



Стратегии повышения эффективности лечения лакунарного инсульта

М.Ю. Максимова[✉], А.С. Айрапетова

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Аннотация

К наиболее частым причинам лакунарного инсульта (ЛИ) относятся изменения интрацеребральных (перфорирующих) артерий, характерные прежде всего для артериальной гипертензии. В представленном обзоре с современных позиций освещены стратегии повышения эффективности лечения при ЛИ. Ведение пациентов с ЛИ проводится по общим принципам, используемым при ишемическом инсульте, и включает проведение системного тромболизиса в остром периоде ЛИ и профилактику повторного инсульта. Выбор препарата для антитромботической терапии при ЛИ основывается на оценке рисков развития интрацеребральных гематом и системных геморрагических осложнений. Комбинированная антиагрегантная терапия при ЛИ не превосходит по эффективности терапию ацетилсалициловой кислотой, однако увеличивает риск развития интрацеребральных гематом.

Ключевые слова: лакунарный инсульт, церебральная микроангиопатия, болезнь мелких церебральных сосудов, лечение

Для цитирования: Максимова М.Ю., Айрапетова А.С. Стратегии повышения эффективности лечения лакунарного инсульта. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (2): 115–121. DOI: 10.26442/20751753.2021.2.200695

REVIEW

Strategies to enhance the treatment of lacunar stroke

Marina Yu. Maksimova[✉], Aleksandra S. Airapetova

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Lacunar stroke (LS) is caused mainly by pathological changes in the small intracerebral (perforating) arteries, which are typical for arterial hypertension primarily. The current review highlights actual treatment strategies to LS. The management of patients with LS is carried out in accordance with the general approaches for ischemic stroke treatment and includes acute reperfusion and prevention of recurrent stroke. The choice of antithrombotic therapy in patients with LS is based on assessment of intracerebral hemorrhage and systemic bleeding risks. Dual antiplatelet therapy in patients with LS is not provide a significant benefit beyond aspirin monotherapy, increasing intracerebral hemorrhage risk.

Keywords: lacunar stroke, cerebral microangiopathy, cerebral small vessel disease, treatment

For citation: Maksimova MYu, Airapetova AS. Strategies to enhance the treatment of lacunar stroke. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (2): 115–121. DOI: 10.26442/20751753.2021.2.200695

Среди основных подтипов ишемического инсульта (ИИ) уточненного генеза частота лакунарного инсульта (ЛИ) составляет 20–30% [1]. Согласно классификации ФГБНУ НЦН и международным критериям TOAST для ЛИ характерны [1–3]:

- 1) развитие лакунарного синдрома;
- 2) отсутствие общемозговых и менингеальных симптомов, эпилептических приступов, а также нарушений высших корковых функций при локализации малых глубинных инфарктов (МГИ) в доминантном полушарии;
- 3) предшествующая артериальная гипертензия (АГ) и/или сахарный диабет (СД);
- 4) локализация инфарктов величиной до 15 мм в диаметре в базальных ядрах, внутренней капсуле, белом веществе полушарий большого мозга, таламусе, базилярной части моста мозга, белом веществе и ядрах мозжечка;
- 5) отсутствие источников тромбоэмболии артерий мозга из сердца или атеростеноза брахиоцефальных артерий ≥50% на стороне инфаркта мозга.

Помимо ЛИ в основе развития таких неврологических синдромов, как мультиинфарктная деменция, паркинсонизм, псевдобульбарный синдром, лежит церебральная микроангиопатия (ЦМА) [1, 2, 4, 5]. В крупных популяционных ис-

следованиях установлено, что наиболее значимым фактором риска развития и прогрессирования ЦМА является АГ [6].

К нейровизуализационным маркерам ЦМА, выявляемым при магнитно-резонансной томографии (МРТ), относят малые субкортикальные инфаркты в глубинных отделах мозга, лакуны, гиперинтенсивность белого вещества, микрокровоизлияния, расширенные периваскулярные пространства, сидероз поверхности коры полушарий большого мозга, уменьшение объема и массы головного мозга (так называемую атрофию мозга). В современных нейровизуализационных критериях ЦМА STRIVE (STandards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging) существует четкое разделение лакун и малых субкортикальных инфарктов [7]. Такое разделение отражает, что не все малые субкортикальные инфаркты приводят к формированию лакун [2].

Как правило, возникновение лакунарного инфаркта клинически проявляется развитием очаговой неврологической симптоматики, однако в части случаев лакунарные инфаркты являются бессимптомными и становятся «случайной находкой» при проведении МРТ в режиме диффузионно-взвешенных изображений [1, 2].

Согласно критериям STRIVE величина малого субкортикального инфаркта может достигать 20 мм в диаметре, при

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Максимова Марина Юрьевна – д-р мед. наук, проф., рук. 2-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН. E-mail: ncnmaksimova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7682-6672

Айрапетова Александра Сергеевна – аспирант, мл. науч. сотр. 2-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН. E-mail: aairapetova.yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9397-3746

[✉]Marina Yu. Maksimova – D. Sci. (Med.), Prof., Research Center of Neurology. E-mail: ncnmaksimova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7682-6672

Aleksandra S. Airapetova – Graduate Student, Research Center of Neurology. E-mail: aairapetova.yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9397-3746

этом локализация инфаркта соответствует бассейну кровоснабжения интрацеребральной артерии [7]. Инфаркты, расположенные в базальных ядрах, величина которых превышает 20 мм, исключены из критериев STRIVE, поскольку могут являться следствием окклюзии одновременно нескольких интрацеребральных артерий.

Лакуны, формирующиеся вследствие образования малых субкортикальных инфарктов, представляют собой заполненные цереброспинальной жидкостью очаги округлой формы величиной от 3 до 15 мм в диаметре. В отличие от расширенных периваскулярных пространств лакуны характеризуются наличием гиперинтенсивного в режиме T2 кольца по периферии очага [7, 8]. Типичной локализацией лакун являются глубокие отделы белого вещества полушарий большого мозга, однако в недавно опубликованном исследовании M. Pasi и соавт. (2017 г.) [9] описаны лобарные лакуны в затылочных и теменных областях, вероятнее всего, обусловленные церебральной амилоидной ангиопатией (ЦАА). Следует отметить, что лакуны достаточно часто выявляются при проведении нейровизуализационного обследования пациентов, не имеющих какой-либо очаговой неврологической симптоматики. Вместе с тем наличие лакун в значительной степени повышает риск развития у пациентов инсульта и сосудистых когнитивных нарушений.

