



<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

<sup>2</sup> Дагестанский государственный медицинский университет

# Ведение пациентов с сахарным диабетом, перенесших ишемический инсульт в период пандемии

П.Р. Камчатнов, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, С.Б. Ханмурзаева<sup>2</sup>,  
Н.Б. Ханмурзаева, к.м.н.<sup>2</sup>, Х.Р. Раджабова<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Павел Рудольфович Камчатнов, pavkam7@gmail.com

Для цитирования: Камчатнов П.Р., Ханмурзаева С.Б., Ханмурзаева Н.Б., Раджабова Х.Р. Ведение пациентов с сахарным диабетом, перенесших ишемический инсульт в период пандемии // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 29. С. 38–46.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-29-38-46

*Развитие цереброваскулярных заболеваний, в частности ишемического инсульта (ИИ), является тяжелым осложнением COVID-19. В статье представлены данные о частоте развития ИИ у больных COVID-19, проанализированы основные патогенетические механизмы сосудистого поражения головного мозга, современные подходы к профилактике тромботических осложнений при COVID-19, а также перспективы применения препарата дипиридамола (Курантил) в комплексной терапии больных COVID-19.*

**Ключевые слова:** COVID-19, цереброваскулярные заболевания, ишемический инсульт, атеротромбоз, антитромботическая терапия, антикоагулянты, дипиридамола, Курантил

Благодаря всестороннему изучению патогенеза и клинических особенностей COVID-19 удалось установить достаточно высокую частоту поражения разных органов и систем организма, особенно у пациентов с тяжелым течением заболевания. Особый интерес исследователей вызывает проблема цереброваскулярных заболеваний у больных с COVID-19. Первые наблюдения за выборками таких пациентов показали наличие тяжелого, нередко прогрессирующего поражения легких с развитием пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома, системной воспалительной реакции, ассоциированных с высоким уровнем летальности [1]. Последующие исследования продемонстрировали высокую частоту сердечно-сосудистых осложнений, в том числе тромботических, у пациентов, перенесших COVID-19 [2].

Следует отметить, что в ряде исследований, проведенных, в частности, в начале пандемии, отмечалось снижение числа госпитализаций по поводу как острого инфаркта миокарда (ИМ)/острого коронарного синдрома [3], так и острого нарушения мозгового кровообращения [4]. По мнению исследователей, данный парадокс, вероятно, объясняется не истинным снижением заболеваемости, а изменением режима функционирования лечебных учреждений, обусловленным проведением карантинных мероприятий, задержкой госпитализации не только из-за сокращения коечного фонда, но также из-за нежелания пациентов получать лечение в условиях стационара в силу увеличения риска инфицирования, особенностями кодирования диагнозов и причин наступления летального исхода.

Пандемия COVID-19 существенно повлияла на работу системы оказания медицинской помощи больным с острым нарушением мозгового кровообращения, в том числе ишемическим инсультом (ИИ), практически во всем мире. Как свидетельствуют результаты ретроспективного обсервационного международного исследования, проведенного на шести континентах в 40 странах (187 сосудистых центров), только за три первых месяца пандемии число госпитализированных по поводу всех типов инсульта снизилось на 19,2% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) -19,7--18,7), внутричерепных кровоизлияний – на 11,5% (95% ДИ -12,6--10,6). Количество проведенных механических тромбэктомий уменьшилось на 12,7% (95% ДИ -13,6--11,8) [5].

Аналогичные данные были получены и при проведении систематизированного обзора, в результате которого исследователи, проанализировавшие данные 29 исследований (n = 212 960), опубликованные 9 октября 2020 г. [6], отметили значительное снижение частоты госпитализаций по поводу инсульта (относительный риск (ОР) 0,69; 95% ДИ 0,61–0,79) и преобладание окклюзии крупных сосудов (ОР 1,62; 95% ДИ 1,24–2,12). Интересно, что авторы отметили неоднозначные изменения качества оказания помощи госпитализированным пациентам: увеличилось число пациентов, получивших эндоваскулярное лечение (ОР 1,14; 95% ДИ 1,02–1,28), причем количество процедур внутривенной тромболитической терапии снизилось (ОР 0,72; 95% ДИ 0,54–0,96). Несколько увеличилось время доставки пациентов в стационар – на 32 минуты (95% ДИ 0–64) и начала терапии – на 5 минут (95% ДИ 2–7).



В многонациональном латиноамериканском исследовании (семь стран, 18 центров, март – июнь 2020 г.) сравнивали частоту и причины госпитализаций пациентов с инсультом с аналогичными показателями того же периода 2019 г. [7]. В большинстве стран имело место незначительное, но статистически значимое снижение количества госпитализаций после инсульта по сравнению с тем же периодом 2019 г. (1187 и 1166 соответственно;  $p = 0,03$ ), что прежде всего касалось пациентов с ИИ (78,3 против 73,9%;  $p = 0,01$ ) с неинвалидизирующим поражением (значения по Шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 0–5 баллов; 50,1 и 44,9%;  $p = 0,03$ ). Наблюдалось существенное увеличение доли отсроченных госпитализаций (через 48 часов после появления симптомов; 13,8 и 20,5%;  $p < 0,001$ ).

Важно, что в исследованиях распространенности сердечно-сосудистых осложнений COVID-19, их клинических особенностей и характера исходов участвовали исключительно больные, находившиеся на стационарном лечении, в том числе в отделениях интенсивной терапии, требовавшие респираторной поддержки. То есть эти больные характеризовались заведомо более тяжелым течением заболевания, чем, например, амбулаторные пациенты, больные с относительно легким, неосложненным течением заболевания [8–10].

