

# ПРОБЛЕМЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

**П.Р. Камчатнов, А.А. Кабанов**

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Контакты: Павел Рудольфович Камчатнов [pravkam7@gmail.com](mailto:pravkam7@gmail.com)

*Ишемический инсульт (ИИ) – тяжелое заболевание, ассоциированное с высокой летальностью и стойкой инвалидизацией. Перенесенный ИИ связан с резким повышением риска повторного ИИ. Эффективным направлением предупреждения повторного ИИ является антитромбоцитарная терапия. Особой эффективностью обладает ацетилсалициловая кислота, применение которой в виде кишечнорастворимой лекарственной формы позволяет снизить риск развития поражения слизистой желудка. Рассматриваются возможности применения других антиагрегантов и непрямых антикоагулянтов.*

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, вторичная профилактика, ацетилсалициловая кислота, кардиомагнил, варфарин

## THE EFFICIENCY AND SAFETY OF SECONDARY PREVENTION OF ISCHEMIC STROKE

**P.R. Kamchatnov, A.A. Kabanov**

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

*Ischemic stroke (IS) is a severe disease associated with high mortality and persistent disability. Prior IS is related to the drastically increased risk of repeat IS. Antiplatelet therapy is an efficient way to prevent repeat IS. Acetylsalicylic acid, the administration of its enteric-coated formulation can reduce the risk of gastric mucosal lesion, has a special efficacy. The possibilities of using other antiaggregants and indirect anticoagulants are considered.*

**Key words:** ischemic stroke, secondary prevention, acetylsalicylic acid, cardiomagnil, warfarin

### Введение

Ишемический инсульт (ИИ) является одной из основных причин летальности и стойкой утраты трудоспособности [1, 2]. Пациенты, перенесшие эпизод острой церебральной ишемии (ИИ, транзиторная ишемическая атака (ТИА)), отличаются значительно повышенным риском развития повторного ИИ. Вероятность его возникновения у таких пациентов в 9 раз выше, чем у не переносивших эпизода церебральной ишемии [3]. Риск развития повторного ИИ определяется рядом факторов, важнейшими среди которых являются патогенетический подтип первичного ИИ, выраженность и распространенность поражения сосудистого русла головного мозга, наличие сопутствующих соматических заболеваний. Максимальный риск повторного ИИ имеется у пациентов с атеросклеротическим стенозом внутренней сонной артерии, перенесших атеротромботический инсульт, причем наиболее угрожающими в отношении развития ИИ являются первые недели после перенесенного эпизода острой церебральной ишемии. Риск повторного ИИ у пациентов с критическим стенозом внутренней сонной артерии, гетерогенной атеросклеротической бляшкой намного выше, чем

у больных с лакунарными инфарктами, обусловленными микроангиопатиями вследствие артериальной гипертензии, сахарного диабета в случае адекватного контроля артериального давления и уровня гликемии [4].

Нередко ИИ протекает асимптомно (так называемые немые, или молчащие, инсульты), не проявляясь развитием очагового неврологического дефицита. Такие инсульты выявляются только при проведении магнитно-резонансной или рентгеновской томографии головного мозга [5]. Распространенность этих ИИ в популяции превышает число инсультов, сопровождающихся характерной клинической картиной. Повышенный риск повторного ИИ имеется как у больных, перенесших клинически проявляющийся ИИ, так и у пациентов с асимптомными инсультами [6].

### Ацетилсалициловая кислота как средство вторичной профилактики ишемического инсульта

Несмотря на разнообразие патогенетических механизмов развития ИИ, стратегические направления вторичной профилактики являются в принципе сходными. Основу вторичной профилактики ИИ составляет максимально возможная коррекция имеющихся факторов

сердечно-сосудистого риска, включающая отказ от курения и избыточного потребления алкоголя, рациональное питание, обеспечение адекватного состоянию пациента уровня физических нагрузок. Указанные мероприятия, эффективность которых показана в качестве средств первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, в полной мере должны проводиться и при ведении больного, перенесшего ИИ. Вместе с тем важным фактором, препятствующим проведению полноценных превентивных мероприятий, является недостаточная медико-санитарная грамотность населения, низкая информированность об основных факторах риска развития и клинических проявлениях ИИ [7].