В последние годы особое внимание исследователей привлекают МГИ величиной от 0,2 до 3 мм. Как правило, такие инфаркты обнаруживаются при патологоанатомических исследованиях [1, 2, 10], а также при проведении МРТ головного мозга на томографах с высокой разрешающей способностью магнитного поля [11]. Наиболее часто микроинфаркты, количество которых у одного пациента может достигать сотен и тысяч [1, 2], выявляются у лиц с когнитивными нарушениями и являются предикторами развития сосудистой деменции. Следует отметить, что подходы к терапии при МГИ не отличаются от подходов, применяемых при ЛИ. Вместе с тем при обнаружении у пациента МГИ (за исключением случаев их сочетания с микрогематомами) диагностика для выявления потенциальных источников кардиогенной тромбоэмболии является обязательной [2].

Основные направления ведения пациентов с ЛИ включают проведение системного тромболизиса в остром периоде инсульта, профилактику повторного инсульта и раннее начало реабилитационных мероприятий [1].

Выбор препарата для антитромботической терапии основывается на оценке рисков развития интрацеребральных гематом (ИГ) и системных геморрагических осложнений. ЦМА представляет собой фактор риска развития повторных ИГ [2, 12], характеризующихся высокими показателями смертности [2]. Наличие таких нейровизуализационных маркеров, как микрокровоизлияния [13], гиперинтенсивность белого вещества полушарий мозга [14], расширенные периваскулярные пространства [15], сидероз поверхности коры полушарий большого мозга [13], повышает риск развития ИГ, что следует учитывать при назначении антитромботической терапии у пациентов с ЛИ.

Системный тромболизис

На основании результатов исследований NINDS, ECASS, ECASS II, ECASS III, ATLANTIS A/B, EPITHET, IST-3 пациентам с ИИ, в том числе с ЛИ, при отсутствии противопоказаний должен проводиться системный тромболизис рекомбинантным тканевым активатором плазминогена (rtPA) в течение 4,5 ч от начала инсульта [16].

При обсуждении проблемы тромболизиса у пациентов с ЛИ рассматриваются следующие вопросы:

1. Какова эффективность тромболизиса у пациентов с ЛИ?
2. Сопоставима ли эффективность тромболизиса у пациентов с ЛИ и у пациентов с другими подтипами ИИ?
3. Сопоставимы ли риски развития ИГ после тромболизиса у пациентов с ЛИ и у пациентов с другими подтипами ИИ?

Несмотря на отсутствие единого мнения относительно необходимости проведения тромболизиса у пациентов с ЛИ в отличие от других подтипов ИИ, результаты большинства исследований свидетельствуют о его эффективности в этой группе больных. В исследовании NINDS среди всех пациентов с ЛИ, которым проведен системный тромболизис, восстановление нарушенных функций ($mRS \leq 1$) через 3 мес после инсульта наблюдалось у 63% больных, тогда как в группе контроля – у 40% [17]. В исследовании IST-3, в котором «терапевтическое окно» для проведения тромболизиса составляло 6 ч, при оценке степени восстановления нарушенных функций у пациентов с отдельными подтипами ИИ установлено, что у пациентов с ЛИ отмечалось незначительное нарастание неврологических нарушений через 18 мес после инсульта [18]. Следует отметить, что в исследованиях NINDS и IST-3 определение подтипа ИИ проводилось на основании клинического обследования пациентов без его сопоставления с нейровизуализационными данными. При анализе результатов исследования ECASS установлено, что среди пациентов с лакунарными синдромами лакунарные инфаркты при компьютерной томографии головного мозга, выполненной через 1 нед с момента инсульта, выявлялись менее чем в 20% случаев [19]. Полученные результаты подчеркивают сложность достоверной оценки подтипа ИИ в период «терапевтического окна» при рассмотрении вопроса о необходимости проведения тромболизиса.

В нескольких исследованиях продемонстрировано, что пациенты с ЛИ, которым проводился системный тромболизис, имели более благоприятное восстановление и в более короткие сроки выписывались из стационара. В других работах получены противоположные результаты [20]. Вместе с тем следует отметить, что практически во всех исследованиях, в которых проводилось сравнение эффективности тромболизиса у пациентов с ЛИ и у пациентов с другими подтипами ИИ, она являлась сопоставимой вне зависимости от подтипа инсульта.

Механизм, который лежит в основе эффективности тромболизиса у пациентов с ЛИ, дискуссионен. Известно, что к возникновению лакунарных инфарктов у пациентов с ЦМА приводит образование тромбов *in situ* в интрацеребральных артериях [21], а также их тромбоэмболия [22]. Проведение тромболизиса способствует восстановлению кровотока в интрацеребральных артериях и восстановлению перфузии в области ишемии.

Что касается возникновения ИГ после тромболизиса, результаты крупных рандомизированных исследований являются противоречивыми: в некоторых исследованиях указывается на высокий риск развития ИГ, в других работах – на низкий риск развития ИГ при ЛИ по сравнению с другими подтипами ИИ. Следует отметить, что в некоторых работах не проводилась сравнительная оценка исходов инсульта у пациентов с ЛИ в зависимости от проведения тромболизиса. В связи с этим достаточно сложно сделать окончательный вывод о том, является ли восстановление пациентов с ЛИ следствием проведения тромболизиса или более благоприятного течения ЛИ по сравнению с другими подтипами ИИ. Несмотря на это, польза от проведения тромболизиса превышает риск развития ИГ, в связи с чем тромболизис должен проводиться пациентам с ЛИ при отсутствии противопоказаний [16].

Антикоагулянтная терапия

В ряде работ показано, что гиперинтенсивность белого вещества полушарий большого мозга, представляющая собой один из маркеров ЦМА, является фактором риска возникновения ИГ. В исследовании SPIRIT установлено, что лейкоареоз является фактором риска развития ИГ у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), принимающих антикоагулянты [23]. Из сказанного следует, что пациентам с лейкоареозом не следует назначать антикоагулянтную терапию в случае отсутствия показаний к ее проведению.

