

А.В. Фонякин

ФГБУ «Научный центр неврологии РАМН», Москва

Тромбоцитарные антиагреганты в лечении и профилактике ишемического инсульта

В обзоре литературы приведены современные представления о роли антитромбоцитарной терапии в лечении и вторичной профилактике ишемического инсульта. На основе данных доказательной медицины представлена аналитическая характеристика всех тромбоцитарных антиагрегантов, прошедших клинические испытания в мире. Продемонстрированы преимущества и недостатки каждого средства как в монотерапии, так и при комбинированном использовании. Изложены основные принципы выбора антитромбоцитарных средств для пациентов в остром периоде и после ишемического инсульта.

Ключевые слова: антитромбоцитарная терапия; ишемический инсульт.

Контакты: Андрей Викторович Фонякин fonyakin@mail.ru

Для ссылки: Фонякин АВ. Тромбоцитарные антиагреганты в лечении и профилактике ишемического инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;(4):54–9.

Platelet antiaggregants in the treatment and prevention of ischemic stroke

A.V. Fonyakin

Neurology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The review of literature gives current views on the role of antiplatelet therapy in the treatment and secondary prevention of ischemic stroke. Relying on the data of evidence-based medicine, the author provides analytical characteristics of all platelet antiaggregants that have been put through worldwide clinical trials. The benefits and risks of each agent are shown in both monotherapy and combination therapy. The basic principles of choice of antiplatelet drugs for patients with acute stroke and postischemic stroke are outlined.

Key words: antiplatelet therapy; ischemic stroke.

Contact: Andrei Viktorovich Fonyakin fonyakin@mail.ru

For reference: Fonyakin AV. Platelet antiaggregants in the treatment and prevention of ischemic stroke. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;(4):54–9.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2456>

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются лидирующей причиной смерти во всем мире. Если в 1900 г. на долю ССЗ приходилось менее 10% смертельных исходов, то, по данным ВОЗ, в 2000 г. они стали основной причиной смерти. В 1996 г. в мире от ССЗ умерло 15 млн человек, и, по прогнозам экспертов, к 2020 г. эта цифра может достичь 25 млн [1]. Среди ССЗ ведущее место занимают артериальная гипертония (АГ), ишемическая болезнь сердца и инсульт, которые тесно взаимосвязаны и объединены общим патологическим звеном — атеросклерозом. Так, АГ может значительно ускорять сроки развития и темпы прогрессирования атеросклеротического поражения магистральных артерий головы и крупных интракраниальных артерий [2]. Развитие атеросклероза сопровождается образованием в интиме сосуда липидно-фиброзных бляшек, которые уменьшают его просвет и ограничивают приток крови к сердцу, головному мозгу, почкам, нижним конечностям. При разрыве покрышки атеросклеротической бляшки в просвете сосуда образуется тромб, что ведет к внезапному прекращению кровотока в жизненно важных органах и наиболее часто сопровождается развитием либо инфаркта миокарда (ИМ), либо ишемического инсульта, либо острой ишемии нижних конечностей [3].

Развитию тромбоза способствуют два фактора: 1) наличие поврежденной, утратившей «гладкость» эндотелиальной поверхности сосуда, которая инициирует процесс свертывания крови; 2) замедление кровотока, поскольку в таких местах всегда формируется небольшое количество тромбина и других прокоагулянтов. Другими словами, атеросклероз, проявляющийся появлением атеросклеротической бляшки, и тромбообразование на ее поврежденной поверхности тесно связаны друг с другом и определяются единым термином «атеротромбоз» [3].

