Антитромбоцитарная терапия в профилактике инсульта после транзиторной ишемической атаки некардиоэмболического генеза

Фонякин А.В., Гераскина Л.А., Максимова М.Ю.

2-е неврологическое отделение ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва
Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

В статье показаны современные представления о роли антитромбоцитарной терапии во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, перенесших некардиоэмболический ишемический инсульт либо транзиторную ишемическую атаку (ТИА). На основе данных доказательной медицины представлена аналитическая характеристика всех тромбоцитарных антиагрегантов, прошедших клинические испытания в мире. Продемонстрированы преимущества и несовершенства каждого средства как в монотерапии, так и при комбинированном использовании. Отражены новые представления о рациональности применения комбинированной антитромбоцитарной терапии клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой в первые 24 ч и продолжительностью не более 90 дней у больных с малым ишемическим инсультом либо ТИА. Анализируются эффективность и безопасность новых тромбоцитарных антиагрегантов. Изложены основные принципы выбора антитромбоцитарных средств у пациентов после ишемического некардиоэмболического инсульта.

Ключевые слова: антитромбоцитарная терапия; транзиторная ишемическая атака; некардиоэмболический инсульт; вторичная профилактика.

Контакты: Андрей Викторович Фонякин; fonyakin@mail.ru

Для ссылки: Фонякин АВ, Гераскина ЛА, Максимова МЮ. Антитромбоцитарная терапия в профилактике инсульта после транзиторной ишемической атаки некардиоэмболического генеза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(5):14–19. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-14-19

Antiplatelet therapy in stroke prevention after non-cardioembolic transient ischemic attack

Fonyakin A.V., Geraskina L.A., Maksimova M.Yu.

*Second Neurological Department, Research Center of Neurology, Moscow
80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia*

The review shows modern concepts on the role of antiplatelet therapy in the secondary prevention of cardiovascular diseases in patients after non-cardioembolic ischemic stroke or transient ischemic attack (TIA). We present an analytical characteristic of all antiplatelet agents that have been studied in randomized controlled trials worldwide. We demonstrate the advantages and disadvantages of each agent in monotherapy and in combination. New ideas about the rationality of the use of combined antiplatelet therapy with clopidogrel and acetylsalicylic acid in the first 24 hours and no more than 90 days in patients with minor ischemic stroke or TIA are discussed. The efficacy and safety of new antiplatelet agents are analyzed. The basic principles of choosing antiplatelet agents in patients after ischemic noncardioembolic stroke/TIA are outlined.

Keywords: antiplatelet therapy; transient ischemic attack; noncardioembolic stroke; secondary prevention.

Contact: Andrey Viktorovich Fonyakin; fonyakin@mail.ru

For reference: Fonyakin AV, Geraskina LA, Maksimova MYu. Antiplatelet therapy in stroke prevention after non-cardioembolic transient ischemic attack. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(5):14–19. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-14-19

На протяжении длительного времени в клинической практике традиционно использовалось определение транзиторных ишемических атак (ТИА), ориентировавшееся на критерии времени. ТИА рассматривалась как быстро развивающиеся клинические симптомы очагового или диффузного поражения мозга либо сетчатки глаза, возникающие без очевидных внесосудистых причин и продолжающиеся менее 24 ч. В 2009 г. Американская кардиологическая ассоциация (American Heart Association, АНА) и Американская ассоциация инсульта (American Stroke Association, ASA) опубликовали научное соглашение, в ко-

тором был существенно обновлен подход к пониманию ТИА [1]. Документ акцентирует внимание на трех аспектах: определении ТИА, риске инсульта после ТИА и оптимальной диагностике ТИА. Согласно предложению АНА/ASA, под ТИА следует понимать преходящие эпизоды неврологической дисфункции, обусловленные региональной ишемией тканей головного мозга, спинного мозга или сетчатки, но не приводящие к развитию инфаркта ишемизированного участка [2].

