

ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

¹МБУЗ «Городская больница № 2 «КМЛДО»,
Россия, 350012, г. Краснодар, ул. Красных партизан, 6/2;
²кафедра госпитальной терапии КубГМУ Минздрава РФ,
Россия, 350042, г. Краснодар, ул. 40 лет Победы, 14;
³кафедра лучевой диагностики КубГМУ Минздрава РФ,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. E-mail: vadimecho@mail.ru

Несмотря на то что эмболии в сосуды головного мозга относятся к числу самых серьезных осложнений фибрилляции предсердий (ФП), оптимальная профилактика инсульта у пациентов пожилого и старческого возраста с этой аритмией остается неопределенной. При выборе антитромботической терапии у геронтологических больных с неклапанной ФП дабигатран может рассматриваться в качестве приемлемой альтернативы варфарину. Назначение валсартана в сочетании с розувастатином у такого контингента больных является оптимальной стратегией, позволяющей улучшить упругоэластические свойства артериальной стенки и снизить частоту сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ишемический инсульт, антитромботическая терапия, антигипертензивная терапия, жесткость артериальной стенки, пожилой возраст.

V. I. SHEVELYOV¹, S. G. KANORSKY², A. V. POMORTSEV³

THE PRINCIPLE OF PREVENTION OF ISCHEMIC STROKE IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION IN THE ELDERLY

¹City hospital № 2 (KMMDA),
Russia, 350012, Krasnodar, Krasnykh partisan str., 6/2;
²department of hospital therapy Kuban state medical university,
Russia, 350042, Krasnodar, 40th anniversary of the Victory str., 14;
³department of radiology of Kuban state medical university,
Russia, 350063, Krasnodar, Sedina str., 4. E-mail: vadimecho@mail.ru

Despite the fact that thromboembolic cerebral vessels are among the most serious complications of atrial fibrillation (AF), the optimal prevention of stroke in patients of elderly remains uncertain. When choosing antithrombotic therapy in geriatric patients with non-valvular AF dabigatran may be considered as an acceptable alternative to warfarin. Appointment of valsartan in combination with rosuvastatin in this group of patients is the optimal strategy, can improve elastic properties of the arterial wall and reduce the incidence of cardiovascular complications.

Key words: atrial fibrillation, ischemic stroke, antithrombotic therapy, antihypertensive therapy, the stiffness of the arterial wall, old age.

ФП примерно в 5 раз увеличивает риск инсульта, который у таких больных характеризуется более тяжелым течением и более выраженной инвалидизацией, чаще рецидивирует и приводит к смертельному исходу [1]. Частота выявления ФП увеличивается с возрастом, поэтому в связи с постарением населения острота проблемы кардиоэмболического инсульта неуклонно возрастает. В клинических исследованиях варфарин продемонстрировал высокую эффективность в профилактике инсульта у больных с ФП. Однако в реальной практике применение этого препарата у лиц пожилого и старческого возраста ограничивается обоснованными опасениями возможных геморрагических осложнений. Поэтому продолжается поиск средства, способного эффективно и безопасно заменить варфарин при необходимости проведения длительной антикоагулянтной терапии.

У больных с артериальной гипертензией (АГ) риск ишемического инсульта существенно снижается при терапии статинами [2]. Однако убедительных данных о профилактической эффективности статинов в отношении ишемического инсульта у больных с ФП пожилого возраста не имеется.

Нарушение структурно-функциональных свойств сосудистой стенки может являться мишенью для терапевтического вмешательства у пациентов с АГ. В связи с этим актуален поиск антигипертензивных средств, наиболее эффективно улучшающих упругоэластические свойства артериального русла [3].

Цель исследования – на основании сравнения эффективности и безопасности варфарина, прямого ингибитора тромбина дабигатрана и клопидогрела, а также влияния различных способов антигипертензивной терапии на упругоэластические свойства общих сонных артерий и грудного отдела аорты оптимизировать способ медикаментозной профилактики ишемического инсульта у больных пожилого возраста с АГ и неклапанной ФП.