Атеротромбоз — не только генерализованное, но и постоянно прогрессирующее заболевание. Пока сохранены покрышка и монослой эндотелия, покрывающие атеросклеротическую бляшку, проявления атеросклероза носят стабильный характер. При появлении трещины или разрыва фиброзной покрышки дефект «прикрывается» тромбом, состоящим из тромбоцитов и сети фибрина, заполненной эритроцитами. Формирование на поверхности атеромы тромба, размеры которого могут увеличиваться, то уменьшаться, создает условия для нестабильности кровообращения органа. При значительном увеличении тромба возникает окклюзия артерии, что может завершиться развитием ИМ, ишемического инсульта, гангрены нижних конечностей. Тромбообразование на поверхности поврежденной атеромы проис-

ходит за счет активации тромбоцитов и каскада коагуляции. Оба процесса протекают одновременно, и мембрана тромбоцитов служит фосфолипидной поверхностью, на которой наблюдается активация каскада. Следовательно, препараты, ингибирующие функцию тромбоцитов и каскад коагуляции, представляются наиболее подходящими для профилактики и лечения всех проявлений атеротромбоза [3].

Имеющиеся в настоящее время антиагрегантные средства существенно различаются по основным механизмам действия. Так, ацетилсалициловая кислота (АСК) блокирует циклооксигеназу (ЦОГ), предотвращая образование тромбоксана А₂. Тромбоциты – безядерные клетки, поэтому они лишены способности синтезировать белки. Необратимое ингибирование ЦОГ1, невозможность ее ресинтеза из-за отсутствия ядра, а также ежедневное обновление пула тромбоцитов лишь на 10% приводят к тому, что блокада синтеза тромбоксана во время терапии АСК сохраняется на протяжении периода жизни тромбоцитов (7–10 дней). Угнетение ЦОГ приводит к уменьшению образования циклических эндоперекисей, из которых в дальнейшем образуется не только тромбоксан, но и простаглицлин – важнейший антиагрегант и вазодилататор. Угнетение образования простаглицлина увеличивает риск тромбоза. Блокада тромбоксана осуществляется преимущественно вследствие воздействия АСК на ЦОГ1 в тромбоцитах, в то время как подавление образования простаглицлина происходит за счет ингибирования ЦОГ1 и ЦОГ2 в эндотелиальных клетках. Малые и даже средние дозы АСК при достаточном подавлении образования тромбоксана минимально угнетают синтез простаглицлина, что объясняется как возможностью ресинтеза ЦОГ1 в клетках эндотелия, так и более низкой чувствительностью ЦОГ2 к АСК.

Дипиридамо́л представляет собой производное пиримидо-пиримидина с вазодилатирующими и антиагрегантными свойствами. Известны два механизма антиагрегантного действия дипиридамола: первый связан с повышением содержания в тромбоцитах циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) за счет ингибирования фосфодиэстеразы – фермента, превращающего цАМФ в 5-АМФ, второй – с блокадой захвата аденозина и стимуляцией аденилатциклазного механизма. Абсорбция дипиридамола варьирует, и в целом его системная биодоступность низкая, поэтому была создана лекарственная форма дипиридамола медленного высвобождения (МВ) с улучшенной биодоступностью (200 мг) для двукратного приема в сутки.

Тиенопиридины (клопидогрель и тиклопидин) селективно ингибируют индуцированную аденозинфосфатом (АДФ) агрегацию тромбоцитов путем блокирования их аденозиновых рецепторов. Тромбоциты имеют три вида рецепторов к АДФ: регулируемый лигандами ионный канал P2X₁, связанный с G-белком рецептор P2U₁ и изученный в меньшей степени рецептор P2U₁₂. Тиклопидин необратимо модифицирует P2U₁₂-рецептор, что в свою очередь приводит к ингибированию стимуляции аденилатциклазного механизма и блокированию связанного с ним сигнала, направленного на усиление агрегации тромбоцитов. Клопидогрель является ацетилированным производным тиклопидина, в 6 раз превышая его антиагрегантное действие. Он быстро метаболизируется в печени с участием цитохрома P450. Активный метаболит клопидогреля связывается с молекулой цистеина рецептора АДФ, подавляя активацию тромбоцитов. Помимо этого, клопидогрель может ингибировать агрегацию

тромбоцитов, вызванную другими индукторами, влияя на содержание внутриклеточного АДФ, необходимого для активации гликопротеина P_{IIb}/P_{IIIa}-тромбоцитов. Начало действия тиенопиридинов отсрочено, это связано с необходимостью их превращения в печени в активные метаболиты, которые осуществляют воздействие на тромбоциты.

