

# Возможности антитромбоцитарной терапии при некардиоэмболическом ишемическом инсульте

Максимова М.Ю., Айрапетова А.С.

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва  
Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Большинство пациентов выживают после первого некардиоэмболического ишемического инсульта (ИИ), однако у значительной части из них в течение первого года происходит повторный инсульт. Основными направлениями профилактики повторного ИИ являются проведение гипотензивной и гиполипидемической терапии, контроль уровня глюкозы у больных сахарным диабетом и отказ от курения. В клинических руководствах рекомендуется применение у пациентов с некардиоэмболическим ИИ или транзиторной ишемической атакой (ТИА) антитромбоцитарной терапии. Назначение тромбоцитарных антиагрегантов пациентам, перенесшим ТИА или инсульт, снижает у них риск развития повторного инсульта на 23% и суммарный риск сосудистых событий (инфаркта миокарда, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний) на 17% (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2009). Было показано, что для вторичной профилактики некардиоэмболического ИИ эффективны ацетилсалициловая кислота (АСК), комбинированное использование клопидогрела и АСК, сочетание АСК с дипиридамолом замедленного высвобождения. Интенсивная антитромбоцитарная терапия уменьшает риск развития повторного инсульта, однако при этом увеличивается частота кровотечений.

**Ключевые слова:** антитромбоцитарная терапия; некардиоэмболический инсульт; вторичная профилактика ишемического инсульта.

**Контакты:** Марина Юрьевна Максимова; [ncnmaximova@mail.ru](mailto:ncnmaximova@mail.ru)

**Для ссылки:** Максимова МЮ, Айрапетова АС. Возможности антитромбоцитарной терапии при некардиоэмболическом ишемическом инсульте. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(3):81–86. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-81-86

## Possibilities of antiplatelet therapy in non-cardioembolic ischemic stroke

Maksimova M.Yu., Airapetova A.S.

Research Center of Neurology, Moscow  
80, Volokolamskoye Shosse, Moscow 125367, Russia

Most patients survive their first non-cardioembolic ischemic stroke (IS), but a significant proportion of them experience a second stroke within the first year. The main directions for the prevention of recurrent IS are antihypertensive and lipid-lowering therapy, control of glucose levels in patients with diabetes mellitus, and smoking cessation. Clinical guidelines recommend the use of antiplatelet therapy in patients with noncardioembolic IS or transient ischemic attack (TIA). The administration of antiplatelet agents to patients who have had a TIA or stroke reduces their risk of recurrent stroke by 23% and the overall risk of vascular events (myocardial infarction, stroke, and death from cardiovascular disease) by 17% (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2009). Acetylsalicylic acid (ASA), the combined use of clopidogrel and ASA, and the combination of ASA with sustained release dipyridamole have been shown to be effective for secondary prevention of non-cardioembolic IS. Intensive antiplatelet therapy reduces the risk of recurrent stroke, but increases the frequency of bleeding.

**Keywords:** antiplatelet therapy; non-cardioembolic stroke; secondary prevention of ischemic stroke.

**Contact:** Marina Yurievna Maksimova; [ncnmaximova@mail.ru](mailto:ncnmaximova@mail.ru)

**For reference:** Maksimova MYu, Airapetova AS. Possibilities of antiplatelet therapy in non-cardioembolic ischemic stroke. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(3):81–86. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-81-86

Острые нарушения мозгового кровообращения (НМК) представляют собой актуальную медицинскую проблему, что связано с их высокой распространенностью и тяжелыми осложнениями. Бремя ишемического инсульта (ИИ) обусловлено неуклонным ростом заболеваемости, высокой частотой первичной инвалидности и смертности, а также значительными затратами системы здравоохранения на реабилитацию пациентов и лечение осложнений. ИИ преобладает по частоте в числе всех случаев острых НМК и признан приоритетной проблемой глобального здравоохранения [1]. Риск развития повтор-

ного инсульта в течение 5 лет после впервые перенесенного НМК достигает 10–15% [2] и в значительной степени повышает вероятность тяжелой инвалидизации и смерти. В связи с этим поиск эффективных терапевтических стратегий вторичной профилактики ИИ является одной из приоритетных задач современной ангионеврологии.

