



Особенности профилактики инсульта у пациентов с хронической ишемией мозга

Е.Ю. Калимеева, к.м.н., В.В. Захаров, д.м.н., проф., Т.Г. Фатеева

Адрес для переписки: Владимир Владимирович Захаров, zakharovenator@gmail.com

Для цитирования: Калимеева Е.Ю., Захаров В.В., Фатеева Т.Г. Особенности профилактики инсульта у пациентов с хронической ишемией мозга // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 29. С. 8–15.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-29-8-15

Ишемический инсульт (ИИ) и хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) имеют общие причины. В статье представлены современные международные рекомендации об особенностях профилактики инсульта у пациентов с ХИГМ. При выявлении признаков ХИГМ необходимо обследовать пациента для установления причины, то есть базисного сосудистого заболевания. Следует тщательно изучить анамнез для определения острых нарушений мозгового кровообращения, которые могли иметь стертую или атипичную клиническую картину. При обнаружении сосудистых событий в анамнезе лечащий врач должен руководствоваться принципами вторичной, а при их отсутствии – первичной профилактики инсульта. В большинстве случаев микрокровоизлияния не должны рассматриваться в качестве противопоказания к назначению антиагрегантной или антикоагулянтной терапии, если такая терапия необходима. В статье также приведены данные об использовании дипиридамола как в целях профилактики ИИ, так и в качестве патогенетической терапии ХИГМ.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, сосудистые когнитивные нарушения, профилактика инсульта, антиагрегантная терапия, дипиридамола

Около 10% глобального бремени болезней в мире приходится на неврологические заболевания, прежде всего инсульт и деменцию различного происхождения [1, 2]. Согласно официальной статистике Минздрава России [3], в 2017 г. в нашей стране зарегистрировано 427 895 острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому и геморрагическому типу, что составляет около 365 случаев на 100 000 взрослого населения, и 58 759 транзиторных ишемических атак (50,1 на 100 000 взрослого населения). На долю ишемических инсультов (ИИ) пришлось 76%, ге-

моррагических – 16%, неуточненных – 8%. Инсульт часто вызывает тяжелые последствия: лишь у 20% пациентов, выживших после ИИ, полностью восстанавливается трудоспособность [4, 5].

Не менее важной медико-социальной проблемой являются хронические цереброваскулярные заболевания. В России в 2017 г. выявлено 141 507 новых случаев, кодируемых под формулировкой «Другие цереброваскулярные болезни» (503 на 100 000 взрослого населения). При этом всего к 2018 г. такой диагноз имели 6 525 036 человек (5566 на 100 000 взрослого населения) [3]. Под другими цереб-

роваскулярными заболеваниями в подавляющем большинстве случаев кодируется хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ). К факторам риска ОНМК и ХИГМ относятся одни и те же состояния [6, 7]. При этом инсульт примерно вдвое увеличивает риск развития деменции, в том числе сосудистой природы, как исхода ХИГМ [1, 8, 9]. Поэтому при ведении пациентов с ХИГМ следует особое внимание уделять точному выполнению общепринятых рекомендаций по первичной или вторичной профилактике инсульта [1, 10].

Диагностика ХИГМ

В настоящее время диагноз ХИГМ является самым выставляемым в отечественной неврологической практике. У большинства пациентов пожилого возраста независимо от причины обращения при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявляются изменения, которые рассматриваются как дисциркуляторные или сосудистые. В такой ситуации чаще врач устанавливает диагноз ХИГМ, что, однако, не всегда оправданно в отсутствие соответствующих клинических признаков или факторов сосудистого риска [11–16].

В 2017 г. эксперты Американского общества инсульта и заболеваний сердца (American Heart Association – American Stroke Association, АНА–АША) опубликовали согласованные рекомендации по ведению пациентов с хроническим безинсультным течением цереброваскулярного заболева-



ния [17]. Основные варианты хронических цереброваскулярных заболеваний и их МР-характеристики представлены в табл. 1. Для диагностики того или иного варианта ХИГМ наиболее чувствительным методом признана МРТ с напряженностью магнитного поля 1,5–3 Тл. Большинство немых инфарктов головного мозга (80–90%) имеют подкорковую локализацию [18]. Около 80–90% выявляемых сосудистых очагов – следствие патологии сосудов небольшого калибра [19], остальные – следствие поражения крупных артерий, кардиоэмболии и др. [20]. Показано, что выявление небольших немых инфарктов мозга, в том числе лакунарных, а также гиперинтенсивности белого вещества (ГБВ) ассоциируется с повышением риска развития симптоматического ИИ в два-три раза независимо от эффективности контроля факторов сосудистого риска, в том числе артериальной гипертензии (АГ) [17]. Наличие у пациента микрокровоизлияний ассоциируется с повышением риска как геморрагического, так и ишемического инсульта [17]. Между тем эксперты АНА–АША не рекомендуют рутинно проводить МРТ для выявления бессимптомного цереброваскулярного заболевания, считая это неоправданным ни с экономической, ни с клинической точки зрения. Однако при обнаружении очаговых неврологических симптомов или снижения когнитивных функций проведение нейровизуализации целесообразно [17]. Если по какой-либо причине МРТ головного мозга проведена и выявлены описанные выше сосудистые изменения, необходимо обследование пациента с целью уточнения природы базисного сосудистого заболевания. В частности, может понадобиться суточное мониторирование артериального давления, ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца, холтеровское мониторирование для исключения кардиоэмболического происхождения церебральных инфарктов, лабораторные анализы, УЗИ магистральных артерий головы, иног-