Трудно переоценить значимость проведения вторичной профилактики ИИ путем адекватной медикаментозной терапии, при этом исключительное значение имеет строгий контроль уровня артериального давления. Следует избегать артериальной гипотензии, что имеет особое значение у пациентов с критическим стенозом внутренней сонной артерии, в особенности с двусторонним поражением [8]. Оптимальным считается поддержание уровня артериального давления порядка 140/90 мм рт. ст.

Важнейшим направлением вторичной профилактики ИИ является назначение антитромбоцитарных препаратов. С этой целью наиболее широко применяется ацетилсалициловая кислота (АСК), сочетающая высокую эффективность и относительно низкую стоимость. В результате большого числа рандомизированных клинических испытаний была доказана способность АСК при систематическом применении достоверно снижать частоту повторных случаев ИИ, инфаркта миокарда и сосудистую смертность в целом [9]. Проведенный на основании результатов качественных исследований метаанализ однозначно подтвердил эффективность препарата в качестве средства вторичной профилактики ИИ [10]. В первую очередь положительный эффект наблюдался в отношении атеротромботического и лакунарного ИИ (так называемые некардиоэмболические ИИ). В качестве средства для предупреждения ИИ кардиоэмболического происхождения эффективность АСК оказалась значительно меньшей. Выполненный в 2009 г. повторный метаанализ, включивший результаты последних проведенных рандомизированных клинических исследований, посвященных проблеме как первичной, так и вторичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф (всего под наблюдением находились около 100 тыс. пациентов), также однозначно подтвердил эффективность АСК в качестве средства вторичной профилактики ИИ [11]. Было продемонстрировано снижение частоты развития острого инфаркта миокарда, ИИ, случаев наступления летального исхода от сосудистых причин.

Важно, что мероприятия вторичной профилактики, в первую очередь — назначение лекарственной терапии, должны начинаться максимально рано после перене-

сенного эпизода острой церебральной ишемии. Показано, что антиагрегантная терапия, начинающаяся в первые сутки ИИ, обеспечивает достоверное снижение повторных эпизодов острой церебральной ишемии на протяжении 90 сут с момента развития инсульта [12]. Активная ранняя антитромбоцитарная терапия оказалась эффективной у больных, перенесших ТИА или малый инсульт, вместе с тем ее эффективность в отношении уменьшения летальности, в особенности у больных с тяжелым инсультом, менее выражена [13].

Установлено, что клинически значимый антитромботический эффект при относительной безопасности достигается в случае использования невысоких доз препарата — 0,5–1,5 мг/кг в сутки (убедительных преимуществ использования препарата в более высоких дозировках не получено). Серьезную проблему представляет решение вопроса о длительности назначения АСК. Применение АСК необходимо на протяжении периода, пока существует риск развития ИИ, т. е., по сути, терапия должна быть пожизненной у больных, которым не проводилось оперативное лечение стенозирующих поражений магистральных артерий головы. При решении вопроса о назначении АСК больной должен быть информирован о необходимости постоянного приема препарата и нецелесообразности так называемых «лекарственных каникул». Убедительно показано, что отмена АСК способна приводить к повышению риска развития острой коронарной и церебральной ишемии [14].

Более сложным является вопрос о возможности назначения АСК в качестве средства первичной профилактики ИИ. Установлено, что при ее использовании у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, в частности с сахарным диабетом 2-го типа, имело место существенное снижение риска развития острого инфаркта миокарда, при этом снижения риска развития ИИ продемонстрировано не было [15]. Учитывая возрастающий с течением времени риск осложнений при приеме АСК, применение ее в качестве средства первичной профилактики ИИ в настоящее время признано нецелесообразным [16].

Длительный регулярный прием АСК сопряжен с высоким риском повреждающего действия препарата на слизистую желудка. Установлено, что вероятность развития гастроинтестинальных осложнений выше у пациентов в возрасте более 65 лет, перенесших ранее язвенную болезнь желудка, у курящих, а также при одновременном применении нестероидных противовоспалительных препаратов и/или глюкокортикоидов. Даже при использовании АСК в низких дозах сохраняется вероятность поражения слизистой желудка. Одним из путей снижения риска повреждения слизистой желудка является одновременное назначение гастропротекторов. Как показано в целом ряде исследований, на фоне комбинированной терапии уменьшается число случаев желудочных кровотечений.