Антиагрегантная терапия представляет собой одно из важнейших направлений вторичной профилактики некардиоэмболического ИИ наряду с антигипертензивной, гиполипидемической и гипогликемической терапи-

ей при наличии соответствующих факторов риска [3, 4]. Применение антиагрегантов связано с универсальностью механизма активации тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза при всех патогенетических подтипах ишемических НМК. Тромбоциты в настоящее время рассматриваются как клетки, активно синтезирующие различные гуморальные факторы, воспалительные медиаторы, причем сам процесс воспаления может способствовать локальному тромбозу, который, в свою очередь, усугубляет воспаление [5, 6].

Проведение антиагрегантной терапии у пациентов, перенесших ИИ или ТИА некардиоэмболической этиологии, должно быть длительным. Наиболее изученными для профилактики некардиоэмболического ИИ являются препараты пяти групп: ацетилсалициловая кислота (АСК), дипиридамо (ДП), тиклопидин, клопидогрел, тикагрелор [3, 4].

**Ацетилсалициловая кислота** синтезирована Ч.Ф. Герхардтом в 1853 г. В 1897 г. в лабораториях Вауер в Вуппертале впервые получены образцы АСК для медицинского применения. Первые сообщения о применении АСК для профилактики и лечения ишемической болезни сердца появились в 1953 г. Период полувыведения АСК составляет 15–20 мин, максимальная концентрация в плазме крови создается через 15–25 мин. АСК блокирует фермент циклооксигеназу-1 тромбоцитов, что снижает в них синтез проагрегантного фактора – тромбоксана  $A_2$ . Блокада циклооксигеназы является необратимой и сохраняется на все время циркуляции в крови тромбоцитов, подвергшихся воздействию АСК (7–10 дней). Малые дозы АСК ( $\leq 100$  мг/сут) почти не уменьшают продукцию простагличина, существенно подавляя при этом образование тромбоксана  $A_2$ . АСК также увеличивает фибринолиз, снижает синтез некоторых факторов свертывания крови [7]. Препарат начинает действовать уже в первые 10–15 мин после приема. При всасывании АСК частично метаболизируется с образованием салициловой кислоты, являющейся более слабым антиагрегантом с периодом полувыведения 2–3 ч.

Эффективность и безопасность назначения АСК в первые 48 ч ИИ показана в исследованиях IST (International Stroke Trial, 1997) [8] и CAST (Chinese Acute Stroke Trial, 1997) [9].

В метаанализе Antithrombotic Trialists' Collaboration (2009) было установлено, что назначение АСК пациентам, перенесшим инфаркт миокарда (ИМ) или инсульт, снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений на 19%, ИИ – на 22%, смертность от сердечно-сосудистых причин – на 9% [10].

Первый в мировой клинической практике опыт использования малых доз АСК у больных с цереброваскулярной патологией получен в НИИ неврологии АМН СССР (ныне – ФГБНУ «Научный центр неврологии»). Было показано быстрое и стойкое устранение высокой агрегации тромбоцитов вследствие существенного (в 3 раза) снижения изначальной концентрации тромбоксана  $A_2$  [7].

Для предотвращения повторных острых НМК у больных с ТИА и некардиоэмболическим инсультом АСК принимается 1 раз в день утром до еды (прием пищи замедляет всасывание препарата) в дозе от 75 до 325 мг постоянно. Возможны побочные действия – обострение язвенной бо-

лезни желудка и двенадцатиперстной кишки, диспептические явления. Их частота значительно уменьшается при применении малых доз АСК.