да – генетическое обследование на предмет редкой генетической патологии у пациентов молодого возраста. При обнаружении лобарных теменно-затылочных или корковых микрокровоизлияний должна возникнуть особая настороженность в отношении амилоидной ангиопатии, значительно повышающей риск геморрагического инсульта [21].

Факторы риска ХИГМ и ОНМК

По данным литературы, около 90% инсультов связаны с изменяемыми факторами риска [1, 10, 22]. Это косвенно подтверждается тенденцией роста заболеваемости инсультом и деменцией в странах с низким и средним уровнем доходов и уменьшения таковой в странах с высоким уровнем доходов. Следовательно, приводящие к инсульту факторы потенциально можно модифицировать [1]. С учетом того что инсульт является значимым самостоятельным фактором риска развития деменции, профилактика инсульта будет также профилактикой прогрессирования когнитивных нарушений [1, 10]. К факторам риска ОНМК и ХИГМ относятся одни и те же состояния

[6, 7]. При сочетании нескольких факторов (прежде всего АГ и других факторов) общий сердечно-сосудистый риск значительно возрастает (табл. 2) [23, 24].

Клиническая картина

Диагноз ХИГМ в нашей стране не имеет общепринятых диагностических критериев, что делает группу пациентов с этим диагнозом крайне неоднородной. Бесспорным фактом является высокая распространенность случаев гипердиагностики ХИГМ, когда разнообразные неврологические жалобы у пациента пожилого, а иногда и молодого возраста позиционируются как проявления сосудистой патологии.

В публикациях ряда отечественных авторов представлены данные о том, что жалобы на головную боль, системное головокружение, шум в ушах, нередко списываемые на проявления ХИГМ, на самом деле чаще обусловлены иными заболеваниями. Например, основными причинами головной боли оказываются головные боли напряжения и мигрень, то есть первичные головные боли [25, 26]. Истинное вестибулярное головокружение и шум в ушах тоже

Таблица 1. Классификация хронических цереброваскулярных заболеваний (*silent cerebrovascular disease*) по АНА–АША (2017 г.)

1. Немые лакунарные инфаркты	Свежие инфаркты: очаги неправильной формы, часто с нечеткими краями, гипоинтенсивные на T1- и гиперинтенсивные на T2-изображениях, при этом обычно (но не всегда) на FLAIR-изображениях имеется центральная гипоинтенсивность. Лакунарные кисты: округлые или овальные полости, заполненные жидкостью, размером от 3 до 15 мм, соответствуют перенесенному ОНМК (инфаркт или кровоизлияние) в зоне расположения одной мелкой перфорирующей артерии
2. Изменения (гиперинтенсивность) белого вещества, вероятно, сосудистого происхождения	Изменения интенсивности МР-сигнала разного объема, наиболее заметные в режимах T2 и FLAIR. На компьютерной томограмме эти области имеют пониженную плотность
3. Микрокровоизлияния	Обычно правильной округлой формы, размером от 2 до 5, иногда до 10 мм, характеризуются снижением интенсивности МР-сигнала в геморрагическом режиме МРТ
4. Расширенные периваскулярные пространства	Пространство, заполненное жидкостью, окружающее церебральный сосуд: на срезах, параллельных ходу сосуда, выглядит линейным, на перпендикулярных срезах – круглым или яйцевидным (обычно до 3 мм). Часто обнаруживается в области базальных ганглиев и лучистом венце
5. Вторичная церебральная атрофия, не связанная с травмой или инсультом	Локальное или распространенное расширение субарахноидальных пространств



Таблица 2. Неизменяемые и изменяемые факторы сосудистого риска

Неизменяемые	Изменяемые
Увеличение возраста	Артериальная гипертензия
Мужской пол	Фибрилляция предсердий
Наследственная отягощенность	Ишемическая болезнь и другие заболевания сердца
Раса, этническая группа	Курение
Низкая масса тела при рождении	Атеросклероз
	Сахарный диабет
	Стеноз церебральных артерий
	Гиперхолестеринемия
	Ожирение
	Недостаточная физическая активность
	Злоупотребление алкоголем
	Гипергомоцистеинемия
	Гиперкоагулопатии (антифосфолипидный синдром, дефицит протеина С, дефицит протеина S, дефицит антитромбина III)
	Использование пероральных контрацептивов
	Синдром апноэ во сне
Мигрень с аурой	

практически никогда не бывают связаны с сосудистой патологией. Это проявления сопутствующего заболевания [27].