Материалы и методы исследования

Обследовано 210 больных (121 мужчина и 89 женщин) с неклапанной ФП в возрасте от 65 до 80 лет (средний возраст 70,4±6,5 года). Пациентов включали в исследование при наличии следующих критериев: документированная пароксизмальная, персистирующая

или постоянная ФП; возраст 65 лет и старше; АГ, требующая медикаментозного лечения; инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе; перенесенная периферическая эмболия; хроническая сердечная недостаточность II или III функционального класса по NYHA; сахарный диабет; ишемическая болезнь сердца. Исключались больные с противопоказаниями к назначению исследовавшихся препаратов; перенесшие геморрагический инсульт; с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин; с выраженной тромбоцитопенией (менее $50 \times 10^9/\text{л}$); с активным поражением печени или уровнем трансаминаз в 2 раза и более превысившим верхнюю границу нормы; с анемией (уровень гемоглобина менее 10 г/дл); ортостатической гипотензией – снижением систолического артериального давления (АД) более чем на 20 мм рт. ст. через 2 минуты после перехода в положение стоя; с гипертонической ретинопатией III–IV ст.; лица с эндоскопически подтвержденной язвенной болезнью за последний год, варикозно расширенными венами пищевода; перенесшие хирургическую операцию за последние три месяца; с побочными эффектами на какой-либо препарат избранных классов в анамнезе.

В течение двух лет контролируемой терапии регистрировали случаи тромбозов (ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака) и геморрагических осложнений (малое кровотечение, большое кровотечение, потребовавшее переливания более 2 доз эритроцитов или цельной крови, применения вазопрессоров или хирургического вмешательства, а также приведшее к внутриглазному кровоизлиянию, подтвержденному при консультации офтальмолога, или к внутричерепной геморрагии, перикардiallyму кровотечению или гемартрозу, не связанному с травмой, верифицированными данными компьютерной томографии). К тяжелым также относили желудочно-кишечные кровотечения, подтвержденные при проведении фиброгастродуоденоскопии. Остальные геморрагии считались малыми.

Риск инсульта рассчитывался по системе CHADS₂.

На проведение работы получено разрешение локального этического комитета. От всех пациентов было получено письменное информированное согласие после ознакомления с протоколом исследования, в котором были указаны общеклинические, биохимические и инструментальные методы обследования. В статистическую обработку включались только результаты лечения больных, полностью выполнивших протокол исследования.

Упругоэластические свойства сонных артерий определяли на ультразвуковом сканере «Aloka 5500» (Япония) с помощью мультисекторного линейного датчика 5,0–10,0 МГц (оптимальная частота сканирования 7 МГц). Индекс растяжимости сосудистой стенки рассчитывали по формуле: $DC = 2 \cdot [(Ds - Dd) / Dd] / P$, где DC – индекс растяжимости; Ds – максимальный диаметр просвета сонной артерии; Dd – минимальный диаметр просвета сонной артерии; P – пульсовое давление [4].

Оценку локальной ригидности аорты производили при проведении чреспищеводной эхокардиографии на ультразвуковом сканере «Acuson 128XP/10» (Германия) с помощью чреспищеводного бипланового датчика частотой 5 МГц путем измерения коэффициента жесткости в M-режиме по формуле: $\beta = \ln (САД/ДАД) / [(D_{\text{макс}} - D_{\text{мин}}) / D_{\text{мин}}]$, где САД/ДАД – систолическое / диастолическое артериальное давление; β – коэффициент жесткости аортальной стенки; ln – логарифм

выражения; D_{макс} – максимальный диаметр просвета аорты; D_{мин} – минимальный диаметр просвета аорты [5].

