

Профилактика повторного ишемического инсульта

А.А. Пилипович[✉]

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

[✉]aapilipovich@mail.ru

Аннотация

В России болезни системы кровообращения лидируют в структуре смертности, инсульт стоит на 2-м месте после инфаркта миокарда. Только 16–13% пациентов полностью выздоравливают после ишемического инсульта (ИИ) и возвращаются к прежнему образу жизни, большинство приобретают стойкую инвалидизацию или умирают. Примерно у 1/2 пациентов, переживших ИИ или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), в течение нескольких дней или недель случается повторный инсульт. Значительное число рецидивов инсульта может быть предотвращено современными методами вторичной профилактики. В статье обсуждается тактика управления факторами риска и антитромботической терапии с целью профилактики рецидивирующего ИИ (РИИ), основанная на рекомендациях Американской кардиологической ассоциации (АНА) и Американской ассоциации инсульта (АША), с акцентом на лечение некардиоэмболического инсульта. Предотвращение ТИА и ИИ одинаково важно, и текущие рекомендации АНА/АША применяются к обоим. Рассмотрены варианты профилактики РИИ с помощью антитромботической терапии (препаратами ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, дипиридамола и их сочетаниями), описаны показания, побочные эффекты, эффективность и переносимость, терапевтические дозировки препаратов, согласно данным доказательной медицины.

Ключевые слова: ишемический инсульт, рецидивирующий инсульт, профилактика повторного инсульта, антиагреганты, ацетилсалициловая кислота.

Для цитирования: Пилипович А.А. Профилактика повторного ишемического инсульта. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 33–38. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190571

Review

Recurrent ischemic stroke prevention

Anna A. Pilipovich[✉]

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

[✉]aapilipovich@mail.ru

Abstract

Cardiovascular disorders are one of the primary mortality causes in Russia. Among them stroke has the second place after acute myocardial infarction. Only 16–13% of patients make a full recovery after ischemic stroke (IS) and return to their former way of life. In most of the patients disease results in disability or death. About 1/2 of IS of transient ischemic attack (TIA) survivors have a recurrent stroke in several days of weeks. A considerable number of recurrent strokes can be prevented with modern methods of secondary prevention. The article discusses tactics of risk factors control and antiplatelet therapy use in prevention of recurrent IS (RIS) based on American Heart Association (AHA) and American Stroke Association (ASA) guidelines with the focus on noncardioembolic stroke treatment. TIA and IS prevention is equally important and modern AHA/ASA guidelines are used in both. Alternatives of RIS prevention with the use of antiplatelet therapy (medications acetylsalicylic acid, clopidogrel, dipyridamol and their combinations); indications, adverse effects, effectiveness and safety, therapeutic dosages are described according to evidence based medicine data.

Key words: ischemic stroke, recurrent stroke, recurrent stroke prevention, antiplatelet therapy, acetylsalicylic acid.

For citation: Pilipovich A.A. Recurrent ischemic stroke prevention. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 33–38. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190571

В России болезни системы кровообращения лидируют в структуре смертности, инсульт стоит на 2-м месте после инфаркта миокарда. Причем в последние годы частота ишемических инсультов (ИИ) стала превышать в 2–3 раза количество инфарктов миокарда и колеблется от 460 до 560 случаев на 100 тыс. населения. Смертность от инсульта в России составляет 175 случаев на 100 тыс. населения в год. Надо отметить, что показатели смертности населения от цереброваскулярных заболеваний в России в 4 раза выше, чем в США и Канаде, и считаются самыми высокими среди европейских стран. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно от инсульта умирают около 5 млн человек: 27–32% больных погибают в острой стадии заболевания (первые 28 дней), 52–63% умирают в течение первого года от развития инсульта, около 70% больных умирают в течение 5 лет [1]. Примерно у 1/2 пациентов, переживших ИИ или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), в течение нескольких дней или недель случается повторный инсульт, причем наибольший риск наблюдается в 1-ю неделю [2]. У пациентов с ТИА 10-летний риск инсульта составляет 19%, а совокупный 10-летний риск инсульта, инфаркта миокарда и сосудистой смерти – 43% [3]. Следует подчеркнуть катастрофические последствия ИИ – только 16–13% пациентов полностью выздоравливают и возвращаются к прежнему образу жизни, большинство приобретают стойкую инвалидизацию или умирают. Значительное количество инсультов может быть предотвращено современными методами вторичной профилактики.

