

Основные подходы к первичной профилактике мозгового инсульта

С.Ю.Марцевич[✉], Н.П.Кутишенко, А.Ю.Суворов

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

В статье оценивается значимость мозгового инсульта, приводятся основные факторы риска развития заболевания, а также оцениваются основные подходы к его первичной лекарственной профилактике с позиций доказательной медицины.

Ключевые слова: мозговой инсульт, факторы риска, первичная медикаментозная профилактика.

[✉]smartsevich@gnicpm.ru

Для цитирования: Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Суворов А.Ю. Основные подходы к первичной профилактике мозгового инсульта. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 12–15.

The main approaches to primary prevention of stroke

S.Yu.Martsevich[✉], N.P.Kutishenko, A.Yu.Suvorov

State Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101000, Russian Federation, Moscow, Petroverigskiy per., d. 10, str. 3

The paper estimated the importance of stroke, are major risk factors for the disease, as well as the estimated basic approaches to its primary drug prevention from the standpoint of evidence-based medicine.

Key words: cerebral stroke, risk factors, primary drug prevention.

[✉]smartsevich@gnicpm.ru

For citation: Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Suvorov A.Yu. The main approaches to primary prevention of stroke. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 12–15.

Определение мозгового инсульта

Мозговой инсульт (МИ), согласно определению Всемирной организации здравоохранения, является «клиническим синдромом с быстрым началом, который характеризуется локальным (или глобальным, как при субарахноидальном кровоизлиянии) дефицитом мозгового кровообращения, продолжается более 24 ч (или приводит к смерти в более ранний срок) и который не имеет никакой другой явной причины, кроме сосудистой» [1]. Различают 3 основных типа МИ: ишемический (частота среди белого населения около 80%), первичный интрацеребральный геморрагический (около 15%) и субарахноидальный геморрагический (около 5%) [1].

Значимость

Инсульт занимает 2-е место в структуре смертности от всех причин во всем мире, при этом более 85% случаев смерти от инсульта происходит в развивающихся странах [2, 3]. В то же время крайне мало исследований, посвященных изучению причин МИ, в странах с низким и средним уровнями дохода.

У больных, выживших после МИ, прогноз жизни весьма неблагоприятен. По данным некоторых исследований, примерно 1/3 из них умирают в течение первого года после МИ, еще 1/3 после МИ становятся инвалидами. Значительно страдает качество жизни больных, перенесших МИ, его существенно ухудшают такие типичные жалобы, как слабость, депрессия, нарушения когнитивной функции [4]. Все это свидетельствует о высокой актуальности проблемы предупреждения МИ.

Факторы риска

Факторы риска (ФР) МИ достаточно многочисленны, однако не все они имеют одинаково доказанную причинную связь с развитием МИ. Важно, что значительную роль играет взаимодействие этих факторов. На сегодняшний день доказанными ФР МИ считают пожилой возраст, повышение систолического артериального давления, сахарный диабет, курение, малоподвижный образ жизни, наличие установленных сердечно-сосудистых заболеваний – ССЗ (ишемической болезни сердца, перенесенного инфаркта миокарда, сердечной недостаточности), фибрилляции предсердий (ФП) и признаков гипертрофии левого

желудочка [5]. Немалую роль играет также неблагоприятная наследственность. Как видно, эти ФР в значительной степени совпадают с ФР ишемической болезни сердца. Видимо, именно по этой причине современные алгоритмы предсказания сердечно-сосудистых катастроф не дифференцируют, какое именно осложнение со стороны сердечно-сосудистой системы можно ожидать – МИ или инфаркт миокарда. Лишь наличие ФП рассматривается как специфический ФР МИ. Отмечаются также расовые и этнические различия в распространенности МИ, такие же различия, как известно, существуют и для ишемической болезни сердца.

Результаты одного из крупнейших исследований INTERSTROKE, которое было посвящено оценке вклада известных и новых ФР в общую проблему МИ, продемонстрировали, что артериальная гипертензия (АГ), курение, абдоминальное ожирение, недостаточная физическая активность и несбалансированная диета являются основными модифицируемыми ФР развития МИ [6]. В исследование, которое по своему дизайну являлось исследованием «случай–контроль», были включены 3 тыс. пациентов – 2337 (78%) с ишемическим и 663 (22%) с геморрагическим МИ. Было показано, что 10 основных потенциально модифицируемых ФР отвечали за 90% популяционного атрибутивного риска МИ [6]. Полученные результаты позволяют разрабатывать разные стратегии профилактики риска развития первичного и повторного МИ по всему миру.