Серьезными методологическими ограничениями значительной части ранних исследований, обусловленными тяжелой эпидемиологической ситуацией, стали отсутствие адекватных групп сравнения, неоднородные критерии включения пациентов в исследования, сбор информации в отдельных клинических центрах (по сути многие исследования представляли собой серии госпитальных наблюдений или описания отдельных наблюдений/серий наблюдений) [11, 12]. Результаты большинства подобных исследований продемонстрировали достаточно высокую частоту сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений (в первую очередь атеротромботических) у пациентов с COVID-19, что позволило говорить о специфическом характере поражения системы гемостаза у инфицированных вирусом SARS-CoV-2 [13]. Кроме того, на основании результатов ранних исследований ученые констатировали высокую частоту неуточненного патогенетического подтипа ИИ (криптогенный инфаркт головного мозга). Вероятно, данное предположение, в значительной степени скорректированное исходя из результатов более поздних исследований, было связано с отсутствием единого алгоритма обследования пациентов, недооценкой роли тяжелого инфекционного заболевания, системной воспалительной реакции и обусловленных ими изменений систем гемостаза и органов кровообращения.

Так, уже в первых исследованиях связи COVID-19 с риском развития ИИ показано, что наличие коронавирусной инфекции повышает вероятность возникновения острой церебральной ишемии, причем ИИ развивается у пациентов с тяжелой формой COVID-19. В одном из первых исследований, проведенных в г. Ухань (Китай), из 214 пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, инсульт развился у 5,7% [14].

Особенности поражения центральной нервной системы у пациентов с COVID-19 изучались и в отечественных исследованиях [15, 16]. На основании полученных результатов были предложены оптимальные способы лечения таких больных [17].

Последующие исследования характеризовались более спланированным дизайном, включали четкие критерии диагностики как коронавирусной инфекции, так и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Результаты обследования больных сопоставлялись с данными обследования группы сравнения. В данном аспекте интерес представляют результаты шведского масштабного когортного исследования, в котором оценивали частоту случаев развития острого ИМ и ИИ у всех пациентов с COVID-19 ( $n = 86\,742$ ) в период с 1 февраля по 14 сентября 2020 г. Контрольную группу составили 348 481 человек без COVID-19 [18]. Поскольку установить точную дату инфицирования коронавирусом невозможно и уже на ранней стадии заболевания возрастает риск сердечно-сосудистых осложнений, авторы рассматривали несколько моделей развития осложнений COVID-19 исходя из возможной даты инфицирования и времени появления первых симптомов респираторного заболевания. Наиболее высокий риск развития острого ИМ и ИИ наблюдался при использовании модели, учитывающей первый день инфицирования. Для развития острого ИМ отношение шансов (ОШ) составило 6,61 (3,56–12,20), для ИИ – 6,74 (3,71–12,20) на протяжении первых двух недель COVID-19. Впоследствии в случае благоприятного течения COVID-19 ОШ развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий снижалось примерно в четыре раза на протяжении четырех недель. Одним из ограничений данного исследования стало отсутствие сведений о тяжести течения коронавирусной инфекции, характере и выраженности сопутствующих заболеваний, особенностях проводимой терапии. Оказалось, что течение заболевания и прогноз существенно хуже у пациентов с COVID-19, течение которого осложнилось поражением сердечно-сосудистой системы. Это послужило основанием для выявления групп больных с максимальным риском развития таких осложнений и разработки оптимальных стратегий лечения и предупреждения сердечно-сосудистых осложнений [8].

Весной 2021 г. были опубликованы результаты метаанализа всех исследований, опубликованных с 1 ноября 2019 г. по 8 июля 2020 г., в которых сообщалось о случаях развития инсульта на фоне COVID-19 [19]. Всего из 326 исследований были отобраны и проанализированы результаты 30 исследований ( $n = 55\,176$ ; 899 пациентов с инсультом), характеризующихся адекватным дизайном и достаточной мощностью. Средний возраст больных, перенесших инсульт на фоне COVID-19, составил 65,5 (40,4–76,4) года, средняя частота развития инсульта – 1,74% (95% ДИ 1,09–2,51), средний показатель смертности от инсульта – 31,76% (95% ДИ 17,77–47,31). Кроме того, у пациентов с инсультом имели место выраженные нарушения свертывающей системы крови, функции печени, гематологические расстрой-



ства. Результаты анализа позволили авторам сделать вывод, что, хотя инсульт и является нечастым осложнением COVID-19, его развитие сопровождается увеличением летальности. В отличие от ряда предыдущих исследований, в которых отмечалась высокая частота криптогенного ИИ, авторы метаанализа установили связь между риском развития инсульта и более старшим возрастом, наличием и тяжестью сопутствующих заболеваний, тяжестью течения COVID-19.

Аналогичные данные о частоте острого ИИ у пациентов с COVID-19 были получены при анализе результатов обследования 8163 пациентов из США с COVID-19, из которых у 103 (1,3%) развился острый ИИ [20]. У пациентов с COVID-19 и ИИ значительно чаще, чем у больных COVID-19 без ИИ, регистрировались факторы сердечно-сосудистого риска, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия, фибрилляция предсердий и застойная сердечная недостаточность. Перенесенный ИИ у пациентов с COVID-19 был связан с необходимостью их размещения в учреждениях паллиативной помощи и наступлением летального исхода (ОР 2,1; 95% ДИ 1,6–2,4;  $p < 0,0001$ ) после внесения корректировки на возможные конфаундеры. В группе сравнения (19 513 пациентов с острым ИИ без COVID-19) ИИ развился у 199 (1,0%). На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что ИИ является относительно редким осложнением COVID-19. При этом его развитие связано с повышением уровня летальности и тяжелой инвалидизации.