Принятая в современном мире тактика управления факторами риска и антитромботической терапии с целью про-

филактики рецидивирующего ИИ (РИИ) и ТИА во многом основывается на рекомендациях Американской кардиологической ассоциации (АНА) и Американской ассоциации инсульта (АША). В данной статье акцент сделан на лечение некардиоэмболического инсульта (см. таблицу). Предотвращение ТИА и ИИ одинаково важны, и текущие рекомендации АНА/АША применяются к обоим [4].

Факторы риска повторного инсульта

Артериальная гипертензия считается основным фактором риска развития ИИ. То, что снижение артериального давления (АД) связано со значимым уменьшением риска РИИ, наглядно продемонстрировано в двух крупных клинических исследованиях:

- PATS (Post-stroke Antihypertensive Treatment Study) – рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с целью выявления возможности антигипертензивной терапии снизить риск инсульта у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе (участвовали 5665 пациентов), в котором изучалось влияние диуретика индапамида, показало, что снижение давления на 5/2 мм рт. ст. уменьшало риск инсульта на 29% в течение 3 лет наблюдения [6].
- PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) – рандомизированное исследование, в котором изучалось влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) периндоприла в виде монотерапии или в сочетании с диуретиком индапамидом на риск повторного инсульта у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе (участвовали 6105 пациентов как с гипертензией, так и без нее), показало, что снижение давления на

Клинические рекомендации по вторичной профилактике инсульта [4, 5] Clinical guidelines on stroke secondary prevention [4, 5]		
Рекомендации	Уровень рекомендаций	
Антигипертензивную терапию следует начинать у нелеченых пациентов с РИИ или ТИА, у которых систолическое АД более 140 мм рт. ст. или диастолическое АД более 90 мм рт. ст. через несколько дней после события	B	
Все пациенты с ИИ или ТИА должны проходить скрининг на сахарный диабет с помощью измерения уровня глюкозы в плазме натощак, измерения А1С или орального теста на толерантность к глюкозе	C	
Высокоинтенсивную терапию статинами следует начинать с целью снижения риска возникновения инсульта и сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИИ или ТИА, предположительно атеросклеротического происхождения	C	
Пациентам, перенесшим инсульт или ТИА, настоятельно рекомендуется бросить курить и избегать пассивного курения	C	
Пациенты с инсультом или ТИА в анамнезе и любыми симптомами обструктивного апноэ во сне должны пройти полисомнографию	C	
Пациенты с инсультом или ТИА в анамнезе, которые способны к физической активности, должны совершать аэробные упражнения средней или высокой интенсивности по крайней мере 120–150 мин в неделю	C	
У пациентов с предыдущим инсультом или ТИА следует использовать антитромбоцитарную терапию для снижения риска повторного события	A	
Описание	Уровень доказательности	Уровень рекомендаций
Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизируемом контролируемом исследовании с хорошим дизайном	Ia, Ib	A
Доказательность, основанная на хорошо выполненных нерандомизированных клинических исследованиях	IIa, IIb, III	B
Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов. Указывает на отсутствие исследований высокого качества	IV	C

9/4 мм рт. ст. в группе монотерапии ИАПФ уменьшило риск повторного инсульта на 28% и общий риск развития сосудистых катастроф на 26%, в группе комбинированной терапии с диуретиком снижение давления составило 12/5 мм рт. ст. и риск инсульта уменьшился на 43%, причем необходимо заметить, что риск инсульта снижался не только у пациентов с гипертонией, но и у пациентов, не страдавших ею [7].

Антигипертензивная терапия рекомендуется всем пациентам с ИИ или ТИА, независимо от наличия гипертензии в анамнезе, при стабильном повышении систолического АД более 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД более 90 мм рт. ст. Начинать терапию рекомендуют через несколько дней, т.е. по истечении острейшего периода инсульта. Польза начала терапии у пациентов с более низким АД неясна.

Выбор конкретного гипотензивного препарата в качестве лекарственной терапии артериальной гипертензии (АГ) и абсолютный целевой уровень АД пока не определены с позиций доказательной медицины. Рекомендуемые цифры АД составляли менее 140/90 мм рт. ст. (класс IIa, уровень доказательности B), а для пациентов с предшествующим лакунарным инсультом рекомендуемое систолическое АД составляет менее 130 мм рт. ст. (класс IIb, уровень доказательности B). Современные данные свидетельствуют о том, что предпочтительно использовать тиазидные диуретики в виде монотерапии или в сочетании с ИАПФ (класс I, уровень доказательности A) [4, 6, 7].