В нескольких работах изучались безопасность и эффективность подкожного введения гепарина у пациентов в остром периоде ЛИ. Так, в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании IST ($n=19\,435$) в течение первых 14 дней с момента инсульта 1-й группе пациентов проводилось подкожное введение нефракционированного гепарина в дозах 5000 МЕ или 12 500 МЕ 2 раза в сутки; 2-й группе больных назначалась ацетилсалициловая кислота (АСК) в дозе 300 мг/сут. В течение 14-дневного периода наблюдения в группе пациентов, находящихся на терапии гепарином, частота повторного ИИ ниже, чем в группе сравнения (2,9% против 3,8%), однако частота развития ИГ выше, чем у пациентов, находящихся на терапии АСК (1,2% против 0,4%). В обеих группах наблюдалось снижение летальности в течение первых 14 дней с момента инсульта. При оценке через 6 мес различий в смертности и степени восстановления нарушенных функций в двух группах больных не установлено, однако в группе пациентов, которым гепарин вводился в более высоких дозах, отмечалось увеличение риска развития ИГ и системных геморрагических осложнений. Стоит отметить, что среди всех пациентов, включенных в исследование IST, у 24% диагностирован ЛИ, однако сравнение исходов ИИ в зависимости от его подтипа не проводилось [24].

Аналогичные результаты получены в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании TOAST, в котором пациентам ($n=1281$), поступившим в стационар в первые 24 ч с момента инсульта, в течение первых 7 дней проводилась терапия низкомолекулярными гепаринами (данапароид натрия) [25]. Несмотря на то, что через 7 дней в группе пациентов, находящихся на антикоагулянтной терапии, отмечалось более быстрое восстановление нарушенных функций, через 90 дней различий между группами не выявлялось. Как и в исследовании IST, в группе пациентов, находящихся на антикоагулянтной терапии, наблюдалось увеличение риска развития ИГ в течение первых 10 дней от начала инсульта. Среди всех пациентов, включенных в исследование TOAST, ЛИ диагностирован у 24,5% пациентов в основной группе и у 23,3% – в группе сравнения. Через 3 мес после инсульта в группе ЛИ частота благоприятных исходов выше, чем у пациентов с другими подтипами ИИ, при этом различий между пациентами с ЛИ, получавшими и не получавшими антикоагулянтную терапию, не установлено. Учитывая сказанное, применение гепарина в остром периоде ЛИ является нецелесообразным.

Изучение эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии в рамках профилактики повторного инсульта у пациентов, перенесших ЛИ, проводилось в исследовании WARSS, согласно результатам которого назначение антикоагулянтов также являлось нецелесообразным [26]. В течение 30 дней с момента инсульта одной группе больных с «некардиоэмболическим» ИИ назначался варфарин с достижением диапазона международного нормализованного отношения 1,4–2,8, другой группе – АСК в дозе 325 мг/сут. ЛИ диагностирован у >55% пациентов. При оценке через 2 года установлено, что повторный ИИ развивался у 17,8% пациентов, находившихся на терапии варфарином, и у 16% в группе сравнения (относительный риск – ОР 1,13, доверительный интервал 0,92–1,38). Частота развития больших кровотечений также выше в группе пациентов, которым назначался варфарин (2,22 против 1,49 на 100 пациенто-лет). Значимых различий в степени постинсультного восстановления между группами пациентов, получающих варфарин и АСК, не установлено. Сходные результаты получены в двухлетнем проспективном исследовании A. Evans и соавт. (2001 г.), в котором проводили анализ подтипов ИИ у пациентов с ФП [27]. Назначение варфарина с достижением диапазона международного нормализованного отношения 2,0–3,0 снижало риск развития повторного ИИ у пациентов с кардиогенным эмболическим инсультом, но не у лиц с ЛИ. Кроме того, пациенты,

находящиеся на терапии варфарином, имели более высокий риск развития геморрагических осложнений по сравнению с группой, принимающей АСК (2,5% против 0,6%, $p<0,05$).

Назначение антикоагулянтной терапии пациентам с ЦАА, перенесшим ИИ, является противопоказанным, даже в случаях наличия у них ФП. Выявление таких нейровизуализационных маркеров, как лобарные гематомы и сидероз поверхности коры полушарий большого мозга, позволяет предположить наличие у пациента ЦАА и высокого риска развития системных геморрагических осложнений, ассоциированных с антикоагулянтной терапией. При наличии у больного ≥ 5 церебральных микрогематом риск развития больших ИГ возрастает в 5–14 раз [28]. Ввиду сказанного у пациентов, имеющих показания к назначению антикоагулянтной терапии, такие как ФП, выбор терапевтической тактики должен проводиться с учетом оценки риска развития геморрагических и тромбоземболических осложнений. Для снижения риска развития ИГ у пациентов с ФП и ЦМА целесообразно рассмотрение вопроса о применении нефармакологических методов лечения, таких как эндоваскулярная окклюзия ушка левого предсердия. Для более точной оценки риска развития ИГ у пациентов с ЦМА и ФП, находящихся на терапии антикоагулянтами нового поколения, требуется проведение дальнейших исследований. Тем не менее на основании имеющихся в настоящее время данных можно сделать вывод, что назначение антикоагулянтов нового поколения и варфарина пациентам с ЛИ нецелесообразно.

Антиагрегантная терапия

Назначение антиагрегантной терапии в остром периоде ИИ является обязательным. Наиболее изученным и безопасным препаратом является АСК. Следует воздержаться от назначения АСК перед тромболитисом и рекомендовать ее прием через 24 ч после его проведения [16]. Применение АСК в низких дозах не приводит к увеличению риска развития ИГ. Кроме того, назначение АСК пациентам, перенесшим кровоизлияние в глубокие отделы полушарий большого мозга, не увеличивает риск развития повторных ИГ, что позволяет сделать предположение о безопасности ее применения у пациентов с ЦМА [29].

Наиболее полный объем данных, свидетельствующих об эффективности АСК у пациентов с ИИ, представлен в метаанализе Antithrombotic Trialists Collaboration (ATC), опубликованном в 2002 г. [30]. Авторами проанализировано 195 исследований, в которых проводилась оценка эффективности и безопасности АСК (по сравнению с плацебо), назначаемой для вторичной профилактики инсульта, инфаркта миокарда (ИМ) и смерти от сердечно-сосудистых причин. У пациентов, принимающих антиагреганты, среди которых АСК назначалась наиболее часто, отмечалось снижение риска развития ИИ на 22%. В метаанализе ATC, опубликованном в 2009 г., получены аналогичные результаты: назначение АСК приводило к снижению риска развития всех осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на 19% и ИИ – на 22% [31].

