

**Широков Е.А.**

## ДЛИТЕЛЬНАЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ИНСУЛЬТА

Филиал ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова в г. Москве Минобороны России, 107392, Москва, Россия

Заболевания, ассоциированные с атеросклерозом, занимают ведущее место среди причин смерти в большинстве стран мира. Антитромбозитарная терапия является одним из эффективных и наиболее перспективных методов профилактики инсульта. Длительное применение тромбоцитарных антиагрегантов различных фармацевтических групп у больных высокого риска стало повседневной клинической практикой. В результате практического применения современных лекарственных стратегий увеличивается продолжительность жизни больных, выживших после инсульта. Увеличивается средний возраст пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Большинство больных, получающих антиагреганты, старше 70 лет. Количество пациентов, непрерывно получающих антиагреганты в течение 10 и более лет, составляет уже сотни тысяч. В последние годы клинические рекомендации расширили показания для назначения тромбоцитарных антиагрегантов разных фармацевтических групп. В неврологии разрешены клопидогрел, тикарелор, цилостазол. Однако выбор оптимальной схемы лечения у больных с цереброваскулярной патологией нередко вызывает затруднение у врачей. Стандартные схемы лечения больных с высоким риском инсульта основаны на применении препаратов ацетилсалicyловой кислоты. В некоторых случаях больные получают комбинацию антиагрегантов: ацетилсалicyловой кислоты и дипиридамол. Автор анализирует результаты 30-летнего применения ацетилсалicyловой кислоты у больного с высоким риском тромбозов и кровотечений. За этот период больной перенес транзиторную ишемическую атаку, ишемический инсульт, геморроидальные кровотечения и внутричерепное кровоизлияние. В статье на клиническом примере обсуждаются оптимальные решения в выборе антитромботической стратегии у больных с высоким риском инсульта. На основе анализа действующих клинических рекомендаций и научных исследований сформулированы принципы длительной антитромбозитарной терапии для больных старших возрастных групп при необходимости длительного лечения. Определены основные направления дифференцированной антитромботической терапии в зависимости от предполагаемого патогенетического подтипа ишемического инсульта, риска кровотечений, возраста и предполагаемой продолжительности лечения.

**Ключевые слова:** инсульт; профилактика инсульта; тромбоцитарные антиагреганты; ацетилсалicyловая кислота; клопидогрел; тикарелор; цилостазол; дипиридамол.

**Для цитирования:** Широков Е.А. Длительная антитромбозитарная терапия у больных с высоким риском инсульта. Клиническая медицина. 2023;101(7–8):381–386. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-381-386>

**Для корреспонденции:** Широков Евгений Алексеевич — e-mail: evg-747747@yandex.ru

**Shirokov E.A.**

## LONG-TERM ANTIPLATELET THERAPY IN PATIENTS WITH HIGH RISK OF STROKE

Branch Military Medical Academy named after S.M. Kirov in Moscow of the Ministry of Defense of the Russia, 107392, Moscow, Russia

*Diseases associated with atherosclerosis occupy a leading place among the causes of death in most countries of the world. Antiplatelet therapy is one of the most effective and promising methods of stroke prevention. Long-term use of platelet antiplatelet agents of various pharmaceutical groups in high-risk patients has become a daily clinical practice. As a result of the practical application of modern drug strategies, the life expectancy of stroke survivors is increasing. The average age of patients with cardiovascular pathology is increasing. The majority of patients receiving antiplatelet agents are over 70 years old. The number of patients continuously receiving antiplatelet agents for 10 years or more is already hundreds of thousands. In recent years, clinical guidelines have expanded the indications for the appointment of platelet antiplatelet agents of different pharmaceutical groups. In neurology, clopidogrel, ticagrelor, cilostazol are allowed. However, the choice of the optimal treatment regimen in patients with cerebrovascular pathology often causes difficulty for doctors. Standard treatment regimens for patients at high risk of stroke are based on the use of acetylsalicylic acid preparations. In some cases, patients receive a combination of antiplatelet agents: aspirin and dipyridamole. The author analyzes the results of 30 years of acetylsalicylic acid use in a patient with a high risk of thrombosis and bleeding. During this period, the patient suffers a transient ischemic attack, ischemic stroke, hemorrhoidal bleeding and intracranial hemorrhage. The article discusses optimal solutions in choosing an antithrombotic strategy in patients with high risk of stroke on a clinical example. Based on the analysis of current clinical recommendations and scientific research, the article formulates the principles of long-term antiplatelet therapy for patients of older age groups with the need for long-term treatment. The main directions of differentiated antithrombotic therapy have been determined depending on the suspected pathogenetic subtype of ischemic stroke, the risk of bleeding, age and the expected duration of treatment.*

**Keywords:** stroke; stroke prevention; platelet antiplatelet agents; acetylsalicylic acid; clopidogrel; ticagrelor; cilostazol; dipyridamole.