Рекомендации по снижению АД включают также нелекарственные меры воздействия, такие как:

- снижение массы тела;
- средиземноморская диета;
- снижение потребления соли;
- регулярная аэробная физическая активность, ограниченное потребление алкоголя [4, 8].

Подбор гипотензивной терапии должен осуществляться индивидуально, обязательно включать как лекарственные, так и нелекарственные способы воздействия, проводиться с учетом рекомендуемых целевых значений, а также механизма действия препарата и анамнеза пациента (например, наличие сахарного диабета, заболевания почек или сердечно-сосудистых заболеваний). Необходимо избегать чрезмерного резкого снижения АД, особенно у пациентов с гемодинамическим инсультом или с двусторонним стенозом сонных артерий.

Сахарный диабет – это еще один немаловажный фактор риска РИИ, который требует исключения у всех пациентов

с ТИА или ИИ. В качестве скрининговых методик рекомендуется измерение уровня глюкозы в плазме натощак, измерение А1С или пероральный тест на толерантность к глюкозе, затем необходимо следовать рекомендациям по контролю гликемии [4]. Исследований, посвященных специфической терапии для вторичной профилактики инсульта и ТИА, у больных с диабетом не проводилось.

Гиперлипидемия рассматривается как фактор риска РИИ.

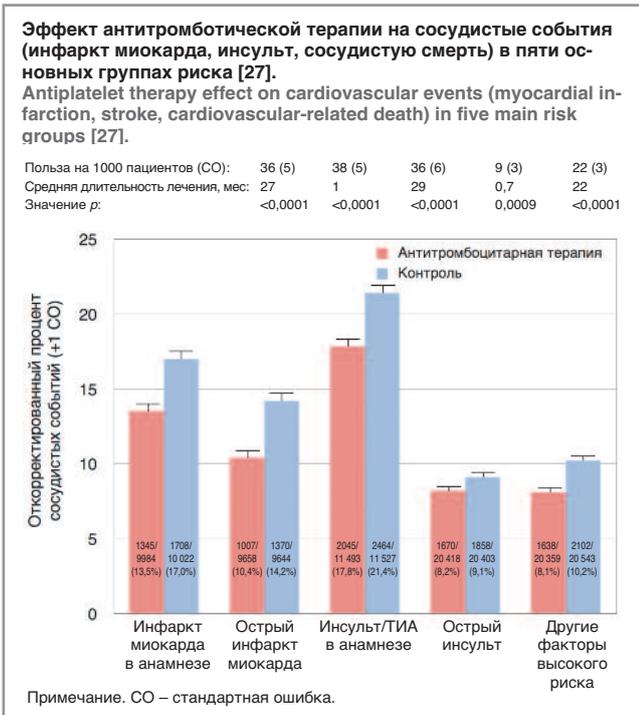
Пациенты с рецидивирующим некардиоэмболическим инсультом или ТИА и повышением холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) $\geq 3,0$ ммоль/л должны получать терапию статинами в высоких дозах (класс I, уровень доказательности B).

Пациенты с инсультом или ТИА атеросклеротического происхождения, независимо от уровня ХС ЛПНП, должны получать терапию статинами, такими как аторвастатин (40 мг и более) или розувастатин (20 мг) [4, 9, 10]. Данные рекомендации основаны на метаанализе эффективности статинов против плацебо, который показал, что статины снижают риск возникновения цереброваскулярных заболеваний у людей с или без таковых [11]. В большом плацебо-контролируемом исследовании SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) был продемонстрирован более низкий риск рецидива инсульта или ТИА на фоне активного снижения уровня холестерина статинами [12].

Необходимо отметить, что у пациентов старше 75 лет преимущество активного снижения холестерина статинами, включая смертность от всех причин и первичную профилактику, не установлено. Целесообразность использования статинов у лиц старше 75 лет ставится под сомнение из-за отсутствия очевидной пользы, возможности побочных эффектов и негативного взаимодействия лекарств [13].