Эффективность и безопасность назначения АСК в остром периоде ИИ исследовались в ранее описанном исследовании IST [24], а также в исследовании CAST [32]. В исследовании IST у пациентов, получавших АСК в дозе 300 мг/сут, через 14 дней наблюдалось снижение частоты повторного инсульта (2,8% против 3,9%; $p<0,001$), а также смертности (11,3% против 12,4%; $p=0,02$). Риск развития ИГ в группе пациентов, принимающих АСК, и в группе контроля оказался сопоставимым (0,9% против 0,8%). В рандомизированном исследовании CAST пациенты, поступившие в стационар в первые 48 ч от начала инсульта, в течение 4 нед получали АСК в дозе 160 мг/сут; в группе сравнения пациенты принимали плацебо. Согласно результатам исследования через 30 дней в группе пациентов, находившихся на терапии АСК, отмечалось снижение показателей смертности (3,3% против 3,9%; $p=0,04$) и

частоты повторного ИИ (1,6% против 2,1%; $p=0,01$). В подгруппе пациентов с ЛИ ($n=6120$), доля которых составила около 30% в каждой из групп, через 30 дней наблюдалось снижение ОР развития повторного инсульта и смертности на 10%. Следует отметить, что как в исследовании IST, так и в исследовании CAST в большинстве случаев перед рандомизацией выполнялась компьютерная томография, а не МРТ головного мозга, что ограничивало точность диагностики подтипа ИИ.

В настоящее время помимо АСК для вторичной профилактики ИИ применяются такие антиагреганты, как клопидогрел и дипиридамола. В многоцентровом слепом рандомизированном исследовании CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in patients at Risk of Ischaemic Events) проводилась сравнительная оценка эффективности и безопасности клопидогрела в дозе 75 мг/сут и АСК в дозе 325 мг/сут у пациентов с недавно перенесенным инсультом (давность инсульта – от 1 нед до 6 мес), ИМ или атеросклерозом периферических артерий [33]. Выявлено, что у пациентов, принимающих клопидогрел, частота случаев повторного инсульта через 1,9 года от начала терапии не снижалась (7,15% против 7,71%; $p=0,26$), однако отмечалось снижение частоты событий комбинированной конечной точки (ИИ, ИМ или смерти от сердечно-сосудистых причин). Кроме того, у пациентов в исследуемых группах выявлялась одинаковая частота развития геморрагических осложнений. Следует отметить, что в исследовании CAPRIE не осуществлялось разделение пациентов на подгруппы в зависимости от подтипа ИИ, в связи с чем сравнительный анализ эффективности клопидогрела и АСК у пациентов с ЛИ не проводился.

Проблема эффективности и безопасности двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) у пациентов с ИИ активно обсуждается в мировой литературе. Так, в систематическом обзоре и метаанализе К. Wong и соавт. (2013 г.) показано, что при ИИ легкой степени тяжести ДААТ, назначенная в ранние сроки инсульта, может являться более эффективной, чем монотерапия антиагрегантами, не увеличивая при этом риск развития ИГ [34]. Однако авторы не проводили отдельную оценку эффективности и безопасности ДААТ в группе пациентов с ЛИ. В исследовании CHANCE проведение ДААТ (против монотерапии АСК в дозе 75 мг/сут) в течение 3 нед от возникновения симптомов инсульта в группе пациентов с малым инсультом (<4 баллов по NIHSS) или транзиторной ишемической атакой приводило к снижению частоты повторного ИИ через 3 мес (8,2% против 11,7%; $p<0,001$) и не увеличивало частоту ИГ [35]. Однако последующий анализ результатов исследования CHANCE показал, что наиболее высокая польза от проведения ДААТ наблюдалась в группе пациентов с тромбоземболическим инсультом [36]. В исследовании POINT авторами также анализировалась эффективность ДААТ и монотерапии АСК (50–325 мг/сут), проводимых в течение 3 мес после ИИ [37]. Результаты исследования свидетельствовали об эффективности ДААТ, тем не менее через 3 мес ДААТ увеличивала риск развития больших кровотечений ($p=0,02$).

Изучение эффективности ДААТ у пациентов с ЛИ проводилось в многоцентровом двойном слепом исследовании SPS3 (The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes 3) [38]. В исследование включены пациенты ($n=3020$) с ЛИ давностью не более 180 дней (в среднем – 2 мес), среди которых 1-я группа пациентов принимала АСК в дозе 325 мг/сут, 2-я группа – АСК и клопидогрел в дозах 325 и 75 мг/сут соответственно. В результате 3,4-летнего периода наблюдения установлено, что риск развития повторного инсульта в обеих группах не различался (2,5% при ДААТ и 2,7% при монотерапии АСК; $p=0,48$), однако наблюдалась тенденция к увеличению частоты развития ИГ в группе пациентов, находящихся на ДААТ. Частота развития системных геморрагических осложнений, наиболее часто – желудочно-кишечных кровотечений, в группе пациентов, принимающих ДААТ, почти в 2 раза превышала показатели в группе

сравнения (2,1% против 1,1%; $p<0,001$). Следует также отметить, что смертность пациентов, находящихся на ДААТ, выше, чем в группе больных, принимающих АСК (113 случаев смертельных исходов против 17 случаев; $p=0,004$).

В другоме рандомизированное исследование MATCH (The Management of AtheroThrombosis with Clopidogrel in High-risk patients) включены пациенты ($n=3148$) с недавно перенесенными (≤ 90 дней) ИИ или транзиторной ишемической атакой, которым назначались клопидогрел в дозе 75 мг/сут или АСК и клопидогрел в дозах 75 и 75 мг/сут соответственно. Среди всех пациентов, включенных в исследование, число пациентов, перенесших ЛИ, в каждой из групп составило 50% [39]. Сроки от возникновения симптомов инсульта до момента включения пациентов в исследование составили в среднем 15 дней. Через 18 мес различий в частоте наступления комбинированной конечной точки (ИИ, ИМ или смерть от ССЗ) между двумя группами не установлено. Однако в группе пациентов, находящихся на ДААТ, отмечалась более высокая частота развития ИГ и больших, преимущественно желудочно-кишечных, кровотечений.