По данным литературы, к наиболее значимым клиническим проявлениям ХИГМ относятся когнитивные нарушения различной степени выраженности. Иногда одновременно наблюдаются трудности при ходьбе, неустойчивость, падения, эмоционально-поведенческие нарушения и др. [28–31].

Для ХИГМ характерен подкорковый подтип сосудистых когнитивных нарушений (СКН). При этом в клинической картине преобладают симптомы лобно-подкорковой дисфункции: снижение концентрации внимания и темпа познавательной деятельности, нарушение управляющих функций (планирование и контроль), отмечаются импульсивность, эмоциональная лабильность, снижение интеллектуальной гибкости, зрительно-пространственная дисгнозия и диспраксия [32–34]. Для диагностики СКН применяют различные нейропсихологические тесты. Оптимальным считается монреальский когнитивный тест (MoCa): его чувствительность превышает 80% уже на стадии легких когнитивных нарушений [35].

СКН за редчайшим исключением сопровождаются очаговыми не-

врологическими расстройствами в виде псевдобульбарного синдрома, гипокинезии, нарушений равновесия и ходьбы, тазовых расстройств. Если когнитивные расстройства, особенно достигающие степени деменции, развиваются в отсутствие очаговых неврологических синдромов, следует рассмотреть несосудистую природу деменции: болезнь Альцгеймера, деменцию с тельцами Леви, лобно-височную дегенерацию и др. При ХИГМ память обычно страдает умеренно, тогда как при болезни Альцгеймера нарушение памяти по гиппокампальному типу становится ядром клинической картины. Не стоит забывать и о возможном сочетании сосудистого и нейродегенеративного заболевания (смешанная деменция). Установление верного диагноза на додементной стадии может помочь с подбором наиболее эффективных специфических препаратов (глутаматергических, холинергических). Однако необходимо отметить, что вклад сосудистого компонента считается значимым в большинстве случаев когнитивных расстройств, в том числе при болезни Альцгеймера, что должно подвигнуть врача к оценке и корректировке факторов сосудистого риска у любого пациента с когнитивными нарушениями [1, 36].

Профилактика инсульта

С учетом общности факторов риска, а также того, что произошедший инсульт резко повышает вероятность развития деменции на фоне ХИГМ или нейродегенеративного заболевания, мероприятия по предотвращению инсульта занимают центральное место при ведении пациентов с ХИГМ. Профилактика инсульта включает комплекс мер, направленных на нивелирование факторов сосудистого риска, а также лечение базисного сосудистого заболевания [37]. Выделяют первичную и вторичную профилактику инсульта. Последняя проводится пациентам с ИИ в анамнезе.

Немедикаментозные методы профилактики направлены на модификацию образа жизни. Они применяются в рамках как первичной, так и вторичной профилактики ИИ. Целесообразно увеличить физическую активность, прежде всего за счет аэробных упражнений умеренной или высокой интенсивности от 40 минут три-четыре раза в неделю. Безопасными и наиболее полезными считаются пешие прогулки на свежем воздухе и лечебная гимнастика на воздухе или в домашних условиях. Рекомендовано воздержание от курения для курильщиков, а также отказ от приема алкоголя. При наличии АГ следует уменьшить употребление натрия (пищевая соль) и повысить содержание калия в пищевом рационе. При наличии избыточного веса рекомендуется его снижение. К рекомендуемым схемам питания относится так называемая средиземноморская диета [38].

Среди направлений медикаментозной коррекции факторов сосудистого риска одним из ведущих является антигипертензивная терапия, поскольку именно АГ признана наиболее значимым фактором риска симптомных и немых инфарктов, кровоизлияний и ГВВ [23, 37]. Целевой уровень артериального давления (АД) независимо от исходного в отсутствие гемодинамически значимого стеноза магистральных артерий головы



(более 70%) составляет менее 140/90 мм рт. ст., а при хорошей переносимости – 130/80 мм рт. ст. и менее. Больным АГ в качестве средств как вторичной, так и первичной профилактики назначают различные антигипертензивные средства с учетом сопутствующих заболеваний.

В последние годы наиболее распространенными и эффективными признаны ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (периндоприл, эналаприл, лизиноприл) и блокаторы рецепторов к ангиотензину II (сартаны). Иногда необходимо использовать более одного препарата, например иАПФ и диуретик. Предпочтительнее следует отдавать препаратам с длительным периодом полувыведения. Принимать их надлежит строго по времени, чтобы избежать суточных колебаний АД, представляющих собой самостоятельный фактор риска сосудистой лейкоэнцефалопатии [39].

В ряде крупных рандомизированных исследований показано, что контроль АД не только снижает вероятность повторного ОНМК, но и замедляет темпы прогрессирования постинсультных СКН и снижает риск развития деменции [40]. По мнению экспертов АНА–АSA (2017 г.), коррекция АГ представляется наиболее эффективным методом для предотвращения формирования или прогрессирования ГБВ [17, 40].