Ожирение не значит как фактор риска РИИ, несмотря на то что оно связано с сосудистыми факторами риска (диабет, гипертензия и гиперлипидемия) и повышает риск первого инсульта [14, 15]. Недавние исследования показывают, что у пациентов с инсультом и ожирением риск возникновения новой серьезной сосудистой катастрофы (т.е. инсульта, инфаркта миокарда или сосудистой смерти) несколько ниже, чем у пациентов без ожирения [16, 17]. Следовательно, на основании имеющихся данных роль рекомендаций по снижению массы тела у пациентов с ожирением и РИИ неясна [18].

Обструктивное апноэ во сне встречается у 50–75% пациентов с инсультом или ТИА, однако оно часто остается незамеченным. Поэтому пациентам с любыми симптомами обструктивного апноэ (такими как дневная сонливость, гром-



кий храп, очевидные прерывания дыхания или пробуждения из-за удушья) рекомендуется полисомнография [4, 19].

Курение сигарет является независимым фактором риска возникновения первого ИИ и повышает риск бессимптомного инфаркта головного мозга, пассивное курение также повышает риск инсульта, показано увеличение риска рецидива инсульта у пожилых курильщиков, таким образом, пациентам, перенесшим инсульт или ТИА, следует настоятельно рекомендовать бросить курить и избегать пассивного курения [4, 20–22].

Употребление алкоголя в больших количествах (более 2 напитков в день) и пьянство (более 4 напитков за один прием) может увеличить риск повторного инсульта. Лица, злоупотребляющие алкоголем, с инсультом или ТИА в анамнезе должны исключить или уменьшить потребление алкоголя. Один или 2 напитка в день для мужчин и 1 напиток в день для небеременных женщин, предположительно, могут оказаться полезными для профилактики повторного инсульта. Однако лица, не употребляющие алкоголь и перенесшие инсульт, не должны начинать пить [4, 23].

Гиподинамия рассматривается как фактор риска развития инсульта. Регулярная физическая активность влияет на факторы риска инсульта и может снизить риск его возникновения [4]. В настоящее время проводятся исследования, которые помогут прояснить роль физической активности в профилактике повторного инсульта [24, 25]. Пациенты с инсультом или ТИА в анамнезе должны получать аэробные физические нагрузки не менее 120–150 мин в неделю, включая упражнения средней интенсивности (например, быстрая ходьба) или активные упражнения (например, бег трусцой) Препятствием к физической активности у пациентов с инсультом могут стать парезы, проприоцептивный дефект и нарушение равновесия, а также когнитивная дисфункция, тем не менее для всех данных случаев должны рассматриваться возможности физической терапии или сердечной реабилитации [4].

Антитромботическая терапия рекомендуется для снижения риска повторного инсульта всем пациентам, перенесшим инсульт или ТИА. Выбор между антикоагулянтами и тромبوцитарными антиагрегантами осуществляется на основании патогенетического подтипа инсульта: некардиоэмболический или кардиоэмболический.

При некардиоэмболическом инсульте (атеротромботическом, лакунарном, криптогенном) препаратами выбора

считаются тромبوцитарные антиагреганты (класс I, уровень доказательности A). FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) одобрено три варианта терапии:

- ацетилсалициловая кислота – АСК (50–325 мг/сут) – класс I, уровень доказательности A;
- клопидогрел (75 мг/сут) – класс I, уровень доказательности B;
- АСК + дипиридамол (25 мг + 200 мг – 2 раза в сутки) – класс IIa, уровень доказательности B [4, 26].

Результаты наиболее масштабного метаанализа [27], включившего 135 тыс. пациентов из 287 исследований, показали, что относительное снижение риска рецидива ИИ при антиагрегантной терапии составило приблизительно 22% (см. рисунок). При этом показатель среднего числа больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ), чтобы достичь определенного благоприятного исхода или предотвратить один неблагоприятный исход, в сравнении с контрольной группой составил 28 через 2,5 года. В этих исследованиях были проанализированы основные антитромбоцитарные препараты: АСК, клопидогрел, дипиридамол. Данные препараты существенно различаются по механизму действия: АСК блокирует циклооксигеназу (ЦОГ), предотвращая образование тромбосана A₂; тиаенопиридины (клопидогрел и тиклопидин) селективно ингибируют аденозиндифосфат-индуцированную агрегацию тромбоцитов за счет блокирования аденозиновых рецепторов тромбоцитов; дипиридамол увеличивает концентрацию циклических нуклеотидов и блокирует захват аденозина со стимуляцией аденилатциклазного механизма [28].