Учитывая, что препараты метаболизируются системой цитохрома (в частности, CYP2C9), было высказано предположение о том, что одновременное назначение АСК и ингибиторов протонной помпы может быть ассоциировано с повышением риска повторных сосудистых катастроф [17]. Вместе с тем последующие исследования не позволили однозначно подтвердить такое взаимодействие, более того, была разработана лекарственная форма, содержащая 325 мг кишечнорастворимой АСК и 40 мг омепразола, продемонстрировавшая эффективность и безопасность применения [18].

Выраженное уменьшение гастротоксического эффекта возможно при использовании АСК в сочетании с гидроксидом магния (препарат Кардиомагнил). Особенностью препарата является то, что высвобождение гидроксида магния нейтрализует свободную соляную кислоту в желудке, вследствие чего уменьшается раздражающее действие АСК и уменьшается риск повреждения слизистой оболочки желудка. Препарат выпускается в дозах 75/15 и 150/30 мг АСК и магния гидроксида в таблетке соответственно, что обеспечивает возможность подбора адекватной дозы АСК.

Практические затруднения может вызывать необходимость назначения АСК больным с артериальной гипертензией. Считается, что подавляющему большинству пациентов с повышенным артериальным давлением и симптомными расстройствами мозгового кровообращения показан прием АСК в качестве средства вторичной профилактики ИИ, причем особенно нуждаются в нем больные с наличием нескольких факторов сосудистого риска [19]. Как свидетельствуют результаты проведенных исследований, применение АСК показано больным с артериальной гипертензией, нуждающимся во вторичной профилактике ИИ [20]. Убедительные данные о негативном влиянии приема АСК на уровень артериального давления отсутствуют, также не получено убедительных данных о том, что выраженность антигипертензивного эффекта сочетанной терапии снижается. Вместе с тем назначение антиагрегантов, в частности АСК, ни в коей мере не исключает необходимость систематического контроля уровня артериального давления, использования антигипертензивных препаратов, а также немедикаментозных методов борьбы с артериальной гипертензией.

Несмотря на доказанную эффективность АСК, в 10–20 % случаев наблюдается резистентность (низкая чувствительность) к препарату [21]. Это может быть обусловлено целым рядом факторов: низкой биодоступностью препарата, усиленным образованием тромбоцитов, избыточной стрессиндуцированной экспрессией в них циклооксигеназы-2, повышенной чувствительностью тромбоцитов к проагрегантам, генетически детерминированными особенностями структуры рецепторов гликопротеина P<sub>1b</sub>/P<sub>1a</sub>, коллагена, тромбосана, ферментов, участвующих в их синтезе [22]. Снижение чувствительности к АСК часто

наблюдается у больных с острым ишемическим поражением органов, сахарным диабетом, табакокурщиками. К сожалению, лабораторные тесты определения агрегации тромбоцитов в ответ на действие различных индукторов далеко не всегда позволяют своевременно диагностировать резистентность к АСК.

### Применение варфарина в качестве средства профилактики ишемического инсульта

Важным направлением профилактики ИИ у ряда больных является применение непрямых антикоагулянтов. В первую очередь это касается кардиоэмболического патогенетического подтипа ИИ. Наиболее широко с этой целью используются производные кумарина – варфарин, который обладает несомненными преимуществами фармакокинетики, в частности в виде поддержания стабильного уровня антикоагуляции. Высокая эффективность варфарина и предсказуемость оказываемого им эффекта позволяют на сегодняшний день рассматривать его в качестве «золотого стандарта» непрямого антикоагулянта при профилактике кардиоэмболического ИИ [23].

Прямыми показаниями для назначения варфарина с целью предупреждения кардиоэмболического ИИ являются: мерцательная аритмия неклапанной (неревматической) этиологии, наличие тромба в полости левого желудочка, застойная сердечная недостаточность. Риск развития кардиоэмболических осложнений (в том числе церебральных) возрастает при сочетании указанных факторов, а также у больных, уже перенесших церебральные кардиогенные эмболии, при наличии сопутствующих артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа [24].

Определение необходимости применения непрямых антикоагулянтов достигается стратификацией степени риска, в частности с применением шкалы CHADS<sub>2</sub>, позволяющей решить вопрос о назначении непрямых антикоагулянтов непосредственно у постели больного [24]. Абсолютное снижение риска ИИ при применении варфарина составляет 31 случай на 1000 человек в год, при том что относительный риск уменьшается на 68 %. Несколько позже шкала CHADS<sub>2</sub> была усовершенствована, при этом в нее были внесены такие показатели, как гендерная принадлежность пациента, наличие ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии, вследствие чего она получила название CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [25]. Усовершенствованная шкала позволяет с большей точностью определять риск развития кардиоэмболического инсульта у конкретного пациента и соответственно более аргументированно решать вопрос о том, насколько целесообразно проведение антикоагулянтной терапии.

