiveness of medical rehabilitation

Исследуемые показатели	Методика обследования
Неврологические синдромы	Неврологический статус Шкала оценки мышечной силы комитета медицинских исследований (Medical Research Council Scale, MRCs); Оценка мышечного тонуса – Модифицированная шкала Эшворта (Modified Ashworth Scale, MAS)
Функция ходьбы и равновесия	Шкала Тинетти
Когнитивные функции	Монреальская шкала оценки когнитивных функций (The Montreal Cognitive Assessment, MoCA)
Наличие и выраженность депрессии	Госпитальная шкала тревоги и депрессии (The Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)
Оценка качества жизни	Европейский опросник качества жизни EuroQoL EQ-5D-5L (version 1.0, 2011 в сочетании с визуализирующей аналоговой шкалой)
Оценка состояния сосудистой стенки	Дуплексное сканирование БЦА
Исключение риска кровотечения, влияние на тромбоцитарное звено гемостаза	Гемореологические свойства крови (АЧТВ, ПТИ, РФМК, ПТО, ФСП, САТ)

и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз по следующим показателям: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), фибриноген, растворимые фибриномономерные комплексы (РФМК), протромбиновое отношение (ПТО), уровень фактора Виллебранда в плазме крови, агрегация тромбоцитов при помощи метода флукутации светопропускания (ФСП). Спонтанную агрегацию тромбоцитов (САТ) исследовали по кривым размера агрегатов как более стабильному показателю (погрешность при парных исследованиях составляла не более 3). Для изучения индуцированной агрегации тромбоцитов использовали аденозиндифосфат (АДФ; 5 и 1,25 мкг/мл) и адреналин (5 мкг/мл).

Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 7,0 и Microsoft Excel. Распределение данных оценивалось по критерию Шапиро – Уилка. Параметрические количественные данные были представлены средними значениями и средней ошибкой средней арифметической ($M \pm m$). В зависимости от распределения сравнение средних в двух независимых выборках проводилось при помощи t-теста или U-критерия Манна – Уитни, в двух парных выборках – при помощи t-теста для зависимых выборок или критерия Уилкоксона. Корреляционная связь между показателями, в зависимости от распределения, определялась с помощью коэффициента Пирсона или Спирмена. Различия между бинарными признаками оценивали с использованием таблиц сопряженности с расчетом χ^2 , скорректированного по Йетсу. Уровень статистической значимости был $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходно у 97 больных выявлялся правосторонний гемипарез и у 69 пациентов – левосторонний гемипарез легкой и средней степени тяжести. Под влиянием МР отмечалось уменьшение степени парезов в конечностях, о чем свидетельствовало увеличение мышечной силы уже через 6 нед. (Т1) комплексной терапии у пациентов, статистически значимое ($p < 0,05$) для верхней конечности.

При обследовании через 12 мес. после ИИ (Т2) достигнутые показатели мышечной силы сохранялись у большей части пациентов и постепенно улучшались (табл. 3).

После проведения МР наблюдалось улучшение показателей нейродинамических и регуляторных функций, которые у 58,1% ($n = 18$) пациентов достигли нормальных значений (табл. 3). Позитивная динамика выражалась статистически значимым увеличением суммарного балла по MoCA, количество пациентов, перешедших в группу с нормальными показателями когнитивного статуса, достоверно увеличилось: $\chi^2=33,8$, $p < 0,001$. Через 6 нед. реабилитации было выявлено уменьшение показателей спастичности по шкале Эшворта в дистальном отделе нижней конечности, однако эти изменения не достигли степени статистической значимости ($p > 0,05$, табл. 3).

Клинический регресс постуральных нарушений подтверждался результатами повторного тестирования по шкале Тинетти (табл. 3). Исходно у пациентов легкие и умеренные статолокомоторные нарушения выявлялись в 52,4% и 24,9% случаев; у 22,7% пациентов регистрировалась нормальная двигательная активность. К 6-й нед. МР отношение составило 60,3%, 9,5%, 30,2% соответственно ($p < 0,05$).

Под влиянием терапии отмечалась достоверная положительная динамика показателей нейродинамических функций ($p < 0,05$). Положительная динамика параметров MoCA отмечалась с 6-й нед. терапии и сохранялась статистически значимой к концу исследования (табл. 4).