При наличии признаков дислипидемии необходимо назначение гиполипидемических препаратов (статинов) длительно. Статины достоверно уменьшают риск ИИ и инфаркта миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом или уже перенесенным ИИ даже в отсутствие высокого уровня холестерина в крови [15, 32, 37, 41, 42]. Согласно позиции АНА–АSA (2017 г.), выявление микрокровоизлияний в веществе мозга не должно рассматриваться в качестве ограничения для применения статинов [17]. Некоторыми исследователями в последнее время обсуждается вопрос профилактического назначения статинов для профи-

лактики сосудистой деменции [32]. При наличии выраженного стеноза ($\geq 70\%$) пациент в обязательном порядке должен получить консультацию ангиохирурга для решения вопроса о возможности проведения одного из вариантов хирургического лечения (каротидной эндартерэктомии или стентирования).

Больным, имеющим факторы риска кардиоэмболии (страдающим фибрилляцией предсердий или клапанными пороками), а также пациентам, перенесшим кардиоэмболический инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), в качестве профилактики показан постоянный прием пероральных антикоагулянтов. На протяжении многих лет с этой целью применялся варфарин, однако при его использовании необходимо один раз в две недели контролировать уровень международного нормализованного отношения (МНО) и корректировать дозу препарата для минимизации риска геморрагических осложнений. Целевое значение МНО при терапии варфарином находится в диапазоне от 2 до 3 [32, 42].

У пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий хорошо зарекомендовали себя альтернативные варфарину препараты: дабигатран, ривароксабан и апиксабан [7]. Механизм действия новых препаратов не связан с влиянием на витамин-К-зависимые факторы свертывания и не требует контроля МНО. Дабигатран является прямым ингибитором тромбина, а ривароксабан и апиксабан – селективными прямыми ингибиторами фактора Ха. Эффективность и профиль безопасности новых препаратов аналогичны таковым варфарина. При назначении этих препаратов нет необходимости регулярно сдавать анализы и менять дозу, что, безусловно, повышает приверженность пациентов проводимой терапии [42].

Выявление микрокровоизлияний у пациентов с фибрилляцией предсердий не рассматривается как повод для отказа от антикоагулянтной терапии при наличии

показаний к ней [7, 17]. Однако, если имеются данные о повышенном риске внутримозгового кровоизлияния, целесообразно использовать один из новых препаратов вместо варфарина [17]. Другой альтернативой варфарину может быть чрескожное закрытие ушка левого предсердия [17]. Антитромбоцитарные средства не являются более безопасной заменой антикоагулянтам при наличии факторов риска кардиоэмболического инсульта.

Пациентам с некардиоэмболическим ИИ или ТИА в анамнезе для вторичной профилактики инсульта показаны антитромбоцитарные средства [7, 17, 24, 38, 41, 42]. Речь прежде всего идет об ацетилсалициловой кислоте (АСК) в малых дозах (75–300 мг/сут), клопидогреле (75 мг/сут), комбинации АСК (25 мг) и дипиридамола замедленного высвобождения (200 мг). В нескольких крупных исследованиях отмечалась более высокая эффективность клопидогрела и комбинации АСК и дипиридамола по сравнению с монотерапией АСК [37, 43, 44]. Результаты исследования ESPS-2 показали, что добавление к терапии АСК дипиридамола замедленного высвобождения снижает риск повторного инфаркта мозга, существенно не влияя на число геморрагических осложнений [45, 46]. В исследовании ESPRIT продемонстрировано преимущество комбинации АСК и дипиридамола замедленного высвобождения перед аспирином по комбинированному критерию соотношения повторных сердечно-сосудистых событий (ОНМК, острый инфаркт миокарда, смерть от сердечно-сосудистых причин) и серьезных кровотечений [46, 47]. В исследовании PROFESS сравнивали эффективность клопидогрела и АСК в сочетании с дипиридамолом замедленного высвобождения: 20 332 пациента наблюдались в течение двух с половиной лет. В результате различий по количеству повторных сердечно-сосудистых событий не выявлено (8,8 и 9% соответственно) [43].

Выявление немых лакунарных инфарктов на МРТ само по себе



не является показанием для назначения антитромботических препаратов [17]. Однако при обнаружении подобных изменений необходимо повторно тщательно проанализировать анамнестические данные, чтобы попытаться выявить перенесенные ТИА или ИИ с минимальными или атипичными неврологическими проявлениями. Если данные о перенесенном симптомном остром эпизоде получены, назначают антиагреганты в рамках вторичной профилактики. В противном случае ведение пациента основывается на принципах первичной профилактики [17]. Кроме модификации образа жизни и терапии базисного сосудистого заболевания у пациентов с ХИГМ целесообразно проведение патогенетической терапии.