Относительно недавно была изучена эффективность трех других антиагрегантных средств в сравнении с плацебо или АСК: трифлюзал (ингибитор ЦОГ1) [4, 5], цилостазол (ингибитор тромбоксана А₂ и фосфодиэстеразы 3) [6] и сарпогрелат (антагонист рецепторов 5-HT) [7]. По предварительной оценке, эти препараты по эффективности оказались сопоставимыми с АСК, однако для окончательного заключения необходимы крупные клинические испытания в рамках III фазы.

Поиск новых антиагрегантных препаратов обусловлен ограниченной эффективностью имеющихся средств. В ряде случаев это связано с таким феноменом, как «резистентность», под которым понимают, с одной стороны, неспособность препарата предотвратить тромботический эпизод, а с другой – недостаточное подавление функции тромбоцитов на фоне приема антиагрегантов по результатам различных лабораторных тестов. Клиническое значение данного феномена до конца не изучено, стандартизованного теста для выявления «резистентных» пациентов, который можно было бы рекомендовать для широкого применения, в настоящее время нет. Поэтому антиагрегантные препараты должны назначаться в соответствии с клиническими показаниями в дозах, эффективность и безопасность которых документирована в крупных контролируемых клинических испытаниях.

Тромбоцитарные антиагреганты в лечении ишемического инсульта

Результаты двух больших рандомизированных слепых плацебоконтролируемых исследований [8, 9] и последующий их метаанализ, охвативший около 40 тыс. пациентов с острым инсультом [10], продемонстрировали эффективность и безопасность АСК при назначении в первые 48 ч после развития инсульта. Было выявлено достоверное снижение риска повторного ишемического инсульта в группе больных, получавших АСК (1,6% против 2,3%, $p < 0,0001$). Также отмечено, хотя и в меньшей степени, уменьшение количества смертельных исходов, не обусловленных инсультом (5,0% против 5,4%, $p = 0,05$). В противовес очевидной пользе при назначении АСК зарегистрировано небольшое, статистически незначимое увеличение риска геморрагического инсульта или геморрагической трансформации инфаркта мозга (1,0% против 0,8%, $p = 0,07$). Антиагрегантная терапия приводила к небольшому, но достоверному увеличению количества симптомных внутримозговых кровоизлияний (у дополнительных 2 пациентов на 1000 леченых). Тем не менее в общем итоге с учетом риска повторного инсульта и госпитальной летальности при применении АСК суммарные события зарегистрированы у 8,2% против 9,1% пациентов, получавших плацебо ($p = 0,001$). В абсолютных цифрах это означало дополнительно 13 выживших и независимых пациентов на каждую 1000 леченых больных. Преимущество АСК заключается в том, что она начинает оказывать действие быстро, через 10–15 мин после приема, за исключением АСК в кишечнорастворимой форме (тера-

пептический эффект задерживается на несколько часов). Поэтому при инсульте желательно начинать лечение с быстрорастворимых форм АСК, в том числе в комбинации с гидроксидом магния (кардиомагнил), защищающим слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта.

Интерес представляет анализ эффективности АСК в отношении риска повторного инсульта и смертельных исходов в различных подгруппах пациентов [10]. При этом учитывали сроки начала терапии, пол и возраст больных, уровень артериального давления (АД), подтип ишемического инсульта, наличие фибрилляции предсердий (ФП) и т. д. Наименьший риск повторного инсульта был отмечен при назначении АСК в первые 6 ч, что, как полагают, объясняется быстрым антиагрегантным эффектом, наступающим в течение первых 30 мин после однократного приема препарата. Наиболее эффективной терапия оказалась также у мужчин, при отсутствии ФП, уровне систолического АД 160–190 мм рт. ст. и нелакунарных инфарктах. Смерть вследствие всех причин реже наступала у женщин и при синусовом ритме. У пожилых больных и пациентов с высоким АД не было обнаружено существенного повышения частоты повторного ишемического инсульта и, что особенно важно, геморрагического инсульта.