С целью определения лодыжечного давления использовали ультразвуковой сканер «Vasoscan» (Швеция) с применением карандашного датчика частотой 8 МГц. За норму принимали значение ЛПИ (лодыжечно – плечевой индекс) более 1,0 [6].

Для измерения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) в аортальном сегменте использовали ультразвуковой аппарат «Aloka 5500» (Япония) с применением векторного датчика частотой 3,5 МГц. СРПВ рассчитывали по формуле: $V = S / T$, где V – скорость распространения пульсовой волны; S – расстояние между яремной вырезкой и уровнем установки датчика в месте проекции брюшной аорты; T – разность между временем от зубца R ЭКГ до начала сигнала в нисходящем отделе грудного и брюшного отделов аорты [7].

С целью проведения антитромботической терапии 210 пациентов были разделены на три группы. Первая группа (n=71) состояла из больных, которым назначали варфарин (варфарин фирмы «Nucomed», Норвегия) в дозе, обеспечивавшей Международное нормализованное отношение в пределах от 2,0 до 3,0, у 69 пациентов второй группы применяли дабигатран (прадакса фирмы «Boehringer Ingelheim», Германия) в дозе 110 мг 2 раза в сутки, у 70 пациентов третьей группы – клопидогрел (плавикс фирмы «Sanofi Aventis», Франция) по 75 мг/сутки.

В качестве антигипертензивной терапии 52 пациентам случайным образом назначали периндоприл (престарим А фирмы «Servier», Франция) в дозе 5–10 мг/сутки, 53 больным – валсартан (диован фирмы «Novartis Pharma AG», Швейцария) в дозе 80–160 мг/сутки, 53 – валсартан в той же дозе в сочетании с липидснижающей терапией розувастатином (крестор фирмы «AstraZeneca», Великобритания) в дозе 10 мг/сутки, 52 – лерканидипин (леркамен фирмы «Berlin Chemie AG/Menarini Group», Германия) по 10–20 мг/сутки.

Статистический анализ проводили на персональном компьютере IBM с использованием программы SPSS 12.0. Достоверными признавали различия показателей при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Группы пациентов, получавших различные варианты антитромботической терапии (варфарин, дабигатран или клопидогрел), оказались сопоставимыми по ряду демографических и клинических признаков (табл. 1).

Как следует из данных, приведенных в таблице 2, частота тромбозов (ишемических осложнений) в двух группах пациентов, получавших различные антитромботические препараты, существенно не различалась ($p > 0,05$). Прямой ингибитор тромбина дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки оказался не менее эффективным, чем непрямой антикоагулянт варфарин, в предупреждении ишемического нарушения мозгового кровообращения. Применение клопидогрела ассоциировалось с тенденцией к снижению частоты инсульта ($p = 0,155$) и общего количества тромбозов (ишемических осложнений) ($p = 0,221$) по сравнению с терапией варфарином.

При сравнении частоты геморрагических осложнений при проведении антитромботической терапии обращает на себя внимание более высокая суммарная частота жизнеугрожающих геморрагий, внутричерепных кровоизлияний, больших и малых кровотечений в группе варфарина по сравнению с группой дабигатра-

Исходная характеристика обследованных больных

Показатель	Варфарин (n=71)	Дабигатран (n=69)	Клопидогрел (n=70)	p
Возраст, годы	71,4±6,7	70,3±6,6	71,5±6,8	>0,05
Пол, муж/жен.	41/30	40/29	40/30	>0,05
Клиническая форма ФП:				
постоянная	57%	55%	56%	>0,05
персистирующая	31%	32%	30%	>0,05
пароксизмальная	14%	11%	12%	>0,05
Артериальная гипертензия	76%	79%	78%	>0,05
Ишемическая болезнь сердца	35%	33%	34%	>0,05
Баллы CHADS ₂ :	2,1±1,2	2,2±1,1	2,1±1,1	>0,05
0 или 1	32,3%	32,7%	31,8%	>0,05
2	34,9%	34,6%	35,3%	>0,05
3–6	32,8%	32,7%	32,9%	>0,05
Сахарный диабет 2-го типа	22%	17%	19%	>0,05
Хроническая сердечная недостаточность:				
II ФК по NYHA	72%	71%	70%	>0,05
III ФК по NYHA	31%	29%	30%	>0,05
Фоновая терапия:				
ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина II	90%	85%	88%	>0,05
диуретики	18%	19%	19%	>0,05
антагонисты кальция	25%	22%	23%	>0,05
β-адреноблокаторы	80%	70%	76%	>0,05
статины	19%	17%	18%	>0,05