Возможность предсказания

Следует подчеркнуть, что шкалы подсчета сердечно-сосудистого риска, предлагаемые международными сообществами, позволяют предсказывать риск не МИ как такового, а любого фатального осложнения, связанного с атеросклерозом. Шкала оценки сердечно-сосудистого риска SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) позволяет оценить 10-летний риск всех фатальных кардиоваскулярных осложнений, таких как МИ, острый инфаркт миокарда, разрыв и расслоение аневризмы аорты и др. [7].

МИ и ФП

О ФП необходимо упомянуть особо, так как вклад ее в развитие МИ очень высок. Кроме того, ФП – это специфический именно для МИ ФР, поскольку никаких других серьез-

езных осложнений она не вызывает. Считается, что кардиоэмболический механизм является причиной примерно 10% всех ишемических инсультов, при этом с возрастом частота увеличивается [8]. Частота развития МИ среди пациентов 70-летнего возраста, страдающих ФП, составляет в среднем 3,5%, однако этот риск может значительно возрастать при наличии других ССЗ и факторов их риска [9, 10]. Риск развития МИ практически не зависит от формы ФП: в ряде исследований было продемонстрировано, что риск МИ при пароксизмальной ФП приближался к таковому при постоянной форме ФП [11]. Наличие у больного ФП является независимым предиктором более высокой смертности от инсульта [12].

В связи с этим для больных с ФП существуют конкретные шкалы для предсказания риска возникновения МИ: CHADS2 [13], CHA2DS2-VASc [14]. В зависимости от степени риска МИ, определенного по этим шкалам, назначается терапия, препятствующая тромбообразованию и возникновению кардиоэмболического МИ (см. ниже).

МИ и другие ССЗ

Целый ряд ССЗ помимо ФП увеличивает риск МИ. К ним относят острый инфаркт миокарда, ишемическую и неишемическую кардиомиопатию, клапанные пороки сердца, а также состояния после протезирования клапанов сердца, инфекционный эндокардит, незакрытое овальное окно, аневризму межпредсердной перегородки, опухоли сердца, атеросклероз аорты [5].

Возможность предупреждения МИ

Данные многочисленных клинических исследований однозначно свидетельствуют о том, что МИ можно предотвратить. Для этого, в частности, как свидетельствуют международные рекомендации, необходимы воздействие на все обратимые ФР, включая курение, дислипидемию или диабет, а также адекватное лечение всех ассоциированных клинических состояний и повышенного артериального давления как такового [15, 16].

Борьба с ФР

Всем здоровым пациентам независимо от их возраста рекомендуется 2–2,5 ч в неделю посвящать физической активности средней интенсивности, преимущественно аэробным физическим нагрузкам. Также возможно выполнять упражнения относительно высокой интенсивности 1–2,5 ч в неделю. В любом случае лиц с недостаточной физической активностью необходимо целенаправленно вовлекать в программы по ее повышению, даже если это будут упражнения небольшой интенсивности. Помимо физической активности важную роль играет информирование как пациентов, так и здоровых лиц о проведении образовательных мероприятий, отказе от вредных привычек, возможной коррекции психосоциальных факторов [16].

Больные с бессимптомным каротидным атеросклерозом

Больные с бессимптомным каротидным атеросклерозом должны (при отсутствии противопоказаний) ежедневно получать ацетилсалициловую кислоту (АСК) и статин. Такие больные должны быть обследованы для поиска других ФР и последующей их коррекции (класс рекомендаций I; уровень доказанности С).

При наличии стеноза более 50% магистральных артерий головы и шеи рекомендованы проведение оптимальной терапии и ежегодное проведение ультразвуковой доплерографии (класс рекомендаций IIa; уровень доказанности С).

При стенозе внутренней сонной артерии свыше 70%, отсутствии симптоматики и низком (менее 3%) риске периперационного МИ, острого инфаркта миокарда или

смерти больному рекомендуется проведение каротидной эндартерэктомии (КЭА). В то же время в настоящий момент не проводилось исследований по сравнительной эффективности КЭА и современной оптимальной медикаментозной терапии (класс рекомендаций IIa; уровень доказанности А). При высоком риске периперационных осложнений при проведении каротидной реваскуляризации с помощью КЭА или стентирования каротидных артерий сравнение эффективности данных вмешательств и оптимальной терапии также не проводилось (класс рекомендаций IIb; уровень доказанности В). Больным, направленным для проведения КЭА, не следует отменять АСК до и после операции при отсутствии противопоказаний (класс рекомендаций I; уровень доказанности С) [5].