В ретроспективном когортном исследовании участвовали 3556 пациентов с COVID-19, госпитализированных с 15 марта по 19 апреля 2020 г. в лечебные учреждения Нью-Йорка. ИИ, подтвержденный методами визуализации, наблюдался нечасто и имел место у 32 (0,9%) пациентов [21]. У пациентов с ИИ и COVID-19 в два раза чаще развивался ИИ неустановленного патогенетического подтипа, заболевание ассоциировалось с большей степенью ранней инвалидизации и более высокой летальностью.

В целом сопоставимые данные об относительно умеренном повышении риска развития ИИ у пациентов с разными вариантами течения COVID-19 были получены в одномоментном (поперечном, англ. cross-sectional study) исследовании. Исследователи проанализировали все случаи выписки пациентов с COVID-19 из стационаров в штате Нью-Йорк с января по апрель 2020 г. [22]. Статистический анализ выполнен с построением логистической регрессии с учетом возможных факторов-конфаундеров с целью минимизации погрешности расчетов. Из 24 808 выписанных пациентов у 2513 (10,1%) диагностирован COVID-19, у 566 (0,2%) – острый ИИ. Авторы установили, что у пациентов с COVID-19 вероятность развития ИИ на четверть меньше, чем у пациентов без COVID-19 (ОШ 0,25; 95% ДИ 0,16–0,40). Выявленная связь была постоянной для всех возрастных групп. У пациентов с ИИ и сопутствующей инфекцией с тяжелым острым респираторным синдромом имели место более высокие показатели летальности (ОШ 10,50; 95% ДИ 3,54–31,18) и более тяжелая инвалидизация, требующая проведе-

ния последующих реабилитационных мероприятий (ОШ 2,45; 95% ДИ 0,81–1,25). Данные об отсутствии связи между COVID-19 и развитием ИИ могут быть обусловлены упомянутыми выше факторами, в частности значительными ограничениями работы систем оказания медицинской помощи пациентам с острыми сердечно-сосудистыми заболеваниями в период пандемии, вследствие чего часть пациентов с острым ИИ не была госпитализирована.

Ряд исследований был посвящен изучению особенностей исхода острого инсульта у пациентов с COVID-19. В одно из таких исследований, проведенных по принципу «случай – контроль», были включены все пациенты, госпитализированные по поводу инсульта в 13 специализированных стационаров Англии и Шотландии в период с 9 марта по 5 июля 2020 г. [23]. Основную группу составили 86 пациентов с инсультом (у 81 – ишемический, у пяти – геморрагический) с COVID-19 на момент развития цереброваскулярной патологии. Группу сравнения составили 1384 больных инсультом (у 1193 – ишемический, у 191 – геморрагический) без лабораторно подтвержденного COVID-19. В основной группе чаще наблюдалось поражение крупных артерий (17,9 и 8,1% соответственно;  $p < 0,03$ ), имел место более выраженный неврологический дефицит (8 и 5 баллов по NIHSS соответственно;  $p < 0,002$ ), на протяжении всего периода заболевания регистрировались более высокие показатели концентрации в крови D-димера ( $p < 0,01$ ). Ранние исходы инсульта оказались менее благоприятными у пациентов основной группы, о чем свидетельствовали более высокие значения по шкале Рэнкина, характеризующие степень инвалидизации (4 и 3 балла;  $p < 0,0001$ ), и более высокий уровень летальности (19,8 и 6,9%;  $p < 0,0001$ ). Примечательно, что инсульт чаще развивался у представителей азиатской расы основной группы при сопоставлении с группой сравнения (18,8 и 6,7% соответственно;  $p < 0,0002$ ). Повторный инсульт во время пребывания в стационаре несколько чаще регистрировался в основной группе (2,3 и 1,0%; различия не носили достоверного характера). На основании полученных результатов авторы пришли к заключению, что наличие COVID-19 является важным фактором, который влияет на ранние исходы инсульта, приводит к более тяжелой инвалидизации и увеличению летальности.

## Основные механизмы развития ишемического инсульта у больных COVID-19

Факт повышения риска развития атеротромботических событий, таких как ИИ и острый ИМ, на фоне разнообразных вирусных или бактериальных инфекций, в том числе COVID-19, документирован и не вызывает сомнений [24–26]. Имеются все основания говорить об остром инфекционном процессе как о самостоятельном независимом и исключительно важном факторе риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, прежде всего тромботических [27, 28]. Соответственно у больных с инфекционными заболева-



ями риск подобных осложнений возрастает на фоне сопутствующих факторов сердечно-сосудистого риска и более тяжелого течения заболевания. Представляется важным, что повышение вероятности развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с инфекционным заболеванием – процесс, ограниченный во времени. Риск развития таких событий снижается по мере купирования воспалительного процесса (на протяжении полугода). Особенностью инфекционного заболевания, обусловленного вирусом SARS-CoV-2, является несколько более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний. Установлено, что риск развития ИИ, в первую очередь связанного с тромбозом крупных вне- и внутричерепных артерий, у пациентов с COVID-19 в 7,6 раза выше, чем у больных гриппом [29, 30].