АСК (аспирин) рекомендуется для начальной профилактики повторного ИИ (класс I, уровень доказательности A). Ее эффективность и механизмы действия наиболее хорошо изучены, препарат существует с 1899 г. Она является наиболее экономически эффективным вариантом терапии. Кроме того, с помощью метаанализа показано, что аспирин на 22% снижает заболеваемость первичным нефатальным инфарктом миокарда, а также на 33% уменьшает уровень смертности от колоректального рака [29, 30].

АСК необратимо ингибирует ЦОГ-1, препятствуя образованию метаболитов арахидоновой кислоты, прежде всего тромбосана A₂ – мощного активатора агрегации тромбоцитов. Необратимое ингибирование ЦОГ-1, невозможность ее ресинтеза (тромбоциты – безядерные клетки и не могут синтезировать белки), а также небольшое (около 10%) ежедневное обновление пула тромбоцитов приводят к тому, что блокада синтеза тромбосана во время терапии АСК сохраняется на протяжении всего периода жизни тромбоцитов (в течение 7–10 дней). Подавление продукции тромбосана A₂ ингибирует агрегацию тромбоцитов, которая является ключевым звеном тромбоза, приводящего к инсульту, а также коронарного тромбоза и острого инфаркта миокарда. Одним из возможных механизмов действия аспирина на снижение риска развития колоректального рака считается подавление многочисленных липидных медиаторов, которые высвобождаются активированными тромбоцитами через ЦОГ-зависимые механизмы. Эти вещества меняют развитие слизистой оболочки толстой кишки в сторону аденомы и затем рака.

За счет угнетения ЦОГ снижается образование циклических эндоперекисей, из которых синтезируется как тромбосан, так и простаглицлин (важнейший антиагрегант и вазодилататор). Угнетение образования простаглицлина – нежелательное явление, которое повышает риск тромбоза. Блокада тромбосана происходит в основном вследствие воздействия препарата на ЦОГ-1 в тромбоцитах, его влияние на образование простаглицлина осуществляется за счет ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в эндотелиальных клетках. АСК в малых-средних дозах достаточно подавляет образо-

вание тромбосана и минимально угнетает синтез простаглицлина. Это происходит за счет возможности ресинтеза ЦОГ-1 в клетках эндотелия и за счет более низкой чувствительности ЦОГ-2 к АСК. Препарат быстро всасывается в желудке и тонком кишечнике, период полувыведения в кровотоке составляет 15–20 мин, максимальная концентрация в плазме достигается через 30–40 мин, а подавление функции тромбоцитов – через 1 ч после приема [31].

Тем не менее аспиринопосредованное ингибирование ЦОГ-1 также приводит к повреждению слизистой оболочки ЖКТ и в сочетании с антиагрегантными эффектами аспирина увеличивает риск желудочно-кишечных и других кровотечений, в том числе внутричерепных кровоизлияний и геморрагических инсультов. Поэтому важно рассмотреть вопрос подбора дозировок.

При сравнении доз АСК от 50 до 325 мг в день ее эффективность оказалась приблизительно одинакова, но профили побочных эффектов сильно различались [32–36]. Основной нежелательной реакцией было ЖКТ-кровотечение, которое усиливалось при увеличении суточной дозы. Пациенты, принимающие 325 мг или менее ежедневно, имели 0,4% годовой риск ЖКТ-кровотечений [37, 38]. У пациентов с рецидивом инсульта во время лечения АСК нет четких доказательств того, что увеличение дозы АСК снижает риск повторного инсульта [4]. В повседневной практике для длительного регулярного приема оптимальной дозировкой АСК может считаться 50–100–150 мг. Для уменьшения риска кровотечения должна использоваться дозировка аспирина, не превышающая 150/162 мг. Необходимо отметить, что прекращение приема препарата может привести к увеличению риска развития сердечно-сосудистых событий [39].