Лечение АСК может рассматриваться в качестве стандарта антитромботической терапии при ИИ. В то же время назначение этого препарата, блокирующего лишь один из путей активации тромбоцитов, не может решить все проблемы, связанные с профилактической антиагрегантной терапией, что потребовало разработки препаратов с другим механизмом действия [5].

**Тиклопидин.** Период полувыведения составляет при разовом приеме 12 ч, а при регулярном применении он может достигать 4–5 дней. Максимальная концентрация в плазме создается на 2–3-й неделе после начала лечения. Относится к блокаторам аденозиндифосфатных рецепторов – селективно и необратимо ингибирует связывание аденозиндифосфата с его рецепторами на поверхности тромбоцитов, блокирует их активацию, а тем самым и агрегацию. Возможно снижение активности тромбоцитов через обратимое блокирование фосфолипазы С. Препарат не влияет на синтез простагличина сосудистой стенкой. Снижает вязкость крови, удлиняет время кровотечения, способствует уменьшению уровня фибриногена. Назначается по 0,25 г 2 раза в день.

В исследованиях CATS (The Canadian American Ticlopidine Study) и TASS (Ticlopidine Aspirin Stroke Study) показано преимущество тиклопидина перед АСК во второй профилактике ИИ. Однако отмечены возможные побочные действия – нейтропения, тромбоцитопения, кровотечения в связи с пептической язвой, диарея, ограничивающие применение тиклопидина в клинической практике [11].

**Клопидогрел** по механизму действия близок к тиклопидину, но имеет меньше побочных явлений. Относится к пролекарствам – его метаболит обладает активностью только после биотрансформации в печени. Антиагрегационное действие начинается уже через 2 ч после приема препарата, становится стабильным через 3–7 дней и сохраняется в течение 1 нед после прекращения лечения. Препарат применяется по 0,075 г 1 раз в день независимо от приема пищи. Возможны побочные действия – диспептические явления, обострение язвенной болезни, кожные высыпания.

В исследовании CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in patients at Risk of Ischaemic Events) [12] клопидогрел сравнивали с АСК у больных с инсультом, ИМ в анамнезе или атеросклерозом периферических артерий. На фоне терапии клопидогрелом риск развития ИИ, ИМ или смерти от сердечно-сосудистых причин уменьшался на 8,7%.

Комбинация АСК с клопидогрелом изучалась в исследованиях MATCH (The Management of AtheroThrombosis with Clopidogrel in High-risk patients) [13], CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance) [14] и CHANCE (Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Nondisabling Cerebrovascular Events) [15]. Результаты исследования MATCH, опубликованные в 2004 г., показали, что сочетание АСК (75 мг/сут) с клопидогрелом (75 мг/сут) не уменьшает риск сердечно-сосудистых заболеваний, но сопровождается повышением риска кровотечений [13]. В исследовании CHARISMA не обнаружено

преимуществ применения комбинации клопидогрела (75 мг/сут) для профилактики инсульта, ИМ и летальности по сравнению с монотерапией АСК (325 мг/сут) [14]. В исследовании CHANCE показано, что сочетание АСК с клопидогрелом является допустимым вариантом антиагрегантной терапии, назначенной в первые 24 ч и продолжающейся в течение 21 сут, у больных с малым некардиоэмболическим инсультом ( $\leq 3$  баллов по Шкале тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США; National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) или ТИА. Риск развития повторного инсульта через 3 мес снижается на 32%, однако длительная комбинированная антиагрегантная терапия ( $>90$  сут) связана с высокой частотой кровотечений [15].

**Тикагрелор** — прямой ингибитор P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов. Результаты исследования SOCRATES (Acute Stroke or Transient Ischemic Attack Treated with Aspirin or Ticagrelor and Patient Outcomes) [16] показали, что тикагрелол (90 мг 2 раза в день), назначенный в первые 24 ч с момента неинвалидирующего ИИ/ТИА ( $\leq 5$  баллов по NIHSS), оказался сопоставим с АСК (100 мг в день) по влиянию на риск развития сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, ИМ и смерти от сердечно-сосудистых причин в течение 90 дней), а также по частоте кровотечений.