Не менее значимым было выявление относительной пользы раннего назначения АСК больным ($n \approx 9000$) до компьютерной томографии (КТ) головного мозга, т. е. с еще не установленным характером инсульта. Различий в частоте достижения конечных точек в зависимости от проведения предварительной нейровизуализации обнаружено не было. Более того, приблизительно у 800 больных впоследствии был диагностирован геморрагический инсульт. Однако даже в этой подгруппе назначение АСК не было сопряжено с негативными последствиями.

Эффективность монотерапии другими антитромбоцитарными средствами в остром периоде инсульта окончательно не установлена.

Тромбоцитарные антиагреганты во вторичной профилактике ишемического инсульта

Антитромботическая терапия как стратегическое направление вторичной профилактики обязательна для всех пациентов, перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) [11, 12]. Антитромбоцитарные препараты служат средством выбора, прежде всего при некардиоэмболическом инсульте. По данным метаанализа АТС (Antithrombotic Trialists' Collaboration) [13], охватившего 135 тыс. пациентов, включенных в 287 исследований, тромбоцитарные антиагреганты снижали комбинированный риск инсульта, ИМ и сосудистой смерти на 25%. В этих исследованиях использовали несколько антитромбоцитарных средств: АСК, клопидогрель, тиклопидин и дипиридамо́л МВ.

АСК относится к наиболее изученным антитромбоцитарным средствам, используемым во вторичной профилактике некардиоэмболического инсульта. Прием АСК снижает риск сосудистых событий в широком диапазоне терапевтической дозы (50–1300 мг/сут), хотя высокие дозы (>150 мг) увеличивают риск побочных явлений (язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, кровотечения). Поэтому для рутинного использования доза АСК, превышающая 150 мг, нецелесообразна, так как не приносит дополнительной

пользы, а риск геморрагических осложнений может увеличиваться [11, 12]. В повседневной практике для длительного регулярного приема оптимальной дозой АСК можно считать 75–150 мг.

Антитромбоцитарные средства имеют преимущества в профилактике повторного инсульта, обусловленного атеротромботическими осложнениями. При кардиоэмболическом инсульте (КЭИ) терапевтический выбор определяется характером кардиальной патологии [14]. Пероральные антикоагулянты, к которым относятся антагонисты витамина К (АВК) и наиболее изученный из них — варфарин, являются препаратами первой линии при неревматической постоянной и пароксизмальной ФП, протезированных клапанах сердца, ИМ, осложненном тромбозом левого желудочка, ревматическом митральном стенозе [11, 12, 15]. В то же время у пациентов, перенесших КЭИ на фоне другой кардиальной патологии, предпочтительно использование АСК [11, 12, 16]. Назначение варфарина в комбинации с АСК допускается при ИМ, а также при повторных эмболических событиях в ходе проведения адекватного лечения АВК пациентов с ревматическим поражением митрального клапана и искусственными клапанами сердца. Однако прием АВК не может быть рекомендован при их индивидуальной непереносимости, отсутствии лабораторного контроля международного нормализованного отношения, желудочно-кишечных расстройствах, частых падениях, неконтролируемой эпилепсии [11]. В этом случае препаратами выбора при неревматической ФП могут стать новые прямые пероральные антикоагулянты: дабигатрана этексилат, относящийся к классу прямых ингибиторов тромбина, а также ривароксабан и апикабан — ингибиторы Ха-фактора свертывания крови. Все эти средства оказались сопоставимыми или даже превосходили по эффективности и безопасности варфарин [17].

