

# Вторичная профилактика ишемического инсульта в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19: парадигмы и коллизии

М.В. Путилина, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Марина Викторовна Путилина, profput@mail.ru

Для цитирования: Путилина М.В. Вторичная профилактика ишемического инсульта в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19: парадигмы и коллизии // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 34. С. 8–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-34-8-14

*Острые нарушения мозгового кровообращения являются третьей из основных причин смерти и инвалидности населения в мире. Эффективные стратегии профилактики повторных сосудистых катастроф предусматривают устранение всех факторов риска, включая новую коронавирусную инфекцию COVID-19. Стратегии вторичной профилактики должны быть одинаковыми для всех пациентов с ишемическим инсультом и транзиторной ишемической атакой. Эффективные стратегии профилактики повторных сосудистых катастроф предполагают снижение риска, связанного с гипертензией (высоким систолическим артериальным давлением), повышенным уровнем липидов, диабетом (высоким уровнем глюкозы в плазме натощак), курением, низкой физической активностью, нездоровым питанием и абдоминальным ожирением (высокой массой тела). В условиях пандемии целесообразно обращать внимание на группы препаратов с антитромботическим эффектом (дипиридамо́л).*

**Ключевые слова:** острые нарушения мозгового кровообращения, COVID-19, вторичная профилактика инсульта, дипиридамо́л

## Введение

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) являются третьей из основных причин смерти и инвалидности населения в мире [1]. Ежегодное количество инсультов и смертей в результате инсульта существенно увеличивается. Несмотря на выраженное снижение стандартизованных по возрасту показателей смертности, бремя инсульта остается высоким. В 2019 г. в странах Евросоюза инсульт стал второй ведущей причиной смерти. К 2047 г. прогнозируется увеличение количества пациентов с инсультом. В России также наблюдается тенденция к росту числа ОНМК. Так, в Москве в 2020 г. зарегистрировано 15 417 случаев ишемического инсульта, средний возраст пациентов составил 69,3 года [2]. При этом доля повторных ОНМК достигла 84%.

ОНМК, ассоциированные с COVID-19, – одна из наиболее обсуждаемых проблем в медицинском сообществе [3–5]. Наличие COVID-19 служит независимым фактором риска инсульта [4]. В настоящее время истинная заболеваемость ОНМК у пациентов с COVID-19 остается неясной [4].

Метаанализ 39 исследований с участием пациентов с COVID-19 показал, что частота встречаемости ишемического инсульта в среднем по объединенной выборке составляет 1,2%, возраст пациентов –  $63,4 \pm 13,1$  года, средний балл по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) –  $19 \pm 8$ . Начальные признаки нарушения мозгового кровообращения возникают через  $10 \pm 8$  дней после появления симптомов COVID-19. Согласно данным магнитно-резонансной томографии, преобладают тромбоз и стеноз крупных сосудов (62%), за ними следуют множественные сосудистые поражения (26%) [5]. В исследовании (2020) у пациентов с ишемическим инсультом в 46,3% случаев при госпитализации выявляли инфекцию COVID-19 [6]. После поправок на возраст, пол и другие факторы сосудистого риска инфекция COVID-19 по-прежнему достоверно ассоциировалась с ОНМК. Все исследуемые пациенты отличались наличием сосудистых факторов риска, включая артериальную гипертензию, сахарный диабет и ранее перенесенное цереброваскулярное заболевание. Криптогенный инсульт у COVID-19-по-



зитивных пациентов возникал в два раза чаще, чем у COVID-19-негативных пациентов (65,6 против 30,4% соответственно). Исследователи предположили, что криптогенный инсульт, связанный с COVID-19, представляет собой уникальный механизм инсульта, связанный с более высокой вероятностью ранней смертности.

Устранение множественных факторов риска имеет аддитивный эффект. Несмотря на эти данные, у большинства выживших после инсульта факторы риска плохо контролируются [3, 7, 8]. Причины неэффективности вторичной профилактики с учетом генетических особенностей пациентов требуют дальнейшей изучения для выработки индивидуальных стратегий в целях предотвращения развития различных подтипов ишемического инсульта.