**For citation:** Shirokov E.A. Long-term antiplatelet therapy in patients with high risk of stroke. *Klinicheskaya meditsina*. 2023; 101(7–8):381–386. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-381-386>

**For correspondence:** Евгений А. Широков — e-mail: evg-747747@yandex.ru

**Conflict of interests.** The author declare no conflict of interests.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Заболевания, ассоциированные с атеросклерозом (ASCVD), — самая частая причина смерти в большинстве стран мира [1]. В Российской Федерации болезни системы кровообращения составляют не менее четверти в структуре общей заболеваемости, а доля больных с цереброваскулярной патологией увеличивается [2]. Современные клинические рекомендации (КР) по ведению больных с ASCVD определяют три основные лекарственные стратегии, оказывающие существенное влияние на состояние пациентов и исходы заболеваний: антигипертензивную, гиполипидемическую и антитромботическую [3]. Длительное применение тромбоцитарных антиагрегантов (ТА) наиболее эффективный путь предупреждения опасных осложнений ASCVD (инсульта, инфаркта миокарда, артериальных и венозных тромбозов периферических сосудов) [3, 4]. Показания к назначению ТА для предупреждения первого сосудистого события определяются 10-летним риском сердечно-сосудистых осложнений, их вероятность принято определять с помощью шкалы SCORE, которая учитывает влияние на состояние здоровья пациента наиболее значимых факторов сердечно-сосудистого риска (ФР) [5]. Российская Федерация относится к странам с очень высоким сердечно-сосудистым риском, где около 50% мужчин и более 40% женщин старше 50 лет могут быть отнесены к группе высокого и очень высокого риска. Все эти пациенты, в соответствии с действующими КР, имеют формальные показания к назначению ТА [3, 6, 7]. Около 500 000 человек в РФ ежегодно переносят ишемический инсульт (ИИ) или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) [2]. Средний возраст больных, которые переносят первый инсульт, — 64–67 лет. Продолжительность жизни пациентов, перенесших инсульт, неуклонно увеличивается и у половины больных превышает 8 лет [1, 2, 8]. Следовательно, перспектива непрерывного и продолжительного лечения ТА у пациентов, не перенесших сосудистых событий, может достигать 15–20 и более лет, а у больных, перенесших ИИ, часто превышает 10 лет. Следовательно, нередко длительную антитромбоцитарную терапию (АТТ) получают больные, достигшие 70 и 80 лет, что существенно меняет баланс эффективности и безопасности лекарств, оказывающих влияние на тромбообразование. Особенности АТТ при продолжительном лечении требуют дальнейшего изучения. Это связано с незначительным количеством качественных исследований, которые могли бы выполняться 10 и более лет, отсутствием надежных данных о преимуществах и недостатках ТА разных фармацевтических групп при длительном применении. Требуют дальнейшего анализа вопросы резистентности и потери эффективности ТА, индивидуализации антитромботической стратегии у пожилых и очень пожилых больных с высоким сердечно-сосудистым риском.

### Длительная антитромбоцитарная терапия у больного с высоким риском инсульта на клиническом примере.

Пациент С., 50 лет, в июне 1992 г. находился на медицинском освидетельствовании в военном госпитале

в связи с увольнением из Вооруженных Сил по достижении предельного возраста службы. Диагноз: «Гипертоническая болезнь II ст. Атеросклероз артерий головного мозга, дисциркуляторная энцефалопатия с рассеянной мелкоочаговой симптоматикой. Гиперхолестеринемия». Факторы сердечно-сосудистого риска: курение сигарет, малоподвижный образ жизни, избыточная масса тела, дислипидемия, артериальная гипертензия. Кроме повышения уровня сывороточного холестерина (7,6 ммоль/л) и высокого уровня гемоглобина крови (178 г/л), существенных отклонений лабораторных тестов обнаружено не было. ЭКГ: ритм синусовый, отклонение электрической оси сердца влево. Пациенту даны рекомендации по изменению образа жизни и назначена лекарственная терапия в соответствии с принятыми 30 лет назад стандартами: ацетилсалициловая кислота (АСК) 250 мг в сутки и нифедипин по 10 мг в сутки.