Тиклопидин оценивали в трех рандомизированных испытаниях, включавших пациентов с цереброваскулярной патологией. По сравнению с плацебо тиклопидин, применяемый в дозе 250 мг дважды в день, приводил к снижению относительного риска повторного инсульта [18]. Сравнение эффективности тиклопидина и АСК у пациентов с недавно перенесенным малым инсультом показало снижение относительного риска инсульта на протяжении 3-летнего наблюдения на 21%, а также незначительное (на 9%) снижение риска конечных событий (инсульт, ИМ, смерть, обусловленная сосудистой патологией) при назначении тиклопидина [19]. Наконец, в исследовании, включавшем больных, недавно перенесших некардиоэмболический ишемический инсульт и получавших тиклопидин или АСК, не выявлено различий в вероятности комбинации событий (инсульт, ИМ, смерть из-за сосудистой патологии) на протяжении 2 лет [20]. Однако в группе тиклопидина наблюдались частые побочные эффекты: диарея (приблизительно в 12% случаев), другие желудочно-кишечные симптомы и сыпь. Частота геморрагических осложнений оказалась сопоставимой с таковой при приеме АСК. Нейтропения встречалась у 2% пациентов, принимавших тиклопидин, но была обратимой при отмене препарата. Кроме того, зарегистрирована тромбоцитопеническая пурпура.

Клопидогрель изучали в ряде клинических исследований, посвященных профилактике повторного инсульта [21–24]. В крупном многоцентровом исследовании CAPRIE (1996) клопидогрель (75 мг/сут) был на 8,7% более эффекти-

вен, чем АСК (325 мг/сут), в плане снижения комбинированного относительного риска ишемического инсульта, ИМ и сосудистой смерти [21]. Частота сосудистых осложнений составила 5,3% у пациентов, получавших клопидогрель, в сравнении с 5,8% у пациентов, получавших АСК ($p=0,043$). У больных с инсультом в анамнезе влияние клопидогреля было не столь убедительным: частота комбинированной конечной точки в группе клопидогреля составила 7,2% по сравнению с 7,7% в группе АСК ($p=0,26$). Вместе с тем было отмечено преимущество клопидогреля перед АСК у пациентов со сахарным диабетом, ИМ в анамнезе, страдающих поражением периферических артерий [11]. Частота всех побочных явлений при приеме клопидогреля не превышала таковую при лечении АСК, при этом нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались чаще при приеме АСК, а кожные высыпания и диарея — при лечении клопидогрелем [21].

*Дипиридамо*л за более чем 30-летнюю историю изучения в ходе вторичной профилактики некардиоэмболического инсульта не продемонстрировал преимуществ перед АСК при использовании форм как с быстрым, так и с медленным высвобождением. В крупномасштабном рандомизированном испытании ESPS2 [25], включившем 6602 пациента, перенесшего ТИА или ишемический инсульт, эффективность монотерапии дипиридамолом МВ (400 мг/сут) и монотерапии АСК была сопоставима.

Комбинированная анти тромботическая терапия

В первые недели после малого инсульта или ТИА пациенты подвержены очень высокому риску раннего рецидива, поэтому комбинированная анти тромботическая терапия является одним из актуальных перспективных направлений в лечении данных больных. В одном из первых исследований, предусматривавших изучение эффективности комбинации клопидогреля с АСК по сравнению с АСК в острой фазе ишемического инсульта и ТИА, предварительные результаты оказались неубедительными и исследование было прекращено досрочно из-за медленного набора больных [26]. Тем не менее в настоящее время выполняется несколько контролируемых испытаний с использованием комбинации АСК с дипиридамолом МВ в сравнении с АСК с клопидогрелем (AMDAР), клопидогрелем в сочетании с АСК (COMPRESS), ранним лечением АСК и дипиридамолом МВ (EARLY), нагрузочной дозой клопидогреля (600 мг) в сочетании с АСК (POINT), клопидогрелем, добавленным к АСК и дипиридамолу МВ (TARDIS). Первичными конечными точками являются частота прогрессирующего течения и рецидивов инсульта, степень функционального неврологического восстановления, новые ишемические события (инсульт, ИМ, смерть). Параллельно оцениваются безопасность и риски геморрагических осложнений.

На сегодняшний день эффективность комбинированной анти тромботической терапии лучше изучена во вторичной профилактике инсульта.