### COVID-19 как фактор риска инсульта

Пациентов, у которых инсульт впервые возник на фоне COVID-19, вероятно, можно разделить на несколько подгрупп [3]. Первая подгруппа – пациенты, перенесшие инсульт на фоне бессимптомного или умеренного течения COVID-19. В этой подгруппе COVID-19 сам по себе может не способствовать инсульту. Речь, в частности, идет о пациентах с ранее существовавшими факторами риска инсульта, такими как фибрилляция предсердий, внутричерепное атеросклеротическое заболевание или заболевание экстракраниальной сонной артерии. Вторая подгруппа – пациенты без коморбидной патологии. Вирусное поражение сосудистого эндотелия может способствовать повышенному риску образования тромбов у здоровых пациентов, что приводит к более высокому риску инсульта при легкой или бессимптомной форме COVID-19. У пациентов с COVID-19 развиваются сопутствующие симптомы, которые способны увеличить риск гиперкоагуляции (например, обезвоживания). Третья подгруппа – пациенты с тяжелым течением инфекции, что напрямую увеличивает риск инсульта за счет усиления гиперкоагуляции, тем самым приводя к образованию тромба и/или нарушению эндотелия сосудов, с потенциалом сопутствующих геморрагических осложнений. В таких ситуациях не исключены активация тромбоцитов, нарушение артериальной дилатации и гипоксия, способствующие формированию протромботической среды, которая увеличивает склонность к инсульту. В настоящее время единой теории развития ОНМК при COVID-19 нет. В то же время известны ключевые механизмы: цитокиновый шторм, активация врожденной иммунной системы, эмболические события, вызванные ранее существовавшими или вновь возникшими аритмией, ишемией, обусловленной гипоксией, вторичной по отношению к тяжелому легочному заболеванию, тромботическая микроангиопатия, эндотелиопатия/эндотелиит и многофакторная активация коагуляции. COVID-19 влияет на развитие инсульта по-разному – в зависимости от тяжести заболевания. При этом пациенты с более тяжелым заболеванием имеют более высокий риск,

что подтверждается данными о возникновении инсульта у 5,7% пациентов [3].

Новые знания о COVID-19 не меняют общепринятых правил вторичной профилактики инсульта, и гипотензивные средства, статины, антитромботические средства по-прежнему рекомендуются пациентам с инсультом во время пандемии COVID-19.

### Генетические факторы и профилактика инсульта

В настоящее время доказана роль генома в развитии ишемического инсульта [9]. Наиболее изучены гены, связанные с апополипротеином E (APOE), метилентетрагидрофолатредуктазой (MTHFR), эндотелиальной синтазой оксида азота (ENOS), лейденским фактором V (F5), цитохромом P450 4F2 (CYP4F2), бета-фибриногеном и фосфодиэстеразой 4DE4. В то же время часть идентифицированных генов ассоциируется с общепринятыми факторами риска: фибрилляцией предсердий, артериальной гипертензией, сахарным диабетом [9]. Самая сильная ассоциация связана с однонуклеотидным полиморфизмом SNP (single nucleotide polymorphism), который показал сильную связь гена rs2200733 с кардиоэмболическим инсультом.

В исследовании MEGASTROKE использовался метаанализ данных 521 612 человек (67 162 переживших инсульт и 454 450 контрольных) из Европы, Северной и Южной Америки, Азии, Африки и Австралии. Это самое крупное исследование ассоциации генома, целью которого стало выявление генов, связанных с инсультом [10]. Идентифицировано 32 локуса риска инсульта, в том числе 22 новых. Описан целый ряд полиморфных вариантов генов, достоверно повышающих риск атеротромботического инсульта. К ним относятся тромбофилические факторы риска – тромбоцитарный гликопротеин GpIIb/IIIa, фактор свертывания крови FXIII, MTHFR (C677T), мутации, затрагивающие гены сигнальной системы клеток – PDE4D и PON, фосфодиэстеразный механизм [10], изменения структуры гена апополипротеина E APOE, ответственного за утилизацию холестерина из системного кровотока [10]. Выявлен также повышенный риск атеротромботического инсульта у носителей аллельного варианта гена регулятора I фосфатазы и актина RHACTR1 [10].