Примечание: АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; ФК – функциональный класс; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Таблица 2

Частота тромбоэмболических осложнений в группах пациентов, получавших варфарин, дабигатран или клопидогрел

Группы обследованных	Варфарин (n=71)	Дабигатран (n=69)	Клопидогрел (n=70)
Ишемический инсульт	6 (8,5%)	4 (5,8%)	1 (1,4%)
Транзиторная ишемическая атака	3 (4,2%)	4 (5,8%)	3 (4,3%)
Периферическая эмболия	1 (1,4%)	1 (1,4%)	0
Всего тромбоэмболий	10 (14,1%)	9 (13,0%)	4 (5,7%)

на (16,9% против 2,8% случаев, $p < 0,05$) и клопидогрела (10,1% случаев, $p = 0,323$).

На основании данных ультразвукового исследования проведено сравнение влияния четырех способов антигипертензивной терапии на упругоэластические свойства артериальной стенки. Группы пациентов, получавшие различные варианты антигипертензивной терапии, оказались сопоставимыми по ряду демографических признаков и гемодинамических показателей (табл. 3).

При сопоставимом влиянии проводимой терапии на показатели АД отмечались достоверное повышение показателей индекса растяжимости сонных артерий, снижение коэффициента жесткости стенки аорты и СРПВ по сравнению с исходным состоянием ($p < 0,05$) при всех видах лечения (табл. 4). Эти изменения были

зарегистрированы лишь после двух лет терапии. Следует отметить, что в группе пациентов, принимавших валсартан в комбинации с розувастатином, определялось улучшение показателей эластичности стенки общей сонной артерии по сравнению с монотерапией валсартаном ($p = 0,04$), периндоприлом ($p = 0,01$) и лерканидипином ($p = 0,01$). Комбинация валсартана и розувастатина несколько эффективнее других вариантов терапии снижала жесткость аортальной стенки ($p = 0,172$) и СРПВ ($p = 0,164$). Обращает на себя внимание отсутствие влияния всех четырех способов лечения на значения ЛПГИ.

Анализ данных таблицы 5 показал, что применение валсартана в комбинации с розувастатином обеспечивало превосходство перед другими способами антигипертензивной терапии: частота ишемического

Исходная характеристика демографических и гемодинамических показателей обследованных больных

Показатель	Периндоприл (n=52)	Валсартан (n=53)	Валсартан+розувастатин (n=53)	Лерканидипин (n=52)	p
Возраст, годы	70,3±6,5	71,4±6,7	71,3±6,6	70,4±6,4	>0,05
Пол, муж/жен.	52/39	53/39	52/38	53/38	>0,05
Систолическое АД, мм рт. ст.	161±2,9	159±2,8	160±3,0	162±2,9	>0,05
Диастолическое АД, мм рт. ст.	83±3,2	84±3,1	85±3,1	84±3,2	>0,05
Пульсовое АД, мм рт. ст.	78±3,0	75±2,9	75±3,0	78±3,1	>0,05
Индекс растяжимости сонной артерии DC (x10 ³ кПа)	24±1,2	25±1,3	25±1,1	24±1,2	>0,05
Коэффициент жесткости аортальной стенки β	7,2±2,2	6,9±2,1	6,8±2,0	7,0±2,1	>0,05
СРПВ, м/с	11,0±0,6	11,3±0,5	11,1±0,6	11,2±0,5	>0,05
ЛПИ ≥ 1,0	78%	80%	79%	81%	>0,05
ЛПИ < 1,0	22%	20%	21%	19%	>0,05