Комбинация АСК с клопидогрелем. Эту комбинацию впервые изучали в исследовании CURE, включившим 12562 больных, перенесших ИМ [27]. Клопидогрель в течение 3–12 мес (в среднем 9 мес) добавляли к АСК при остром коронарном синдроме без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ. За этот срок суммарный риск смерти от сердечно-сосудистых ос-

ложнений, несмертельного ИМ и инсульта на фоне комбинированной анти тромботической терапии достоверно уменьшился на 20%. Существенного изменения частоты инсульта не произошло, хотя у получавших клопидогрель он встречался несколько реже (1,2% в группе клопидогреля и 1,4% в группе плацебо; относительный риск 0,86 при 95% доверительном интервале 0,63–1,18).

Ожидаемая польза комбинированной терапии клопидогрелем и АСК не была подтверждена в исследовании CHARISMA, включившем 15 603 пациентов с высоким риском кардиоваскулярных заболеваний, из которых у 79% ранее (в предыдущие 5 лет) регистрировались ишемические сосудистые события, в том числе ишемический инсульт или ТИА [22]. В ходе 2-летнего наблюдения частота серьезных сердечно-сосудистых событий составила 6,8% в группе комбинированной терапии и 7,3% в группе монотерапии АСК.

В исследовании MATCH оценивали эффективность комбинации АСК (75–162 мг) с клопидогрелем (75 мг) по сравнению с монотерапией клопидогрелем (75 мг) у 7599 пациентов старше 40 лет, перенесших в предшествующие 3 мес некардиоэмболический инсульт или ТИА [23]. После 2,5 лет наблюдения не было отмечено достоверного различия между группами в частоте случаев ИМ, ишемического инсульта, смерти от сосудистых причин. Кроме того, в группе комбинированной терапии зарегистрировано увеличение частоты жизнеугрожающих кровотечений: 2,6% против 1,3% в группе монотерапии клопидогрелем. Поэтому использование комбинации клопидогреля и АСК в рутинной практике не рекомендуется за исключением случаев острого коронарного синдрома и недавнего сосудистого (коронарного или каротидного) стентирования [11, 12].

Комбинация АСК с дипиридамолом МВ. Ни в одном из проведенных исследований лечение дипиридамолом быстрого высвобождения (150–300 мг/сут) в сочетании с АСК (150–1300 мг/сут) не имело преимуществ перед монотерапией АСК, но сопровождалось худшей переносимостью [28, 29]. Напротив, в испытаниях ESPS2 [25] и ESPRIT [30] эффективность комбинированной терапии дипиридамолом МВ (400 мг/сут) в сочетании с АСК (50 мг/сут) была достоверно выше, чем монотерапии АСК (50 мг). В исследовании ESPS2 комбинированное лечение в сравнении с плацебо приводило к снижению риска повторного инсульта на 37%, а в сравнении с АСК — на 18%. Частота геморрагических осложнений была одинакова во всех группах [25]. Более того, по данным метаанализа этих исследований [29], относительный риск для комбинированной конечной точки, включая инсульт, ИМ и смерть от сосудистых событий, также был достоверно ниже в группах комбинированной терапии, несмотря на опасения, что у «коронарных» пациентов с развитой коллатеральной сетью дипиридамолом может вызывать «синдром обкрадывания», обусловленный его коронародилатирующим действием [3].

Комбинация АСК с дипиридамолом МВ в сравнении с клопидогрелем. В исследовании PROFESS сравнивали эффективность комбинации АСК (50 мг) с дипиридамолом МВ (400 мг) против монотерапии клопидогрелем (75 мг) в отношении риска сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших некардиоэмболический инсульт или ТИА [24]. В ходе 2,4-летнего наблюдения повторный инсульт в изучаемых группах развивался с одинаковой частотой (около 9% пациентов). То же самое можно сказать относительно ком-

бинации инсульта, ИМ и смерти, зарегистрированных у 13% пациентов в обеих группах.

Заключение

Таким образом, раннее начало лечения АСК (75–150 мг) в острой фазе ишемического инсульта (в первые 48 ч) приводит к достоверному снижению смертности, риска повторного инсульта и улучшению неврологического восстановления. При этом данные доказательной медицины, касающиеся пользы других тромботических антиагрегантов в остром периоде инсульта, на сегодняшний день отсутствуют.