Такие изменения были сделаны в связи с тем, что, по сути, единственным значимым различием между ТИА

и инсультом является развитие инфаркта — необратимого поражения ткани мозга или сетчатки глаза. К настоящему времени нет убедительных доказательств, подтверждающих рациональность каких-либо критериев времени для диагностики ТИА. По данным S.C. Johnston и соавт. [3], симптоматика ТИА, продолжающаяся уже более 10 мин, является значительным фактором риска развития инсульта в ближайшие часы. Таким образом, только объективизированное подтверждение наличия или отсутствия инфарктных изменений ткани мозга или сетчатки глаза дает основания своевременно и четко разграничить ТИА и инсульт (точно так же, как дифференцируют стенокардию и инфаркт миокарда — ИМ). Это необходимо как для корректной терапии инсульта в самые ранние сроки, так и для активной профилактики инсульта в случае ТИА — обе стратегии имеют принципиальную важность и требуют быстрой и точной диагностики на основе объективных данных. Преходящее нарушение мозгового или ретинального кровообращения является практически такой же цереброваскулярной катастрофой, как инсульт, с почти настолько же неблагоприятными последствиями, отражающимися на риске развития инсульта и смерти пациента [4].

Кроме того, ТИА увеличивает риск и других сердечно-сосудистых осложнений, в том числе ИМ, а также смерти [5]. В связи с этим пациентам с ТИА необходимо оказывать столь же неотложную диагностическую и терапевтическую помощь, как при инсульте [6]. При своевременно принятых мерах первые часы и сутки после ТИА представляют собой период, когда ценность активной профилактики цереброваскулярной катастрофы особенно высока. Поэтому фактически ТИА требует такого же серьезного внимания, как и собственно инсульт [7].

Диагностика причин ТИА

Согласно новой стратегии АНА/ААА (2009), все пациенты с ТИА должны подвергаться нейровизуализационному обследованию в течение первых 24 ч от появления первых симптомов [1]. В соответствии с этим требованием всех лиц, перенесших ТИА не позже чем 72 ч назад, целесообразно госпитализировать в отделение для лечения острых нарушений мозгового кровообращения, учитывая высокий риск развития инсульта в ближайшие часы, если риск по шкале ABCD у них составляет ≥ 3 либо если полноценное обследование пациента в амбулаторных условиях провести невозможно. Шкала ABCD (Age, Blood pressure, Clinical features, Duration of symptoms, Diabetes mellitus) позволяет прогнозировать краткосрочный риск инсульта у пациентов, недавно перенесших ТИА, и учитывает возраст пациента, уровень артериального давления, клинические особенности ТИА, включая продолжительность симптомов, наличие сахарного диабета [7]. Новая шкала ABCD2 считается более подробной, точной и прошла валидацию в различных исследованиях [8].

Основным поводом для госпитализации пациентов с ТИА является необходимость инструментального и лабораторного обследования, что позволяет:

- 1) подтвердить наличие или отсутствие необратимых изменений мозговой ткани (инфаркта мозга);
- 2) исключить неишемические причины заболевания;

- 3) определить механизм развития ишемии (атеротромбоз крупного сосуда, кардиогенная эмболия, патология мелких артерий) и, соответственно, избрать наиболее рациональную тактику лечения;
- 4) оценить степень риска и прогноз.

Предпочтительным методом нейровизуализации для диагностики ТИА и дифференциальной диагностики с инсультом эксперты считают магнитно-резонансную томографию (МРТ), особенно в режиме диффузионно-взвешенных изображений, который обеспечивает наиболее точную раннюю оценку ишемических повреждений головного мозга. Если МРТ недоступна, рекомендуется рентгеновская компьютерная томография [9].

Обязательным компонентом диагностики больного с ТИА является неинвазивная (преимущественно ультразвуковая) визуализация сосудов шеи и, желательно, внутричерепных сосудов. Это позволит уточнить механизм развития церебральной ишемии и в случае выявления окклюзирующего каротидного поражения выполнить хирургическое вмешательство, профилактическая эффективность которого наиболее высока в первые недели после ТИА.

Кроме того, как можно скорее должна быть выполнена электрокардиография. При подозрении на кардиогенную причину нарушения мозгового кровообращения целесообразна эхокардиография, как минимум трансторакальная, а по возможности — и трансэзофагеальная. В случае неизвестного происхождения ишемии, особенно у лиц старшего возраста, необходимо холтеровское мониторирование с целью верификации пароксизмальной фибрилляции предсердий [10].

Обязательным является также исследование крови — общий и биохимический анализ, коагулограмма, липидный профиль. Это позволит исключить состояния, которые могут имитировать ТИА (например, гипогликемия), либо диагностировать заболевание крови — причину внутрисосудистого тромбоза (например, истинная полицитемия). Кроме того, уточнение наличия и выраженности важнейших факторов сердечно-сосудистого риска (включая дислипидемию, гипергликемию) необходимо для рациональной профилактики инсульта [5, 6].