Для успешной вторичной профилактики ишемического инсульта рекомендованы генетическое тестирование и последующее наблюдение за пациентами с выявленными мутациями [9, 11]. Генетическое тестирование показано:

- здоровым лицам, имеющим в анамнезе ближайших родственников (первая линия родства) в возрасте до 60 лет с нарушением коронарного, мозгового и/или периферического кровообращения;
- здоровым лицам, имеющим в анамнезе одного ближайшего родственника в возрасте моложе 35–40 лет с нарушением коронарного, мозгового и/или периферического кровообращения;
- здоровым лицам, имеющим личный и/или семейный анамнез тромботической патологии;

- женщинам с тромботическими осложнениями беременности (любые формы невынашивания беременности, нарушения структуры и функции плаценты, патология родов, задержка развития плода);
- женщинам, имеющим ребенка с дефектом зарощения нервной трубки или диагностированной гипергомоцистеинемией;
- здоровым людям, ведущим гиподинамичный образ жизни, для выявления/исключения повышенного генетического риска атеросклероза и для начала своевременной индивидуальной программы профилактики;
- здоровым людям, употребляющим большое количество жирной пищи, для выявления/исключения повышенного генетического риска атеросклероза и для начала своевременной индивидуальной программы профилактики;
- лицам с избыточной массой тела;
- курильщикам/людям, имеющим в ближайшем окружении курящих людей, для выявления/исключения повышенного генетического риска атеросклероза и для начала своевременной индивидуальной программы профилактики;
- всем, кто желает знать о наличии/отсутствии генетической предрасположенности к инсульту.

Ранняя диагностика генетических мутаций позволяет проводить своевременную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний и снижать риск их возможных осложнений [10].

### Традиционные факторы риска и вторичная профилактика инсульта

Эпидемиологические исследования выявили широкий спектр факторов риска инсульта, важных для первичной и вторичной профилактики инсульта. К модифицируемым факторам риска относятся артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, сердечно-сосудистые заболевания, малоподвижный образ жизни, фибрилляция предсердий, курение и употребление алкоголя, инсульт в анамнезе [1, 12, 13].

Артериальная гипертензия – самый сильный фактор риска после старения, и у людей с гипертонией вероятность развития инсульта примерно в три-четыре раза выше одной из самых распространенных форм сердечно-сосудистой патологии [1]. Перенесенный ранее инсульт значительно повышает риск последующего инсульта и частоту рецидивов на 5–25% через год и на 20–40% через пять лет [12, 13].

Немодифицируемые факторы риска относительно немногочисленны и включают возраст и пол [14]. Возраст – самый сильный фактор, определяющий инсульт. Риск инсульта удваивается каждые десять лет после 55 лет [7]. Возраст можно рассматривать как маркер продолжительности воздействия других факторов риска инсульта. До 90% инсультов можно предотвратить путем устранения сосудистых факторов риска, включая контроль артериального давления, диету, физическую активность и отказ от курения. В то же время нельзя игнорировать динамический

контроль за пациентами из группы высокого риска и медикаментозные стратегии профилактики.

### Медикаментозные стратегии вторичной профилактики инсульта

Выбор медикаментозной вторичной профилактики регламентирован многочисленными клиническими рекомендациями [7].

Поддержание корректного уровня артериального давления (АД) – важный фактор профилактики ОНМК. В первые часы ишемического инсульта повышение уровня АД представляет компенсаторный механизм, способствующий увеличению церебрального перфузионного давления для обеспечения зоны пенумбры (ишемической полутени) оксигенированной кровью [15]. У большинства пациентов (около 70%) артериальная гипертензия в течение первой недели купируется самостоятельно, однако при высоких цифрах систолического (> 220 мм рт. ст.) или диастолического АД (> 120 мм рт. ст.) требуется антигипертензивная терапия. При вновь установленной гипертонической болезни постоянная/длительная пероральная антигипертензивная терапия назначается не ранее 24 часов от дебюта заболевания. Начало или возобновление антигипертензивной терапии целесообразно у пациентов с известной артериальной гипертензией или впервые выявленной, в том числе после COVID-19. После перенесенного инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) назначение антигипертензивной терапии с целью снижения риска повторного сосудистого события рекомендовано сразу или через несколько дней после острого сосудистого события. Следует избегать резкого снижения давления. Плановое снижение АД в остром периоде инсульта не рекомендуется. Исключение составляют пациенты с острым инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью, острой почечной недостаточностью, гипертонической энцефалопатией или диссекцией аорты: безопасным считается снижение АД не менее чем на 15%. Целевое артериальное давление для большинства пациентов с инсультом и артериальной гипертензией, сахарным диабетом и болезнью почек составляет менее 130/80 мм рт. ст. В настоящее время рекомендации в отношении предпочтительных препаратов, снижающих АД, отсутствуют. Главное требование – эффективность снижения АД [7].