Патогенез COVID-19 отличают более тяжелая воспалительная реакция организма, протекающая по типу цитокинового шторма [31], а также непосредственное воздействие вируса SARS-CoV-2 на эндотелиоциты [32]. При COVID-19 наблюдается эндотелиальная дисфункция, которая сопровождается существенной структурной перестройкой эндотелия вследствие повреждения и гибели эндотелиоцитов, в том числе по механизму апоптоза [32]. Эти процессы способны приводить к повреждению фибриновой шапочки атеросклеротической бляшки, вызывая атеротромботические осложнения. Эндотелиальная дисфункция в значительной степени определяет течение заболевания и его исходы, как ранние, так и поздние [33]. В частности, предполагается связь эндотелиальной дисфункции и стойких когнитивных нарушений у пациентов, перенесших COVID-19.

С целью изучения истинной роли цитокинового шторма и/или нейровоспаления в патогенезе поражения нервной системы при COVID-19 было проведено обследование 18 пациентов с различными неврологическими осложнениями (инсульт, энцефалопатический синдром) [34]. В цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) определяли концентрацию цитокинов (интерлейкин (ИЛ) 6, фактор некроза опухоли (ФНО) альфа, интерферон (ИФН) гамма, ИЛ-10, ИЛ-12p70, ИЛ-17A), маркеров воспаления и свертывания крови (высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ), ферритин, фибриноген, D-димер, фактор свертывания VIII) и легких цепей нейрофиламентов (НФ). В ЦСЖ отсутствовали плеоцитоз и признаки повышения концентрации провоспалительных маркеров (ИЛ-6, ферритин, D-димер). Увеличение концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО-альфа, ИЛ-12p70) и ИЛ-10 в ЦСЖ имело место только у пациентов с COVID-19, перенесших инсульт (подобные изменения авторы наблюдали и в группе сравнения (больные, перенесшие инсульт, без COVID-19)). Высокочувствительный СРБ был обнаружен у больных с тяжелыми формами COVID-19 и отсутствовал в группе сравнения, тогда как содержание НФ оказалось повышенным у пациентов с инсультом и тяжелым течением COVID-19 при сопоставлении с группой сравнения и пациентами с менее тяжелым течением COVID-19. РНК вируса SARS-CoV-2 не была обнаружена в ЦСЖ ни у одного

из пациентов независимо от тяжести течения заболевания и характера осложнений. По мнению авторов, отсутствие признаков выраженного воспалительного процесса в ЦСЖ, как и отсутствие РНК SARS-CoV-2, не подтвердили высказанного ранее предположения о специфичности воздействия вируса на нервную ткань и роль нейровоспаления в развитии осложнений COVID-19, в том числе ИИ.

Определенную роль в инициации и прогрессировании указанных патологических процессов могут играть нарушения функционирования ангиотензинпревращающего фермента (АТФ) и гиперкоагуляция [31, 32]. Интересно, что, несмотря на установленную роль эндотелиальной дисфункции при COVID-19, убедительные данные, что заболевание связано с риском развития микроангиопатий (болезни мелких церебральных артерий), отсутствуют. В то же время именно они являются частым морфологическим следствием дисфункции эндотелия.

Еще одной отличительной особенностью процесса тромбообразования у пациентов с COVID-19 является отсутствие выраженной тромбоцитопении и высокий уровень фибриногена наряду со значительным повышением концентрации D-димера [35]. Вероятно, данная особенность связана с выраженной воспалительной реакцией, инициирующей процессы тромбообразования. В более ранних исследованиях было установлено, что не только COVID-19, но и другие коронавирусные инфекции (ближневосточный респираторный синдром, атипичная пневмония, вызываемая вирусом SARS-CoV) также ассоциированы с повышением риска развития острых сердечно-сосудистых заболеваний [36]. Причина этого феномена до настоящего времени точно не установлена, хотя важная роль отводится непосредственно вирусной пневмонии и дисрегуляции активности рецепторов АТФ.

В настоящее время активно изучается совокупность указанных изменений гемостаза и сосудистой реактивности, обусловленной эндотелиальной дисфункцией в острой и подострой стадиях COVID-19. Вместе с тем сведений об отдаленном влиянии перенесенного COVID-19 на риск развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний недостаточно.

Одним из важных факторов развития ИИ у пациентов с COVID-19 считается фибрилляция предсердий. При этом убедительно показано, что частота тяжелых нарушений сердечного ритма резко возрастает у пациентов с коронавирусной инфекцией, особенно при ее тяжелом течении [37]. Соответственно у пациентов с фибрилляцией предсердий увеличивается риск развития кардиоэмболического ИИ, в частности при наличии гиперкоагуляции, гипергликемии и других нарушений гомеостаза. Вероятно, тяжелый COVID-19 может послужить ключевым фактором ухудшения течения не диагностированной ранее фибрилляции предсердий. Одним из характерных признаков тяжелого течения COVID-19 является коагулопатия, получившая название коагулопатии, обусловленной сепсисом (англ. sepsis-induced coagulopathy, SIC). Для данного состояния характерно значительное повышение концентрации



в крови D-димера и фибриногена [38, 39]. Считается, что SIC – предшественник синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома), также характеризуется повышением показателей протромбинового времени (ПВ) и тромбоцитопенией, но без гипофибриногемии. Возникновение SIC связано с системной воспалительной реакцией, вызванной тяжелым течением инфекционного процесса, сопровождающегося эндотелиальной дисфункцией и распространенными микротромбозами, при этом геморрагический синдром не развивается [12, 39].