На российском рынке существует большой выбор препаратов АСК, **Тромбо АСС** – один из наиболее широко используемых препаратов данной группы. Это специально созданная кишечнорастворимая лекарственная форма АСК, после перорального приема абсорбция АСК происходит в верхних отделах тонкого кишечника, за счет кишечнорастворимой оболочки АСК не взаимодействует со слизистой оболочкой желудка и двенадцатиперстной кишки, что подтверждено данными эндоскопии. В частности, в одном из исследований [40] показано, что при использовании данной формы (100 мг в день) риск поражения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки значительно менее выражен, чем при использовании простого аспирина, и аналогичен риску при использовании плацебо. Пик концентрации активного вещества в плазме крови отмечается спустя 3–4 ч после перорального применения. В связи с малыми дозами АСК и преимущественно антиагрегантным действием без выраженного противовоспалительного и анальгетического эффектов препарат **Тромбо АСС** давно и успешно применяется для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ИИ, ТИА, тромбоэмболии, острый инфаркт. Препарат рекомендуется как для первичной, так и для вторичной профилактики ИИ в дозе 50–100 мг/сут. Дозировка **Тромбо АСС** 100 мг в кишечнорастворимой оболочке достаточна, поскольку даже дозировка аспирина 81 мг в кишечнорастворимой оболочке подавляет образование тромбосана B_2 на 97,4% после 7 дней терапии [41].

Клопидогрел (Плавикс) 75 мг в день рекомендуется для вторичной профилактики инсульта (класс IIa, уровень доказательности В), также может использоваться у пациентов с аллергией на АСК. Сравнительные исследования показывают, что пациенты, принимающие монотерапию клопидогрелом, монотерапию АСК или АСК/дипиридамом, имеют сходные показатели рецидива инсульта и ТИА [4]. Ряд исследователей считают клопидогрел таким же безопасным, как АСК, с меньшим количеством эпизодов кровотечения [42].

С другой стороны, по данным регистра за 2006–2016 г., пациенты из Тайваня с ишемическим инсультом, принимавшие монотерапию АСК или клопидогрелом, имели сходные показате-

ли рецидива инсульта, но уровень смертности был достоверно выше в группе пациентов, получавших клопидогрел [43].

Эффективность клопидогрела может понижаться при совместном использовании с ингибитором протонной помпы из-за взаимодействия цитохрома P450 2C19. У пациентов с сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью вместо омепразола следует использовать блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов или пантопразол, поскольку он меньше воздействует на CYP2C19 [44].

АСК и клопидогрел в ряде случаев используются совместно. Клиническое исследование CHANCE (Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Nondisabling Cerebrovascular Events) показало, что начало приема АСК и клопидогрела в течение 24 ч после небольшого ИИ или ТИА и продолжение данной терапии в течение 21 дня могут предотвратить рецидив инсульта [45]. Однако данная комбинация не рекомендуется для длительного приема (более 2–3 лет) из-за повышения риска кровотечения [4]. Два исследования, сравнивающих комбинацию АСК + клопидогрел с монотерапией каждым препаратом, не показали уменьшения частоты рецидивов инсульта или ТИА, но комбинированное лечение привело к увеличению частоты кровотечений [46].

Комбинация АСК + дипиридамом 25 мг + 200 мг 2 раза в день (существует комбинированный препарат **Агренокс**) показана для начальной терапии после ТИА или ИИ в качестве профилактики повторного инсульта (класс I, уровень доказательности В) [4]. В одном исследовании комбинированный препарат АСК + дипиридамом продемонстрировал снижение относительного риска инсульта или смерти на 33% по сравнению с плацебо, с показателем ЧБНЛ – 11 [47]. Во втором исследовании комбинированный препарат АСК + дипиридамом продемонстрировал снижение относительного риска инсульта на 23% по сравнению с монотерапией АСК [48]. При сравнении этих исследований на предмет вторичной профилактики инсульта комбинированный препарат показал схожую с АСК эффективность, но худшую переносимость [4].

Антагонисты витамина К, такие как варфарин, не показали более высокой эффективности по сравнению с другими антиагрегантами, однако имеют повышенный риск кровотечений и не рекомендуются для предотвращения повторного ИИ [49–51].

При кардиоэмболическом инсульте с неклапанной фибрилляцией предсердий для вторичной профилактики рекомендуются антикоагулянты [26]:

- варфарин с целевыми значениями международного нормализованного отношения 2,0–3,0 (класс I, уровень доказательности А);
- апиксабан (класс I, уровень доказательности А);
- дабигатран (класс I, уровень доказательности В);
- ривароксабан может рассматриваться в качестве возможного средства вторичной профилактики инсульта на фоне неклапанной фибрилляции предсердий (класс IIa, уровень доказательности В).