Пациенты с сахарным диабетом должны контролировать и корректировать уровень сахара. Медикаментозное лечение и контроль гликемии сугубо индивидуальны, но для большинства пациентов целевой уровень гликированного гемоглобина ≤ 7%. Некоторым пациентам к метформину можно добавить глюкагоноподобный агонист белка 1 или ингибитор натрий-глюкозного ко-транспортера 2 (SGLT2).

Пациентам, перенесшим некардиоэмболический инсульт, имеющим признаки церебрального атеросклероза или уровень общего холестерина более 5,6 ммоль/л, рекомендовано назначение статинов. Статины помимо основного гиполлипидемическо-

го действия характеризуются множеством плейотропных эффектов: способствуют восстановлению барьерной функции эндотелия, обладают вазодилатирующим и ангиошемическим эффектами, влияют на систему гемостаза, снижая показатели агрегации тромбоцитов и активизируя систему фибринолиза [16]. Антипролиферативный эффект на гладкомышечные элементы сосудистой стенки, противовоспалительное и иммунодепрессивное действие статинов способствуют стабилизации атеросклеротической бляшки. При уровне липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) менее 2,6–3,3 ммоль/л пациентам с инсультом рекомендуется принимать 80 мг аторвастатина в день для снижения риска рецидива инсульта. Пациентам, получающим максимально переносимую терапию статинами, при уровне ЛПНП более 2,6–3,3 ммоль/л к схеме лечения можно добавить эзетимиб. Если уровень ЛПНП не менее 2,6–3,3 ммоль/л при максимально переносимой терапии статинами и эзетимибом, можно рассмотреть вопрос о назначении ингибитора пропротеинконвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9). Целевой уровень ЛПНП при терапии статинами – 1,8 ммоль/л.

Фибрилляция предсердий часто встречается у пациентов с ишемическим инсультом. Более длительный мониторинг сердечного ритма увеличивает частоту выявления фибрилляции предсердий. Большинство пациентов с ишемическим инсультом и фибрилляцией предсердий должны получать пероральные антикоагулянты [3].

Даже при своевременно начатом приеме препаратов для вторичной профилактики не исключено повторное сосудистое событие. Поэтому, прежде чем рассматривать вопрос об изменении терапии, важно понимать, принимали ли пациенты лекарственные средства согласно рекомендациям, и оценивать причины несоблюдения режима лечения. В данном аспекте особого внимания заслуживает антитромботическая терапия. При адекватном назначении пациентам с высоким риском серьезных сосудистых событий, в том числе лицам с ишемическим инсультом или ТИА в анамнезе, такая терапия приводит к снижению относительного риска серьезных сосудистых событий примерно на 20–25% [17].

Антитромботические препараты следует тщательно выбирать с учетом патогенеза ишемического повреждения. Антиагрегантные препараты предпочтительны при поражениях, характеризующихся атеросклерозом и повреждением сосудов, антикоагулянтные препараты показаны при кардиоэмболиях и тромбофилических состояниях [7]. Необходимо соблюдать следующие рекомендации:

- пациентам с некардиоэмболическим ишемическим инсультом целесообразно назначать антиагрегантные препараты, а не антикоагулянты;
- у большинства пациентов с ишемическим инсультом длительная двойная антитромботическая терапия с комбинацией аспирина и клопидогрела не продемонстрировала убедительного преимущества;