Спустя 6 нед. от начала восстановительного лечения средний балл тревоги по шкале HADS снизился до 7,8, что ниже диагностического показателя субклинической (8 баллов); «явная» тревога была диагностирована только

у 2 пациентов. К моменту окончания исследования прослеживалось дальнейшее снижение показателей тревоги у пациентов с ИИ.

Средний показатель выраженности депрессии у больных с ИИ до начала МР составил 9,2; у 6 больных результаты позволяли диагностировать «явную» депрессию (более 11 баллов по госпитальной шкале тревоги и депрессии). В процессе МР суммарное число баллов по подшкале депрессии снизилось к 6-й нед. до средних показателей 7,6. В дальнейшем прослеживалась стабилизация состояния и сохранение положительной динамики показателей депрессии у пациентов к визиту Т2.

Оценка качества жизни. Наличие проблем со здоровьем при использовании опросника EuroQoL-5D выявлено у всех 229 пациентов, причем у большинства пациентов регистрировались изменения по всем компонентам опросника. Пациенты испытывали трудности с передвижением – 120 пациентов (52,4%), уходом за собой – 129 человек (56,3%), осуществлением повседневной деятельности – 41,0% пациентов. Умеренную боль и дискомфорт ощущали 40,2% опрошенных, беспокойство и депрессию – 48,0% больных. Средний показатель опросника, характеризующий качество жизни по ВАШ, на момент начала исследования составил $46,5 \pm 3,3$ балла. Через 6 нед. проведения комплексной реабилитации наблюдалось улучшение уровня качества жизни, а показатели опросника достигали степени статистической значимости ($p < 0,05$, табл. 4). Дальнейшее наблюдение за пациентами показало устойчивый положительный эффект по показателям качества жизни.

Первичные точки эффективности: повторные сердечно-сосудистые и цереброваскулярные события.

Повторный ИИ, геморрагический инсульт, инфаркт миокарда у пациентов на протяжении всего периода наблюдения не зарегистрированы.

ТИА диагностированы в 5,2% случаев (28 пациентов), что потребовало госпитализации в круглосуточный стационар. ТИА развились в среднем через $4,8 \pm 1,4$ мес. после перенесенного ИИ и не были связаны с проводимыми реабилитационными мероприятиями. ТИА регистрировались преимущественно у мужчин (17 пациентов, 60,1%)

- **Таблица 3.** Динамика двигательных нарушений у пациентов с ишемическим инсультом в процессе медицинской реабилитации
- **Table 3.** Dynamics of motor disorders in patients with ischemic stroke during medical rehabilitation

Шкалы	Верхняя конечность,			Нижняя конечность		
	Точки оценки эффективности			Точки оценки эффективности		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2
Мышечная сила, MRCs, баллы	$3,4 \pm 0,19$	$4,1 \pm 0,2^*$	$4,11 \pm 0,24^*$	$3,0 \pm 0,16$	$3,51 \pm 0,2$	$4,5 \pm 0,23^*$
Спастичность, MAS, баллы	$2,1 \pm 0,18$	$1,8 \pm 0,24$	$1,75 \pm 0,22$	$2,0 \pm 0,15$	$1,86 \pm 0,21$	$1,8 \pm 0,25$
Равновесие и ходьба	T0		T1	T2		
Шкала Тинетти, общий балл	$19,3 \pm 3,2$		$27,4 \pm 2,7^*$	$25,4 \pm 2,7$		
Шкала Тинетти, субшкала устойчивости, баллы	$10,2 \pm 2,8$		$15,72 \pm 2,6^*$	$14,58 \pm 2,95$		
Шкала Тинетти, субшкала походки, баллы	$9,66 \pm 3,4$		$11,63 \pm 2,7^*$	$11,33 \pm 3,0$		

Примечание: достоверность различий: p – исходно и после лечения; * $p < 0,05$.