Патогенетические подтипы ТИА соответствуют таковым при стратификации ведущего патогенетического механизма ишемического инсульта. Так, по данным одного из крупных исследований, лидирующими причинами ТИА явились атеросклероз крупных артерий и кардиогенная эмболия, далее по частоте выявления следовали патология мелких артерий, неуточненные и другие причины ТИА [11].

Подходы к терапии ТИА

Целью лечения пациентов с ТИА является предупреждение последующих ТИА и ишемического инсульта. Лечение состоит в коррекции патологии, вызвавшей ТИА, и контроле модифицируемых факторов риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, дислипидемия, кардиальные нарушения и т. д.). Пациенты с выраженным ($\geq 70\%$) атеросклеротическим стенозом сонной артерии должны быть направлены к сосудистому хирургу для проведения каротидной эндартерэктомии. При фибрилляции предсердий препаратами выбора являются пря-

мые пероральные антикоагулянты. У пациентов с некардиоэмболическим инсультом препараты выбора — тромбоцитарные антиагреганты. При атеротромботических нарушениях необходимо также максимально раннее назначение статинов в субмаксимальных дозах.

Антитромбоцитарная терапия является ключевой составляющей для больных, перенесших ишемический инсульт или ТИА, при этом выбор препарата осуществляют с учетом этиологического разнообразия основных факторов внутрисосудистого или внутрисердечного тромбообразования [12]. С целью профилактики повторного инсульта у пациентов, перенесших некардиоэмболический инсульт либо ТИА, был изучен широкий спектр анти-тромбоцитарных препаратов, в том числе в различных сочетаниях [13].

Неотложная монотерапия тромбоцитарными антиагрегантами после ТИА / ишемического инсульта

Ацетилсалициловая кислота (АСК). К наиболее изученным антитромбоцитарным средствам, назначаемым в том числе и в первые сутки после ТИА или ишемического инсульта, относится АСК [14–17]. Прием АСК снижает риск повторного инсульта и всех сердечно-сосудистых событий в широком диапазоне терапевтической дозировки (50–1300 мг/сут), хотя высокие дозы (>150 мг) увеличивают риск побочных явлений, включая внутричерепные кровотечения [18]. Однако следует помнить, что даже рациональная терапия АСК ассоциируется с нарастанием относительного риска внутримозговых кровоизлияний, однако настолько небольшим по сравнению со снижением риска повторных ишемических нарушений мозгового кровообращения, что суммарная клиническая польза от приема АСК весьма существенна [16, 17].

Тикагрелор. Сравнительной оценке эффективности и безопасности назначения тикагрелора 90 мг 2 раза в день и АСК 100 мг в день в первые 24 ч от момента развития неинвалидирующего инсульта / ТИА с продолжением терапии в течение 90 дней было посвящено рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование SOCRATES [19, 20]. Тикагрелор не обнаружил преимуществ перед АСК в отношении риска инсульта, ИМ или смерти в течение 90 дней. Частота любых кровотечений была сопоставима. Однако в последующем субанализе у больных с ипсилатеральным атеросклеротическим стенозом (атеротромботический инсульт / ТИА) тикагрелор показал себя более эффективным средством, дополнительно снижающим относительный риск (ОР) повторного инсульта / ТИА, ИМ и смертельных исходов при одинаковых рисках кровотечений [20].

Ряд других препаратов, включая клопидогрел, трифлузал, цилостазол и сарпогрелат, изучались в ряде клинических исследований, посвященных вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [21–24], однако включение пациентов происходило за пределами первого месяца после ишемического инсульта / ТИА, поэтому в данной статье анализ исследований с перечисленными препаратами не представлен.

Согласно современным рекомендациям, в настоящее время ранняя монотерапия тромбоцитарными антиагрегантами у больных, перенесших ТИА / ишемический инсульт

некардиоэмболического генеза, ограничивается использованием АСК, при непереносимости которой правомерно назначение клопидогрела. Суммарная клиническая эффективность от раннего назначения тикагрелора в монотерапии окончательно не установлена [12].