Лечение АГ

Поскольку АГ играет важнейшую роль в патогенезе всех типов МИ (считается, что она является основной причиной около 70% МИ), ее коррекция имеет особое значение в первичной профилактике заболевания [17]. В целом ряде исследований было показано, что снижение артериального давления у больных АГ имеет большое значение в предотвращении МИ. Значительную роль в этом играет применение лекарственных препаратов. Первые исследования по медикаментозной профилактике МИ были выполнены в 1960-х годах. [18], в них использовалась ступенчатая терапия АГ несколькими лекарственными препаратами, причем многие из использованных препаратов практически не применяются в настоящее время. Так, в исследовании Администрации ветеранов (The Veterans Administration Study), результаты которого были опубликованы в 1967 г., назначали комбинацию гидрохлоротиазида, резерпина и гидралазина. Было показано, что активное лечение в сравнении с плацебо существенно снижает вероятность сердечно-сосудистых осложнений в целом и в первую очередь риск МИ.

В последующем был проведен ряд специальных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по изучению роли конкретных антигипертензивных препаратов (или их комбинаций) в предупреждении МИ. Суммарный анализ результатов этих исследований проводился нами ранее [19]. Из 5 РКИ, целью которых было добиться снижения вероятности развития МИ, в 3 использовались дигидропиридиновые антагонисты кальция (в 2 РКИ – нитрендипин, в 1 РКИ – фелодипин). Все эти РКИ – SYST-EUR, SYST-CHINA, FEVER – продемонстрировали положительное влияние изучаемых препаратов на первичную конечную точку – вероятность развития фатального или нефатального МИ [20–22]. Положительный результат в отношении предупреждения первичного МИ был продемонстрирован и в исследовании SHEP [23] при использовании диуретика хлорталидона в комбинации с β-адреноблокатором атенололом. Комбинированная терапия индапамидом и периндоприлом в исследовании HYVET выявила эффект лишь по вторичным конечным точкам, снижение же риска МИ оказалось статистически незначимым ($p=0,06$) [24]. Проведенный недавно метаанализ ряда РКИ явно выделяет диуретики и антагонисты кальция среди других классов антигипертензивных препаратов в отношении способности предупреждать МИ, что вполне согласуется с результатами приведенных выше РКИ [25].

Назначение антиагрегантов

Длительное время считалось, что профилактическое назначение АСК в небольших дозах должно активно использоваться в качестве первичной профилактики ССЗ вообще и МИ в частности. Впоследствии оказалось, что профилактическое действие АСК в значительной степени перевешивается ее побочными действиями, в первую очередь способностью вызывать кровотечения из верхней части желу-

дочно-кишечного тракта. На сегодняшний день не сложилось единого мнения о том, следует ли вообще проводить первичную профилактику МИ с помощью АСК и если следует, то каким именно лицам.

Согласно клиническим рекомендациям Американской ассоциации кардиологов/Американской ассоциации инсульта профилактический прием АСК показан всем пациентам с высоким (более 10%) 10-летним риском развития сердечно-сосудистых катастроф в рамках снижения сердечно-сосудистого риска в целом, не только риска развития МИ (класс рекомендаций IIa; уровень доказанности A). Для оценки 10-летнего риска возможно использовать онлайн-калькулятор <http://my.americanheart.org/cvriskscalculator> или соответствующие рекомендации [26].

Рекомендации Европейского кардиологического общества по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний фактически придерживаются противоположной позиции [16]. По данным систематического обзора, включившего 6 исследований с 95 тыс. пациентов, первичная профилактика МИ с помощью АСК у лиц без ССЗ приводила к снижению риска всех сердечно-сосудистых катастроф на 0,57–0,51% в год [27]. Такое снижение риска обеспечивалось в основном за счет снижения развития нефатального острого инфаркта миокарда, при этом влияние на риск развития первичного МИ не было статистически достоверным. Важно отметить, что частота кровотечений, в том числе желудочно-кишечных, выросла в среднем на 0,03% ежегодно при использовании АСК. Такие результаты привели к тому, что Европейское кардиологическое общество не рекомендует прием АСК в качестве первичной профилактики МИ (класс рекомендаций III, уровень доказанности B).

Думается, что практический врач при решении вопроса о необходимости назначения антиагрегантов больному с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений должен исходить из реальной клинической ситуации. Если риск сердечно-сосудистых осложнений очень высок, а факторы, свидетельствующие о риске кровотечения (в первую очередь, язвенная болезнь в анамнезе) отсутствуют, то использование АСК в качестве средства первичной профилактики можно считать оправданным. При этом, однако, обязательным является регулярный контроль за безопасностью проводимой терапии.