● **Таблица 4.** Динамика показателей нейропсихологических нарушений и качества жизни у пациентов с ишемическим инсультом в процессе медицинской реабилитации

● **Table 4.** Dynamics of indicators of neuropsychological disorders and quality of life in patients with ischemic stroke during medical rehabilitation

Шкалы	Сумма баллов		
	Исходно T0	Через 6 нед. T1	Через 12 мес. после ИИ T2
MoCA	22,9 ± 1,15	26,7 ± 1,13*	26,5 ± 1,13*
HADS (депрессия)	9,2 ± 2,7	7,6 ± 2,9	6,8 ± 3,0
HADS (тревога)	9,7 ± 2,8	7,8 ± 3,1	7,1 ± 3,3
Опросник EQ-5D, баллы ВАШ	46,5 ± 3,3	61,2 ± 3,0*	75,5 ± 2,7*

Примечание: достоверность различий: р – исходно и после лечения; *р < 0,05; Т – точки оценки эффективности.

в среднем возрасте 59,6 ± 2,7 года. Факторами риска ТИА являлись гемодинамически значимые стенозы подключичной артерии, общей сонной артерии, внутренней сонной артерии, основной артерии (18 пациентов, 64,3%), ИБС с наличием в анамнезе перенесенного ОИМ (7 человек, 25%).

Безопасность комбинированной антитромбоцитарной терапии

Значимых побочных эффектов комбинированной антитромбоцитарной терапией «АСК + дипиридамола», геморрагических осложнений у этой группы больных не наблюдалось.

У 17 пациентов (8%) отмечалось появление тошноты и головокружения в первый месяц приема комбинированной терапии. Эти явления исчезли самостоятельно при назначении дипиридамола после приема пищи. 17 пациентов (8%) беспокоило появление головной боли распирающего характера, что не требовало приема анальгетиков или отмены антиагрегационной терапии. У 15 пациентов (6,6%) наблюдалась кратковременная тахикардия, не потребовавшая дополнительных назначений. В 9 случаях (3,9%) имелась тенденция к гипотензии (АД менее 90/60 мм рт. ст.), в связи с чем кардиологом проводилась коррекция антигипертензивной терапии.

Семь пациентов (3,1%) в течение первых 4 нед. терапии беспокоила боль в эпигастральной области, в связи с чем комбинированная терапия «АСК + дипиридамола» временно прекращалась (на 7–10-й день) до проведения эзофагофиброгастроскопии. Поскольку значимых изменений со стороны слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки выявлено не было, двойную антитромбоцитарную терапию возобновили у всех 7 пациентов с рекомендациями применения дипиридамола после основных приемов пищи и краткосрочным назначением ингибиторов протонной помпы в вечернее время на 14–21 день.

Исследование гемореологических показателей

Исследование коагуляционного гемостаза. Изменения коагуляционного звена гемостаза отмечены у 150 (65,5%) пациентов, у 141 (61,6%) из них выявлены признаки гиперкоагуляции. Умеренная и высокая тромбинемия наблюдалась у 128 (55,9%), гиперфибриногенемия – у 75 (32,6%), гиперкоагуляция по внутреннему механизму

● **Таблица 5.** Показатели коагуляционного гемостаза у пациентов с ишемическим инсультом на фоне двойной антиагрегантной терапии

● **Table 5.** Indicators of coagulation hemostasis in patients with ischemic stroke on the background of dual antiplatelet therapy

Показатели	Точки оценки эффективности		
	Исходно T0	Через 6 нед. T1	Через 12 мес. после ИИ T2
АЧТВ, с	28,5 ± 2,15	26,7 ± 2,13	29,3 ± 2,1
ПТИ, %	100,2 ± 12,7	107,6 ± 10,9	106,8 ± 11,0
Фибриноген, г/л	2,7 ± 0,8	2,8 ± 0,7	3,1 ± 0,75
РФМК, мг/100 мл	6,5 ± 1,3	6,2 ± 1,5	6,5 ± 1,4
Фактор Виллебранда, %	120,2 ± 19,7	117,6 ± 17,9	116,6 ± 18,0
Протромбиновое отношение	0,95 ± 0,17	0,8 ± 0,17	0,9 ± 0,18
Тромбиновое время, с	18,5 ± 2,1	19,7 ± 2,0	19,3 ± 2,0
XII-зависимый фибринолиз, мин	10,7 ± 2,8	9,8 ± 3,1	10,1 ± 2,9

Примечание: достоверность различий: р – исходно и после лечения; *р < 0,05; Т – точки оценки эффективности.