В настоящее время большой интерес вызывает антиагрегантный препарат дипиридамола (Курантил N) в аспекте его недавно описанных плейотропных эффектов [46]. В России Курантил N признан референтным лекарственным препаратом, используемым для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного или биоаналогового лекарственного препарата [48, 49]. Антитромботическое действие дипиридамола опосредовано подавлением фосфодиэстераз тромбоцитов. Повышение концентрации цАМФ и циклического гуанозинмонофосфата приводит к снижению агрегации тромбоцитов и усиливает антиагрегантный эффект простаглицина. Одновременно снижается обратный захват аденозина клетками, что также тормозит агрегацию тромбоцитов [46, 50, 51].

Как уже отмечалось, добавление к АСК дипиридамола повышает эффективность антитромботической терапии после перенесенного некардиоэмболического инсульта или ТИА [37, 44, 52, 53].

В национальных рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике (2017 г.) такая комбинация считается предпочтительной у пациентов после некардиоэмболического инсульта или ТИА

(уровень доказательности IA) [53]. Кроме того, за счет повышения концентрации аденозина, стимуляции аденилатциклазы и усиления NO-опосредованной вазодилатации дипиридамола оказывает сосудорасширяющий эффект и повышает деформируемость форменных элементов крови [54, 55]. Сочетание сосудорасширяющего и антитромботического эффектов способствует значительному улучшению церебральной перфузии [46, 50, 56].

Помимо антитромботического и вазодилатирующего описаны плейотропные противовоспалительные и антиоксидантные эффекты дипиридамола. Дипиридамола снижает экспрессию провоспалительных цитокинов – интерлейкина 2 и фактора некроза опухоли альфа [57–59]. Кроме того, дипиридамола способен подавлять повышенную экспрессию матричной металлопротеиназы (ММП-9) – фермента, ускоряющего распад матрикса и увеличивающего площадь ИИ [57, 58, 60].

В одном из исследований показано положительное влияние дипиридамола на степень повреждения эндотелиальных клеток мозга после метаболического или воспалительного повреждения [61]. Дипиридамола также улучшает окислительно-восстановительный баланс эндотелия за счет подавления эндотелиальных клеток, выделяющих активные формы кислорода [54, 62, 63]. Дипиридамола повышает образование NO, что способствует улучшению кровотока и увеличению биодоступности NO в тканях при сахарном диабете.

Некоторые авторы предлагают рассматривать коморбидность АГ и сахарного диабета в качестве показаний для назначения антиагрегантов даже в отсутствие перенесенного симптомного инсульта или ТИА [64].

В работе М.М. Тяняшян и соавт. продемонстрирована высокая терапевтическая эффективность при ХИГМ. Дипиридамола (Курантил) назначали в дозе 75 мг три раза в день 32 пациентам (средний возраст – 56,1 года) с диагнозом

дисциркуляторной энцефалопатии различных стадий. После двух месяцев лечения наблюдались достоверное уменьшение жалоб на головную боль (с 73,3 до 40% пациентов) и регрессия психоневрологических расстройств [65, 66]. Дипиридамола способен усиливать действие статинов, в частности симвастатина, и антигипертензивных препаратов [46]. Предполагается, что именно дополнительные плейотропные эффекты (противовоспалительный, антиоксидантный и некоторые другие) обуславливают преимущества при его добавлении к АСК в рамках вторичной профилактики инсульта [58].

К числу дополнительных фармакологических эффектов дипиридамола относятся его противовирусные свойства. Они обсуждаются и изучаются достаточно давно – с 1970–80-х гг. К настоящему моменту описана способность дипиридамола усиливать продукцию интерферонов (интерферона гамма – в несколько раз) и подавлять экспрессию генов интерлейкинов [57].

Недавно опубликованы данные о применении дипиридамола в комплексной терапии HCoV-19. Выявлено подавление репликации HCoV-19 *in vitro* [67]. В небольшом исследовании участвовали 12 пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией, у которых при добавлении к лечению дипиридамола отмечалось более выраженное увеличение количества тромбоцитов и снижение уровня D-димера по сравнению с контрольной группой [67]. Высказывается предположение, что антиагреганты, включая дипиридамола, замедляют прогрессирование идиопатического легочного фиброза [68].

Дипиридамола имеет широкий спектр показаний к применению: лечение и профилактика ишемического поражения мозга, профилактика плацентарной недостаточности при осложненной беременности, профилактика тромбоэмболии после протезирования клапанов сердца, профилактика артериальных и веноз-



ных тромбозов и их осложнений, комплексная терапия нарушенной микроциркуляции любого генеза. Дипиридамо́л имеет многолетний опыт применения и продемонстрировал хорошую переносимость и безопасность [55]. Необходимо отметить возможность управлять эффектом дипиридамо́ла за счет вариативности дозы, а также его высокую степень безопасности. Дипиридамо́л реже, чем другие антиагреганты, вызывает геморрагические осложнения и гастроэнтерологические нежелательные явления [64]. Доза препарата подбирается врачом индивидуально. Влиять на выраженность терапевтических эффектов позволяет коррекция дозы. С целью профилактики

и лечения нарушений мозгового кровообращения обычно назначают препарат по 75 мг 3–6 раз в день. Максимальная суточная доза составляет 450 мг, в тяжелых случаях она может быть увеличена до 600 мг/сут. При ведении пациентов необходимо учитывать, что дипиридамо́л может взаимодействовать с антикоагулянтами, АСК, антигипертензивными средствами, усиливая их эффекты. Ранее в исследованиях при использовании высоких доз описывалось ишемическое действие дипиридамо́ла на сердечную мышцу (синдром коронарного обкрадывания). Однако при пероральном приеме в дозе 225–450 мг такая реакция практически исключена [46, 69].