Результаты ретроспективного анализа итогов наблюдения за 440 пациентами с тяжелой формой COVID-19 позволили констатировать, что достоверными предикторами 28-дневной летальности служат возраст, показатели ПВ, концентрация D-димера и тромбоцитопения [1]. Как и следовало ожидать, летальность среди пациентов с повышенным содержанием D-димера или полными проявлениями SIC, получавших прямые антикоагулянты (простой или низкомолекулярный гепарин), достоверно ниже, чем среди пациентов, исходная тяжесть клинического состояния которых и выраженность нарушений системы гемостаза не отличались от таковых у больных основной группы, не принимавших антикоагулянтов. Кроме того, авторы отметили, что микрососудистые тромботические осложнения распространялись и на венозный сегмент сосудистого русла, что приводило к массивным нарушениям легочного кровообращения, нарушению процессов газообмена и дыхательной недостаточности.

## Лечение пациентов с COVID-19 и ишемическим инсультом

Исходя из имеющихся сведений о повышенном риске тромбообразования у пациентов с COVID-19 изначально для его предупреждения предлагалось применять прямые антикоагулянты. Однако потребовалось уточнение конкретных показаний в зависимости от тяжести течения заболевания, сроков начала и длительности лечения. Решению этих вопросов, а также определению оптимальной дозы гепарина (терапевтической или профилактической) были посвящены исследования ACTIV-4a, ATTACC и REMAP-CAP [40, 41]. В декабре 2020 г. включение в рандомизированное клиническое исследование пациентов с тяжелым течением COVID-19 (нуждались в лечении в отделении интенсивной терапии) было приостановлено из-за отсутствия клинически значимого эффекта, а через месяц – больных с умеренно тяжелым течением заболевания (не нуждались в пребывании в блоке интенсивной терапии) ввиду несомненного преимущества назначения гепарина в терапевтических дозах. У пациентов с умеренно тяжелым заболеванием, независимо от концентрации D-димера, при использовании терапевтических доз антикоагулянтов достоверно снижалось количество дней пребывания в стационаре для поддержания функции различных органов. Результаты позволили констатировать, что гепарины в терапевтических дозах максимально эффективны в случае раннего начала лечения (до перехода пациентов в группу тяжелого

течения COVID-19). Кроме того, исследователи отметили повышение риска геморрагических осложнений на фоне применения терапевтических доз фракционированных гепаринов по сравнению со стандартными режимами профилактической антитромботической терапии (1,9 и 0,9% случаев тяжелых геморрагических осложнений соответственно).

Вместе с тем имеются и несколько иные результаты. Так, в исследовании ACTION изучали эффективность и безопасность ривароксабана, эноксапарина и нефракционированного гепарина в терапевтических и профилактических дозах в стационарных и амбулаторных (после выписки) условиях [42]. Результаты оказались неоднозначными. Авторы не смогли продемонстрировать убедительного преимущества терапевтических доз ривароксабана как в стационаре, так и после выписки перед профилактическими дозами гепарина в условиях стационара. Был сделан вывод о необходимости дальнейшего изучения оптимальных доз и сроков антикоагулянтной терапии с учетом особенностей препарата и характера течения. Помимо возможной профилактической эффективности антитромбоцитарной терапии серьезной проблемой является соблюдение безопасности лечения.

Изучение механизмов расстройств системы гемостаза и микроциркуляции, в частности данные о роли цитокинового шторма, повышении экспрессии тканевых факторов, мощной активации функционального состояния тромбоцитов, обусловленной повышенным образованием P-селектина в условиях воспаления, а также усиленном образовании тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов, положило начало для детального обсуждения потенциальной эффективности не только антикоагулянтов, но и антиагрегантов для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с COVID-19 [43]. Результаты экспериментальных исследований продемонстрировали эффективность ряда антиагрегантов и противовоспалительных препаратов в отношении повышенной агрегации тромбоцитов *in vitro*.

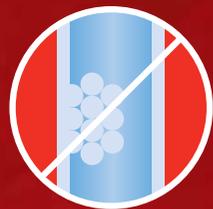
Клиническим подтверждением этого предположения являются результаты применения препаратов, подавляющих воспалительную реакцию у пациентов с COVID-19 и тем самым снижающих риск тромбообразования за счет угнетения формирования тромбоцитарных агрегантов. Метаанализ серии клинических испытаний у пациентов с тяжелым течением COVID-19 показал, что системное применение глюкокортикостероидов ассоциировано со снижением 28-дневной смертности от всех причин [44]. Ранее о значительном влиянии этих препаратов на состояние системы гемостаза не сообщалось. Как показали результаты систематизированного обзора, применение глюкокортикостероидов у пациентов с воспалительными заболеваниями способствует снижению концентрации в крови прокоагулянтов (фактор фон Виллебранда, фибриноген) и, напротив, повышению концентрации антифибринолитического белка – ингибитора активатора плазминогена 1 [45]. Обсуждается возможность применения антиагрегантов для предотвращения эпизодов острой церебральной ишемии у пациентов с COVID. Одним из них явля-