В исследовании THALES (The Acute Stroke or Transient Ischemic Attack Treated with Ticagrelor and Aspirin for Prevention of Stroke and Death trial) изучались эффективность и безопасность антиагрегантной терапии тикагрелором (90 мг 2 раза в сутки) в сочетании с АСК (75–100 мг/сут) по сравнению с монотерапией АСК (75–100 мг/сут). Сочетание тикагрелора с АСК снижает риск развития повторного инсульта на 21% по сравнению с АСК, но значительно увеличивает частоту тяжелых кровотечений [17].

**Дипиридамол.** Возможность применения ДП с целью повышения эффективности вторичной профилактики ИИ изучалась в течение десятилетий и остается актуальным вопросом в настоящее время.

ДП имеет несколько механизмов действия, за счет которых он обладает не только антиагрегантной, но также вазодилатирующей, антиоксидантной и иммуномодулирующей активностью.

ДП увеличивает внеклеточное содержание аденозина [18, 19] вследствие подавления его захвата эритроцитами [20, 21]. Повышение концентрации аденозина в плазме крови приводит к активации аденилатциклазы тромбоцитов и повышению уровня внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что ингибирует активацию тромбоцитов. Другим механизмом антиагрегантного действия ДП, связанным с повышением внутритромбоцитарной концентрации цАМФ и обратимым подавлением агрегации тромбоцитов, является ингибирование активности фосфодиэстеразы тромбоцитов — фермента, преобразующего цАМФ в его нециклическую форму. Аналогично, за счет ингибирующего влияния ДП на фосфодиэстеразу циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) происходит увеличение концентрации цГМФ в тромбоцитах [22]. Накопление цАМФ и цГМФ в тромбоцитах снижает внутриклеточное содержание свободных ионов кальция, что тормозит полимеризацию сократительных белков, необходимых для транспорта рецепторосом к мемб-

ране и формирования на поверхности тромбоцитов рецепторов активации IIb/IIIa [23]. В работе J.A. Kim и соавт. [24] было показано, что ДП усиливает высвобождение тканевого активатора плазминогена в капиллярах головного мозга, тем самым оказывая профибринолитическое действие.

Вазодилатирующий эффект ДП обусловлен его опосредованным воздействием на гладкую мускулатуру сосудистой стенки. За счет повышения внутриклеточного уровня цАМФ ДП стимулирует продукцию простаглицина [25], являющегося не только мощным ингибитором агрегации тромбоцитов, но и вазодилататором. Повышение концентрации цАМФ по механизму обратной связи приводит к подавлению активности  $\text{Ca}^{2+}$ -кальмодулинзависимой фосфодиэстеразы и потенцирует образование Са-кальмодулинового комплекса, который в эндотелиоцитах сосудистой стенки способствует активации эндотелиальной NO-синтазы и повышению продукции оксида азота [26]. Проникновение оксида азота в гладкомышечные клетки сосудистой стенки обеспечивает активацию гуанилатциклазы, повышение концентрации цГМФ и расслабление миоцитов [27]. Другим механизмом сосудорасширяющего действия ДП, как было описано ранее, является прямое увеличение концентрации цГМФ за счет ингибирующего влияния ДП на цГМФ-фосфодиэстеразу [22].

ДП обладает антиоксидантными свойствами за счет своей молекулярной структуры, позволяющей ему связывать как гидрофильные, так и гидрофобные свободные радикалы кислорода в тромбоцитах и эндотелиоцитах [28, 29]. Снижение количества свободных радикалов увеличивает период полувыведения и повышает биодоступность эндотелиального оксида азота, оказывающего не только вазодилатирующее, но и протекционное влияние на сосудистую стенку [28].