Заключение

Инсульт и ХИГМ достаточно распространены в современном мире и тесно взаимосвязаны. Они вызываются общими причинами, такими как АГ, атеросклероз, кардиальная патология. Инсульт усиливает когнитивные нарушения и другие клинические проявления ХИГМ, а факторы риска ХИГМ являются одновременно и факторами риска инсульта. Именно поэтому особое внимание при планировании терапии ХИГМ необходимо уделять профилактике инсульта. Считается, что до 90% инсультов можно предотвратить при четком следовании рекомендациям по медикаментозной и немедикаментозной профилактике острых нарушений мозгового кровообращения. *

Литература

1. *Hachinski V., Einhäupl K., Ganten D. et al.* Preventing dementia by preventing stroke: The Berlin Manifesto // *Alzheimers Dement.* 2019. Vol. 15. № 7. P. 961–984.
2. *GBD 2016 Dementia Collaborators.* Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet Neurol.* 2019. Vol. 18. № 1. P. 88–106.
3. *Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А. и др.* Статистический сборник 2017 год. Части III–IV // *minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god.*
4. *Виленский Б.С.* Инсульт. СПб., 1995.
5. *Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А. и др.* Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге // *Болезни нервной системы. Руководство для врачей / под ред. Н.Н. Яхно. М., 2005. С. 231–302.*
6. *Парфенов В.А., Вербицкая С.В.* Факторы риска и профилактика инсульта при фибрилляции предсердий // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014. № 3. С. 55–60.
7. *Meschia J.F., Bushnell C., Boden-Albala B. et al.* Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke.* 2014. Vol. 45. № 12. P. 3754–832.
8. *Savva G.M., Stephan B.C., Alzheimer's Society Vascular Dementia Systematic Review Group.* Epidemiological studies of the effect of stroke on incident dementia: a systematic review // *Stroke.* 2010. Vol. 41. № 1. P. e41–e46.
9. *Kuzma E., Lourida I., Moore S.F. et al.* Stroke and dementia risk: a systematic review and meta-analysis // *Alzheimers Dement.* 2018. Vol. 14. № 11. P. 1416–1426.
10. *O'Donnell M.J., Xavier D., Liu L. et al.* INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study // *Lancet.* 2010. Vol. 376. № 9735. P. 112–123.
11. *DeBette S., Beiser A., DeCarli C. et al.* Association of MRI markers of vascular brain injury with incident stroke, mild cognitive impairment, dementia, and mortality: the Framingham Offspring Study // *Stroke.* 2010. Vol. 41. № 4. P. 600–606.
12. *Vermeer S.E., Hollander M., van Dijk E.J. et al.* Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study // *Stroke.* 2003. Vol. 34. № 5. P. 1126–1129.
13. *Vermeer S.E., Prins N.D., den Heijer T. et al.* Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. № 13. P. 1215–1222.
14. *Bernick C., Kuller L., Dulberg C. et al.* Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the Cardiovascular Health Study // *Neurology.* 2001. Vol. 57. № 7. P. 1222–1229.
15. *Захаров В.В.* Хроническая сосудистая мозговая недостаточность // *Трудный пациент.* 2005. Т. 3. № 12. С. 5–9.
16. *Pantoni L., Garsia J.* Pathogenesis of leukoaraiosis // *Stroke.* 1997. Vol. 28. № 3. P. 652–659.
17. *Smith E.E., Saposnik G., Biessels G.J. et al.* Prevention of stroke in patients with silent cerebrovascular disease a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke.* 2017. Vol. 48. № 2. P. e44–e71.
18. *Moreau F., Patel S., Lauzon M.L. et al.* Cavitation after acute symptomatic lacunar stroke depends on time, location, and MRI sequence // *Stroke.* 2012. Vol. 43. P. 1837–1842.
19. *Vermeer S.E., Longstreth W.T., Koudstaal P.J.* Silent brain infarcts: a systematic review // *Lancet Neurology.* 2007. Vol. 6. № 7. P. 611–619.