- краткосрочная двойная антитромботическая терапия рекомендуется отдельным пациентам с симптоматическим внутричерепным атеросклеротическим заболеванием, небольшим инсультом или ТИА;
- пациентам с эмболическим инсультом неясного происхождения не показано лечение антикоагулянтами или тикагрелором;
- в отношении пациентов моложе 60 лет с эмболическим инсультом с неясным источником и открытым овальным отверстием (ПФО) принимается решение об операции. Закрытие целесообразно для ПФО с высоким риском, преимущества закрытия для ПФО с низким уровнем риска не установлены;
- пациентам с ишемическим инсультом, не приводящим к инвалидности, и тяжелым ипсилатеральным стенозом экстракраниальной сонной артерии требуется оперативное вмешательство на сонной артерии вскоре после инсульта. Выбор между каротидной эндартерэктомией и стентированием делают исходя из сопутствующих заболеваний пациента и анатомии сосудов.

В настоящее время доказана эффективность нескольких антиагрегантных препаратов и их комбинаций в редукации рисков повторных ОНМК у пациентов, перенесших ишемический инсульт или ТИА некардиоэмболической природы. Наиболее широкое применение получили ацетилсалициловая кислота (АСК), клопидогрел и комбинация дипиридамола с АСК [8]. Главное правило – их пожизненное применение. Однако длительное применение АСК может приводить к развитию тяжелых гастротоксических осложнений. Кроме того, 20% населения планеты толерантны к действию аспирина. АСК ослабляет кардиопротективные свойства статинов за счет ингибирования циклооксигеназы 2 [18–20]. Проблемой медикаментозной профилактики и лечения цереброваскулярных заболеваний является индивидуальная гиперчувствительность или резистентность к АСК и клопидогрелу [19]. Комбинация аспирина и клопидогрела у пациентов, перенесших ТИА или малый ишемический инсульт, возможна в первые 24 часа с момента заболевания, но комбинацию аспирина и клопидогрела не следует использовать длительно (до двух-трех лет). В случае повторного ишемического инсульта на фоне приема аспирина не рекомендуется увеличение его дозы, но возможен перевод на дипиридамол или клопидогрел [21].

В последние годы в медицинском сообществе возрос интерес к дипиридамолу как препарату с высокой плейотропностью. Дипиридамол снижает агрегацию тромбоцитов за счет ингибирования фосфодиэстеразы тромбоцитов, что в свою очередь приводит к накоплению циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и циклического гуанозинмонофосфата, увеличивает уровень интерстициального аденозина, ингибируя его обратный захват клетками. Активация аденозиновых рецепторов стимулирует аденилатциклазу, дополнительно увеличивая внутриклеточные уровни цАМФ. Препарат оказывает сосудорасширяющее действие путем стимуляции выработки простаглицина и уси-

ления активности эндотелиальной синтазы оксида азота ниже цАМФ [18]. Важной особенностью антиагрегантного действия дипиридамола является управляемый антитромботический эффект за счет нормализации соотношения простациклина и тромбосана A2 и снижения уровня  $Ca^{2+}$  в тромбоцитах. Дипиридамолом воздействует на эндотелий сосудов, повышая синтез не только простациклина, но и оксида азота, реализуя тем самым свои ангиопротективные свойства и способствуя усилению кровотока по артериям и имеющимся коллатералям, инициирует кровоток в старых коллатеральных и стимулирует образование новых [20]. Способность препарата блокировать адгезию тромбоцитов к субэндотелию и коллагену (важное свойство, которым в значительно меньшей степени обладает АСК) и стимулировать образование эндотелием простациклина (обладающего сосудорасширяющим и антиагрегантным действием), то есть оказывать действие, обратное действию АСК, создает предпосылки для безопасного длительного использования [18]. Добавление дипиридамола к низким дозам аспирина в сочетании со статинами ограничивает ослабление кардиопротективных свойств статинов, наблюдаемое при высоких дозах аспирина [18, 20]. Дипиридамолом увеличивает внутриклеточный цАМФ, также может оказывать потенциальный эффект при диабете. Активация рецепторов GLP-1 прямыми агонистами GLP-1 или ингибиторами дипептидилпептидазы 4 увеличивает внутриклеточный цАМФ. Препарат можно назначать в монорежиме или комбинации с АСК. В отличие от последней он не оказывает ulcerогенного действия, не снижает эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [18]. Его можно использовать для вторичной профилактики у пожилых пациентов, при непереносимости АСК и сопутствующем лечении ингибиторами АПФ [17]. Однако в ряде международных руководств рекомендуется не использовать дипиридамолом в связи с тем, что при внутривенном введении в высоких дозах препарат вызывал ишемию в стресс-тестах. Ошибочно полагать, что эффекты формы для внутривенного введения в высоких дозах применимы к пероральному введению низких доз [18]. Европейское общество кардиологов по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике рекомендует использовать дипиридамолом для вторичной профилак-