Назначение антикоагулянтов

Наличие ФП, как уже отмечалось, является независимым ФР МИ, причем МИ, вызванные ФП, протекают более тяжело и сопровождаются более высокой больничной летальностью. Для профилактики МИ при ФП используются исключительно антикоагулянты.

Пациентам с клапанной ФП, высоким риском МИ (свыше 2 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc) и достаточно низким риском геморрагических осложнений рекомендуется принимать варфарин в качестве антикоагулянтной терапии с последующим достижением уровня международного нормализованного отношения 2–3 (класс рекомендаций I, уровень доказанности A).

При неклапанной ФП, высоком риске МИ (свыше 2 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc) и низком риске геморрагических осложнений пациентам также показана постоянная антикоагулянтная терапия (класс рекомендаций I) с помощью варфарина (с достижением международного нормализованного отношения 2–3; уровень доказанности A), дабигатрана этексилата (уровень доказанности B) или ривароксабана (уровень доказанности B). Выбор орального антикоагулянта должен производиться с учетом риска развития осложнений (чаще всего кровотечения), цены препарата, переносимости, взаимодействия с другими принимаемыми препаратами, предпочтений самого пациента.

В качестве скрининга ФП в первичном звене здравоохранения рекомендовано у всех лиц старше 65 лет прово-

дить контроль пульса с последующей регистрацией электрокардиограммы (класс рекомендаций IIa; уровень доказанности B).

У пациентов с неклапанной ФП и низким риском МИ (0 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc) рекомендовано воздержаться от проведения антитромботической терапии (класс рекомендаций IIa; уровень доказанности B).

Назначение статинов

Специальных контролируемых исследований по изучению роли статинов (или других гиполипидемических препаратов) в первичной профилактике МИ не проводилось. Однако в целом ряде исследований использование вторичного анализа показало, что применение статинов у больных с высоким сердечно-сосудистым риском снижает вероятность возникновения МИ [28–31].

Во вторичном анализе исследования JUPITER было продемонстрировано, что длительное назначение розувастатина лицам с невысоким исходным уровнем холестерина, но повышенным уровнем С-реактивного белка существенно снижает вероятность развития любого вида МИ [32]. Метаанализ 26 исследований, включивший в общей сложности более 90 тыс. больных, показал, что статины снижают вероятность МИ примерно на 21% [33].

Прочие лекарственные препараты

Ранее высказывались суждения, что гормонозаместительная терапия у женщин, находящихся в менопаузе, может положительно повлиять на риск МИ. Однако после проведенных специальных рандомизированных исследований стало очевидным, что у женщин в постменопаузе гормонозаместительная терапия, напротив, может достоверно увеличивать риск МИ и тромбозов, а также инфаркта миокарда. Поэтому при наличии в анамнезе ССЗ такой терапии следует избегать, если только к ней нет каких-то специальных показаний [34].

Никаких данных о возможности предупреждать МИ у так называемых нейропротекторов в настоящее время не существует. Предварительные данные о пользе антиоксидантов (витаминов А и Е), а также других витаминов и гомоцистеина в профилактике МИ не подтвердились в контролируемых исследованиях, поэтому все эти препараты не могут быть рекомендованы в качестве первичной профилактики МИ.

Реваскуляризация сонных артерий

Суммарный анализ трех рандомизированных исследований показал, что КЭА достоверно уменьшает риск МИ и смерти у больных с наличием симптомов недостаточности сонных артерий и наличием в них выраженных стенозов. У больных с менее выраженными стенозами в сонных артериях хирургическое вмешательство давало отрицательный результат [1].

Заключение

Таким образом, данные доказательной медицины, нашедшие отражение в современных клинических рекомендациях, дают практической медицине достаточно четкий алгоритм действий, направленных на предупреждение МИ. О верности такого алгоритма свидетельствует то, что в ряде стран Запада, где предпринимались серьезные попытки борьбы с МИ, четко наметилась тенденция к снижению частоты возникновения новых случаев этого заболевания. Так, по данным одного из анализов, за последние 4 декады в странах с высоким доходом населения заболеваемость МИ снизилась на 42% [5]. Остается надеяться, что в нашей стране, где заболеваемость и смертность от МИ пока еще достаточно высоки [35, 36], проводимые в настоящее время профилактические мероприятия в государственном масштабе дадут желаемый результат.