Неотложная комбинированная терапия тромбоцитарными антиагрегантами после ТИА / ишемического инсульта

Попытки найти обоснование для двойной анти-тромбоцитарной терапии в профилактике повторного некардиоэмболического инсульта — по аналогии с терапией при остром коронарном синдроме — нашли воплощение в продолжении подобных исследований. Была выдвинута гипотеза, что комбинированная терапия в случае ее раннего начала и ограниченной продолжительности может быть более полезна, чем монотерапия. В одном из первых рандомизированных двойных слепых испытаний, спланированных по данному дизайну, сравнивалась начатая в первые 24 ч и длившаяся в течение 90 дней терапия комбинацией АСК и клопидогрела с монотерапией АСК у больных ТИА или малым инсультом [25]. К сожалению, исследование было прекращено досрочно из-за медленного и недостаточного набора больных, а также тенденции к более низкому ОР повторного инсульта на фоне комбинированной терапии при незначительном (на 1%) увеличении риска внутримозговых кровоизлияний. Вместе с тем обнаружение признаков возможной эффективности раннего назначения комбинированной терапии послужило основой для дальнейших исследований.

В пользу незамедлительного «агрессивного» комбинированного лечения пациентов с некардиоэмболическими ТИА свидетельствуют результаты более раннего открытого наблюдательного проспективного исследования EXPRESS [26]. Исследование стартовало в начале 2000-х годов и состояло из двух фаз. При выполнении I фазы было обследовано 307 пациентов с ТИА или малым инсультом, госпитализированных в клинику спустя 3 [2; 5] дня после развития неврологических симптомов. Всем пациентам проводилась анти-тромбоцитарная терапия. При этом в течение первого месяца она заключалась в назначении АСК (нагрузочная доза 300 мг, далее — 75 мг/сут), а также клопидогрела (нагрузочная доза 300 мг, далее — 75 мг/сут) при высоком риске инсульта по шкале ABCD [7]. В последующем рекомендовался прием дипиридамола медленного высвобождения (МВ) 400 мг плюс АСК 50 мг/сут. Антигипертензивная терапия была назначена 62% больных, статины — 65%. В первые 30 дней от дебюта цереброваскулярного нарушения только двум (12%) из 17 пациентов выполнена каротидная эндартэктомия. В последующие 90 дней наблюдения регистрировались случаи повторных нарушений мозгового кровообращения, ИМ или смерти.

Далее была начата II фаза исследования, во время которой обследованы и пролечены еще 280 больных, перенесших ТИА или малый инсульт. Основное отличие II фазы заключалось в немедленной госпитализации — спустя 1 [0; 3] день ($p < 0,0001$ по сравнению с I фазой) — и более раннем назначении анти-тромбоцитарной, гиполипидемической и антигипертензивной терапии ($p < 0,0001$ по сравнению с I фазой). Препаратами выбора

оставались те же средства, однако число больных, которым проводилось антигипертензивное и гиполипидемическое лечение, было достоверно выше. Каротидная эндартерэктомия проведена 10 (67%) из 15 больных в первые 30 дней от начала церебрального нарушения, при этом в первые 6 дней вмешательство выполнено у 6 (40%) пациентов. Дальнейшее наблюдение проводилось по той же схеме. В результате сопоставительного анализа показано, что риск первого и повторного инсульта был значительно выше у пациентов в I фазе исследования и составил 10,3% против 2,1% для II фазы ($p < 0,0001$). Суммарный риск нефатального инсульта, ИМ или смерти также был значительно выше в I фазе по сравнению со II фазой (11,9% против 3,6%; $p = 0,0002$) [26].

Примечательно, что в данном исследовании препаратом выбора после 30-дневной терапии комбинацией клопидогрела и АСК явился дипиридамола МВ в сочетании с АСК, а не монотерапия АСК либо клопидогрелом. Тем не менее выбор данного средства в относительно раннем периоде после ТИА / ишемического инсульта вполне обоснован. Дипиридамола на сегодняшний день достаточно изучен во вторичной профилактике некардиоэмболического инсульта. Препарат представляет собой производное пиримидо-пиримидина с вазодилатирующими и антиагрегантными свойствами. Отличия дипиридамола от АСК и клопидогрела является отсутствие повреждающего действия на слизистые оболочки. При этом антиагрегантное действие не сопровождается подавлением активности циклооксигеназы и уменьшением синтеза простагландина [27]. Абсорбция дипиридамола варьирует, поэтому была создана лекарственная форма дипиридамола МВ с улучшенной биодоступностью для приема дважды в сутки.