● **Таблица 6.** Показатели агрегационного гемостаза у пациентов с ишемическим инсультом на фоне двойной антиагрегантной терапии

● **Table 6.** Indicators of aggregation hemostasis in patients with ischemic stroke on the background of dual antiplatelet therapy

Показатели	Точки оценки эффективности		
	Исходно T0	Через 6 нед. T1	Через 12 мес. после ИИ T2
Спонтанная агрегация, отн. ед.	1,43 ± 0,15	1,37 ± 0,16	1,26 ± 0,19*
Индукцированная АДФ 5 мкг/мл агрегация, %	65,2 ± 1,7	57,6 ± 1,9	46,1 ± 2,1*
Индукцированная АДФ 5 мкг/мл агрегация, %	59,7 ± 1,8	45,8 ± 1,7*	33,1 ± 2,2*
Индукцированная адреналином 5 мкг/мл агрегация, %	63,8 ± 1,8	46,2 ± 1,9*	26,6 ± 2,1*

свертывания – у 25 пациентов. У 3 больных выявлена гипокоагуляция. Показатели коагуляции у мужчин и женщин достоверно не различались. При сравнении показателей коагуляционного гемостаза на фоне применения двойной антиагрегантной терапии не выявлено ее влияния на показатели коагуляции (табл. 5).

Исследование агрегационного гемостаза. Показатели агрегационного гемостаза у пациентов с ИИ до приема комбинации АСК с дипиридамолом, независимо от пола, характеризовались повышением уровня САТ и агрегации, индуцированной АДФ во всех разведениях (табл. 6). При анализе показателей агрегации тромбоцитов у больных на фоне применения двойной антиагрегантной терапии установлено, что адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов статистически значимо снижалась к T1 и T2.

Также статистически значимо снижались данные САТ, АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов ($p < 0,05$).

Назначение комбинации АСК с дипиридамолом вызвало снижение адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов на 58,3% (табл. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день ИИ является основной статьей расходов в системе здравоохранения РФ, ожидается, что в ближайшие 20 лет они существенно возрастут [1, 4]. Пациенты, перенесшие ИИ, имеют высокие риски возникновения повторного ишемического события, а последующий инсульт увеличивает риск смерти и инвалидности. Доказано, что перенесенный ИИ повышает риск развития ишемических осложнений в других сосудистых руслах, включая коронарные и периферические, что обуславливает необходимость долгосрочного фармакологического контроля основного атеротромботического заболевания [20].

В связи с ключевой ролью тромбоцитов в формировании и прогрессировании атеросклеротических бляшек в многочисленных клинических исследованиях было показано, что антиагрегантная терапия АСК, клопидогрелом, комбинацией АСК с клопидогрелом и комбинацией АСК с дипиридамолом является как эффективной, так и безопасной при вторичной профилактике ишемических событий у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями [7–10, 23–27]. Вышеупомянутые препараты рекомендуются в качестве препаратов первой линии после перенесенных ИИ или ТИА [22, 28]. Однако вопрос назначения двойной антиагрегантной терапии остается дискуссионным [29]. Имеющиеся данные позволяют предположить, что такой режим необходимо начинать рано, на относительно короткий срок, с обязательным учетом основного патофизиологического механизма ИИ и сопутствующих заболеваний [30]. Для оптимизации длительного применения антиагрегантной терапии клиницисты должны знать о всех потенциальных побочных эффектах и возможных осложнениях двойной терапии.

Проведенное исследование показало эффективность комбинированной антиагрегантной терапии АСК с дипиридамолом как в отношении первичных, так и в отношении вторичных конечных точек. Не зарегистрировано повторных инсультов и инфарктов миокарда в период наблюдения за пациентами. Развившиеся в 5,2% случаев ТИА зафиксированы у пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых событий.

Ухудшения состояния пациентов в период проведения МР не наблюдалось. Проведение повторного клиничко-инструментального обследования через 6 нед. МР выявило положительную динамику неврологической симптоматики в виде уменьшения выраженности двигательных, когнитивных и эмоциональных нарушений (табл. 3, 4).

Для определения взаимосвязи клинического улучшения у обследованных больных и гемореологического состояния крови изучались параметры коагуляционного и агрегационного гемостаза до начала МР, после окончания МР и к 12-му мес. после перенесенного ИИ. У всех обследованных больных до лечения отмечались повышенные, по сравнению с показателями здоровых лиц, величины агрегации тромбоцитов под влиянием различных индукторов агрегации (адреналин, АДФ). На фоне комбинированной антиагрегантной терапии АСК и дипиридамолом происходило статистически значимое снижение изначально повышенных показателей агрегации тромбоцитов, что подтверждает антиагрегантный эффект препаратов у лиц с ИИ.