Рассмотрим эволюцию антитромботической стратегии с 1992 по 2021 г., опираясь на медицинские документы, содержащие результаты ежегодного медицинского обследования пациента. В 1996 г. больной переносит ТИА (госпитализация на 5 дней). Пересмотрена антигипертензивная терапия в сторону увеличения доз нифедипина, назначен гипотиазид. Антитромботическая стратегия не меняется — АСК 250 мг в сутки (по 1/2 таблетки АСК по 500 мг). В 2003 г. — повторные геморройальные кровотечения — доза АСК снижена до 50 мг (пациент получает кишечнорастворимую форму АСК). В 2009 г. больной переносит ИИ с хорошим восстановлением функций — доза АСК увеличена до 150 мг в сутки (буферная форма ацетилсалициловой кислоты). Дополнительно назначен розувастатин 10 мг. В январе 2021 г. больной госпитализирован по поводу хронической субдуральной гематомы с левосторонним гемипарезом и нарушениями сознания. Лечение консервативное с частичным восстановлением функций (по шкале Рэнкина — 2 балла). АТТ отменена с аргументацией высокого риска повторного внутричерепного кровоизлияния. В сентябре 2021 г. больной госпитализирован с клинической картиной стволового ИИ, тромбоза основной артерии. Смерть наступила на вторые сутки заболевания в возрасте больного 78 лет.

Краткий анализ АТТ у больного с высоким сердечно-сосудистым риском приводит к следующим выводам:

- в целом превентивная терапия с использованием основных лекарственных стратегий оказалась эффективной и обеспечила пациенту продолжительную жизнь, несмотря на повторные сосудистые события;
- длительное применение препаратов АСК, вероятно, способствовало развитию геморрагических осложнений, в том числе внутричерепного кровоизлияния;
- АТТ носила формальный и монотонный характер, а изменения суточных доз и лекарственных форм АСК не предупреждали геморрагические осложнения; отказ от АТТ у больного с очень высоким сердечно-сосудистым риском свидетельствовал об от-

существии альтернативных решений в представлениях врача о дальнейшем ведении больного.

Формально такая лечебная стратегия полностью соответствует действующим КР, согласно которым препараты АСК следует назначать в рамках первичной и вторичной профилактики инсульта в дозе 75–325 мг в сутки, а ТИА или ИИ на фоне АТТ не является основанием для коррекции дозы или выбора другого препарата [3, 6, 7]. Необходимость АТТ у больных с высоким сердечно-сосудистым риском подтверждается результатами исследований высокой степени доказательности. Обобщение опыта лечения более 200 000 пациентов с высоким риском тромботических событий показало, что применение ТА снижает риск ИИ на четверть, что вполне оправдывает цели превентивного лечения [9]. Препаратором первой линии в профилактических программах была и остается ацетилсалициловая кислота, которую с этой целью получают 90–93% пациентов [10].

### «Старые» и «новые» антиагреганты в сосудистой неврологии

Способность ацетилсалициловой кислоты подавлять агрегацию тромбоцитов известна более 70 лет. Однако в реальной клинической практике АСК для предупреждения тромбозов стали применять только в конце XX века [11]. Известно, что АСК ингибирует циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1) тромбоцитов, которая принимает участие в метаболизме арахидоновой кислоты и синтезе тромбоксана А2 — одного из наиболее активных активаторов агрегации тромбоцитов. В высоких дозах (более 500 мг в сутки) АСК проявляет противовоспалительное действие, подобно другим нестероидным противовоспалительным средствам (НПВС). Низкие дозы (50–325 мг) практически не оказывают противовоспалительное действие, но эффективно подавляют агрегацию тромбоцитов. Вероятность кровотечений и других нежелательных явлений (гастроэнтеропатии, «аспириновая астма», аллергические реакции) при применении «кардиологических» доз (75–150 мг в сутки) существенно снижается [11]. Вероятность кровотечений при назначении препаратов АСК увеличивается вместе с продолжительностью лечения. Длительное применение высокой дозы АСК (250 мг в сутки) у пациента С. могло привести к развитию геморроидальных кровотечений. Альтернативой ацетилсалициловой кислоте мог стать только дипиридамол (Д) — исторически первый ТА, рекомендованный для применения в неврологии.