В исследовании AICLA (Accidents Ischemiques Cerebraux Lies a l'Atherosclerose), опубликованном в 1983 г., проводилось сравнение эффективности плацебо, АСК и комбинации АСК с дипиридамолом. В группе пациентов, перенесших ЛИ, назначение монотерапии АСК, а также ДААТ в большей степени снижало частоту развития повторного инсульта по сравнению с плацебо [40]. Изучение эффективности дипиридамола также проводилось в исследовании ESPS-2 (European Stroke Prevention Study-2), опубликованном в 1996 г. [41], и в исследовании ESPRIT (European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial), результаты которого опубликованы в 2006 г. [42]. В работах показано снижение частоты развития повторного инсульта без увеличения риска развития ИГ. В исследовании PRO-FESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes) при сравнении эффективности комбинации дипиридамола и АСК в дозах 200 и 25 мг соответственно (кратность приема – 2 раза в сутки) с монотерапией клопидогрелом в дозе 75 мг/сут различий в частоте развития повторного инсульта между группами не установлено [43]. При этом в группе пациентов, принимающих ДААТ, наблюдалась более высокая частота развития ИГ, чем в группе лиц, находящихся на монотерапии клопидогрелом.

Полученные результаты позволяют предположить, что назначение ДААТ является эффективным в остром периоде ЛИ, однако продолжение терапии в течение более длительного времени приводит к увеличению риска развития системных геморрагических осложнений [44]. Следует также отметить, что, по данным исследования TARDIS, назначение тройной антиагрегантной терапии не снижает риск развития повторного инсульта, при этом в значительной степени увеличивает риск развития ИГ [45].

Помимо АСК, клопидогрела и дипиридамола в ряде исследований проводилось изучение эффективности и безопасности цилостазола у пациентов с ЛИ. Доказательства его эффективности продемонстрированы в японском исследовании CSPS (Cilostazol Stroke Prevention Study), в котором средний срок от развития инсульта до включения пациентов в исследование составил 83 дня. У пациентов, принимающих цилостазол, по сравнению с группой плацебо отмечалось снижение риска развития инсульта на 2,3% в год (3,0% против 5,2%; $p=0,04$) [46]. В исследовании CSPS II при сравнении эффективности цилостазола и АСК в группе пациентов, находящихся на терапии цилостазолом, наблюдалось снижение абсолютного риска развития инсульта на 0,95% в год (2,8% против 3,7%; $p=0,04$) [47]. В течение 2,4-летнего периода наблюдения среди пациентов, перенесших ЛИ (средний срок от развития инсульта до включения пациентов в исследование – 26 нед), находящихся на терапии цилостазолом, наблюдалась тенденция к снижению частоты

развития повторного инсульта, однако различия не имели статистической значимости (6,8% против 9,7%; $p=0,09$). Аналогичные результаты получены в исследовании CASISP (Cilostazol versus Aspirin for Secondary Ischemic Stroke Prevention) [48]. Авторы высказали предположение о том, что к развитию ЛИ приводят дисфункция эндотелия и нарушение ауторегуляции мозгового кровотока, в связи с чем назначение пациентам цилостазола с учетом его вазодилатирующего эффекта является обоснованным. Кроме того, показано, что через 90 дней после ЛИ цилостазол снижает индекс пульсативности – ультразвуковой маркер ЦМА, определяемый при транскраниальной доплерографии.

Следует отметить, что во многих странах цилостазол не используется в качестве препарата 1-й линии по двум основным причинам:

- 1) достаточно частым побочным эффектом цилостазола, встречающимся у 10% пациентов, является головная боль;
- 2) большинство исследований, в которых изучались эффективность и безопасность цилостазола, в том числе исследование CSPS.com, проводилось в азиатских популяциях, что не позволяет экстраполировать их результаты на более широкие этнические группы.

Таким образом, на основании имеющихся на сегодняшний день данных цилостазол может рассматриваться в качестве альтернативы другим антиагрегантам, назначаемым для вторичной профилактики ЛИ при наличии у пациентов аспиринорезистентности.

Еще одним антиагрегантом, применяемым для вторичной профилактики ЛИ, является тикагрелор, который представляет собой один из препаратов 1-й линии в лечении пациентов с острым коронарным синдромом. В исследовании SOCRATES (Acute Stroke or Transient Ischemic Attack Treated with Aspirin or Ticagrelor and Patient Outcomes; $n=13199$) проводилось сравнение эффективности и безопасности назначения пациентам с инсультом легкой степени тяжести (≤ 5 баллов по NIHSS) тикагрелора в дозе 90 мг 2 раза в сутки и АСК в дозе 100 мг/сут в течение 24 ч от возникновения симптомов на протяжении 3 мес. Через 90 дней в подгруппах пациентов с ЛИ значимых различий в частоте развития повторного инсульта, ИМ или смерти не установлено [49]. Частота развития ИГ в исследовании невысокая, вместе с тем значимых различий между пациентами, принимающими АСК и тикагрелор, не установлено.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Согласно имеющимся в литературе данным назначение пациентам селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) может способствовать восстановлению нарушенных вследствие инсульта функций. Так, в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании FLAME (Fluoxetine for Motor Recovery after Acute Ischemic Stroke) пациентам с ИИ давностью от 5 до 10 дней, имеющим двигательные нарушения, назначался флуоксетин в дозе 20 мг/сут ($n=118$) [50]. Через 90 дней в группе пациентов, находящихся на терапии флуоксетином, по сравнению с группой плацебо отмечалось значительное улучшение двигательных функций по шкале Фугл-Мейера (FMS) и снижение степени инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина (mRS). Следует отметить, что в исследовании FLAME ЛИ диагностирован только у 3% пациентов основной группы и у 10% пациентов группы плацебо. В недавно опубликованном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании FOCUS (Fluoxetine on Functional Outcomes after Acute Stroke; $n=3127$), в котором доля пациентов с ЛИ составила 15%, оценивалась эффективность терапии флуоксетином в суточной дозе 20 мг, проводимой в течение 6 мес после инсульта. При оценке функционального статуса пациентов через 3 мес установлено, что прием флуоксетина

не влиял на степень восстановления нарушенных функций по шкале mRS, однако оценка по шкале FMS не проводилась [51]. Важно отметить, что в некоторых исследованиях сообщалось об увеличении риска развития ИГ у пациентов, находящихся на терапии СИОЗС. В работе С. Renoux и соавт. (2017 г.) показано, что риск развития ИГ являлся наиболее высоким в первые 30 дней от начала терапии СИОЗС и при их сочетании с пероральными антикоагулянтами [52]. В метаанализе D. Naskam и соавт. также установлено, что СИОЗС повышают риск развития ИГ, однако абсолютная частота этих осложнений является низкой [53]. Таким образом, назначение флуоксетина пациентам, перенесшим ЛИ, является безопасным. Вместе с тем, учитывая, что пациенты с ЦМА подвержены повышенному риску развития ИГ, назначение флуоксетина пациентам с геморрагическим инсультом в анамнезе, наличием значительно выраженной гипертензивности белого вещества полушарий большого мозга и церебральных микрогематом, а также принимающим антикоагулянты, следует проводить с осторожностью.