ВЫВОДЫ

При вторичной профилактике инсульта важная роль отводится модификации образа жизни и коррекции сосудистых факторов риска, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия и ожирение.

Антиагрегантная терапия показала свою эффективность в профилактике повторного ИИ. Для долгосрочной профилактики повторного ишемического события у пациентов с некардиоэмболическим ИИ наиболее широко используемым антиагрегантом является АСК. Комбинация АСК и дипиридамола за счет его аддитивных антитромбоцитарных свойств является альтернативой профилактике повторного инсульта. В проведенном исследовании показана высокая эффективность двойной антиагрегантной терапии при хорошей переносимости и безопасности у пациентов, перенесших ИИ.

В целом выбор антиагрегантной терапии или комбинированного режима должен быть индивидуальным для каждого пациента с учетом подтипа и временного периода инсульта, а также рисков геморрагических осложнений. 

Поступила / Received 27.02.2024

Поступила после рецензирования / Revised 21.03.2024

Принята в печать / Accepted 28.03.2024

Список литературы / References

1. Пирадов МА. Инсульт: пошаговая инструкция. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 288 с. Режим доступа: https://library.mededtech.ru/rest/documents/ISBN9785970457825?anchor=table_0ei7bj.
2. Moustafa B, Testai FD. Navigating Antiplatelet Treatment Options for Stroke: Evidence-Based and Pragmatic Strategies. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2022;22(11):789–802. <https://doi.org/10.1007/s11910-022-01237-z>.
3. Dymm BL, Kwicklis M, Meurer WJ, Shi X, Lisabeth LD. Recurrent stroke arrival time. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2023;32(6):107069. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2023.107069>.
4. Максимова МЮ. Современные возможности вторичной профилактики атеротромботического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(8):97–105. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112108197>.
5. Maksimova MYu. Current opportunities for secondary prevention of atherothrombotic stroke *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(8):97–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202112108197>.
6. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129(3):399–410. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000442015.53336.12>.
7. Парфенов ВА, Вербицкая СВ. Вторичная профилактика ишемического инсульта и когнитивных нарушений. *Медицинский совет.* 2016;11(1):18–24. <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2016-11-18-24>.
8. Parfyonov VA, Verbitskaya SV. Secondary prevention of ischemic stroke and cognitive impairment. *Meditsinskiy Sovet.* 2016;(11):18–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2016-11-18-24>.