Д подавляет агрегацию и адгезию тромбоцитов, улучшает микроциркуляцию и обладает умеренным сосудорасширяющим эффектом. Механизм действия Д связан с подавлением обратного захвата аденоцина (ингибитора реактивности тромбоцитов) клетками эндотелия и ингибированием фосфодиэстераз тромбоцитов. Д препятствует высвобождению из тромбоцитов тромбоксана А2, аденоциндинфосфата (АДФ) и серотонина. Д не превосходит АСК по своей антитромбоцитарной активности, действует несколько часов и требует высоких суточных доз (до 400 мг). В КР упоминается комбинация АСК и Д для

лечения больных с высоким риском ИИ [6, 7]. Возможно, для пациента С. комбинация АСК + Д оказалась бы приемлемой после перенесенного ИИ в 2009 г. Хотя эффективность этой комбинации несколько превосходит моно-терапию препаратами АСК, многочисленные побочные эффекты больших доз Д препятствуют такому выбору, особенно если предполагается продолжительное лечение. Самая частая причина отказа от Д связана с устойчивыми головными болями, которые испытывают не менее 30% больных. Тахикардия, нарушения ритма сердца, диспепсия и коронарный синдром — другие довольно частые нежелательные последствия больших доз Д [12].

Цилостазол (Ц) — близкий к Д по механизму действия препарат, синтезированный японскими исследователями около 15 лет назад — обратимо угнетает агрегацию тромбоцитов, превосходя в этом отношении АСК и Д. Он предупреждает формирование артериальных тромбов и пролиферацию гладкомышечных клеток, обладает сосудорасширяющими свойствами. Метаанализ 20 рандомизированных исследований показал, что лечение Ц более 6 мес. снижает относительный риск ИИ на 32% в сравнении с плацебо и на 20% в сравнении с АСК [13]. Суточные дозы Ц ниже (100–200 мг), а профиль безопасности существенно превосходит Д. Ц мог бы рассматриваться в качестве альтернативы АСК, но этот препарат появился в европейских и американских КР только в 2014 г.

Хорошо известные в кардиологии и относительно новые в неврологии ингибиторы пуриновых рецепторов тромбоцитов (клопидогрел (К), тикагrelор (Т)) включены в новые КР, но результаты их длительного применения в неврологии неизвестны [3, 11, 14].

Около 15 лет назад К первым из группы ингибиторов пуриновых рецепторов стал применяться для лечения больных с ТИА и малыми ИИ и в программах вторичной профилактики инсульта [15–20]. Фармакодинамика К зависит от дозировки, скорости всасывания в кишечнике и активности ферментов (цитохромов), принимающих участие в преобразованиях действующего вещества [11]. Рекомендованная терапевтическая доза К — 75 мг в сутки. Нагрузочные дозы могут достигать 600 мг. Сравнение эффективности и безопасности ТА разных фармакологических групп показывает, что К имеет некоторые преимущества перед АСК (снижение относительного риска повторного ИИ на 8,7%). Незначительное преимущество К перед АСК по эффективности дополняется лучшим профилем безопасности в отношении всех кровотечений [16, 17]. Следовательно, у больного С. при недостаточной эффективности АСК и склонности к кровотечениям К можно было рассматривать в качестве альтернативы проводимому лечению. Единственным обстоятельством, уменьшающим надежность К как основы антитромбоцитарной стратегии, является высокая частота случаев резистентности к этому препарату. У 20–25% пациентов, принимающих К, обнаруживается высокая остаточная активность тромбоцитов. В большинстве случаев это связано с полиморфизмом генов, кодирующих ферменты, которые участвуют в биохимических преобразованиях

ниях К [11, 14]. Тикагрелор относится к препаратам прямого обратимого действия. Более простой каскад биотрансформации Т создает условия для достижения надежного подавления агрегации тромбоцитов. Терапевтические дозы Т обычно составляют 90 мг в раза в день, что позволяет поддерживать надежное подавление агрегации тромбоцитов. Новые КР позволяют рассматривать Т как вариант АТТ у неврологических больных. Однако опыта длительного применения Т в сосудистой неврологии нет. Увеличение вероятности всех кровотечений, в том числе внутричерепных, существенно сдерживает возможности длительного применения Т в рамках вторичной профилактики ИИ. Замена К на Т у больных с высоким риском ИИ в случае недостаточной эффективности К, вероятно, не улучшит исходы заболевания. Результаты исследования CHANCE-2 показали, что назначение Т пациентам с недостаточной активностью цитохромов CYP2C19 имеет незначительные преимущества перед К [20]. Возможности применения редуцированных доз Т под контролем агрегации тромбоцитов в неврологии совершенно не изучены.