Литература/References

- Warlow C, Sudlow C, Dennis M et al. Stroke. *Lancet* 2003; 362 (9391): 1211–24.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL et al. Heart disease and stroke statistics – 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129 (3): e28–292.
- Heron M. Deaths: leading causes for 2007. *Natl Vital Stat Rep* 2011; 59 (8): 1–95.
- Ringelstein EB, Nabavi D. Long-term prevention of ischaemic stroke and stroke recurrence. *Thromb Res* 2000; 98 (3): 83–96.
- Meschia JF, 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; 45 (12): 3754–832.
- O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010 [cited 2014 Oct 31]; 376 (9735): 112–23.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24 (11): 987–1003.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22 (8): 983–8.
- Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007; 69 (6): 546–54.
- Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Stroke* 2008 [cited 2015 Jun 3]; 39 (6): 1901–10.
- Marini C, De Santis F, Sacco S et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005; 36 (6): 1115–9.
- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98 (10): 946–52.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285 (22): 2864–70.
- Lip GYH, Nieuwlaet R, Pisters R et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137 (2): 263–72.
- Всероссийское научное общество кардиологов. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика (Прил. 2). 2011; 10 (6): 1–64. / Vserossiiskoe nauchnoe obshchestvo kardiologov. Natsionalnye rekomendatsii po kardiovaskularnoi profilaktike. Kardiovaskularnaia terapiia i profilaktika (Pril. 2). 2011; 10 (6): 1–64. [in Russian]
- Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by re. *Eur Heart J* 2012; 33 (13): 1635–701.
- D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication. The Framingham Study. *Stroke* 1994; 25 (1): 40–3.
- Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA* 1967; 202 (11): 1028–34.
- Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Возможности практического врача в первичной профилактике мозгового инсульта. Роль антигипертензивной терапии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (4): 64–8. / Martsevich S.Iu., Kutishenko N.P. Vozmozhnosti prakticheskogo vracha v pervichnoi profilaktike mozgovogo insul'ta. Rol' antigipertenzivnoi terapii. Kardiovaskularnaia terapiia i profilaktika. 2014; 13 (4): 64–8. [in Russian]
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350 (9080): 757–64.
- Liu L, Wang JG, Celis H, Staessen JA. Implications of the Systolic Hypertension in China trial. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21 (5–6): 499–505.
- Liu L, Zhang Y, Liu G et al. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005; 23 (12): 2157–72.
- Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991; 265 (24): 3255–64.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358 (18): 1887–98.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
- Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129 (25 Suppl. 2): S49–73.
- Baigent C, Blackwell L, Collins R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373 (9678): 1849–60.
- MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360 (9326): 7–22.
- Di Napoli P, Taccardi AA, Oliver M, De Caterina R. Statins and stroke: evidence for cholesterol-independent effects. *Eur Heart J* 2002; 23 (24): 1908–21.
- Furberg CD. Natural statins and stroke risk. *Circulation* 1999; 99 (2): 185–8.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomis. *Lancet* 2003; 361 (9364): 1149–58.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359 (21): 2195–207.
- Amarencu P, Labreuche J, Lavalée P, Touboul P-J. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004; 35 (12): 2902–9.
- Gorman M. Evidence-Based Management of Stroke. *Circulation* 2012; 125 (11): e469–70.
- Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Суворов А.Ю. и др. Характеристика пациентов с мозговым инсультом или транзиторной ишемической атакой, включенных в регистр ЛИС-2 (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговую инсульт). Рацион. фармакотерапия в кардиологии. 2015; 11 (1). / Martsevich S.Iu., Kutishenko N.P., Suvorov A.Iu. i dr. Kharakteristika patsientov s mozgovym insul'tom ili tranzitornoj ishemicheskoi atakoi, vkluchennykh v registr LIS-2 (Liuberetskoe issledovanie smertnosti bol'nykh, perenesshikh mozgovoi insul't). Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii. 2015; 11 (1). [in Russian]
- Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Пинзбург М.Л. и др. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговую инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ЛИС-2). Дизайн и оценка лекарственной терапии. Рацион. фармакотерапия в кардиологии. 2013; 9 (2): 114–22. / Boitsov S.A., Martsevich S.Iu., Ginzburg M.L. i dr. Liuberetskoe issledovanie smertnosti bol'nykh, perenesshikh mozgovoi insul't ili tranzitornuiu ishemicheskuiu ataku (LIS-2). Dizain i otsenka lekarstvennoi terapii. Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii. 2013; 9 (2): 114–22. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Марцевич Сергей Юрьевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. профилактической фармакотерапии ФГБУ ГНИЦПМ. E-mail: smartsevich@gnicpm.ru

Кутишенко Наталья Петровна – д-р мед. наук, зав. лаб. фармакоэпидемиологических исследований отд. профилактической фармакотерапии ФГБУ ГНИЦПМ

Суворов Александр Юрьевич – науч. сотр. лаб. фармакоэпидемиологических исследований отд. профилактической фармакотерапии ФГБУ ГНИЦПМ