Контроль и коррекция артериального давления

Согласно международному консенсусу для поддержания ауторегуляции церебральной гемодинамики и перфузионного давления у пациентов с ИИ допустимым уровнем систолического артериального давления (АД) в течение первых 24 ч от начала инсульта являются показатели ≤ 220 мм рт. ст. при отсутствии проведения тромболитика и ≤ 180 мм рт. ст. – при проведении тромболитика [16]. Эффективность альтернативных методов лечения, направленных на увеличение объема мозгового кровотока за счет увеличения объема циркулирующей крови путем введения альбумина, является противоречивой. В исследовании ALLIAS, посвященном изучению эффективности и безопасности высоких доз альбумина в лечении ИИ, доля пациентов с ЛИ составила 20%. Введение альбумина в течение первых 5 ч от начала инсульта не привело к улучшению показателей по mRS или NIHSS через 3 мес, однако осложнялось развитием отека легких [54].

В настоящее время в рамках как первичной, так и вторичной профилактики ЛИ рекомендовано проведение адекватной коррекции АД. АГ увеличивает риск развития повторного инсульта в 2 раза [55].

В исследовании SPS3 включены 3020 пациентов с недавно перенесенным ЛИ (≤ 180 дней от начала инсульта), подтвержденным данными МРТ [56]. Путем рандомизации сформированы группы, в одной из которых целевые показатели систолического АД составили 130–149 мм рт. ст., во второй группе – < 130 мм рт. ст. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в частоте развития повторного инсульта (2,77% против 2,25%; $p=0,08$), риск развития ИГ у пациентов с показателями АД < 130 мм рт. ст. ниже (0,11% против 0,29%; $p=0,03$). Принимая во внимание, что ЦМА является фактором риска развития ИГ, поддержание систолического АД на уровне < 130 мм рт. ст. у пациентов, перенесших ИИ, является обоснованным.

Контроль и коррекция гипергликемии

В соответствии с современными рекомендациями коррекция гипергликемии является важным компонентом ведения пациентов с ИИ [16]. Развитие гипергликемии в остром периоде инсульта, обусловленное выработкой кортизола и норэпинефрина, может оказывать дополнительное повреждающее воздействие на нейроны и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом ИИ [57].

СД является независимым фактором риска развития ЛИ и его неблагоприятного прогноза. В проспективном исследовании UKPDS проводилось сравнение эффективности первичной профилактики инсульта у пациентов с СД 2-го типа путем достижения в основной группе больных среднего уровня HbA1c 7,0%, а в группе сравнения – 7,9%. Статистически значимых различий в заболеваемости первич-

ным инсультом между группами не установлено ($p=0,52$) [58]. У пациентов с ИИ и СД чаще выявляется атеросклероз интракраниальных артерий и визуализируется более выраженное изменение белого вещества полушарий большого мозга [59]. В исследовании SPS3 у пациентов с ИИ и СД частота смертельных исходов, ИМ и повторного инсульта в 2 раза выше, чем у больных с нормальной регуляцией углеводного обмена [60]. В исследовании IRIS (Insulin Resistance Intervention after Stroke Trial), в которое включены пациенты с инсулинорезистентностью и недавно перенесенным инсультом ($n=3876$), 1-й группе пациентов назначался пиоглилизон в дозе 45 мг/сут, 2-й группе – плацебо [61]. ЛИ диагностировался примерно у 30% больных в обеих группах. Через 4,8 года в группе пациентов, принимающих пиоглилизон, наблюдалось снижение частоты развития повторного инсульта и ИМ по сравнению с группой плацебо (9,0% против 11,8%; $p=0,007$). Частота развития СД у пациентов, находившихся на терапии пиоглилизон, также ниже (3,8% против 7,7%; $p<0,001$), однако в этой группе больных наблюдалась более высокая частота переломов костей.

Контроль и коррекция нарушений липидного обмена

Как известно, гиперлипидемия является фактором риска развития атеросклероза, однако ее роль в развитии ЦМА и ЛИ остается предметом дискуссий. В метаанализе P. Amarenco (2005 г.) сообщалось, что за счет уменьшения уровня липопротеинов низкой плотности статины снижают частоту всех подтипов ИИ [62]. В исследовании R. Collins и соавт. (2004 г.) установлено, что назначение симвастатина в дозе 40 мг/сут пациентам с атеросклерозом церебральных или периферических артерий приводит к снижению частоты ИИ на 28% [63]. Результаты исследования SPARCL показали, что аторвастатин в дозе 80 мг/сут снижает частоту смертельных исходов вследствие инсульта и осложнений ССЗ у пациентов без ишемической болезни сердца. При анализе подгрупп в зависимости от подтипа ИИ различий не установлено, что позволяет сделать предположение о сопоставимой эффективности аторвастатина у пациентов с ЛИ и у пациентов с другими подтипами ИИ [62]. В исследовании SPARCL установлено, что пациенты с ЦМА, перенесшие ЛИ и находящиеся на терапии статинами, имели повышенный риск развития кровотечений (2,8% против 0,57% в группе плацебо; ОР 4,99). Вместе с тем в группе пациентов, принимающих статины, наблюдалось снижение частоты повторного ИИ (11,2% против 14,6%; ОР 0,76) [64]. Таким образом, назначение статинов пациентам с ЛИ является целесообразным. Исключения составляют случаи, когда у пациентов имеется высокий риск развития геморрагических осложнений (повторные ИГ, множественные церебральные микрогематомы и др.).

Ключевые положения

- Подходы к терапии МГИ головного мозга не отличаются от подходов, применяемых при ЛИ.
- Пациенты с ЦМА имеют высокий риск развития ИГ.
- Системный тромболитизис проводится в течение первых 4,5 ч от начала ЛИ.
- Назначение антикоагулянтов не рекомендуется пациентам с ЛИ.
- У пациентов с ЛИ и ФП необходимо рассматривать возможность выполнения эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия.
- При развитии ЛИ основным направлением профилактики повторных нарушений мозгового кровообращения является антиагрегантная терапия АСК.
- Помимо антиагрегантной терапии коррекция наиболее значимых факторов риска развития ЛИ (АГ, СД, нарушения липидного обмена) имеет ключевое значение в профилактике повторного инсульта.