### Индивидуальный выбор антитромбоцитарной терапии

Известно, что эффективность АТТ выше, если применяется комбинация ТА с различными механизмами действия [21, 22]. В последние годы двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ) все чаще применяется для предупреждения повторных сосудистых событий после ТИА или малого ИИ. Возможность ДАТ (АСК + К) закреплена в новых клинических рекомендациях [3]. Установлено, что кратковременная ДАТ (АСК + К) в течение 3 нед. после появления первых симптомов острой церебральной ишемии снижает вероятность повторного ИИ примерно на 30% по сравнению с монотерпией АСК. Как правило, в ранней вторичной профилактике ИИ применяются нагрузочные дозы АСК и К (325 и 600 мг соответственно). Последующее лечение проводится стандартными «кардиологическими» дозами АСК и К с последующим выбором длительной монотерапии. Интенсивность лечения в первые часы заболевания ускоряет наступление профилактического эффекта, что принципиально важно для больных с ТИА. Комбинация АСК и Т демонстрирует хорошую эффективность, но существенно увеличивает риск кровотечений [21–24]. Важно, что интенсивная АТТ у больных с цереброваскулярной патологией сопровождается возрастающими со временем рисками внутричерепных кровоизлияний. Это связано с ишемическими повреждениями тканей головного мозга, амилоидной, гипертонической и метаболической микроангиопатией. Гетерогенные патологические изменения микроциркуляторного русла головного мозга принято объединять понятием «болезнь мелких артерий» (БМА). БМА — наиболее частое ограничение интенсивности АТТ в неврологии. Любая комбинированная АТТ для больных с ишемическими цереброваскулярными синдромами более опасна, чем для пациентов с коронарной патологией. Метаанализ эффективности и безопасности различных

вариантов комбинированной АТТ (АСК + К, АСК + Д, АСК + Т) в сравнении с монотерапией (АСК, К) показал, что ДАТ снижает риск тромботических событий примерно на 20% и увеличивает риск кровотечений в 2 раза [17, 25]. Хотя в абсолютных цифрах число внутричерепных кровоизлияний у больных, получающих ДАТ, существенно меньше повторных тромботических событий, возможные фатальные исходы таких осложнений не позволяют планировать лечение на продолжительное время.

Длительная монотерапия одним из ТА, разрешенных КР для применения в неврологии, является основой антитромботической стратегии у больных с высоким риском ИИ. Доступность лекарственных форм, широкий выбор дозировок выводят препараты АСК на первое место среди других ТА. Многочисленные исследования демонстрируют высокую эффективность АСК у больных, перенесших ИИ [25]. Однако в последние годы как эффективность, так и безопасность АСК при длительном применении подвергается сомнению [10, 26, 27]. По данным Р. Rothwell (2016), эффективность АСК у больных после ИИ довольно быстро снижается. В первые 6 нед. после ИИ у больных, получавших АСК, всех сосудистых событий было в 3 раза меньше, чем в группе плацебо. Но уже через 12 нед. эффективность АСК была близка к группе сравнения. Повседневная клиническая практика противоречит столь радикальному взгляду на ценность АСК как основы современной АТТ. Пациенты, перенесшие ИИ или инфаркт миокарда, много лет получают АСК, и результаты лечения обычно позволяют утверждать, что препарат сохраняет эффективность. Но не следует забывать, что у таких больных мы наблюдаем интегральный результат всех лечебных стратегий (гиполипидемической, антигипертензивной, изменения образа жизни и др.). Какова доля АСК в итоге комплексной превентивной терапии, нам неизвестно.