Основными исследованиями, в которых проводилась оценка эффективности ДП во вторичной профилактике некардиоэмболического ИИ, являются исследования ESPS-1, ESPS-2, ESPRIT и PROFESS.

Задачей исследования ESPS-1 (European Stroke Prevention Study 1) [30] стала оценка эффективности и безопасности приема комбинированного препарата АСК (330 мг) с ДП (75 мг) 3 раза в сутки по сравнению с плацебо у пациентов, перенесших ТИА или некардиоэмболический ИИ. Было показано, что комбинированная терапия приводила к снижению частоты развития инсульта на 38,1%. Частота смертельных исходов, связанных с ИИ, ИМ и внезапной сердечной смертью, снижалась на 34,8%, при этом частота геморрагических осложнений и желудочно-кишечных расстройств составила 13,1% в основной группе и 6,7% — в группе плацебо ( $p < 0,001$ ).

В исследовании ESPS-2 (European Stroke Prevention Study 2) [31] пациенты, перенесшие ТИА или ИИ, в соответствии с назначенной профилактической терапией были разделены на следующие группы: 1) АСК 25 мг 2 раза в сутки; 2) ДП замедленного высвобождения 200 мг 2 раза в сутки; 3) АСК 50 мг/сут + ДП 400 мг/сут; 4) плацебо. По сравнению с группой плацебо риск развития инсульта и комбинированной конечной точки (инсульта или смерти) при монотерапии АСК снижался на 18,1 и 13,2% соответственно, при монотерапии ДП — на 16,3 и 15,4%, при терапии АСК + ДП — на 37 и 24,4%. Комбинированная терапия снижала

риск развития инсульта на 23,1% по сравнению с монотерапией АСК и на 24,7% — по сравнению с монотерапией ДП. Геморрагические осложнения любой локализации гораздо чаще встречались в группах пациентов, принимающих АСК в виде монотерапии или в комбинации с ДП; желудочно-кишечные расстройства и цефалгический синдром чаще возникали у пациентов, находящихся на комбинированной терапии.

Согласно результатам исследования ESPRIT (European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial) [32], в котором пациентам, перенесшим ТИА или ИИ, назначали АСК в дозе 30–325 мг/сут в виде монотерапии или в комбинации с ДП в дозе 400 мг/сут, комбинация АСК с ДП обладала большей эффективностью в профилактике повторных сосудистых событий, чем монотерапия АСК, не превышая ее по риску развития тяжелых геморрагических осложнений. Однако при комбинированной терапии пациенты чаще прекращали прием препаратов, главным образом, по причине возникновения цефалгического синдрома.

В исследовании PROfESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes) [33] у пациентов, перенесших некардиоэмболический ИИ, проводилось сравнение эффективности терапии клопидогрелом в дозе 75 мг 1 раз в сутки и терапии АСК + ДП замедленного высвобождения в дозах 25 и 200 мг соответственно 2 раза в сутки. Первоначально в указанной группе планировалось сравнить эффективность и безопасность комбинаций АСК + клопидогрел и АСК + ДП, однако дизайн был изменен после публикации результатов исследования MATCH, о котором упоминалось ранее [13]. Частота развития повторного инсульта и комбинированной конечной точки (инсульта, ИМ, смерти от сердечно-сосудистого заболевания) при обоих режимах антиагрегантной терапии была сопоставимой. Однако среди пациентов, получающих комбинированную терапию АСК + ДП, чаще, чем при монотерапии клопидогрелом, регистрировались тяжелые геморрагические осложнения [4,1% против 3,6%, отношение рисков (HR) 1,15; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,00–1,32], включая интракраниальные кровоизлияния (1,4% против 1,0%, HR 1,42; 95% ДИ 1,11–1,83). Наряду с этим комбинированный риск развития повторного инсульта или тяжелого геморрагического осложнения в обеих группах не различался (HR 1,03; 95% ДИ 0,95–1,11) [34].