# Курантил® N

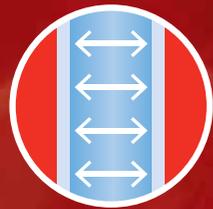
ДИПИРИДАМОЛ

Антиагрегант<sup>1, 2</sup>

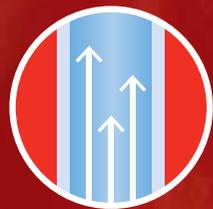
Вазодилатирующее средство<sup>1, 2</sup>



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**



ется дипиридамом (ДП, Курантил), характеризующийся способностью подавлять активность 5, 6, 7, 10 и 11-го подтипов фосфодиэстеразы, повышать в клетках концентрацию циклического аденозинмонофосфата, увеличивать содержание аденозина, а также повышать активность плазминогена – энзима процесса фибринолиза [46]. ДП положительно влияет на состояние эндотелия, повышает его чувствительность к оксиду азота [47]. ДП обладает широким спектром плейотропных эффектов, не связанных с системой микроциркуляции. В частности, он способен замедлять репликацию ряда вирусов, облегчать течение острых респираторных заболеваний и т.д. [48, 49].

В ряде многоцентровых рандомизированных двойных слепых клинических исследований (ESPS, ESPS-2, ESPRIT, PRoFESS) убедительно продемонстрирована высокая антитромбоцитарная активность ДП [50–52]. ДП в комбинации с ацетилсалициловой кислотой достоверно снижает риск развития острого ИИ и транзиторной ишемической атаки (ТИА), а также наступления летального исхода вследствие сердечно-сосудистых событий. Благодаря оригинальному механизму действия, не связанному с угнетением активности циклооксигеназы, применение ДП сопровождается незначительным повышением риска гастроинтестинальных кровотечений, которое намного ниже, чем при назначении комбинации ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом или антагонистами витамина К.

В подавляющем большинстве исследований оценивали эффективность и безопасность ДП в целях предупреждения атеротромботических событий при атеросклеротическом поражении артерий крупного калибра. Вместе с тем имеются сведения о потенциальной эффективности препарата и при заболевании мелких церебральных артерий вследствие выраженного положительного воздействия препарата на состояние эндотелия [53].

Несомненный практический интерес представляет возможность максимально раннего применения ДП с целью повторной профилактики ИИ. Изучению данной проблемы было посвящено исследование EARLY (n = 543), в ходе которого пациенты с ИИ в первые 24 часа ИИ/ТИА получали ацетилсалициловую кислоту или ее комбинацию с ДП. Оказалось, что проводи-

мая терапия снижает отдаленный риск повторных ИИ (ОР 0,76; ДИ 0,63–0,92; p = 0,005), наступление тяжелой инвалидизации и летального исхода (ОР 0,64; ДИ 0,49–0,84; p = 0,001) [54].

Наличие плейотропных эффектов ДП позволяет обсуждать возможность его назначения пациентам с COVID-19. В качестве потенциально полезных свойств препарата у таких больных рассматриваются антиагрегантный эффект, способность восстанавливать функции эндотелия, индукция синтеза интерферона, обуславливающая блокирование репликации вируса SARS-CoV-2 [55]. Несомненный интерес представляют такие свойства ДП, как его собственная противовирусная активность, подавление острого воспалительного процесса, предупреждение фиброобразования тканей и т.д. [49, 56].

Опубликованы обнадеживающие результаты клинических исследований применения ДП у пациентов с COVID-19. Так, применение ДП (50 мг три раза в сутки, 14 дней) на фоне стандартной терапии у пациентов с тяжелым течением COVID-19 позволило добиться значимого улучшения состояния в семи случаях [57]. Клиническое улучшение наблюдалось на фоне статистически значимого снижения концентрации в крови D-димера и нормализации ряда других показателей состояния системы гемостаза.

Сопоставимые результаты получены и в ходе другого наблюдательного исследования [58].

Результаты исследований подтверждают хорошую переносимость ДП, что имеет принципиально важное значение при лечении больных COVID-19 с высоким риском полиорганного поражения.

## Заключение

Имеющиеся данные свидетельствуют о высоком риске развития тромботических осложнений COVID-19, особенно у пациентов с тяжелым течением заболевания, наличием сопутствующих патологических состояний и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Дальнейшие исследования позволят уточнить значимость прогностических факторов, определяющих вероятность развития осложнений COVID-19, и определить группы пациентов, у которых применение ДП будет наиболее эффективным. \*

## Литература

1. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // JAMA. 2020. Vol. 323. № 11. P. 1061–1069.
2. Thakkar S., Arora S., Kumar A. et al. A systematic review of the cardiovascular manifestations and outcomes in the setting of coronavirus-19 disease // Clin. Med. Insights Cardiol. 2020. Vol. 14. ID 1179546820977196.
3. Mafham M., Spata E., Goldacre R. et al. COVID-19 pandemic and admission rates for and management of acute coronary syndromes in England // Lancet. 2020. Vol. 396. № 10248. P. 381–389.
4. Rudilosso S., Laredo C., Vera V. et al. Acute stroke care is at risk in the era of COVID-19: experience at a comprehensive stroke center in Barcelona // Stroke. 2020. Vol. 51. № 7. P. 1991–1995.
5. Nogueira R., Abdalkader M., Qureshi M. et al. Global impact of COVID-19 on stroke care // Int. J. Stroke. 2021. Vol. 16. № 5. P. 573–584.
6. Romoli M., Eusebi P., Forlivesi S. et al. Stroke network performance during the first COVID-19 pandemic stage: a meta-analysis based on stroke network models // Int. J. Stroke. 2021. [Epub ahead of print].