Таблица 4

Характеристика гемодинамических показателей после проведенного лечения

Показатель	Периндоприл (n=52)	Валсартан (n=53)	Валсартан+розувастатин (n=53)	Лерканидипин (n=52)
Систолическое АД, мм рт. ст.	138±3,2	139±3,1	138±3,2	139±3,2
Диастолическое АД, мм рт. ст.	79±3,1	78±3,2	78±3,3	79±3,1
Пульсовое АД, мм рт. ст.	59±3,1	61±3,1	60±3,2	60±3,1
Индекс растяжимости сонной артерии DC (x10 ³ кПа)	26±1,2	27±1,2	28±1,1	26±1,3
Коэффициент жесткости аортальной стенки β	6,1±2,1	6,0±2,2	5,8±2,1	6,2±2,0
СРПВ, м/с	10,1±0,5	10,2±0,6	9,7±0,5	10,1±0,6
ЛПИ ≥1,0	79%	80%	79%	81%
ЛПИ <1,0	21%	20%	21%	19%

инсульта имела тенденцию к снижению по сравнению с лечением периндоприлом (p=0,130), валсартаном (p=0,210) или лерканидипином (p=0,2). Добавление розувастатина сопровождалось тенденцией к уменьшению смертности от сердечно-сосудистых причин и от любой причины по сравнению с монотерапией валсартаном (p=0,146), периндоприлом или лерканидипином (p=0,080). Периндоприл несколько успешнее снижал вероятность развития инфаркта миокарда по сравне-

нию с валсартаном и лерканидипином, незначительно уступая в этом отношении комбинации валсартана с розувастатином.

Обсуждение

Кардиоэмболические инсульты у лиц пожилого и старческого возраста с ФП составляют 1/4 ишемических нарушений мозгового кровообращения и являются причиной инвалидизации, развития деменции

и смерти [8]. В клинических исследованиях варфарин продемонстрировал высокую эффективность в профилактике инсульта у больных с ФП. При его применении относительный риск развития ишемического инсульта и смерти снижался на 67% и 25% соответственно, в то время как антитромботическая терапия аспирином снижает риск развития ишемического инсульта на 22% [9].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению пациентов с ФП предлагается использовать варфарин для профилактики инсульта у лиц старше 75 лет [10]. Однако в реальной практике применение варфарина у лиц пожилого и старческого

профилактике инсульта и системных тромбоэмболий по сравнению с варфарином и более низкую частоту внутримозговых кровоизлияний при сходной частоте больших кровоизлияний. Пациентам с более высоким риском кровотечения (3 и более баллов по шкале HAS-BLED) дабигатран советуют назначать в дозе 110 мг 2 раза в сутки, учитывая сопоставимую с антагонистами витамина К эффективность в профилактике инсульта и тромбоэмболий и более низкую частоту внутримозговых и больших кровоизлияний.

В руководстве американских экспертов дабигатран также рассматривается как альтернатива антагонистам витамина К у пациентов с неклапанной ФП

Таблица 5

Исходы лечения в зависимости от способа антигипертензивной терапии

Показатель	Периндоприл (n=52)	Валсартан (n=53)	Валсартан+ розувастатин (n=53)	Лерканидипин (n=52)
Ишемический инсульт	8 (15,3%)	7 (13,2%)	2 (3,8%)	7 (13,5%)
Периферическая эмболия	3 (5,8%)	2 (3,8%)	0	3 (5,8%)
Инфаркт миокарда	3 (5,8%)	4 (7,5%)	2 (3,8%)	4 (7,7%)
Смерть от любой причины	6 (11,5%)	5 (9,4%)	1 (1,9%)	5 (11,5%)
Смерть от сердечно-сосудистой причины	5 (9,6%)	4 (7,5%)	0	5 (9,6%)

возраста ограничивается обоснованными опасениями возможных геморрагических осложнений. С другой стороны, лечение оральными антикоагулянтами непрямого действия требует постоянного мониторинга, к тому же у многих пациентов не приводит к оптимальному уровню гипокоагуляции. Поэтому, по нашему мнению, одной из альтернатив варфарину может стать новый пероральный антикоагулянт – прямой ингибитор тромбина дабигатран.