тики у пациентов с ишемическим инсультом, не являющимся кардиоэмболическим [21, 22].

В период пандемии появились публикации об эффективности дипиридамола у пациентов с SARS-CoV-2 (COVID-19) [23–25]. Результаты китайских клинических исследований показали, что антитромбоцитарный препарат дипиридамолом обладает анти-НСоV-19-эффектами [25]. Дипиридамолом подавляет репликацию SARS-CoV-2. Исходя из этого можно предположить, что терапевтическая доза препарата способна потенцировать противовирусные реакции у инфицированных пациентов. Препарат тормозит экспрессию провоспалительных цитокинов (интерлейкина (ИЛ) 2, фактора некроза опухоли (ФНО) альфа), преимущественно замедляя транслокацию р65 субъединицы ядерного фактора  $\kappa B$  в ядро. В клинической практике дополнительная терапия дипиридамолом приводила к увеличению количества циркулирующих лимфоцитов и тромбоцитов, снижению уровня D-димера и заметному улучшению клинических исходов. Блокирование ИЛ-6 и ФНО-альфа усиливается при использовании комбинации дипиридамолом с АСК [19]. Дипиридамолом тормозит экспрессию матриксной металлопротеиназы 9 [24]. Дипиридамолом, характеризующийся противовирусной активностью, противовоспалительным действием, способен ингибировать острое воспаление и прогрессирование фиброза, является перспективным препаратом для вторичной профилактики ОНМК, особенно у пациентов с ранними признаками повышенных концентраций D-димера и выраженными клиническими симптомами микроангиопатии [26]. Препарат может применяться у пациентов различного возраста [27].

## Заключение

Стратегии вторичной профилактики должны быть одинаковыми для всех пациентов с ишемическим инсультом и ТИА. Эффективные стратегии профилактики повторных сосудистых катастроф, согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения и национальных ассоциаций, включают снижение риска, связанного с гипертонией (высоким систолическим артериальным давлением), повышенным уровнем липидов, диабетом (высоким уровнем глюкозы в плазме натощак), курением, низкой физической активностью, неправильным питанием и абдоминальным ожирением (высокой массой тела). \*

## Литература

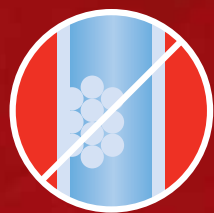
1. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet Neurol*. 2021. Vol. 20. № 10. P. 795–820.
2. Отчет главного внештатного невролога г. Москвы профессора Н.А. Шамалова. М., 2020.
3. *Zakeri A., Jadhav A.P., Sullenger B.A. et al.* Ischemic stroke in COVID-19-positive patients: an overview of SARS-CoV-2 and thrombotic mechanisms for the neurointerventionalist // *J. NeuroInterv. Surg*. 2021. Vol. 13. № 3. P. 202–206.
4. *Путилина М.В., Вечорко В.И., Гришин Д.В., Сидельникова Л.В.* Острые нарушения мозгового кровообращения, ассоциированные с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19) // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020. Т. 120. № 12. С. 109–118.
5. *Aggarwal G., Lippi G., Henry B.M.* Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis of published literature // *Int. J. Stroke*. 2020. Vol. 15. № 4. P. 385–389.