7. Шандалин ВА, Фоякин АВ, Гераскина ЛА, Самохвалова ЕВ. Прогностические факторы развития повторных острых нарушений мозгового кровообращения у больных с ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2015;115(12–2):37–42. <https://doi.org/10.17116/jnevro201511512237-42>.
8. Shandalin VA, Fonyakin AV, Geraskina LA, Samokhvalova EV. Prognostic factors of recurrent acute cerebrovascular incidents in patients with ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(12–2):37–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201511512237-42>.
9. Greving JP, Diener HC, Reitsma JB, Bath PM, Csiba L, Hacke W et al. Antiplatelet Therapy After Noncardioembolic Stroke. *Stroke*. 2019;50(7):1812–1818. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.024497>.
10. Signorelli SS, Platania I, Tomasello SD, Mangiafico M, Barcellona G, Di Raimondo D, Gaudio A. Insights from Experiences on Antiplatelet Drugs in Stroke Prevention: A Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;12(17):5840. <https://doi.org/10.3390/ijerph17165840>.
11. Hong KS. Dual antiplatelet therapy after noncardioembolic ischemic stroke or transient ischemic attack: pros and cons. *J Clin Neurol*. 2014;10(3):189–196. <https://doi.org/10.3988/jcn.2014.10.3.189>.
12. Kheiri B, Osman M, Abdalla A, Haykal T, Swaid B, Ahmed S et al. Clopidogrel and aspirin after ischemic stroke or transient ischemic attack: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;47(2):233–247. <https://doi.org/10.1007/s11239-018-1786-z>.
13. Oza R, Rundell K, Garcellano M. Recurrent Ischemic Stroke: Strategies for Prevention. *Am Fam Physician*. 2017;96(7):436–440. Available at: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2017/1001/p436.html>.
14. Tornoyos D, Bálint A, Kupó P, El Abdallaoui OEA, Komócsi A. Antithrombotic Therapy for Secondary Prevention in Patients with Non-Cardioembolic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review. *Life (Basel)*. 2021;11(5):447. <https://doi.org/10.3390/life11050447>.
15. Fu-Sang W, Xiao-Han Z, Yang Z, Ting-Ting C, Chao S, Jing-Yi L, Jian-Jun Z. Efficacy and safety of dual versus mono antiplatelet therapy in patients with stroke or transient ischemic attack: An updated meta-analysis of 18 randomized controlled trials. *Pharmazie*. 2020;75(10):516–523. <https://doi.org/10.1691/ph.2020.0683>.
16. Lee TL, Chang YM, Sung PS. Clinical Updates on Antiplatelet Therapy for Secondary Prevention in Acute Ischemic Stroke. *Acta Neurol Taiwan*. 2023;32(3):138–144. Available at: http://www.ant-tnsjournal.com/Mag_Files/32-3/N2023923134142.pdf.
17. Murphy E, Curneen JMG, McEvoy JW. Aspirin in the Modern Era of Cardiovascular Disease Prevention. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2021;17(4):36–47. <https://doi.org/10.14797/mdcvj.293>.
18. Condello F, Liccardo G, Ferrante G. Clinical Effects of Dual Antiplatelet Therapy or Aspirin Monotherapy after Acute Minor Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack, a Meta-Analysis. *Curr Pharm Des*. 2021;27(40):4140–4146. <https://doi.org/10.2174/1381612827666210728102459>.
19. Пизова НВ. Эффекты дипиридамола и его применение в неврологии. *Медицинский совет*. 2021;(19):41–48. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-41-48>.
20. Pizova NV. Effects of dipyridamole and its use in neurology. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(19):41–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-41-48>.
21. Balakumar P, Nyo YH, Renushia R, Raaginey D, Oh AN, Varatharajan R, Dhanaraj SA. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: Not enough light to illuminate the dark tunnel? *Pharmacol Res*. 2014;87:144–150. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2014.05.008>.
22. Сулина ЗА, Гулевская ТС, Максимова МЮ, Моргунов ВА. *Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика*. М.: МЕДпресс-информ; 2016. 536 с. Режим доступа: <https://neurology.ru/nauka/monografii-rukovodstva-i-metodicheskie-rekomendatsii/narusheniya-mozgovogo-krovoobrashcheniya.html?ysclid=lt7kxfusju362292316>.
23. Пирадов МА, Танамян ММ, Максимова МЮ. *Инсульт: современные технологии диагностики и лечения*. М.: МЕДпрессинформ; 2018. 360 с. Режим доступа: <https://www.med-press.ru/upload/iblock/4b4/knxwbqvh6zekvu2fqvyhel5wxl9izfv/ab3de2cde009e359d143e80f700d65cc.pdf>.
24. Bhatia K, Ladd LM, Carr KH, Di Napoli M, Saver JL, McCullough LD et al. Contemporary Antiplatelet and Anticoagulant Therapies for Secondary Stroke Prevention: A Narrative Review of Current Literature and Guidelines. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2023;23(5):235–262. <https://doi.org/10.1007/s11910-023-01266-2>.
25. Theofilis P, Sagris M, Oikonomou E, Antonopoulos AS, Tsioufis K, Tousoulis D. Factors Associated with Platelet Activation-Recent Pharmaceutical Approaches. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6):3301. <https://doi.org/10.3390/ijms23063301>.
26. Hilken NA, Algra A, Diener HC, Bath PM, Csiba L, Hacke W et al. Balancing Benefits and Risks of Long-Term Antiplatelet Therapy in Noncardioembolic Transient Ischemic Attack or Stroke. *Stroke*. 2021;52(10):3258–3265. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031755>.
27. Rothlisberger JM, Ovbiagele B. Antiplatelet therapies for secondary stroke prevention: an update on clinical and cost-effectiveness. *J Comp Eff Res*. 2015;4(4):377–384. <https://doi.org/10.2217/ce.15.22>.
28. Shah H, Gondek K. Aspirin plus extended-release dipyridamole or clopidogrel compared with aspirin monotherapy for the prevention of recurrent ischemic stroke: a cost-effectiveness analysis. *Clin Ther*. 2000;22(3):362–361. [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(00\)80041-7](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(00)80041-7).
29. Chaturvedi S. Acetylsalicylic acid + extended-release dipyridamole combination therapy for secondary stroke prevention. *Clin Ther*. 2008;30(7):1196–1205. [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(08\)80046-x](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(08)80046-x).
30. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021;52(7):e364–e467. <https://doi.org/10.1161/str.0000000000000375>.
31. Brown DL, Levine DA, Albright K, Kapral MK, Leung LY, Reeves MJ et al. Benefits and Risks of Dual Versus Single Antiplatelet Therapy for Secondary Stroke Prevention: A Systematic Review for the 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2021;52(7):e468–e479. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000377>.
32. Tuttolomondo A, Pecoraro R, Di Raimondo D, Arnao V, Clemente G, Della Corte V et al. Stroke subtypes and their possible implication in stroke prevention drug strategies. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013;11(6):824–837. <https://doi.org/10.2174/157016111106140128113705>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Е.В. Костенко**
 Концепция и дизайн исследования – **Е.В. Костенко, Л.В. Петрова**
 Написание текста – **Е.В. Костенко, Л.В. Петрова**
 Сбор и обработка материала – **Л.В. Петрова, М.А. Энеева**
 Обзор литературы – **Л.В. Петрова, М.А. Энеева**
 Анализ материала – **Е.В. Костенко, Л.В. Петрова, М.А. Энеева**
 Статистическая обработка – **Л.В. Петрова**
 Редактирование – **Е.В. Костенко**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **Е.В. Костенко**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Elena V. Kostenko**
 Study concept and design – **Elena V. Kostenko, Liudmila V. Petrova**
 Text development – **Elena V. Kostenko, Liudmila V. Petrova**
 Collection and processing of material – **Liudmila V. Petrova, Malika A. Eneeva**
 Literature review – **Liudmila V. Petrova**
 Material analysis – **Elena V. Kostenko, Liudmila V. Petrova, Malika A. Eneeva**
 Statistical processing – **Liudmila V. Petrova**
 Editing – **Elena V. Kostenko**
 Approval of the final version of the article – **Elena V. Kostenko**