- Применение длительной ДААТ пациентам с ЛИ не рекомендуется.
- У пациентов с ЛИ в качестве альтернативы АСК при ее непереносимости или развитии аспиринорезистентности является допустимым назначение клопидогрела или цилостазола.
- Назначение СИОЗС пациентам, перенесшим ЛИ, является безопасным, однако эффективность этой терапии не установлена.
- У пациентов, перенесших ЛИ, систолическое АД должно быть менее 130 мм рт. ст.
- Назначение пиоглилизона пациентам с инсулинорезистентностью, перенесшим ЛИ, является обоснованным.
- Пациентам с ЛИ показан прием гиполипидемической терапии статинами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

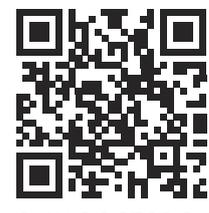
Литература/References

1. Сулина З.А., Гулевская Т.С., Максимова М.Ю., Моргунов В.А. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2016 [Suslina ZA, Gulevskaya TS, Maksimova MYu, Morgunov VA. Disorders of cerebral circulation: diagnosis, treatment, prevention. Moscow: MEDpress-inform, 2016 (in Russian)].
2. Максимова М.Ю., Гулевская Т.С. Лакунарный инсульт. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Кораковой. 2019; 119 (8): 27–41 [Maksimova MY, Gulevskaya TS. Lacunar stroke. Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2019; 119 (8): 27–41 (in Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro201911908213
3. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke. 1993; 24 (1): 35–41. DOI: 10.1161/01.str.24.1.35
4. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. Lancet Neurol. 2010; 9 (7): 689–701. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6
5. Regenhardt RW, Das AS, Lo EH, Caplan LR. Advances in understanding the pathophysiology of lacunar stroke. JAMA Neurol. 2018; 75 (10): 1273–81.
6. Das AS, Regenhardt RW, Vernooij MW, et al. Asymptomatic Cerebral Small Vessel Disease: Insights from Population-Based Studies. J Stroke. 2019; 21 (2): 121–38. DOI: 10.5853/jos.2018.03608
7. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. Lancet Neurol. 2013; 12 (8): 822–38. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8
8. Ding J, Sigurðsson S, Jónsson PV, et al. Large perivascular spaces visible on magnetic resonance imaging, cerebral small vessel disease progression, and risk of dementia. JAMA Neurol. 2017; 74 (9): 1105–12. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.1397
9. Pasi M, Boulouis G, Fotiadis P, et al. Distribution of lacunes in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive small vessel disease. Neurology. 2017; 88 (23): 2162–8. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004007
10. Brundel M, de Bresser J, van Dillen JJ, et al. Cerebral microinfarcts: a systematic review of neuropathological studies. J Cereb Blood Flow Metab. 2012; 32 (3): 425–36. DOI: 10.1038/jcbfm.2011.200
11. Wityk RJ. Cerebral Cortical Microinfarcts on 3-T Magnetic Resonance Imaging: A New Tool in the Study of Cerebrovascular Ischemia. JAMA Neurol. 2017; 74 (4): 385–6. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.5555
12. Гулевская Т.С., Максимова М.Ю., Романова А.В. Предикторы массивных кровоизлияний в головной мозг при артериальной гипертензии. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2013; 7 (3): 17–25 [Gulevskaya TS, Maksimova MY, Romanova AV. Predictors of massive intracerebral hemorrhages in arterial hypertension. Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2013; 7 (3): 17–25 (in Russian)].
13. Boulouis G, van Etten ES, Charidimou A, et al. Association of key magnetic resonance imaging markers of cerebral small vessel disease with hematoma volume and expansion in patients with lobar and deep intracerebral hemorrhage. JAMA Neurol. 2016; 73 (12): 1440–7. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.2619
14. Lou M, Al-Hazzani A, Goddeau RP Jr, et al. Relationship between white-matter hyperintensities and hematoma volume and growth in patients with intracerebral hemorrhage. Stroke. 2010; 41 (1): 34–40. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.564955
15. Charidimou A, Boulouis G, Pasi M, et al. MRI-visible perivascular spaces in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive arteriopathy. Neurology. 2017; 88 (12): 1157–64. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003746
16. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2018; 49 (3): e46–110. DOI: 10.1161/STR.000000000000158
17. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med. 1995; 333 (24): 1581–7. DOI: 10.1056/NEJM199512143332401