Во вторичной профилактике некардиоэмболического инсульта терапия АСК, тиклопидином, клопидогрелем, АСК в сочетании с дипиридамолом МВ является в равной мере приемлемой для начальной терапии [12]. Очевидно, после перенесенного ишемического инсульта при выборе антитромботического средства следует учитывать влияние многих факторов и исходить из оптимального соотношения максимальной пользы и минимального риска осложнений. Каждый отдельный препарат или их рациональная комбинация имеет свои преимущества. АСК – самое изученное, популярное, недорогое и эффективное антитромботическое средство, с успехом применяемое в многолетней клинической практике и в качестве эталона в сравнительных испытаниях. Комбинация АСК с дипиридамолом

МВ по сравнению с АСК более эффективна, так как может предотвращать дополнительно 1 сердечно-сосудистое осложнение на 100 леченых пациентов в год, однако побочные эффекты дипиридамола (головная боль, головокружение) нередко являются причиной отказа от такого лечения. Тиклопидин не уступает (а, возможно, превосходит) АСК в профилактике повторного инсульта, но нежелательные эффекты в виде тромбоцитопенической пурпуры и желудочно-кишечных расстройств ограничивают его использование в рутинной практике. Клопидогрель хорошо переносится, имеет преимущество перед АСК при мультифокальном атеросклерозе, является незаменимым при непереносимости АСК (аллергия, гастроинтестинальные расстройства), однако не доказаны его существенные преимущества в профилактике повторного инсульта, к тому же он является дорогостоящим препаратом. Комбинация клопидогреля с АСК предпочтительна у больных с острым коронарным синдромом или у недавно перенесших стентирование, но в типичных ситуациях не рекомендована из-за повышенного риска геморрагических осложнений. Поэтому в повседневной практике окончательный выбор антитромботической терапии должен быть индивидуализирован с учетом эффективности, безопасности, переносимости, стоимости препарата, сочетанных заболеваний и состояний и предпочтения больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Клинические рекомендации ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009;8(6). Приложение 3. [Diagnostika i korrektsiya narusheniy lipidnogo obmena s tsel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. Klinicheskie rekomendatsii VNOK. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2009;8(6). Prilozhenie 3.]
2. Суслина ЗА, Гераскина ЛА, Фоякин АВ. Артериальная гипертензия и инсульт: связь и перспективы профилактики. Атмосфера. Кардиология. 2001;1:5–7. [Suslina ZA, Geraskina LA, Fonyakin AV. Arterial'naya gipertoniya i insul't: svyaz' i perspektivy profilaktiki. Atmosfera. Kardiologiya. 2001;1:5–7.]
3. Анти тромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009;8 приложение 6:20. [Antithrombotic therapy in patients with stable manifestations of atherothrombosis. Russian advice. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2009;8 prilozhenie 6:20.]
4. Matias-Guiu J, Ferro JM, Alvarez-Sabin J et al. Comparison of triflusal and aspirin for prevention of vascular events in patients after cerebral infarction. The TACIP study: a randomized, double-blind, multicenter trial. Stroke. 2003;34(4):840–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161%2F01.STR.0000063141.24491.50>. Epub 2003 Mar 20.
5. Costa J, Ferro JM, Matias-Guiu J et al. Triflusal for preventing serious vascular events in people at high risk. Stroke. 2006;37:2193–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002%2F14651858.CD004296>.
6. Huang Y, Cheng Y, Wu J et al. Cilostazol as an alternative to aspirin after ischaemic stroke: a randomized double blind pilot study. Lancet Neurol. 2008;7(6):494–9. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70094-2. Epub 2008 May 2.
7. Shinohara Y, Nishimaru K, Sawada T et al. Sarpogrelate-aspirin comparative clinical study for efficacy and safety in secondary prevention of cerebral infarction (C-ACCES). Stroke. 2008;39(6):1827–33. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.505131. Epub 2008 Apr 3.
8. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischemic stroke. Lancet. 1997;349(9066):1641–9.
9. IST (International Stroke Trial) Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischemic stroke. Lancet. 1997;349:1569–81.
10. Chen ZM, Sandercok P, Pan HC et al. Indication 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. Stroke. 2000;31(6):1240–9.
11. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee: Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attacks 2008. Cerebrovasc Dis. 2008;25(5):457–507. DOI: 10.1159/000131083. Epub 2008 May 6.
12. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. AHA/ASA Guideline. Stroke. 2011;42(1):227–76. DOI: 10.1161/STR.0b013e3181f7d043. Epub 2010 Oct 21.
13. Antithrombotic Tralists' 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(7329):71–86.
14. Суслина ЗА, Фоякин АВ, Гераскина ЛА. Ишемический инсульт и сердце: от патогенеза к профилактике. Клиническая фармакология и терапия. 2003;5:47–51. [Suslina ZA, Fonyakin AV, Geraskina LA. Ishemicheskii insul't i serdtse: ot patogeneza k profilaktike. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2003;5:47–51.]
15. Фоякин АВ, Гераскина ЛА, Суслина ЗА. Сравнительная оценка постоянной и пароксизмальной фибрилляции предсердий в патогенезе кардиоцеребральной эмболии. Кардиология. 2002;7:4–6. [Fonyakin AV, Geraskina LA, Suslina ZA. Sravnitel'naya otsenka postoyannoy i paroksizmal'noy fibrillyatsii predserdiy v patogeneze kardiotserebral'noy embolii. Kardiologiya. 2002;7:4–6.]
16. Фоякин АВ, Гераскина ЛА, Суслина ЗА. Кардиальная патология при различных патогенетических подтипах ишемического ин-