20. Vermeer S.E., Koudstaal P.J., Oudkerk M. et al. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study // *Stroke*. 2002. Vol. 33. № 1. P. 21–25.
21. Greenberg S.M., Charidimou A. Diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: evolution of the Boston criteria // *Stroke*. 2018. Vol. 49. № 2. P. 491–497.
22. Feigin V.L., Roth G.A., Naghavi M. et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet Neurol*. 2016. Vol. 15. № 9. P. 913–924.
23. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. МКБ 10: I10/ I11/ I12/. I13/ I15. ID: KP62. Год утверждения: 2016 (пересмотр каждые 3 года) // legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-arterialnaja-gipertonija-u-vzroslykh-utv-minzdravom-rossii/
24. Боголенова А.Н. Ведение коморбидного пациента с цереброваскулярной патологией на фоне артериальной гипертензии и сахарного диабета // *Нервные болезни*. 2018. № 4. С. 8–13.
25. Мамедова З.Д., Фатеева Т.Г., Парфенов В.А. Головные боли у пациентов с артериальной гипертензией и гипертензивными кризами // *Неврологический журнал*. 2013. № 2. С. 28–31.
26. Вахнина Н.В., Милованова О.В. Неврологические расстройства у пациентов с артериальной гипертензией и их коррекция // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016. Т. 8. № 4. С. 32–37.
27. Замерзрад М.В., Парфенов В.А., Морозова С.В. и др. Периферические вестибулярные расстройства в амбулаторной практике // *Вестник оториноларингологии*. 2017. Т. 82. № 1. С. 30–33.
28. Prins N.D., van Dijk E.J., den Heijer T. et al. Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory // *Brain*. 2005. Vol. 128. Pt. 9. P. 2034–2041.
29. Longstreth W.T.Jr., Manolio T.A., Arnold A. et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people: the Cardiovascular Health Study // *Stroke*. 1996. Vol. 27. № 8. P. 1274–1282.
30. Au R., Massaro J.M., Wolf P.A. et al. Association of white matter hyperintensity volume with decreased cognitive functioning: the Framingham Heart Study // *Arch. Neurol*. 2006. Vol. 63. № 2. P. 246–250.
31. Issac T.Gr., Chandra S.R., Christopher R. et al. Cerebral small vessel disease clinical, neuropsychological, and radiological phenotypes, histopathological correlates, and described genotypes: a review // *J. Geriatrics*. 2015 // [dx.doi.org/10.1155/2015/564870](https://doi.org/10.1155/2015/564870).
32. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции. Практическое руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 272 с.
33. Локшина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии // *Неврологический журнал*. 2006. Т. 11. Приложение 1. С. 57–63.
34. Dichgans M., Leys D. Vascular cognitive impairment // *Circ. Res*. 2017. Vol. 120. № 3. P. 573–591.
35. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bedrian V. et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCa): a brief screening tool for mild cognitive impairment // *J. Am. Geriatr. Soc*. 2005. Vol. 53. № 4. P. 695–699.
36. Toledo J.B., Arnold S.E., Raible K. et al. Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre // *Brain*. 2013. Vol. 136. Pt. 9. P. 2697–2706.
37. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack // *Cerebrovasc. Dis*. 2008. Vol. 25. № 5. P. 457–507.
38. Левин О.С., Бриль Е.В. Первичная и вторичная профилактика инсульта // *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2016. № 1. С. 4–7.
39. Парфенов В.А., Остроумова Т.М., Остроумова О.Д. и др. Когнитивные функции, эмоциональный статус и показатели магнитно-резонансной томографии у нелеченых пациентов среднего возраста с неосложненной артериальной гипертензией // *Журнал неврологии и психиатрии*. 2018. № 8. С. 23–32.
40. Dufouil C., Chalmers J., Coskun O. et al. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy // *Circulation*. 2005. Vol. 112. № 11. P. 1644–1650.
41. Парфенов В.А. Профилактика повторного ишемического инсульта // *Русский медицинский журнал*. 2008. Т. 16. № 1. С. 1694–1699.
42. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. М.: МИА, 2012.
43. Sacco R.L., Diener H.C., Yusuf S. et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke // *N. Engl. J. Med*. 2008. Vol. 359. № 12. P. 1238–1251.
44. Verro P., Gorelick P.B., Nguyen D. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin for prevention of vascular events after stroke or TIA: a meta-analysis // *Stroke*. 2008. Vol. 39. № 4. P. 1358–1363.
45. Weyrich A.S., Skalabrin E.J., Kraiss L.W. Targeting the inflammatory response in secondary stroke prevention: a role for combining aspirin and extended release dipyridamole // *Am. J. Ther*. 2009. Vol. 16. № 2. P. 164–170.
46. Balakumar P., Nyo Y.H., Renushia R. et al. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: not enough light to illuminate the dark tunnel? // *Pharmacol. Res*. 2014. Vol. 87. P. 144–150.
47. Halkes P.H., van Gijn J., Kappelle L.J. et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial // *Lancet*. 2006. Vol. 367. № 9523. P. 1665–1673.
48. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
49. Государственный регистр лекарственных средств // www.grls.ru.