18. IST-3 collaborative group. Effect of thrombolysis with alteplase within 6 h of acute ischaemic stroke on long-term outcomes (the third International Stroke Trial [IST-3]): 18-month follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2013; 12 (8): 768–76. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70130-3
19. Toni D, Iweins F, von Kummer R, et al. Identification of lacunar infarcts before thrombolysis in the ECASS I study. *Neurology.* 2000; 54 (3): 684–8. DOI: 10.1212/wnl.54.3.684
20. Griebbe M, Fischer E, Kablau M, et al. Thrombolysis in patients with lacunar stroke is safe: an observational study. *J Neurol.* 2014; 261 (2): 405–11. DOI: 10.1007/s00415-013-7212-8
21. Huang YC, Tsai YH, Lee JD, et al. Hemodynamic factors may play a critical role in neurological deterioration occurring within 72 hrs after lacunar stroke. *PLoS One.* 2014; 9 (10): e108395. DOI: 10.1371/journal.pone.0108395
22. Norrving B. Lacunar infarction: embolism is the key: against. *Stroke.* 2004; 35 (7): 1779–80. DOI: 10.1161/01.STR.0000131931.84333.c0
23. Gorter JW. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT). European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups. *Neurology.* 1999; 53 (6): 1319–27. DOI: 10.1212/wnl.53.6.1319
24. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet.* 1997; 349 (9065): 1569–81. PMID: 9174558
25. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment Investigators. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (Danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1998; 279 (16): 1265–72. PMID: 9565006
26. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2001; 345 (20): 1444–51. DOI: 10.1056/NEJMoa011258
27. Evans A, Perez I, Yu G, Kalra L. Should stroke subtype influence anticoagulation decisions to prevent recurrence in stroke patients with atrial fibrillation? *Stroke.* 2001; 32 (12): 2828–32. DOI: 10.1161/hs1201.099520
28. Charidimou A, Karayiannis C, Song TJ, et al. Brain microbleeds, anticoagulation, and hemorrhage risk: Meta-analysis in stroke patients with AF. *Neurology.* 2017; 89 (23): 2317–26. DOI: 10.1212/WNL.00000000000004694
29. Cea Soriano L, Gaist D, Soriano-Gabarró M, et al. Low-dose aspirin and risk of intracranial bleeds: An observational study in UK general practice. *Neurology.* 2017; 89 (22): 2280–7. DOI: 10.1212/WNL.00000000000004694
30. Collaboration AT. 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. DOI: 10.1136/bmj.324.7329.71
31. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration; 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1
32. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet.* 1997; 349 (9066): 1641–9. PMID: 9186381
33. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996; 348 (9038): 1329–39. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)09457-3
34. Wong KS, Wang Y, Leng X, et al. Early dual versus mono antiplatelet therapy for acute non-cardioembolic ischemic stroke or transient ischemic attack: an updated systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2013; 128 (15): 1656–66. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003187
35. Wang Y, Pan Y, Zhao X, et al. Clopidogrel With Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack (CHANCE) Trial: One-Year Outcomes. *Circulation.* 2015; 132 (1): 40–6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014791
36. Jing J, Meng X, Zhao X, et al. Dual Antiplatelet Therapy in Transient Ischemic Attack and Minor Stroke With Different Infarction Patterns: Subgroup Analysis of the CHANCE Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2018; 75 (6): 711–9. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.0247
37. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med.* 2018; 379 (3): 215–25. DOI: 10.1056/NEJMoa1800410
38. SPS3 Investigators; Benavente OR, Hart RG, MacClure LA, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med.* 2012; 367 (9): 817–25. DOI: 10.1056/NEJMoa1204133
39. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16721-4
40. Boussier MG, Eschwege E, Haguenu M, et al. "AICLA" controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of athero-thrombotic cerebral ischemia. *Stroke.* 1983; 14 (1): 5–14. DOI: 10.1161/01.str.14.1.5
41. 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. DOI: 10.1016/S0022-510X(96)00308-5
42. ESPRIT Study Group; Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet.* 2006; 367 (9523): 1665–73. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68734-5
43. Sacco RL, Diener H-C, Yusuf S, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med.* 2008; 359 (12): 1238–51. DOI: 10.1056/NEJMoa0805002
44. Kwok CS, Shoamaneh A, Copley HC, et al. Efficacy of antiplatelet therapy in secondary prevention following lacunar stroke: pooled analysis of randomized trials. *Stroke.* 2015; 46 (4): 1014–23. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.008422
45. Bath PM, Woodhouse LJ, Appleton JP, et al. Antiplatelet therapy with aspirin, clopidogrel, and dipyridamole versus clopidogrel alone or aspirin and dipyridamole in patients with acute cerebral ischaemia (TARDIS): a randomised, open-label, phase 3 superiority trial. *Lancet.* 2018; 391 (10123): 850–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32849-0
46. Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, et al. Cilostazol stroke prevention study: A placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2000; 9 (4): 147–57. DOI: 10.1053/jscd.2000.7216
47. Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol.* 2010; 9 (10): 959–68. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70198-8
48. Han SW, Lee SS, Kim SH, et al. Effect of cilostazol in acute lacunar infarction based on pulsatility index of transcranial Doppler (ECLIPse): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Neurol.* 2013; 69 (1): 33–40. DOI: 10.1159/000338247
49. Amarenco P, Albers GW, Denison H, et al. Efficacy and safety of ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischaemic attack of atherosclerotic origin: a subgroup analysis of SOCRATES, a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017; 16 (4): 301–10. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30038-8
50. Chollet F, Tardy J, Albuchoer JF, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2011; 10 (2): 123–30. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70314-8
51. FOCUS Trial Collaboration Effects of fluoxetine on functional outcomes after acute stroke (FOCUS): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2019; 393 (10168): 265–74. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32823-X
52. Renoux C, Vahey S, Dell'Aniello S, Boivin JF. Association of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors With the Risk for Spontaneous Intracranial Hemorrhage. *JAMA Neurol.* 2017; 74 (2): 173–80. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.4529
53. Hackam DG, Mrkobrada M. Selective serotonin reuptake inhibitors and brain hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology.* 2012; 79 (18): 1862–5. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318271f848
54. Ginsberg MD, Palesch YY, Hill MD, et al. High-dose albumin treatment for acute ischaemic stroke (ALIAS). Part 2: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2013; 12 (11): 1049–58. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70223-0
55. Arboix A, Blanco-Rojas L, Martí-Vilalta JL. Advancements in understanding the mechanisms of symptomatic lacunar ischemic stroke: translation of knowledge to prevention strategies. *Expert Rev Neurother.* 2014; 14 (3): 261–76. DOI: 10.1586/14737175.2014.884926
56. Group SS, Benavente OR, Coffey CS, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet.* 2013; 382 (9891): 507–15. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60852-1
57. Megherbi SE, Milan C, Minier D, et al. Association between diabetes and stroke subtype on survival and functional outcome 3 months after stroke: data from the European BIOMED Stroke Project. *Stroke.* 2003; 34 (3): 688–94. DOI: 10.1161/01.STR.0000057975.15221.40
58. Air EL, Kissela BM. Diabetes, the metabolic syndrome, and ischemic stroke: epidemiology and possible mechanisms. *Diabetes Care.* 2007; 30 (12): 1313–40. DOI: 10.2337/dc06-1537
59. Palacio S, McClure LA, Benavente OR, et al. Lacunar strokes in patients with diabetes mellitus: risk factors, infarct location, and prognosis: the secondary prevention of small subcortical strokes study. *Stroke.* 2014; 45 (9): 2689–94. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.005018
60. Ichikawa H, Kuriki A, Kinno R, et al. Occurrence and clinicotopographical correlates of brainstem infarction in patients with diabetes mellitus. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2012; 21 (8): 890–7. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.05.017
61. Kernan WN, Viscoli CM, Dearborn JL, et al. Targeting Pioglitazone Hydrochloride Therapy After Stroke or Transient Ischemic Attack According to Pretreatment Risk for Stroke or Myocardial Infarction. *JAMA Neurol.* 2017; 74 (11): 1319–27. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.2136
62. Amarenco P. Effect of statins in stroke prevention. *Curr Opin Lipidol.* 2005; 16 (6): 614–8. DOI: 10.1097/01.mol.0000194127.99968.ca
63. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet.* 2004; 363 (9411): 757–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15690-0
64. Lauer A, Greenberg SM, Guro ME. Statins in Intracerebral Hemorrhage. *Curr Atheroscler Rep.* 2015; 17 (8): 46. DOI: 10.1007/s11883-015-0526-5

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2021



OMNIDOCTOR.RU