Дальнейшие исследования стратификации риска кардиоэмболического ИИ привели к созданию шкалы QStroke [26]. В отличие от предыдущих она включает такие критерии, как наличие соматических заболева-

ний (хроническая почечная недостаточность, ревматоидный артрит), активное курение, уровень систолического давления, индекс массы тела, наличие семейного анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний, а также этническую принадлежность. Результаты сравнения точности указанных диагностических систем свидетельствуют о том, что QStroke позволяет с еще большей точностью стратифицировать риск развития ИИ, причем точность оказалась несколько выше для мужчин. Следует, однако, отметить, что в шкалу QStroke не включен такой важный критерий, как перенесенный ранее ИИ, присутствующий в других диагностических системах. В этой связи необходимо иметь в виду ее преимущество именно в отношении первичной профилактики кардиоэмболического ИИ.

Назначение варфарина следует проводить под контролем международного нормализованного отношения (МНО), значения которого должны находиться в пределах 2,0–3,0. Поддержание этого уровня МНО обеспечивает выраженный защитный эффект в отношении риска развития эмболий и низкий риск геморрагических осложнений. При правильном отборе пациентов и адекватном контроле МНО вероятность развития тяжелых кровотечений составляет 1,3 % в год [27]. Оценка потенциального риска кровотечений на фоне применения непрямых антикоагулянтов возможна с использованием шкалы HAS-BLED, учитывающей такие факторы риска геморрагических осложнений, как пожилой возраст, наличие почечной или печеночной недостаточности, прием алкоголя или наркотических препаратов, артериальная гипертензия (систолическое давление более 160 мм рт. ст.), перенесенные ранее кровотечения, нестабильность уровня МНО [28].

Если необходимость применения варфарина у больных с риском кардиоэмболического ИИ убедительно доказана, применение его с целью вторичной профилактики ИИ у пациентов со стенозирующим поражением магистральных и внутричерепных артерий (исследование WASID) представляется нецелесообразным [29]. Отсутствие в этой ситуации значимого превентивного эффекта в отношении риска развития ИИ при нарастании риска геморрагических осложнений делает такой терапевтический подход нецелесообразным.

В случае невозможности применения варфарина у больных с риском кардиоэмболического ИИ, обусловленной непереносимостью препарата, высоким риском кровотечений и другими причинами, могут использоваться антиагреганты, в частности в виде комбинированной терапии, однако, как свидетельствуют результаты серии проведенных исследований, профилактический эффект антиагрегантов в этой ситуации существенно ниже, чем при применении непрямых антикоагулянтов [27]. Одновременное назначение антиагрегантов и непрямых антикоагулянтов возможно только у отдельных пациентов в связи с высоким риском геморрагических осложнений.

Проведение лечения варфарином у больных, перенесших ИИ, имеет ряд особенностей. Вследствие имеющихся двигательных нарушений (парезы, атаксия) значительная часть пациентов, перенесших инсульт, не в состоянии самостоятельно посещать медицинские учреждения с целью определения уровня МНО, что может привести к неконтролируемому приему препарата и повышению риска развития побочных эффектов. Расстройства походки у таких пациентов ассоциированы с повышенным риском внезапных падений и возникновением геморрагических осложнений вследствие травматизации. Вместе с тем при организации надлежащего ухода за пациентом, даже имеющим повышенный риск внезапных падений, вероятность геморрагических осложнений может быть сведена к приемлемому уровню, что требует рассмотрения вопроса о проведении антикоагулянтной терапии с учетом индивидуальных особенностей больного [30]. Риск передозировки антикоагулянтов также повышен у больных с когнитивными расстройствами, нарушением памяти, поэтому при невозможности контроля режима приема препарата у таких пациентов со стороны медицинского персонала или оказывающих уход родственников потенциальный риск назначения антикоагулянтов будет значительно перевешивать возможную пользу лечения.