- сульта. Клиническая медицина. 2002;1:25–8. [Fonyakin AV, Geraskina LA, Suslina ZA. Kardial'naya patologiya pri razlichnykh patogene-ticheskikh podtipakh ishemicheskogo insult'a. Klinicheskaya meditsina. 2002;1:25–8.]
17. Furie KL, Goldstein LB, Albers GW 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;43(12):3442–53. DOI: 10.1161/STR.0b013e318266722a. Epub 2012 Aug 2.
18. Gent M, Blakely JA, Easton JD et al. The Canadian American Ticlopidin Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet*. 1989;1:1215–20.
19. Hass WK, Easton JD, Adams HP et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients: Ticlopidin Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med*. 1989;321(8):501–7.
20. Gorelick PB, Richardson D, Kelly M et al. Aspirin and ticlopidine for prevention of recurrent stroke in black patients: a randomized trial. *JAMA*. 2003;289(22):2947–57. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001%2Fjama.289.22.2947>.
21. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348(9038):1329–39.
22. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. CHARISMA investigators: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354(16):1706–17. Epub 2006 Mar 12.
23. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9431):331–7.
24. Diener HC, Sacco RL, Yusuf S; Steering Committee; PROFESS Study Group. Rationale, design and baseline data of a randomized, double-blind, controlled trial comparing two Antithrombotic regimen (a fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus ASA with clopidogrel) and telmisartan versus placebo in patients with stroke. The Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes Trial (PROFESS). *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(5–6):368–80. Epub 2007 Feb 26.
25. Diener HC, Cunha L, Forbes C et al. European Stroke Prevention Study 2 (ESPS2). Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neuro Sci*. 1996;143:1–13.
26. Kennedy J, Ryckborst KJ, Eliasziw M et al. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol*. 2007;6(11):961–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016%2FS1474-4422%2807%2970250-8>.
27. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effect of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494–502.
28. The ESPS Group. The European Stroke Prevention Study (ESPS): principal end-points. *Lancet*. 1987;2(8572):1351–4.
29. Verro P, Gorelick PB, Nguyen D. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin for prevention of vascular events after stroke or TIA. Meta-analysis. *Stroke*. 2008;39(4):1358–63. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.496281. Epub 2008 Mar 6.
30. The ESPRIT study group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischemia of arterial origin (ESPRIT): randomized controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9523):1665–73.