Выбор препарата для вторичной профилактики инсульта всегда осуществляется индивидуально, учитываются патогенетический механизм инсульта, сопутствующие факторы риска и имеющиеся заболевания, возможные лекарственные взаимодействия, стоимость терапии и предпочтения пациента, клинические и фармакологические характеристики препарата.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

1. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Клиническое руководство по ранней диагностике, лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга. М.: МЕДпресс-информ, 2015.

- [Suslina Z.A., Varakin Iu.Ia. Clinical guidelines for the early diagnosis, treatment and prevention of cerebrovascular disease. Moscow: MEDpress-inform, 2015 (in Russian).]
- Arsava EM, Kim GM, Oliveira-Filho J et al. Prediction of early recurrence after acute ischemic stroke. *JAMA Neurol* 2016; 73 (4): 396–401.
 - Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS et al.; American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133 (4): e38–e360.
 - Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR et al.; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45 (7): 2160–236.
 - Oza R, Rundell K, Garcellano M. Recurrent Ischemic Stroke: Strategies for Prevention. *Am Fam Physician* 2017; 96 (7): 436–40.
 - PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)* 1995; 108 (9): 710–7.
 - PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358 (9287): 1033–41.
 - James PA, Oparil S, Carter BL et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311 (5): 507–20.
 - Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al.; 2013 ACC/AHA Cholesterol Guideline Panel. Treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: synopsis of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol guideline. *Ann Intern Med* 2014; 160 (5): 339–43.
 - Amarencu P, Bogousslavsky J, Callahan A III et al.; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355 (6): 549–59.
 - Naci H, Brughts JJ, Fleurence R, Ades AE. Comparative effects of statins on major cerebrovascular events: a multiple-treatments meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. *QJM* 2013; 106 (4): 299–306.
 - Karam JG, Loney-Hutchinson L, McFarlane SI. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack: The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. *J Cardiometab Syndr* 2008; 3 (1): 68–9.
 - Joseph JP, Alfonso M, Berdai D et al. Benefits and risks for primary prevention with statins in the elderly. *Presse Med* 2015; 44 (12 pt 1): 1219–25.
 - Kernan WN, Inzucchi SE, Sawan C et al. Obesity: a stubbornly obvious target for stroke prevention. *Stroke* 2013; 44 (1): 278–86.
 - Ruland S, Hung E, Richardson D et al.; African American Antiplatelet Stroke Prevention Study Investigators. Impact of obesity and the metabolic syndrome on risk factors in African American stroke survivors: a report from the AAASPS. *Arch Neurol* 2005; 62 (3): 386–90.
 - Ovbiagele B, Bath PM, Cotton D et al. Obesity and recurrent vascular risk after a recent ischemic stroke. *Stroke* 2011; 42 (12): 3397–402.
 - Doehner W, Schenkel J, Anker SD et al. Overweight and obesity are associated with improved survival, functional outcome, and stroke recurrence after acute stroke or transient ischaemic attack: observations from the TEMPIS trial. *Eur Heart J* 2013; 34 (4): 268–77.
 - Vemmos K, Ntaios G, Spengos K et al. Association between obesity and mortality after acute first-ever stroke: the obesity-stroke paradox. *Stroke* 2011; 42 (1): 30–6.
 - Epstein LJ, Kristo D, Strollo P Jr et al.; Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009; 5 (3): 263–76.
 - Putala J, Kurkinen M, Tarvos V et al. Silent brain infarcts and leukoaraiosis in young adults with first-ever ischemic stroke. *Neurology* 2009; 72 (21): 1823–9.
 - Mendis S, Abegunde D, Yusuf S et al. WHO study on prevention of recurrences of myocardial infarction and stroke (WHO-PREMISE). *Bull World Health Organ* 2005; 83 (11): 820–9.
 - Kaplan RC, Tirschwell DL, Longstreth WT Jr et al. Vascular events, mortality, and preventive therapy following ischemic stroke in the elderly. *Neurology* 2005; 65 (6): 835–42.
 - Mostofsky E, Burger MR, Schlaug G et al. Alcohol and acute ischemic stroke onset: the stroke onset study. *Stroke* 2010; 41 (9): 1845–9.
 - MacKay-Lyons M, Gubitz G, Giacomantonio N et al. Program of rehabilitative exercise and education to avert vascular events after non-disabling stroke or transient ischemic attack (PREVENT Trial): a multi-centred, randomised controlled trial. *BMC Neurol* 2010; 10: 122.