Вторая сторона проблемы связана с особенностями АТТ у больных пожилого и старческого возраста. В рамках вторичной профилактики более 5 лет наблюдали 13 509 больных, перенесших ишемические сосудистые события. Больше половины из них были старше 75 лет. Все пациенты получали АСК в различных дозах — от 75 до 325 мг в сутки [10]. В возрастной группе < 65 ежегодный риск кровотечений едва превышал 2%, в группе 75–84 года этот показатель уже превышал 5%, в после 85 — достигал 7% (20% фатальные кровотечения). Таким образом, для больных старше 75 лет баланс эффективности и безопасности при длительном применении АСК явно склоняется в сторону высокого риска кровотечений. К сожалению, не существует подобных данных в отношении К, Ц и Т. Но немногочисленные прямые сравнения АСК и К, АСК и Ц показывают, что при сопоставимой эффективности по критериям безопасности К и Ц имеют преимущество [17, 20, 28]. Относительно новым и малоизученным аспектом АТТ следует считать особенности лечения пациентов старше 80 лет, доля которых среди выживших после ИИ или ТИА постоянно увеличивается. Обобщение эпидемиологических и клинических данных о пациентах 80+ свидетельствует

о наличии у таких больных факторов, которые следует учитывать при выборе антитромботической стратегии. Наиболее важные из них: нарушения функции печени, почек, кишечника, изменения гормонального статуса, замедление метаболизма и склонность к кровотечениям. На фоне нарушений функций органов и систем у пациентов старше 80 лет отмечается дальнейшее уменьшение резервов системы гемостаза как в сторону тромбообразования, так и в сторону кровотечений [29]. Не будет преувеличением утверждать, что у больных старше 80 лет лечение ТА уменьшает риски тромбозов и увеличивает риски кровотечений, но вероятность осложнений увеличивается с каждым годом лечения. Можно предполагать, что снижение биодоступности ТА у пожилых пациентов приводит к увеличению случаев резистентности к лекарствам. В медицинском сообществе нет общепринятой позиции по поводу целесообразности лабораторных тестов для оценки агрегации тромбоцитов. Однако для оценки эффективности и безопасности лечения у пожилых пациентов применение таких диагностических тест-систем следует считать целесообразным. Не будут лишними лабораторные данные, отражающие состояние плазменных факторов гемостаза, функции почек и печени. Вероятно, такие препараты, как К и Т, для пожилых и очень пожилых больных требуют индивидуального дозирования, отличного от рекомендованной терапевтической дозы. Некоторые преимущества в длительных превентивных программах лечения получает Ц, обладающий лучшим профилем безопасности и ангиопротективным эффектом. Ингибиторы протонной помпы существенно снижают риск наиболее частых гастроинтестинальных кровотечений у пожилых больных [29, 30]. При этом модифицировать антитромботические эффекты ТА могут полиненасыщенные жирные кислоты омега-3 [4]. В любом случае, отказ от АТТ даже в связи с кровотечением является грубой ошибкой, влекущей за собой сосудистые катастрофы [30]. Но антитромботическая стратегия у больных старше 80 лет не может быть формальной и монотонной в течение многих лет. Возраст — один из главных факторов, требующих пересмотра и индивидуализации антитромботической стратегии.

Для выбора оптимальной продолжительной АТТ необходимо учитывать этиологию и патогенез цереброваскулярного синдрома. КР 2021 г. впервые вводят элементы дифференцированной терапии в зависимости от предполагаемого подтипа некардиоэмболического ИИ [3, 31, 32]. Для вторичной профилактики ИИ у больных с признаками стенозирования внутримозговых артерий возможен выбор ТА разных фармакологических групп (АСК, К, Т, Ц) и их сочетания. Для предупреждения лакунарного ИИ предпочтительнее Ц [3, 27, 31, 32]. КР подчеркивают возможность индивидуального выбора АТТ с учетом возраста, особенностей течения цереброваскулярного заболевания, рисков кровотечений и других обстоятельств.

## Заключение

АТТ является одним из наиболее эффективных и перспективных методов предупреждения ИИ и других со-