**Цилостазол.** Механизм действия цилостазола на кровяные пластинки включает ингибирование фосфодиэстеразы 3-го типа и связанное с этим повышение уровня цАМФ, в свою очередь влияющее на систему мобилизации  $\text{Ca}^{2+}$ . Цилостазол также увеличивает эндотелий-зависимую вазодилатацию через эндогенную регуляцию биодоступности оксида азота [35]. Проведенные исследования показали эффективность и безопасность применения цилостазола для профилактики повторного ИИ в странах Азии. Однако данные об использовании цилостазола в других этнических группах остаются недостаточными [36]. Метаанализ, включающий 16 рандомизированных клинических исследований, посвященных двойной антитромбоцитарной терапии (сочетание клопидогрела с АСК, ДП с АСК, цилостазола с АСК и тикагрелора с АСК), назначенной в первые 72 ч некардиоэмболического ИИ или

ТИА, охвативший 28 032 пациента, подтвердил уменьшение риска развития повторного ИИ [относительный риск (ОР) 0,75; 95% ДИ 0,68–0,83;  $p < 0,00001$ ] и тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (ИМ и смерти от сердечно-сосудистых причин; ОР 0,73; 95% ДИ 0,65–0,82;  $p < 0,00001$ ) по сравнению с монотерапией АСК. Риск геморрагических осложнений не различался между группами (ОР 1,22; 95% ДИ 0,87–1,70;  $p = 0,25$ ) [37]. Однако вопросы безопасности длительной двойной антитромбоцитарной терапии инициируют дальнейший поиск оптимальных режимов ее применения [4, 36].

**Двойная антитромбоцитарная терапия.** Согласно обобщенным рекомендациям Американской кардиологической ассоциации и Американской ассоциации по изучению инсульта (American Heart Association / American Stroke Association, АНА/ААА) 2019 г., всем больным, перенесшим некардиоэмболический ИИ или ТИА, для профилактики повторного инсульта и других сердечно-сосудистых событий назначают антиагрегантную терапию. Назначение АСК рекомендуется в период до 48 ч с момента ИИ. Следует воздержаться от назначения АСК перед тромболлизом и рекомендовать ее прием через 24 ч после его проведения. Сочетание АСК с клопидогрелом является допустимым вариантом антиагрегантной терапии, назначенной в первые 24 ч и продолжающейся в течение 21 сут, у больных с малым инсультом ( $\leq 3$  баллов по NIHSS) для профилактики повторного ИИ в течение 90 дней. Больным, перенесшим некардиоэмболический ИИ или ТИА на фоне терапии АСК, рекомендуется не увеличивать дозу АСК, а переходить на альтернативный антиагрегантный препарат или варфарин, а также назначать тройную антитромбоцитарную терапию (АСК + клопидогрел + ДП) [38, 39].

На основании последних рекомендаций АНА/ААА (2021) со ссылкой на исследование THALES, о котором упоминалось ранее, применение двойной антиагрегантной терапии тикагрелором (в нагрузочной дозе 180 мг, далее 90 мг 2 раза в сутки) в сочетании с АСК (в нагрузочной дозе 300–325 мг, далее 75–100 мг 1 раз в сутки), начатой в первые 24 ч и продолженной в течение 30 сут, может быть рассмотрено у пациентов с малым ИИ ( $\leq 5$  баллов по NIHSS) или ТИА. Комбинация тикагрелора с АСК в большей степени, чем монотерапия АСК, снижает риск развития повторного инсульта (инсульт или смерть в течение 30 дней произошли в 5% случаев в группе тикагрелора + АСК против 6,3% случаев в группе плацебо + АСК;  $p = 0,004$ ), однако значительно повышает риск развития тяжелых геморрагических осложнений (0,5% против 0,1%;  $p = 0,001$ ) [40].