Одними из наиболее крупных международных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований по изучению эффективности дипиридамола в профилактике повторного некардиоэмболического инсульта явились испытания ESPS и ESPRIT, где проводились сравнения различных режимов терапии [28, 29]. Так, при сравнении с плацебо монотерапия дипиридамолом статистически значимо снижала риск повторного инсульта. При этом снижение ОР было таким же, как и в группе АСК в сравнении с плацебо. Поэтому при непереносимости АСК дипиридамола МВ 200 мг два раза в день для вторичной профилактики некардиоэмболического инсульта наряду с клопидогрелом вполне может рассматриваться как равноценная замена. Комбинированное лечение дипиридамолом МВ (400 мг/сут) в сочетании с АСК (50 мг/сут) при сравнении с плацебо сопровождалось статистически значимым снижением ОР повторного инсульта на 37%, а в сравнении с АСК (75 мг/сут) — на 18%. Частота геморрагических осложнений была одинакова во всех группах. Более того, по данным метаанализа этих исследований, ОР комбинированной конечной точки, включая инсульт, ИМ и смерть от сосудистых событий, также был достоверно ниже в группах комбинированной терапии, несмотря на существующие опасения, что у «коронарных» пациентов с развитой коллатеральной сетью дипиридамола может вызывать «синдром обкрадывания», обусловленный его коронародилатирующим действием [30].

Эффективность использования дипиридамола быстрого высвобождения в дозе 150–225 мг в сочетании с АСК по сравнению с монотерапией АСК также оценивалась в ряде ранних исследований, однако преимуществ по сравнению с монотерапией АСК не выявлено [31–33].

Эффекты ранней и краткосрочной (21–90 дней) двойной терапии АСК и клопидогрелом у пациентов с острым неинвалидизирующим ишемическим инсультом / ТИА, развившимися на фоне экстра- и интракраниальных стенозов, были оценены в двух крупных рандомизированных контролируемых сравнительных исследованиях — POINT [34] и CHANCE [35]. В обоих исследованиях сравнивались в отношении эффективности и безопасности комбинированная терапия и монотерапия АСК, начатая в пределах 24 ч (CHANCE) или 12 ч (POINT) после развития малого инсульта — ≤ 3 баллов по Шкале инсульта Национальных институтов здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) или ТИА с высоким риском (≥ 4 баллов по ABCD₂). Принципиальное различие исследований заключалось в продолжительности комбинированной терапии: 21 день в исследовании CHANCE и 90 дней в исследовании POINT. Наблюдение за больными в обоих исследованиях длилось 90 дней, и было продемонстрировано достоверное снижение ОР повторного инсульта / ТИА и больших сосудистых событий, без нарастания риска внутримозговых кровоизлияний. Субанализ исследования POINT выявил, что наибольшая польза комбинированной антиагрегантной терапии приходится на первые 3 нед.

По данным одного из наиболее крупных метаанализов показано, что краткосрочная — до 90 дней — комбинированная терапия клопидогрелом и АСК достоверно уменьшает риск повторного ишемического инсульта на 41% и больших сосудистых событий на 30%, без нарастания риска внутримозговых кровоизлияний. В то же время пролонгация двойной терапии снижает ОР повторного ишемического инсульта всего на 12% и больших сосудистых событий на 10% на фоне нарастания риска больших и интракраниальных кровоизлияний [36].

В заключение необходимо упомянуть исследование THALES, посвященное раннему (в первые 24 ч) применению тикагрелора 90 мг 2 раза в день плюс АСК 75–100 мг по сравнению с монотерапией АСК при некардиоэмболическом инсульте / ТИА в течение 30 дней с дальнейшим переходом на монотерапию АСК [37]. Показано, что в группе комбинированной антиагрегантной терапии частота повторного инсульта составила 5%, а в группе монотерапии — 6,3% ($p = 0,004$), что ассоциировалось со значимым нарастанием риска серьезных кровотечений (0,5% против 0,1%; $p = 0,001$). Частота интракраниальных кровотечений в группе комбинированной терапии также была выше (0,4% против 0,1%; $p = 0,01$). Кроме того, достоверно больше пациентов при двойной терапии отказывались от лечения (2,8% против 0,6%; $p = 0,001$). Вероятно, будущие исследования данной комбинации антиагрегантов при некардиоэмболических инсультах / ТИА будут посвящены более полной оценке суммарной клинической эффективности и выделению специфической группы пациентов с наибольшей пользой от лечения.