Серьезную терапевтическую проблему представляет низкая приверженность пациентов к систематическому лечению. Именно с этим связано ограничение адекватно широкого использования антитромбоцитарной терапии с целью вторичной профилактики ИИ. Низкая приверженность к лечению в значительной степени связана с недостаточной мотивацией к устранению факторов сердечно-сосудистого риска, отсутствием понимания необходимости систематического лечения, наличием неверных представлений о существующих опасностях терапии. В целом причины низкой приверженности к проведению систематической антитромбоцитарной (как и любой другой) терапии разнообразны и включают низкую медико-санитарную грамотность населения, недостаточную информированность пациентов о преимуществах продолжения лечения, желание избежать расходов на приобретение лекарственных препаратов. Отказ от лечения, нарушение режима приема лекарственных препаратов могут быть обусловлены необходимостью одновременного приема нескольких препаратов, большой кратностью их приема в течение суток. Зачастую неприятные субъективные ощущения, в частности изжога, тошнота, боль в эпигастрии, наблюдающиеся при приеме антиагрегантов, расцениваются пациентами как признаки тяжелого осложнения лечения и вызывают отказ от его продолжения. С низкой приверженностью к лечению ассоциированы: возраст более 65 лет, исходно низкий образовательный уровень, когнитивное снижение, обусловленное перенесенным ИИ или другими причинами.

Как свидетельствуют результаты 2-летнего наблюдения за группой из 3796 больных, перенесших острую церебральную ишемию и имеющих явные показания к применению антитромбоцитарных препаратов, 689 (18 %) пациентов самостоятельно прекратили прием препарата, причем практически половина из прекративших лечение сделали это без каких бы то ни было медицинских оснований [31]. Интересно, что значительно большая приверженность больных к продолжению лечения была установлена в проспективном исследовании, проведенном Германским банком данных инсульта, в которое были включены 3420 больных, проходивших курс лечения в специализированных сосудистых отделениях по поводу ИИ. Оказалось, что 96 % больных через год после выписки из стационара продолжают придерживаться по меньшей мере одного из направлений вторичной профилактики ИИ с применением антитромбоцитарных препаратов.

Конечная эффективность профилактического лечения во многом обусловлена наличием контакта между лечащим врачом и пациентом или его близкими, если сам больной имеет когнитивные, депрессивные или выраженные двигательные расстройства и нуждается в контроле выполнения врачебных рекомендаций со стороны окружающих. Повышению приверженности к лечению может способствовать применение препаратов пролонгированного действия, комбинированных средств, не требующих многократного приема в течение суток.

### Проблемы комбинированной терапии

В силу ряда причин монотерапия АСК не всегда приводит к полному устранению риска развития повторного ИИ, что требует замены антиагреганта или проведения комбинированной терапии. Такая ситуация возникает в случае резистентности к АСК, которая проявляется в виде повторных эпизодов церебральной и/или коронарной ишемии на фоне лечения. Для снижения риска развития ИИ в этой ситуации целесообразно одновременное назначение дипиридамола. Препарат обеспечивает повышение концентрации циклического аденозинмонофосфата и циклического гуанозинмонофосфата за счет угнетения активности фосфодиэстеразы тромбоцитов, оказывая антиагрегантный и вазодилатирующий эффекты.

Исследования показали, что эффективность дипиридамола в отношении предупреждения риска повторного некардиоэмболического ИИ близка к таковой у АСК, однако эффект значительно менее выражен в отношении инфаркта миокарда и сосудистой смерти. Наибольшую пользу от назначения комбинированной терапии получают пациенты с симптомным поражением экстра- или интракраниальных артерий, перенесшие неинвалидизирующий атеротромботический ИИ [32]. Результаты нескольких рандомизированных клинических исследований продемонстрировали, что

именно такая терапия оказывает достоверный положительный превентивный эффект. Большинство исследований комбинированной профилактической терапии ИИ было проведено с использованием медленно высвобождающейся формы дипиридамола, что обеспечивало постоянную концентрацию его в крови и стабильность параметров центральной гемодинамики на фоне лечения. В целом комбинация АСК и дипиридамола зарекомендовала себя как надежное и эффективное средство предупреждения повторного ИИ [33]. Не получено убедительных данных о том, что эффективность комбинированной терапии АСК и дипиридамолом может снижаться на фоне одновременного применения ингибиторов протонной помпы, в частности омепразола [34]. Такая комбинация может быть рекомендована для длительного курса лечения без веских оснований для ожидания снижения эффективности антиагрегантной терапии.