### Заключение

Проведение адекватной вторичной профилактики ИИ способно в значительной степени снизить частоту повторных НМК, тяжелой инвалидизации и смерти пациентов. Антиагрегантная терапия является ведущим звеном профилактики некардиоэмболического ИИ. Ввиду необходимости длительного приема поиск не только наиболее эффективных, но и безопасных режимов антиагрегантной терапии является актуальной задачей практической неврологии и требует проведения дальнейших клинических исследований.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019 May;18(5):439–58. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30034-1. Epub 2019 Mar 11.
- Flach C, Muriel W, Wolfe CDA, et al. Risk and Secondary Prevention of Stroke Recurrence: A Population-Based Cohort Study. *Stroke.* 2020 Aug;51(8):2435–44. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.028992. Epub 2020 Jul 10.
- Парфенов ВА, Вербицкая СВ. Антиромбоцитарная терапия во вторичной профилактике ишемического инсульта. *Медицинский совет.* 2015;(5):6–13. doi: 10.21518/2079-701X-2015-5-6-13 [Parfyonov VA, Verbitskaya SV. Antiplatelet therapy in secondary prevention of ischemic stroke. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2015;(5):6–13. doi: 10.21518/2079-701X-2015-5-6-13 (In Russ.)].
- Парфенов ВА, Вербицкая СВ. Профилактика повторного некардиоэмболического ишемического инсульта на основе антиромбоцитарных средств. *Атеротромбоз.* 2016;(2):89–97. doi: 10.21518/2307-1109-2016-2-89-97 [Parfenov VA, Verbitskaya SV. Prevention of recurrent non-cardiac ischaemic stroke on the basis of antiplatelet agents. *Aterotromboz.* 2016;(2):89–97. doi: 10.21518/2307-1109-2016-2-89-97 (In Russ.)].
- Пирадов МА, Танашян ММ, Максимова МЮ, редакторы. Инсульт: современные технологии диагностики и лечения: Руководство для врачей. Москва: МЕДпресс-информ; 2018. 360 с. [Piradov MA, Tanashyan MM, Maksimova MYu, editors. *Insult: sovremennye tekhnologii diagnostiki i lecheniya: rukovodstvo dlya vrachev* [Stroke: modern technologies for diagnosis and treatment: A guide for physicians]. Moscow: MEDpress-inform; 2018. 360 p. (In Russ.)].
- Домашенко МА, Максимова МЮ, Танашян ММ. Современный взгляд на назначение антиагрегантных препаратов для вторичной профилактики некардиоэмболического ишемического инсульта. *Эффективная фармакотерапия.* 2018;24:82–6. [Domashenko MA, Maksimova MYu, Tanashyan MM. Modern view on the antiplatelet drugs appointment for secondary prevention of noncardioembolic ischemic stroke. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2018;24:82–6 (In Russ.)].
- Сулина ЗА, Высоцкая ВГ. Антиагрегационное действие и клинический эффект малых доз аспирина при лечении больных с цереброваскулярной патологией на фоне артериальной гипертензии. *Клиническая медицина.* 1983;6(9):51–9. [Suslina ZA, Vysotskaya VG. Antiplatelet effect and clinical effect of low-dose aspirin in the treatment of patients with cerebrovascular pathology on the background of arterial hypertension. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine.* 1983;6(9):51–9 (In Russ.)].
- International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet.* 1997 May 31;349(9065):1569–81.
- CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet.* 1997 Jun 7;349(9066):1641–9.
- Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009 May 30;373(9678):1849–60. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1
- Goyan JE. The “trials” of a long-term clinical trial: the Ticlopidine Aspirin Stroke Study and the Canadian-American Ticlopidine Study. *Control Clin Trials.* 1989;10(4 Suppl):236S–244S. doi: 10.1016/0197-2456(89)90062-7