В нашей работе при сравнении эффективности и безопасности варфарина, дабигатрана и клопидогрела установлено, что применение в течение двух лет дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в сутки или варфарина ассоциировалось со сходной частотой ишемического инсульта, но реже вызывало кровотечения у больных с ФП. Лечение клопидогрелом предупреждало инсульт не менее успешно, чем варфарин или дабигатран, и оказалось достаточно безопасным. Этот вывод не противоречит результатам крупного рандомизированного исследования RE-LY, в котором у больных с ФП дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки сопоставимо с варфарином снижал частоту инсульта и системной эмболии, но реже вызывал массивные кровотечения. При этом дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки снижал частоту инсульта и системной эмболии эффективнее варфарина, но так же часто вызывал массивные кровотечения [11].

В европейских рекомендациях по лечению ФП указано, что если необходима пероральная антикоагуляция, то дабигатран может быть альтернативой стандартным антагонистам витамина К [12]. Дабигатран предложено использовать в дозе 150 мг 2 раза в сутки, учитывая более высокую эффективность в

и по крайней мере одним дополнительным фактором риска инсульта [13, 14]. При выборе препарата рекомендовано учитывать индивидуальные особенности пациента, включая потенциальную приверженность лечению, возможность постоянного мониторинга антикоагулянтного эффекта, экономическую составляющую.

На основании данных ультразвукового исследования мы провели сравнение влияния различных способов антигипертензивной терапии на упругоэластические свойства общих сонных артерий и грудного отдела аорты у больных с неклапанной ФП. Тесная взаимосвязь между повышением жесткости сосудистой стенки и кардиоваскулярными осложнениями вызывает большой интерес и предполагает возможность использования упругоэластических свойств артерий в качестве мишени для терапевтического воздействия. В исследовании I. S. Mackenzie и соавт. [15] было показано, что лечение антигипертензивными препаратами 4 основных классов в одинаковой степени снижало периферическое АД. При этом центральное АД в аорте удавалось снизить, используя ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, блокатор кальциевых каналов и диуретик, в то время как назначение β-адреноблокатора в данном случае оказалось неэффективным. Кроме того, ни один из исследованных препаратов не снижал скорости распространения пульсовой волны. В работе J. Karalliedde и соавт. [16] применение в течение 6 месяцев комбинации блокатора рецепторов к ангиотензину II и тиазидного диуретика у больных с АГ и сахарным диабетом 2-го типа вызывало улучшение эластических свойств сосудистой стенки по сравнению с монотерапией блокатором

кальциевых каналов, несмотря на их одинаковый антигипертензивный эффект.

В нашем исследовании применение в течение двух лет периндоприла, валсартана, его комбинации с розувастатином и лерканидипина ассоциировалось с повышением индекса растяжимости общей сонной артерии и снижением коэффициента жесткости аортальной стенки по сравнению с исходным состоянием. Комбинация валсартана в дозе 80–160 мг/сутки и розувастатина в дозе 10 мг/сутки оказывала наиболее выраженное влияние на податливость сосудистой стенки по сравнению с другими вариантами лечения, снижала частоту ишемического инсульта, инфаркта миокарда и смертность. Выбор блокатора рецепторов к ангиотензину II в качестве препарата, комбинируемого с розувастатином в нашем исследовании, обусловлен способностью сартанов предупреждать инсульт эффективнее ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [17] и дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов [18]. При выборе антигипертензивной терапии у геронтологических больных с неклапанной ФП валсартан в сочетании с розувастатином может рассматриваться в качестве оптимальной стратегии, позволяющей улучшить упругоэластические свойства артериальной стенки и снизить частоту кардиоваскулярных осложнений.