Информация об авторах:

Костенко Елена Владимировна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины имени С.И. Спасокукоцкого; 127206, Россия, Москва, ул. Вучетича, д. 21; профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ekostenko58@mail.ru

Петрова Людмила Владимировна, к.м.н., врач-невролог, старший научный сотрудник, заведующая отделением медицинской реабилитации пациентов с демиелинизирующими и экстрапирамидными заболеваниями нервной системы, Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины имени С.И. Спасокукоцкого; 127206, Россия, Москва, ул. Вучетича, д. 21; ludmila.v.petrova@yandex.ru

Энеева Малика Ахматовна, к.м.н., врач-невролог, старший научный сотрудник, заведующая отделением медицинской реабилитации пациентов с нарушением функций центральной и периферической нервной системы, Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины имени С.И. Спасокукоцкого; 127206, Россия, Москва, ул. Вучетича, д. 21; eneeva.m@yandex.ru

Information about the authors:

Elena V. Kostenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Moscow Research and Practice Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine named after S.I. Spasokukotsky; 21, Vuchetich St., Moscow, 127206, Russia; Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University; Neurologist, Chief Scientific Officer Researcher of the Department of Medical Rehabilitation, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; ekostenko58@mail.ru

Liudmila V. Petrova, Cand. Sci. (Med.), Neurologist, Senior Researcher, Head of the Department of Medical Rehabilitation of Patients with Demyelinating and Extrapyramidal Diseases of the Nervous System, Moscow Research and Practice Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine named after S.I. Spasokukotsky; 21, Vuchetich St., Moscow, 127206, Russia; ludmila.v.petrova@yandex.ru

Malika A. Eneeva, Cand. Sci. (Med.), Neurologist, Senior Researcher, Head of the Department of Medical Rehabilitation of Patients with Impaired Functions of the Central and Peripheral Nervous System, Moscow Research and Practice Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine named after S.I. Spasokukotsky; 21, Vuchetich St., Moscow, 127206, Russia; eneeva.m@yandex.ru