50. Kim H.-H., Liao J.K. Translational therapeutics of dipyridamole // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008. Vol. 28. № 3. P. s39–42.
51. Yip S., Benavente O. Antiplatelet agents for stroke prevention // *Neurotherapeutics.* 2011. Vol. 8. № 3. P. 475–487.
52. Greving J.P., Diener H.C., Reitsma J.B. et al. Antiplatelet therapy after noncardioembolic stroke // *Stroke.* 2019. Vol. 50. № 7. P. 1812–1818.
53. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации // *Российский кардиологический журнал.* 2018. № 6. С. 7–122.
54. Aktas B., Utz A., Hoenig-Liedl P. et al. Dipyridamole enhances NO/cGMP-mediated vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation and signaling in human platelets: in vitro and in vivo/ex vivo studies // *Stroke.* 2003. Vol. 34. № 3. P. 764–769.
55. Воробьева О.В. Плейотропные эффекты дипиридамола: клинические перспективы // *Эффективная фармакотерапия.* 2016. № 25. С. 56–60.
56. Nakamura T., Uchiyama S., Yamazaki M., Iwata M. Effects of dipyridamole and aspirin on shear-induced platelet aggregation in whole blood and platelet-rich plasma // *Cerebrovasc. Dis.* 2002. Vol. 14. № 3–4. P. 234–238.
57. Кареева Е.Н. Особенности фармакологического действия и применения дипиридамола в профилактике и лечении вирусных инфекций // *Consilium Medicum.* 2016. Т. 18. № 12. С. 80–87.
58. Massaro M., Scoditti E., Carluccio M.A. et al. Dipyridamole decreases inflammatory metalloproteinase-9 expression and release by human monocytes // *Thromb. Haemost.* 2013. Vol. 109. № 2. P. 280–289.
59. Kyttaris V.C., Zhang Zh., Kampagianni O., Tsokos G.C. Calcium signaling in systemic lupus erythematosus T cells a treatment target // *Arthritis Rheum.* 2011. Vol. 63. № 7. P. 2058–2066.
60. Weyrich A.S., Denis M.M., Kuhlmann-Eyre J.R. et al. Dipyridamole selectively inhibits inflammatory gene expression in platelet-monocyte aggregates // *Circulation.* 2005. Vol. 111. № 5. P. 633–642.
61. Guo S., Stins M., Ning M., Lo E.H. A melioration of inflammation and cytotoxicity by dipyridamole in brain endothelial cells // *Cerebrovasc. Dis.* 2010. Vol. 30. № 3. P. 290–296.
62. Gamboa A., Abraham R., Diedrich A. et al. Role of adenosine and nitric oxide on the mechanisms of action of dipiridamole // *Stroke.* 2005. Vol. 36. № 10. P. 2170–2175.
63. Chakrabarti S., Blair P., Wu C., Freedman J.E. Redox state of dipyridamole is a critical determinant for its beneficial antioxidant and anti-inflammatory effects // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2007. Vol. 50. № 4. P. 449–457.
64. Воробьева О.В. Клинический разбор пациента с коморбидными неврологическими осложнениями сахарного диабета в практике амбулаторного врача: взгляд невролога // *Трудный пациент.* 2018. Т. 16. № 11. С. 36–40.
65. Тянясян М.М., Домашенко М.А. Применение курантила при хронических цереброваскулярных заболеваниях // *Нервные болезни.* 2005. № 3. С. 8–11.
66. Тянясян М.М., Домашенко М.А. Дипиридамола в комплексной терапии хронических цереброваскулярных заболеваний // *Нервные болезни.* 2012. № 3. С. 27–30.
67. Liu X., Li Z., Liu S. et al. Therapeutic effects of dipyridamole on COVID-19 patients with coagulation dysfunction // www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.27.20027557v1.
68. COVID-19 trials registered up to 8 March 2020 – an analysis of 382 studies // www.cebm.net/covid-19/registered-trials-and-analysis/
69. Ye Y., Lin Y., Perez-Polo R. et al. Enhanced cardioprotection against ischemia-reperfusion injury with a dipyridamole and low-dose atorvastatin combination // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007. Vol. 293. № 1. P. H813–H818.

Features of Stroke Prevention in Patients with Chronic Brain Ischemia

Ye.Yu. Kalimeyeva, PhD, V.V. Zakharov, PhD, Prof., T.G. Fateyeva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Vladimir V. Zakharov, zakharovenator@gmail.com

Ischemic stroke and silent cerebrovascular disease (sCVD) shared causes. The paper presents current international guidelines of stroke prevention in sCVD patients. Patients with sCVD signs should be thoroughly evaluated to reveal the reason – basic vascular disorder. Case history should be carefully assessed to find out previous strokes or TIAs including those with mild or atypical presentation. In patients with previous vascular events principles of secondary stroke prevention should be applied, in patients without such events – principles of primary prevention. Microbleeds should not be routinely considered as contraindication to anticoagulant or anti-platelet treatment in cases requiring these kinds of therapy. The paper presents data on dipyridamole experience in stroke prevention and pathogenetic treatment of sCVD.

Key words: *silent cerebrovascular disease, vascular cognitive impairment, stroke prevention, anti-platelet treatment, dipyridamole*