Таким образом, на основании результатов нашего исследования с целью предупреждения кардиоэмболического и атеротромботического инсульта у больных с неклапанной ФП в пожилом и старческом возрасте предпочтительно применение дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в сутки, снижающего риск развития геморрагических осложнений, по сравнению с терапией варфарином. Назначение валсартана в дозе 80–160 мг/сутки в комбинации с розувастатином в дозе 10 мг/сутки более эффективно улучшает упругоэластические свойства крупных артерий. Эти рекомендации не противоречат данным крупных клинических исследований, проведенных в последние годы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Steger C., Pratter A., Martinek-Bregel M. et al. Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian stroke registry // *Eur. heart j.* – 2004. – Vol. 25. – P. 1734–1740.
2. Sever P. S., Dahlof B., Poulter N. R. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentration, in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial-lipid lowering arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361. – P. 1149–1158.
3. Karalliedde J., Smith A., DeAngelis L. et al. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 51. – P. 1617–1623.
4. Harloff A., Strecker C., Reinhard M. et al. Combined measurement of carotid stiffness and intima-media thickness improves

prediction of complex aortic plaques in patients with ischemic stroke // *Stroke.* – 2006. – Vol. 37. – P. 2708–2712.

5. Sugioka K., Hozumi T., Sciaccia R. et al. Impact of aortic stiffness on ischemic stroke in elderly patients // *Stroke.* – 2002. – Vol. 33. – P. 2077–2081.
6. Лелюк В. Г., Лелюк С. Э. Ультразвуковая ангиология. 3-е изд., доп. и перер. – М.: Реал Тайм, 2007. – 416 с.: ил.
7. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications // *Eur. heart j.* – 2006. – Vol. 27 (21). – P. 2588–2605.
8. Marini C., De S. F., Sacco S. et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischaemic stroke: results from a population-based study // *Stroke.* – 2005. – Vol. 36. – P. 1115–1119.
9. Hart R. G., Pears L. A., Aguilar M. I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation // *An. intern. med.* – 2007. – Vol. 146. – P. 857–867.
10. Camm A., Kirchhof P., Lip G Y. H. et al. Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. The task force for the management of atrial fibrillation of the european society of cardiology (ESC) // *Eur. heart j.* – 2010. – Vol. 31. – P. 2369–2429.
11. Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. engl. j. med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 1139–1151.
12. Camm A. J., Lip Y. H., De Caterina R. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European heart rhythm association // *Eur. heart j.* – 2012. – Vol. 33. – P. 2719–2747.
13. Beasley B., Unger E., Temple R. Anticoagulant options – why FDA approved a higher but not a lower dose of dabigatran // *N. engl. j. med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 1788–1790.
14. Furie K. L., Goldstein L. B., Albers G. W. et al. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation. A science advisory for healthcare professionals from the american heart association / American stroke association // *Stroke.* – 2012. – Vol. 43. – P. 3442–3453.
15. Mackenzie I. S., McEnery C. M., Dhakam Z. et al. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 54. – P. 409–413.
16. Karalliedde J., Smith A., DeAngelis L. et al. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 51. – P. 1617–1623.
17. Messerli F. H., Bangalore S., Ruschitzka F. Angiotensin receptor blockers: baseline therapy in hypertension? // *Eur. heart j.* – 2009. – Vol. 30. – P. 2427–2430.
18. Schrader J., Lüders S., Kulschewski A. et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES) // *Stroke.* – 2005. – Vol. 36. – P. 1218–1226.

Поступила 02.02.2013