# Курантил® N

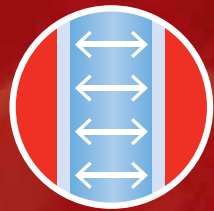
ДИПИРИДАМОЛ

Антиагрегант<sup>1, 2</sup>

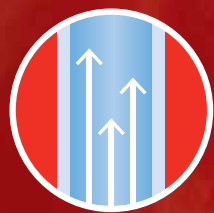
Вазодилатирующее средство<sup>1, 2</sup>



Предотвращает агрегацию и адгезию тромбоцитов, образование тромбов<sup>1, 2, 3</sup>



Обладает сосудорасширяющим эффектом<sup>1, 2</sup>



Улучшает микроциркуляцию<sup>1, 2</sup>

Курантил® N 25 таблетки 25 мг № 120<sup>1</sup>  
Курантил® N 75 таблетки 75 мг № 40<sup>2</sup>

Реклама

Краткая информация по медицинскому применению препаратов Курантил® N 25, Курантил® N 75 (МНН: дипиридамола). Показания к применению: вторичная профилактика ишемического инсульта и преходящих нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу (в виде монотерапии или в сочетании с АСК); профилактика тромбозов после операции по замене сердечного клапана (в дополнение к пероральным антикоагулянтам). Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий; субаортальный стеноз; декомпенсированная сердечная недостаточность; выраженная артериальная гипотензия; коллапс; тяжелая артериальная гипертензия; тяжелые нарушения сердечного ритма; геморрагические диатезы; заболевания со склонностью к кровотечениям (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.); детский возраст. Побочное действие: нечасто: тахикардия, снижение АД, чувство жара, головная боль, рвота, диарея, тошнота; головокружение, мышечная боль; редко: аллергические реакции (преходящая кожная сыпь, крапивница); частота неизвестна: тромбоцитопения, усиление проявлений ИБС, стенокардия, инфаркт миокарда, повышение склонности к кровотечениям во время или после хирургических вмешательств, бронхоспазм. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: кофе, чай, препараты кофеина могут ослаблять сосудорасширяющее действие дипиридамола; при одновременном применении антиагрегантное действие дипиридамола, антикоагулянтов и других антиагрегантных препаратов, в т. ч. АСК и клопидогреля может потенцироваться; дипиридамола может усиливать действие гипотензивных препаратов; дипиридамола может вызвать незначительное повышение всасывания дигоксина. Подробная информация содержится в инструкциях по медицинскому применению препаратов Курантил® N 25 (П N013897/01-300321) и Курантил® N 75 (П N013899/01-290321), размещенных на сайте Государственного реестра лекарственных средств <https://grls.rosminzdrav.ru>. Отпускается по рецепту. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Курантил® N 25 (П N013897/01-300321).

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Курантил® N 75 (П N013899/01-290321).

3. Mehta J. et al. Platelet Function Studies in Coronary Artery Disease. Effect of Dipyridamole. The American Journal of Cardiology; 47: 1111 - 1114

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини», 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.

Тел.: (495)785-01-00, факс: (495)785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>