Выбор режима антитромбоцитарной терапии для вторичной профилактики некардиоэмболического инсульта / ТИА

На сегодняшний день предлагается следующий алгоритм терапии тромбоцитарными антиагрегантами у пациентов с некардиоэмболическим инсультом или ТИА [12]. В случае недавней ТИА необходимо оценить риск последующего ишемического инсульта по шкале ABCD2. При высоком риске (число баллов ≥ 4) необходимо экстренно (не позже 24 ч от момента появления неврологических симптомов) начать двойную антиагрегантную терапию АСК 100 мг в комбинации с клопидогрелом 75 мг длительностью не более 90 дней (оптимально 21 день), далее перейти на моноте-

рапию АСК, клопидогрелом либо дипиридамолом МВ + АСК. При низком риске (< 4 баллов) можно ограничиться длительной монотерапией тромбоцитарными антиагрегантами либо дипиридамолом МВ + АСК. В случае некардиоэмболического ишемического инсульта необходимо оценить его тяжесть по NIHSS. При количестве баллов ≤ 3 следует незамедлительно начать двойную антиагрегантную терапию длительностью до 90 дней, далее по аналогии с ТИА перейти на монотерапию либо выбрать дипиридамолом МВ + АСК. При условии, что тяжесть инсульта превышает 3 балла, рекомендована длительная терапия антиагрегантами: вначале АСК, по окончании острейшего периода (7 сут) — по выбору: АСК, клопидогрел, дипиридамолом МВ + АСК.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. *Stroke*. 2009 Jun;40(6):2276-93. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.192218. Epub 2009 May 7.
- Стаховская ЛВ, редактор. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками. Москва: МЕДпресс-информ; 2017. 208 с. [Stakhovskaya LV, editor. *Klinicheskiye rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh s ishemicheskimi insul'tom i tranzitornymi ishemicheskimi atakami* [Clinical guidelines for the management of patients with ischemic stroke and transient ischemic attacks]. Moscow: MEDpress-inform; 2017. 208 p. (In Russ.).]
- Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of transient ischemic attack. *JAMA*. 2000 Dec 13;284(22):2901-6. doi: 10.1001/jama.284.22.2901
- Johnston SC, Nguyen-Huynh MN, Schwarz ME, et al. National Stroke Association guidelines for the management of transient ischemic attacks. *Ann Neurol*. 2006 Sep;60(3):301-13. doi: 10.1002/ana.20942
- European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457-507. doi: 10.1159/000131083. Epub 2008 May 6.
- Гераскина ЛА, Фоякин АВ. Транзиторные ишемические атаки. Современный взгляд на актуальную проблему. *Трудный пациент*. 2011;(5):28-32. [Geraskina LA, Fonyakin AV. Transient ischemic attacks. A modern view of the current problem. *Trudnyy patsiyent*. 2011;(5):28-32 (In Russ.).]
- Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2005 Jul 2-8;366(9479):29-36. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66702-5
- Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2007 Jan 27;369(9558):283-92. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60150-0
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018 Mar;49(3):e46-e110. doi: 10.1161/STR.0000000000000158. Epub 2018 Jan 24.
- Суслина ЗА, Фоякин АВ, Кузнецов АЛ. Кардиоэмболический инсульт: источники эмболии и пути профилактики. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2004;(2):13-6. [Suslina ZA, Fonyakin AV, Kuznetsov AL. Cardioembolic stroke: sources of embolism and ways of prevention. *Atmosfera. Novosti kardiologii*. 2004;(2):13-6 (In Russ.).]
- Purroy F, Montaner J, Molina CA, et al. Patterns and predictors of early risk of recurrence after transient ischemic attack with respect to etiologic subtypes. *Stroke*. 2007 Dec;38(12):3225-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.488833
- Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021 Jul;52(7):e364-e467. doi: 10.1161/STR.0000000000000375
- Naqvi IA, Kamal AK, Rehman H. Multiple versus fewer antiplatelet agents for preventing early recurrence after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Aug 17;8(8):CD009716. doi: 10.1002/14651858.CD009716.pub2
- Chimowitz MI, Lynn MJ, 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 Mar 31;352(13):1305-16. doi: 10.1056/NEJMoa043033
- Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, et al; SAMMPRIS Trial Investigators. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):993-1003. doi: 10.1056/NEJMoa1105335. Epub 2011 Sep 7.
- Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ*. 1994 Jan 8;308(6921):81-106.
- 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 Jan 12;324(7329):71-86. doi: 10.1136/bmj.324.7329.71
- He J, Whelton P, Vu B, Klag MJ. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 1998 Dec 9;280(22):1930-5. doi: 10.1001/jama.280.22.1930
- Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, et al. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016 Jul 7;375(1):35-43. doi: 10.1056/NEJMoa1603060. Epub 2016 May 10.
- Amarenco P, Albers GW, Denison H, et al. Efficacy and safety of ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischaemic attack of atherosclerotic origin: a subgroup analysis of SOCRATES, a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol*. 2017;16:301-10. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30038-8
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996 Nov 16;348(9038):1329-39. doi: 10.1016/s0140-6736(96)09457-3