7. Pujol-Lereis V, Flores A., Barboza M. et al. COVID-19 lockdown effects on acute stroke care in Latin America // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2021. Vol. 30. № 9. P. 105985.
8. Bilaloglu S., Aphinyanaphongs Y., Jones S. et al. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York City health system // JAMA. 2020. Vol. 324. № 8. P. 799–801.
9. Tan Y, Goh C., Leow A. et al. COVID-19 and ischemic stroke: a systematic review and meta-summary of the literature // J. Thromb. Thrombolysis. 2020. Vol. 50. № 3. P. 587–595.
10. Li Y, Li M., Wang M. et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study // Stroke Vasc. Neurol. 2020. Vol. 5. № 3. P. 279–284.
11. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy // Thromb. Res. 2020. Vol. 191. P. 9–14.
12. Modin D., Claggett B., Sindet-Pedersen C. et al. Acute COVID-19 and the incidence of ischemic stroke and acute myocardial infarction // Circulation. 2020. Vol. 142. № 21. P. 2080–2082.
13. Mao L., Wang M., Chen S. et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study // SSRN Electron J. 2020 // doi.org/10.2139/ssrn.3544840.
14. Кутлубаев М.А. Клинико-патогенетические особенности поражения нервной системы при COVID-19 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020. Т. 120. № 9. С. 130–136.
15. Курушина О.В., Барулин А.Е. Поражение центральной нервной системы при COVID-19 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021. Т. 121. № 1. С. 92–97.
16. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Бойко А.Н. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020. Т. 120. № 6. С. 7–16.
17. Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P. et al. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study // Lancet. 2021. Vol. 398. № 10300. P. 599–607.
18. Siow I, Lee K.S., John Zhang J.Y. et al. Stroke as a neurological complication of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of incidence, outcomes and predictors // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2021. Vol. 30. № 3. P. 105549.
19. Qureshi A., Baskett W., Huang W. et al. Acute ischemic stroke and COVID-19. An analysis of 27 676 patients // Stroke. 2021. Vol. 52. № 3. P. 905–912.
20. Yaghi S, Ishida K, Torres J. et al. SARS-CoV-2 and stroke in a New York Healthcare System // Stroke. 2020. Vol. 51. № 7. P. 2002–2011.
21. Bekelis K, Missios S, Ahmad J. et al. Ischemic stroke occurs less frequently in patients with COVID-19: a multicenter cross-sectional study // Stroke. 2020. Vol. 51. № 12. P. 3570–3576.
22. Perry R, Smith C, Roffe C. et al. Characteristics and outcomes of COVID-19 associated stroke: a UK multicentre case-control study // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2021. Vol. 92. № 3. P. 242–248.
23. Barnes M, Heywood A, Mahimbo A. et al. Acute myocardial infarction and influenza: a meta-analysis of case-control studies // Heart. 2015. Vol. 101. № 21. P. 1738–1747.
24. Clayton T, Thompson M, Meade T. Recent respiratory infection and risk of cardiovascular disease: case-control study through a general practice database // Eur. Heart J. 2008. Vol. 29. № 1. P. 96–103.
25. Евзельман М.А., Мутяева Е.В., Лаушхия Я.Б., Камчатнов П.П. Острая церебральная ишемия и воспаление // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. Т. 119. № 12. С. 73–80.
26. Connolly-Andersen A, Hammargren E, Whitaker H. et al. Increased risk of acute myocardial infarction and stroke during hemorrhagic fever with renal syndrome: a self-controlled case series study // Circulation. 2014. Vol. 129. № 12. P. 1295–302.
27. Musher D, Abers M, Corrales-Medina V. Acute infection and myocardial infarction // N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 380. № 2. P. 171–176.
28. Helms J, Tacquard C, Severac F. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study // Intensive Care Med. 2020. Vol. 46. № 6. P. 1089–1098.
29. Merkler A, Parikh N, Mir S. et al. Risk of ischemic stroke in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) vs patients with influenza // JAMA Neurol. 2020. Vol. 77. № 11. P. 1–7.
30. Magadam A, Kishore R. Cardiovascular manifestations of COVID-19 infection // Cells. 2020. Vol. 9. № 11. P. 2508.
31. Varga Z, Flammer A, Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // Lancet. 2020. Vol. 395. № 10234. P. 1417–1418.
32. Мартынов М.Ю., Боголепова А.Н., Ясаманова А.Н. Эндотелиальная дисфункция при COVID-19 и когнитивные нарушения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021. Т. 121. № 6. С. 93–99.
33. Mucha S, Dugar S, McCrae K. et al. Update to coagulopathy in COVID-19: manifestations and management // Cleve Clin. J. Med. 2021. [Epub ahead of print].
34. Liu Y, Wu S, Qin M. et al. Prevalence of cardiovascular comorbidities in coronavirus disease 2019, severe acute respiratory syndrome, and Middle East respiratory syndrome: pooled analysis of published data // J. Am. Heart Assoc. 2020. Vol. 9. № 17. P. e016812.
35. Gawalko M, Kapłon-Cieślicka A, Hohl M. et al. COVID-19 associated atrial fibrillation: incidence, putative mechanisms and potential clinical implications // Int. J. Cardiol. Heart Vasc. 2020. Vol. 30. ID 100631.
36. Garcia M.A., Barreras P.V., Lewis A. et al. Cerebrospinal fluid in COVID-19 neurological complications: neuroaxonal damage, anti-SARS-Cov2 antibodies but no evidence of cytokine storm // J. Neur. Sci. 2021. Vol. 427. ID 117517.
37. Tang N, Bai H, Chen X. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy // J. Thromb. Haemost. 2020.