Однако необходимо отметить, что у пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца дипиридамолом необходимо применять с осторожностью, так как он может приводить к развитию «синдрома обкрадывания» и, как следствие, ишемии миокарда. Как в отечественных, так и в недавно опубликованных Американских рекомендациях по лечению ИБС [ВНОК. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (2-й пересмотр). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008; приложение 4. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(24)] отмечена опасность применения дипиридамола в качестве антиагреганта у данной категории больных, этому препарату присвоен класс доказательности III (лечение неэффективно, а в некоторых случаях может быть вредно). Предпринимались попытки изучения возможности одновременного применения АСК и клопидогрела. Так, в исследовании MATCH сравнивалась эффективность лечения в 2 группах больных, перенесших ТИА или ИИ: 1-я группа получала клопидогрел (75 мг/сут), а вторая – клопидогрел (75 мг/сут) в сочетании с АСК (75 мг/сут) [35]. Было установлено, что частота всех острых сосудистых событий в обеих группах оказалась практически идентичной, однако количество жизнеугрожающих геморрагических осложнений было в 2 раза выше в группе комбинированной терапии.

Проведенное несколько позже исследование CHARISMA также показало, что, несмотря на некоторые преимущества комбинированной терапии (75 мг/сут клопидогрела и 75–162 мг/сут АСК), сочетанное применение двух антиагрегантов ведет к значительному повышению риска развития побочных эффектов, в первую очередь – ulcerогенного действия [36]. Наконец, метаанализ серии исследований эффективности и безопасности одновременного применения АСК

и клопидогрела подтвердил нецелесообразность длительного использования такой комбинации как рутинного средства вторичной профилактики ИИ вследствие высокого уровня геморрагических осложнений [37].

Вместе с тем в ряде случаев комбинированная антиагрегантная терапия (АСК и клопидогрел) является необходимой. В первую очередь это касается больных, перенесших эндоваскулярное вмешательство на магистральных артериях головы (ангиопластика, стентирование), которым показано применение клопидогрела и АСК на протяжении 9–12 мес после проведенной операции. Речь, однако, не идет о длительном (пожизненном) приеме препаратов. Целесообразность комбинированного лечения должна рассматриваться при резистентности к АСК, обусловленной, в частности, генетически детерминированными нарушениями функции тромбоцитов, тромбоцитемиями. Оптимальной в этой ситуации считается комбинация АСК и дипиридамола, хотя имеются сообщения о применении на протяжении достаточно длительного периода (до 28 мес) комбинации трех антиагрегантов – АСК, дипиридамола и клопидогрела [38].

Учитывая вероятность развития гастроинтестинальных осложнений на фоне лечения варфарином, его назначение нередко сочетают с применением гастропротекторов, в частности ингибиторов протонной помпы. В организме варфарин метаболизируется в печени, причем правовращающий энантиомер – под действием цитохромов CYP1A2 и CYP3A4, а левовращающий – под действием CYP2A9 [39]. Всего описано 32 аллельных варианта данного фермента, многие из которых не обладают энзиматической активностью, а некоторые характеризуются сниженной активностью. Итоговая выраженность антикоагулянтного эффекта определяется наличием тех или иных аллелей у индивидуума, массой тела, характером сопутствующей лекарственной терапии [40].

Увеличение антикоагулянтного эффекта зарегистрировано при одновременном назначении варфарина и омега-3 жирных кислот (как, кстати, и симвастина и трамадола) [41]. Это может быть обусловлено тем, что омега-3 жирные кислоты являются ингибитором цитохрома P450 2C19, который отвечает преимущественно за метаболизм правовращающего энантиомера варфарина [42]. В целом указанное взаимодействие, по мнению авторов, является клинически малозначимым, хотя его роль может возрастать в случае полиморфизма генов, кодирующих цитохромы, при наличии генетически детерминированных особенностей метаболизма, а также у представителей различных этнических групп.

Следует иметь в виду, что эффективность применения варфарина может меняться при одновременном приеме макролидов, хинолонов, нестероидных противовоспалительных препаратов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, статинов [43]. Вероят-

ность лекарственных взаимодействий делает необходимым при проведении комбинированной терапии вести строгий систематический контроль уровня МНО.