22. Costa J, Ferro JM, Matias-Guiu J, et al. Triflural for preventing serious vascular events in people at high risk. *Stroke*. 2005 Jul 20;(3):CD004296. doi: 10.1002/14651858.CD004296.pub2
23. 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 Jun;7(6):494-9. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70094-2. Epub 2008 May 2.
24. Shinohara Y, Nishimaru K, Sawada T, et al. Sarpogrelate-aspirin comparative clinical study for efficacy and safety in secondary prevention of cerebral infarction (S-ACCESS). *Stroke*. 2008 Jun;39(6):1827-33. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.505131. Epub 2008 Apr 3.
25. Kennedy J, Ryckborst KJ, Eliasziw M, et al. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomized controlled pilot trial. *Lancet Neurol*. 2007 Nov;6(11):961-9. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70250-8. Epub 2007 Oct 10.
26. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al. Effect of urgent treatment of transient ischemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet*. 2007 Oct 20;370(9596):1432-42. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61448-2
27. Танашян ММ, Домашенко МА. Применение курантила при цереброваскулярных заболеваниях. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2005;(3):8-11. [Tanashyan MM, Domashenko MA. The use of curantile for cerebrovascular diseases. *Atmosfera. Nervnyye bolezni*. 2005;(3):8-11 (In Russ.)].
28. 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 Neurol Sci*. 1996 Nov;143(1-2):1-13. doi: 10.1016/S0022-510X(96)00308-5
29. ESPRIT Study Group, Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, et al. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2007 Feb;6(2):115-24. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70685-8
30. Verro P, Gorelick PB, Nguyen D. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin for prevention of vascular events after stroke or TIA: a meta-analysis. *Stroke*. 2008;39(4):1358-63. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.496281
31. Guiraud-Chaumeil B, Rascol A, David J, et al. Prevention des recidives des accidents vasculaires cerebraux ishemiques par les anti-agregants plaquettaires: resultants d'un essai therapeutique controle de 3 ans. *Rev Neurol*. 1982;138(5):367-85.
32. Bousser MG, Eschwege E, Haguenaу M, et al. «AICLA» controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of atherothrombotic cerebral ischemia. *Stroke*. Jan-Feb 1983;14(1):5-14. doi: 10.1161/01.str.14.1.5
33. American-Canadian Cooperative Study Group. Persantine aspirin trial in cerebral ischemia, part II: endpoint results. *Stroke*. May-Jun 1985;16(3):406-15. doi: 10.1161/01.str.16.3.406
34. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al.; Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med*. 2018 Jul 19;379(3):215-25. doi: 10.1056/NEJMoa1800410. Epub 2018 May 16.
35. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013 Jul 4;369(1):11-9. doi: 10.1056/NEJMoa1215340. Epub 2013 Jun 26.
36. Ge F, Lin H, Liu Y, et al. Dual antiplatelet therapy after stroke or transient ischaemic attack — how long to treat? The duration of aspirin plus clopidogrel in stroke or transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2016 Jun;23(6):1051-7. doi: 10.1111/ene.12982. Epub 2016 Mar 28.
37. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, et al; THALES Investigators. Ticagrelor and aspirin or aspirin alone in acute ischemic stroke or TIA. *N Engl J Med*. 2020 Jul 16;383(3):207-17. doi: 10.1056/NEJMoa1916870

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.07.2021/17.08.2021/24.09.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Фонякин А.В. <https://orcid.org/0000-0001-5452-2152>

Гераскина Л.А. <https://orcid.org/0000-0002-1253-1082>

Максимова М.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>