судистых событий. В последние годы в превентивных программах используются различные ТА и их сочетания. Современные КР допускают назначение препаратов АСК, К, Д, Т и Ц для предупреждения и лечения острых и хронических цереброваскулярных синдромов. Однако в реальной клинической практике в большинстве случаев пациенты принимают АСК. Врачи редко используют альтернативные подходы к АТТ у больных с различными факторами сердечно-сосудистого риска. Это связано с недостаточной информированностью о преимуществах и недостатках современных ТА в сосудистой неврологии. Эффективность и безопасность ТА определяется множеством факторов, среди которых большое значение имеют возраст пациента, характер цереброваскулярных нарушений, фармакодинамика и механизм действия лекарств. Чрезвычайно актуальной представляется проблема оптимального выбора ТА для длительного лечения. Анализ результатов последних исследований показал, что продолжительная АТТ связана с прогрессивным увеличением риска кровотечений и снижением эффективности лечения. Особой проблемой является выбор антитромботической стратегии у больных пожилого и очень пожилого возраста. Различные аспекты длительного применения ТА в старших возрастных группах пациентов с цереброваскулярной патологией требуют дальнейшего изучения. Представляется очевидным, что такие больные требуют индивидуальной схемы лечения с коррекцией дозы и лабораторным контролем эффективности лечения.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Li L., Scott C., Rothwell P. Trends in Stroke Incidence in High-Income Countries in the 21st Century Population-Based Study and Systematic Review. *Stroke.* 2020;51:1372–1380. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.028484
2. Здравоохранение в России. 2019: Стат.сб./Росстат. М., 2019:170. [Healthcare in Russia. 2019: Stat.sb./M., 2019:170. (In Russian)].
3. Visseren F.L.J., et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.* 2021;42(34):3227–3337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484
4. Суслина З.А., Танашян М.М., Домашенко М.А. Индивидуализация антиагрегантной терапии у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. *Клиническая фармакология и терапия.* 2011;5:70–74. [Suslina Z.A., Tanashyan M.M., Domashenko M.A. Individualization of antiplatelet therapy in patients with cerebrovascular diseases. *Clinical pharmacology and therapy.* 2011;5:70–74. (In Russian)].
5. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *European Heart Journal.* 2021;42(25):2439–2454. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab309
6. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками / под ред. проф. Л.В.Стаховской. М., 2017:208. [Clinical recommendations for the management of patients with ischemic stroke and transient ischemic attacks / edited by prof. L.V. Stakhovskaya. M., 2017:208. (In Russian)].
7. Сумароков А.Б., Широков Е.А., Бурячковская Л.И. Антитромбозитарная терапия в профилактике ишемического некардиоэмболического инсульта. Основные положения современных рекомендаций. Москва, 2015:34. [Sumarokov A.B., Shirokov E.A., Buryachkovskaya L.I. Antiplatelet therapy in the prevention of