38. Iba T, Levy J.H., Warkentin T.E. et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation // J. Thromb. Haemost. 2019. Vol. 17. № 11. P. 1989–1994.
39. Wang J, Hajizadeh N, Moore E.E. et al. COVID-19-Related Stroke Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): a case series // J. Thromb. Haemost. 2020. Vol. 18. № 7. P. 1752–1755.
40. National Institutes of Health. NIH ACTIV Trial of blood thinners pauses enrollment of critically ill COVID-19 patients. Dec 22, 2020. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-activ-trial-blood-thinnerspauses-enrollment-critically-ill-covid-19-patients>.
41. Lawler P, Goligher E., Berger J. et al. Therapeutic anticoagulation in non-critically ill patients with COVID-19 // medRxiv. 2021.
42. Lopes R., de Barros e Silva P., Furtado R. et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial // Lancet. 2021. Vol. 397. № 10291. P. 2253–2263.
43. Canzano P, Brambilla M., Porro B. et al. Platelet and endothelial activation as potential mechanisms behind the thrombotic complications of COVID-19 patients // JACC Basic Transl. Sci. 2021. Vol. 6. № 3. P. 202–218.
44. Sterne J., Murthy S., Diaz J. et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis // JAMA. 2020. Vol. 324. № 13. P. 1330–1341.
45. Van Zaane B., Nur E., Squizzato A. et al. Systematic review on the effect of glucocorticoid use on procoagulant, anti-coagulant and fibrinolytic factors // J. Thromb. Haemost. 2010. Vol. 8. № 11. P. 2483–2493.
46. Hasday J.D., Sitrin R.G. Dipyridamole stimulates urokinase production and suppresses procoagulant activity of rabbit alveolar macrophages: a possible mechanism of antithrombotic action // Blood. 1987. Vol. 69. № 2. P. 660–667.
47. Aktas B., Utz A., Hoenig-Liedl P. 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.
48. Fata-Hartley C.L., Palmenberg A.C. Dipyridamole reversibly inhibits mengovirus RNA replication // J. Virol. 2005. Vol. 79. № 17. P. 11062–11070.
49. Есин Р.Г., Сафина Д.Р., Хакимова А.Р., Есин О.Р. Нейровоспаление и невропатология // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021. Т. 121. № 2. P. 116–121.
50. Bath P., Cotton D., Martin R. et al. Effect of combined aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel on functional outcome and recurrence in acute, mild ischemic stroke: PROFESS subgroup analysis // Stroke. 2010. Vol. 41. № 4. P. 732–738.
51. Камчатнов П.Р., Осмаева З.Х., Чугунов А.В., Шемединова А.М. Вторичная профилактика цереброваскулярных расстройств: роль комбинированной антитромбоцитарной терапии // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 23. С. 44–49.
52. Kwok C., Shoamanesh A., Copley H. et al. Efficacy of antiplatelet therapy in secondary prevention following lacunar stroke. Pooled analysis of randomized trials // Stroke. 2015. Vol. 46. № 4. P. 1014–1023.
53. De Sa Bouasquevisque D., Benavente O., Shoamanesh A. Antiplatelet therapy in cerebral small vessel disease // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2019. Vol. 19. № 9. P. 61.
54. Barlas R., Loke Y., Mamas M. et al. Effect of antiplatelet therapy (aspirin + dipyridamole versus clopidogrel) on mortality outcome in ischemic stroke // Am. J. Cardiol. 2018. Vol. 122. № 6. P. 1085–1090.
55. Liu X., Li Z., Liu S. et al. Potential therapeutic effects of dipyridamole in the severely ill patients with COVID-19 // Acta Pharm. Sin. B. 2020. [Epub ahead of print].
56. Insel P., Murray F., Yokoyama U. et al. cAMP and Epac in the regulation of tissue fibrosis // Br. J. Pharmacol. 2012. Vol. 166. № 2. P. 447–456.
57. Liu X., Li Z., Liu S. et al. Therapeutic effects of dipyridamole on COVID-19 patients with coagulation dysfunction // medRxiv. 2020.
58. Aliter K., Al-Horani R. Potential therapeutic benefits of dipyridamole in COVID-19 patients // Curr. Pharm. Des. 2021. Vol. 27. № 6. P. 866–875.

## Management of a Patients with Diabetes Mellitus Who Suffered an Ischemic Stroke During the Pandemic

P.R. Kamchatnov, PhD, Prof.<sup>1</sup>, S.B. Khanmurzayeva<sup>2</sup>, N.B. Khanmurzayeva, PhD<sup>2</sup>, Kh.R. Rajabova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

<sup>2</sup> Dagestan State Medical University

Contact person: Pavel R. Kamchatnov, pavkam7@gmail.com

*The development of cerebrovascular diseases, in particular, ischemic stroke (AI), is a serious complication of COVID-19. The article discusses data on the frequency of AI development in patients with COVID-19, the main pathogenetic mechanisms of vascular brain damage. The analysis of modern approaches to the prevention of thrombotic complications in COVID-19 is presented. The perspectives of using the dipyridamole (Curantyl) in the complex therapy of patients with COVID-19 are noted.*

**Key words:** COVID-19, cerebrovascular diseases, ischemic stroke, atherothrombosis, antithrombotic therapy, anticoagulants, dipyridamole, Curantyl