#### Антитромбоцитарная терапия и хирургические вмешательства

Серьезную проблему представляет возможность проведения хирургических мероприятий у больных, получающих антитромбоцитарную терапию. Изучению данного вопроса посвящено ограниченное количество исследований, поэтому большой интерес представляют опубликованные в 2013 г. Американской академией неврологии рекомендации по данной проблеме [44]. На основании результатов анализа имеющихся в литературе данных авторы отмечают, что прием АСК и варфарина может быть продолжен при проведении стоматологических вмешательств (уровень доказательности А), а также других малоинвазивных мероприятий (уровни доказательности В и С). Прием АСК может быть продолжен у пациентов, которым планируется выполнение анестезии при офтальмологических вмешательствах, удалении катаракты, дерматологических инвазивных процедурах, биопсии простаты под контролем ультразвукового исследования, спинальных и эпидуральных манипуляциях, хирургическом лечении поражений карпального канала (уровень доказательности В). Вероятно, прием АСК может быть продолжен больными, которым планируется проведение игольчатой миографии, операций на стекловидном теле, трансбронхиальной биопсии, эндоскопической полипэктомии из толстого кишечника, гастро- и дуоденоскопии с выполнением биопсии и сфинктеротомии (уровень доказательности С). Вероятно, прием варфарина возможен при проведении игольчатой электромиографии, биопсии простаты, оперативного лечения паховой грыжи, эндотермальной абляции *v. saphena magna* (уровень доказательности С). Прием варфарина может повышать риск кровотечений при проведении операции эндоскопического удаления полипов из толстого кишечника (уровень доказательности С).

Имеется недостаточное количество данных о том, что целесообразно назначение гепаринов в период отмены варфарина (уровень доказательности U). Вместе с тем назначение в этих условиях гепаринов ассоциировано с более высоким риском кровотечений, чем продолжение приема варфарина (уровень доказательности В). Следует иметь в виду, что прекращение приема как АСК, так и варфарина сроком на 7 дней и более увеличивает риск развития повторного ИИ (уровень доказательности В), о чем обязательно должен быть информирован пациент.

В целом вопрос о возможности прерывания антитромбоцитарной терапии необходимо решать с учетом индивидуальных особенностей пациента, в частности конкретного риска развития ИИ.

**Заключение**

Таким образом, регулярное применение антитромбоцитарных препаратов позволяет добиться высокой эффективности вторичной профилактики ИИ. Повышение эффективности терапии возможно при пра-

вильной оценке индивидуального риска развития повторного ИИ, вероятности развития лекарственных взаимодействий и осложнений терапии, проведении разъяснительной работы среди пациентов, направленной на повышение приверженности к лечению.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. Журн неврол и психиатр 2003;(прил 8):4–9.
2. Sacco R.L., Adams R., Albers G. et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Stroke 2006;37(2):577–617.
3. Coull A.J., Lovett J.K., Rothwell P.M.; Oxford Vascular Study. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. BMJ 2004;328(7435):326.
4. Lovett J.K., Coull A.J., Rothwell P.M. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. Neurology 2004;62(4):569–73.
5. Жетишев Р.Р., Камчатнов П.Р., Михайлова Н.А., Ивашенко А.Р. Асимптомный инсульт. Журн неврол и психиатр 2013;113(3 прил 2):53–7.
6. Vermeer S.E., Hollander M., van Dijk E.J. et al. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. Stroke 2003;34(5):1126–9.
7. Фрис Я.Е., Камчатнов П.Р., Шелякина Л.А. Информированность населения о факторах риска сосудистых заболеваний головного мозга и клинических проявлений инсульта. Журн неврол и психиатр 2010;9(2):3–12.
8. Brott T.G., Halperin J.L., Abbara S. et al. ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary. J Am Coll Cardiol 2011;57(8):1002–44.
9. Lip G.Y., Kamath S., Hart R.G. ABC of antithrombotic therapy: Antithrombotic therapy for cerebrovascular disorders. BMJ 2002;325(7373):1161–3.
10. 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.
11. 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.
12. Wang Y., Wang Y., Zhao X. et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2013;369(1):11–9.
13. Chen Z.M., Sandercock P., Pan H.C. et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: A combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. Stroke 2000;31(6):1240–9.
14. Rodríguez L.A., Cea-Soriano L., Martín-Merino E., Johansson S. Discontinuation of low dose aspirin and risk of myocardial infarction: case-control study in UK primary care. BMJ 2011;343:d4094.
15. Wolff T., Miller T., Ko S. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2009;150(6):405–10.
16. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. Рекомендации Европейского общества кардиологов (пересмотр 2012 г.). Рос кардиол журн 2012;4(96 прил 2):1–84.
17. Charlot M., Grove E.L., Hansen P.R. et al. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study. BMJ 2011;342:d2690.
18. Miner P.B.Jr., Fort J.G., Zhang Y. Intra-gastric acidity and omeprazole exposure during dosing with either PA32540 (enteric-coated aspirin 325 mg + immediate-release omeprazole 40 mg) or enteric-coated aspirin 325 mg + enteric-coated omeprazole 40 mg – a randomised, phase 1, crossover study. Aliment Pharmacol Ther 2013;38(1):62–71.
19. Williams B., Poulter N.R., Brown M.J. et al.; BHS guidelines working party, for the British Hypertension Society. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. BMJ 2004;328(7440):634–40.
20. Felmeden D.C., Lip G.Y. Antithrombotic therapy in hypertension: a Cochrane Systematic review. J Hum Hypertens 2005;19(3):185–96.
21. Berrouschot J., Schwetlick B., von Twickel G. et al. Aspirin resistance in secondary stroke prevention. Acta Neurol Scand 2006;113(1):31–5.
22. Michelson A.D., Cattaneo M., Eikelboom J.W. et al. Aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance. J Thromb Haemost 2005;3(6):1309–11.
23. Sacco R.L., Adams R., Albers G. et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Circulation 2006;113(10):e409–49.
24. Gage B.F., Waterman A.D., Shannon W. et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA 2001;285(22):2864–70.
25. Lip G.Y., Nieuwlaet R., Pisters R. et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. Chest 2010;137(2):263–72.
26. Hippisley-Cox J., Coupland C., Brindle P. Derivation and validation of QStroke score for predicting risk of ischemic stroke in primary care and comparison with other risk scores: a prospective open cohort study. BMJ 2013;346:f2573.
27. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. Arch Intern Med 1994;154(13):1449–57.
28. Lane D.A., Lip G.Y. Use of the CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation. Circulation 2012;126(7):860–5.