- ischemic noncardioembolic stroke. The main provisions of modern recommendations. Moscow, 2015:34. (In Russian).
8. Мачинский П.А., Плотникова Н.А., Ульянкин В.Е. с соавт. Сравнительная характеристика показателей заболеваемости ишемическим и геморрагическим инсультом в России. *Медицинские науки. Патологическая анатомия*. 2019;2(50):112–131. [Machinsky P.A., Plotnikova N.A., Ulyankin V.E. et al. Comparative characteristics of the incidence of ischemic and hemorrhagic stroke in Russia. Medical sciences. *Pathological anatomy*. 2019;2(50):112–131. (In Russian)]. DOI: 10.21685/2072-3032-2019-2-11
  9. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71–86.
  10. Li L., Geraghty O., Mehta Z. et al. Age-specific risk, severity, time-course, and outcome of bleeding on long-term antiplatelet treatment based cohort study. *Lancet*. 2017;29:390(10093):490–499.
  11. Бурячковская Л. И., Ломакин Н. В., Сумароков А. Б., Доценко Ю.В. Значение особенностей действия антиагрегантов для выбора терапии сосудистого больного. *Тромбоз, гемостаз и ревология*. 2017;4(72):6–13. [Buryachkovskaya L. I., Lomakin N. V., Sumarokov A. B., Dotsenko Yu.V. The significance of the features of the action of antiplatelet agents for the choice of therapy of a vascular patient. *Thrombosis, hemostasis and rheology*. 2017;4(72):6–13. (In Russian)]. DOI:10.25555/THR.2017.4.0803
  12. Diener H.C., Sacco R., Yusuf S.; PRoFESS Study Group. Rationale, design and baseline data of a randomized, double-blind, controlled trial comparing two antithrombotic regimens (a fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus ASA with clopidogrel) and telmisartan versus placebo in patients with strokes: the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes trial (PRoFESS). *Cerebrovasc. Dis.* 2007;23:368–80.
  13. McHutchison C., Blair G.W., MRCP; Appleton J.P. et al. Cilostazol for Secondary Prevention of Stroke and Cognitive Decline. Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2020;51:2374–2385. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.029454
  14. Ломакин Н.В., Сумароков А.Б., Доценко Ю.В. с соавт. Индивидуальный подход к применению антитромбоцитарной терапии. На что опереться в решении? *Амеротромбоз*. 2017;2:70–78. [Lomakin N.V., Sumarokov A.B., Dotsenko Yu.V. et al. Individual approach to the use of antiplatelet therapy. What to rely on in the decision? *Atherothrombosis*. 2017;2:70–78. (In Russian)].
  15. Kennedy J., Ryckborst K., et al. for the FASTER investigators: Fast Assessment of Stroke and Transient Ischemic Attack to prevent Early Recurrence (FASTER): a randomized controlled pilot trial. *Lancet Neurol*. 2007;6:961–969.
  16. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329–1339.
  17. Greving J.P., Diener H., Reitsma J.B. et al. Antiplatelet Therapy After Noncardioembolic Stroke. *Stroke*. 2019;50(7):1812–1818. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.024497
  18. Li Z., Wang Y., Zhao X. et al. Treatment effect of clopidogrel plus aspirin within 12 hours of acute minor stroke or transient ischemic attack. *J. Am. Heart Assoc.* 2016;5:e003038. DOI: 10/1161/JAHA.115.003038
  19. Широков Е.А., Симоненко В.Б., Овчинников Ю.В. Транзиторные ишемические атаки и малые инсульты: современные терапевтические стратегии. *Лечаций врач*. 2020;5:7–11. [Shirokov E.A., Simonenko V.B., Ovchinnikov Yu.V. Transient ischemic attacks and small strokes: modern therapeutic strategies. *Lechasyi vrach*. 2020;5:7–11. (In Russian)].
  20. Wang Y., Meng A., Wang A. et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in CYP2C19 Loss-of-Function Carries with Stroke or TIA. *N. Engl. J. Med.* 2021. DOI: 10/1056/NEJMoa2111749. Online ahead of print.
  21. Uchiyama S., Amarenco P. et al. TIA as acute cerebrovascular syndrome. *Front Neurol Neurosci*. 2014;33:135–146.
  22. Johnston S.C., Amarenco P., Denison H. et al. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. *N. Engl. J. Med.* 2020;383:207–217.
  23. Shaban A., Monlezun D.J., Rincon N. et al. Safety and efficacy of acute clopidogrel load in patients with moderate and severe ischemic strokes. *Stroke Research and Treatment*. 2016;2016:8915764. DOI: 10/1155/2016/8915764
  24. Balint A., Tornios D., Alaoui O. et al. Network Meta-Analys of Ticagrelor for Stroke prevention in patients at High Risk for Cardiovascular or Cerebrovascular Events. *Stroke*. 2021;52(9):2809–2816.
  25. Chen Z.M., Sandercock P., Pan H.C. et al. Indication for early aspirin use in acute ischemic stroke. A combined analysis of 40 000 randomized patients from the Chines Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. *Stroke*. 2000;31:1240–1249.
  26. Rothwell P., Algra A., Chen Z. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *Lancet*. 2016;388(10042):365–375. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30468-8
  27. Uchiyama S., Toyoda K., Omae K. et al. Dual Antiplatelet Therapy Using Cilostazol in Patients With Stroke and Intracranial Arterial Stenosis. *Journal of the American Heart Association*. 2021;10(20):19. DOI: 10.1161/JAHA.121.022575
  28. Zurrú M., Orzuza C. Epidemiological Aspects of Stroke in Very Old Patients. *Cardiovascular and Haematological Disorders-Drug Targets*. 2011;11(1):3–5.
  29. Niu P.P., Guo Z.N., Jin H. et al. Antiplatelet regimens in the long-term secondary prevention of transient ischaemic attack and ischaemic stroke: an updated network meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6: e009013. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-009013
  30. RESTART Collaboration. Effects of antiplatelet therapy after stroke due to intracerebral haemorrhage (RESTART): a randomised, open-label trial. Published Online. 2019. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30840-2
  31. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998;279:1265–1272.
  32. Waters M., Hoh B., Lynn N. et al. Factors associated with recurrent stroke in the medical group of the SAMMPRIS trial. *JAMA Neurol*. 2016;73(3):308–315. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.4315

Поступила 03.03.2023

**Информация об авторе/Information about author**

Широков Евгений Алексеевич (Shirokov Evgeny A.) — д-р мед. наук, профессор кафедры терапии неотложных состояний филиала ВМА им. С.М. Кирова в г. Москве, <https://orcid.org/0000-0002-8717-7372>