 - Prior PL, Hachinski V, Unsworth K et al. Comprehensive cardiac rehabilitation for secondary prevention after transient ischemic attack or mild stroke: I: feasibility and risk factors. *Stroke* 2011; 42 (11): 3207–13.
 - Левин О.С., Бриль Е.В. Первичная и вторичная профилактика инсульта. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2016; 1: 4–7. [Levin O.S., Brill E.V. Pervichnaia i vtorichnaia profilaktika insulta. Sovremennaja terapiia v psikhiiatrii i nevrologii. 2016; 1: 4–7 (in Russian).]
 - Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324 (7329): 71–86.
 - Dickerson LM, Carek PJ, Quattlebaum RG. Prevention of recurrent ischemic stroke. *Am Fam Physician* 2007; 76 (3): 382–8.
 - Millard MA, Hernandez-Vila EA. What Do the Guidelines Really Say About Aspirin? *Texas Heart Institute J* 2018; 45 (4): 228–9.
 - Arnett et al. ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. 2019.
 - Антиромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Российские рекомендации. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2009; 8 (Прил. 6): 20. [Antitromboticheskaia terapiia u bol'nykh so stabil'nymi proiavleniami aterosromboza. Rossiiskie rekomendatsii. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2009; 8 (Pril. 6): 20 (in Russian).]
 - Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54 (12): 1044–54.
 - The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991; 325 (18): 1261–6.
 - The Canadian Cooperative Study Group. A randomized trial of aspirin and sulfipyrazone in threatened stroke. *N Engl J Med* 1978; 299 (2): 53–9.
 - Johnson ES, Lanes SF, Wentworth CE III et al. A metaregression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke. *Arch Intern Med* 1999; 159 (11): 1248–53.
 - The SALT Collaborative Group. Swedish Aspirin Low-Dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet* 1991; 338 (8779): 1345–9.
 - Drepper MD, Spahr L, Frossard JL. Clopidogrel and proton pump inhibitors – where do we stand in 2012? *World J Gastroenterol* 2012; 18 (18): 2161–71.
 - Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM et al.; MATCH Investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364 (9431): 331–7.
 - Lavie CJ, Howden CW, Scheiman J, Tursi J. Upper Gastrointestinal Toxicity Associated With Long-Term Aspirin Therapy: Consequences and Prevention. *Curr Probl Cardiol* 2017; 42: 146–64.
 - Namio Uemura, Kentaro Sugano, Hideyuki Hiraishi et al. Risk factor profiles, drug usage, and prevalence of aspirin-associated gastroduodenal injuries among high-risk cardiovascular Japanese patients: the results from the MAGIC study. *J Gastroenterol* 2014; 49: 814–24.
 - Van Hecken A, Juliano ML, Depre M et al. Effects of enteric-coated, low-dose aspirin on parameters of platelet function. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1683–8.
 - Mega JL, Close SL, Wiviott SD et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360 (4): 354–62.
 - Nai-Fang Chi, Chi-Pang Wen, Chung-Hsiang Liu et al. Comparison Between Aspirin and Clopidogrel in Secondary Stroke Prevention Based on Real-World Data. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e009856.
 - Pezalla E, Day D, Pulliadath I. Initial assessment of clinical impact of a drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(12): 1038–1039.
 - Wang Y, Pan Y, Zhao X et al.; CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack (CHANCE) trial: one-year outcomes. *Circulation* 2015; 132 (1): 40–6.
 - Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al.; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354 (16): 1706–17.
 - The ESPS Group. The European Stroke Prevention Study (ESPS). Principal end-points. *Lancet* 1987; 2 (8572): 1351–4.
 - Diener HC, Cunha L, Forbes C et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143 (1–2): 1–13.
 - The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997; 42 (6): 857–65.
 - Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ et al.; ESPRIT Study Group. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007; 6 (2): 115–24.
 - Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H et al.; Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005; 352 (13): 1305–16.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Пилипович Анна Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: aapilipovich@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/000-0001-7416-9050>

Anna A. Pilipovich – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: aapilipovich@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/000-0001-7416-9050>

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.08.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.10.2019