29. Chimowitz M.I., Lynn M.J., 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.
30. Donzé J., Clair C., Hug B. et al. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. *Am J Med* 2012;125(8):773–8.
31. De Schryver E.L., van Gijn J., Kappelle L.J. et al. Non-adherence to aspirin or oral anticoagulants in secondary prevention after ischemic stroke. *J Neurol* 2005;252(11):1316–21.
32. De Schryver E.L., Algra A., van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD001820.
33. Sacco R.L., Diener H.C., Yusuf S. et al. Aspirin and extended-release dipyridamol versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359(12):1238–51.
34. Offman E., Schobelock M.J., Brickl R. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the antiplatelet combination aspirin (acetylsalicylic acid) plus extended-release dipyridamole are not altered by coadministration with the potent CYP2C19 inhibitor omeprazole. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013;13(2):113–20.
35. Diener H.C., Bogousslavsky J., Brass L.M. et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischemic stroke or transient ischemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364(9431):331–7.
36. Wang T.H., Bhatt D.L., Fox K.A. et al. An analysis of mortality rates with dual-antiplatelet therapy in the primary prevention population of the CHARISMA trial. *Eur Heart J* 2007;28(18):2200–7.
37. Keller T.T., Squizzato A., Middeldorp S. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD005158.
38. Willmot M., Zhao L., Heptinstall S., Bath P. Triple antiplatelet therapy for secondary prevention of recurrent ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2004;13(3):138–40.
39. Niinuma Y., Saito T., Takahashi M. et al. Functional characterization of 32 CYP2C9 allelic variants. *Pharmacogenomics J* 2013;doi:10.1038/tpj.2013.22. [Epub ahead of print].
40. Kim Y.B., Ko M.J., Lee D.G. et al. CYP2C9 mutation affecting the individual variability of warfarin dose requirement. *Ann Rehabil Med* 2012;36(6):857–60.
41. Castro T.A., Heineck I. Interventions to improve anticoagulation with warfarin. *Ther Drug Monit* 2012;34(2):209–16.
42. Uno T., Sugimoto K., Sugawara K., Tateishi T. The role of cytochrome P2C19 in R-warfarin pharmacokinetics and its interaction with omeprazole. *Ther Drug Monit* 2008;30(3):276–81.
43. Holbrook A.M., Pereira J.A., Labiris R. et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005;165(10):1095–106.
44. Armstrong M.J., Gronseth G., Anderson D.C. et al. Summary of evidence-based guideline: periprocedural management of antithrombotic medications in patients with ischemic cerebrovascular disease: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2013;80(22):2065–9.