RU-Cur-08-2021-V1-print Одобрено 05.2021. Годен до 05.2023



**БЕРЛИН-ХЕМИ**  
**МЕНАРИНИ**

6. Belani P, Schefflein J, Kihira S. *et al.* COVID-19 is an independent risk factor for acute ischemic stroke // *Am. J. Neuroradiol.* 2020. Vol. 41. № 8. P. 1361–1364.
7. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации. М., 2020 // [legalacts.ru/doc/clinicheskie-rekomendatsii-ishemicheskii-insult-i-tranzitornaja-ishemicheskaja-ataka-u/](http://legalacts.ru/doc/clinicheskie-rekomendatsii-ishemicheskii-insult-i-tranzitornaja-ishemicheskaja-ataka-u/)
8. Del Giovane C., Boncoraglio G.B., Bertù L. *et al.* Antiplatelet drugs for secondary prevention in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and network meta-analysis // *BMC Neurol.* 2021. Vol. 21. № 1. P. 319.
9. Donkor E.S. Stroke in the 21<sup>st</sup> century: a snapshot of the burden, epidemiology, and quality of life // *Stroke Res. Treat.* 2018.
10. Malik R., Chauhan G., Traylor M. Multiancestry genome-wide association study of 520, 000 subjects identifies 32 loci associated with stroke and stroke subtypes // *Nat. Genet.* 2018. Vol. 50. № 4. P. 524–537.
11. Ikram M., Seshadri S., Bis J. Genomewide association studies of stroke // *J. Vasc. Surg.* 2009. Vol. 50. № 2. P. 467.
12. Путилина М.В., Солдатов М.А. Церебральные инсульты в старческом возрасте. Особенности клинической картины, течение, лечение // *Врач.* 2006. № 5. С. 29–34.
13. Adogu P.O.U., Ubajaka C.F., Emelumadu O.F., Alutu C.O.C. Epidemiologic transition of diseases and health-related events in developing countries: a review // *Am. J. Med. Sci.* 2015. Vol. 5. № 4. P. 150–157.
14. Путилина М.В. Факторы риска, особенности клинического исследования и подходы к терапии у пациентов пожилого возраста с церебральным инсультом // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011. Т. 111. № 5. С. 90–95.
15. Unger T., Borghi C., Charchar F. *et al.* 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines // *J. Hypertens.* 2020. Vol. 38. № 6. P. 982–1004.
16. Путилина М.В. Роль дисфункции эндотелия при цереброваскулярных заболеваниях // *Врач.* 2012. № 7. С. 24–28.
17. Capodanno D., Alberts M., Angiolillo D. Antithrombotic therapy for secondary prevention of atherothrombotic events in cerebrovascular disease // *Nat. Rev. Cardiol.* 2016. Vol. 13. № 10. P. 609–622.
18. Allahham M., Lerman A., Atar D. *et al.* Why not dipyridamole: a review of current guidelines and re-evaluation of utility in the modern era // *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2021.
19. Гелис Л.Г., Медведева Е.А., Русских И.И. Распространенность и клиническое значение высокой остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов с нестабильной стенокардией // *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски.* 2017. Т. 1. № 1. С. 57–64.
20. Ye Y., Long B., Qian J. *et al.* Dipyridamole with low-dose aspirin augments the infarct size-limiting effects of simvastatin // *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2010. Vol. 24. № 5. P. 391–399.
21. 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association // *Am. Stroke Assoc.* 2021. Vol. 52. № 7. P. e364–e467.
22. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M. *et al.* 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // *Eur. Heart J.* 2021. Vol. 42. № 34. P. 3227–3337.
23. Путилина М.В., Гришин Д.В. SARS-CoV-2 (COVID-19) как предиктор нейровоспаления и нейродегенерации. Потенциальные стратегии терапии // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020. Т. 120. № 8. С. 58–64.
24. Aliter K.F., Al-Horani R.A. Potential therapeutic benefits of dipyridamole in covid-19 patients // *Curr. Pharm. Des.* 2021. Vol. 27. № 6. P. 866–875.
25. Liu X., Li Z., Liu S. *et al.* Therapeutic effects of dipyridamole on COVID-19 patients with coagulation dysfunction // *medRxiv.* 2020.
26. Zhou F., Yu T., Du R. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet.* 2020. Vol. 395. № 10229. P. 1054–1062.
27. Путилина М.В., Теплова Н.В. Лекарственная безопасность как приоритетное направление отечественной медицины // *Лечебное дело.* 2019. № 4. С. 7–14.

## Secondary Prevention of Ischemic Stroke in a Pandemic of the New Coronavirus Infection COVID-19: Paradigms and Collisions

M.V. Putilina, PhD, Prof.

*N.I. Pirogov Russian National Research Medical University*

Contact person: Marina V. Putilina, [profput@mail.ru](mailto:profput@mail.ru)

*Acute cerebrovascular accidents are the third leading cause of death and disability in the world. Effective strategies for the prevention of recurrent vascular accidents include the elimination of all risk factors, including new coronavirus infection (COVID-19). Secondary prevention strategies should be the same for all patients with ischemic stroke and TIA. Effective strategies to prevent recurrent vascular accidents include reducing the risk associated with hypertension (high systolic blood pressure), elevated lipid levels, diabetes (high fasting plasma glucose), smoking, low physical activity, unhealthy diets, and abdominal obesity (high weight body). In a pandemic, it is advisable to pay attention to the groups of drugs that have an antithrombotic effect (dipyridamole).*

**Key words:** acute disorders of cerebral circulation, COVID-19, secondary prevention of stroke, dipyridamole