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996;348(9038):1329–39. doi: 10.1016/S0140-6736(96)09457-3
- Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al; MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364(9431):331–7. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16721-4
- Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al; CHARISMA Investigators. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007 May 15;49(19):1982–8. doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.025. Epub 2007 Apr 11.
- Wang Y, Pan Y, Zhao X, et al; CHANCE Investigators. Clopidogrel With Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack (CHANCE) Trial: One-Year Outcomes. *Circulation.* 2015 Jul 7;132(1):40–6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014791. Epub 2015 May 8.
- Amarenco P, Albers GW, Denison H, et al; SOCRATES Steering Committee and Investigators. 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 Apr;16(4):301–10. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30038-8. Epub 2017 Feb 23.
- Johnston SC, Amarenco P, Denison H, et al; THALES Investigators. The Acute Stroke or Transient Ischemic Attack Treated with Ticagrelor and Aspirin for Prevention of Stroke and Death (THALES) trial: Rationale and design. *Int J Stroke.* 2019 Oct;14(7):745–51. doi: 10.1177/1747493019830307. Epub 2019 Feb 12.
- Best LC, McGuire MB, Jones PB, et al. Mode of action of dipyridamole on human platelets. *Thromb Res.* 1979;16(3–4):367–79. doi: 10.1016/0049-3848(79)90084-7
- Wang C, Lin W, Playa H, et al. Dipyridamole analogs as pharmacological inhibitors of equilibrative nucleoside transporters. Identification of novel potent and selective inhibitors of the adenosine transporter function of human equilibrative nucleoside transporter 4 (hENT4). *Biochem Pharmacol.* 2013 Dec 1;86(11):1531–40. doi: 10.1016/j.bcp.2013.08.063. Epub 2013 Sep 7.
- Dresse A, Chevolet C, Delapierre D, et al. Pharmacokinetics of oral dipyridamole (Persantine) and its effect on platelet adenosine uptake in man. *Eur J Clin Pharmacol.* 1982;23(3):229–34. doi: 10.1007/BF00547559
- German DC, Kredich NM, Bjornsson TD. Oral dipyridamole increases plasma adenosine levels in human beings. *Clin Pharmacol Ther.* 1989 Jan;45(1):80–4. doi: 10.1038/clpt.1989.12
- Kerndt CC, Nagalli S. Dipyridamole. 2021. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. 2021 Nov 25.
- Карева ЕН. Особенности фармакологического действия и применения дипиридамола в профилактике и лечении вирусных инфекций. *Consilium Medicum.* 2016;18(12):80–7. doi: 10.26442/2075-1753\_2016.12.80-87 [Kareva EN. Features of the pharmacological actions and the use of dipyridamole in the prevention and treatment of viral infections. *Consilium Medicum.* 2016;18(12):80–7. doi: 10.26442/2075-1753\_2016.12.80-87 (In Russ.)].
- Kim JA, Tran ND, Zhou W, Fisher M. Dipyridamole enhances tissue plasminogen activator release by brain capillary endothelial cells. *Thromb Res.* 2005;115(5):435–8. doi: 10.1016/j.thromres.2004.10.001. Epub 2004 Nov 5.
- Costantini V, Talpacci A, Bastiano ML, et al. Increased prostacyclin production from human veins by dipyridamole: an *in vitro* and *ex vivo* study. *Biomed Biochim Acta.* 1990;49(4):263–71.

26. Long Y, Xia JY, Chen SW, et al. ATP2B1 gene Silencing Increases Insulin Sensitivity through Facilitating Akt Activation via the  $\text{Ca}^{2+}$ /calmodulin Signaling Pathway and  $\text{Ca}^{2+}$ -associated eNOS Activation in Endothelial Cells. *Int J Biol Sci*. 2017 Sep 5;13(9):1203-12. doi: 10.7150/ijbs.19666. eCollection 2017.
27. Pirahanchi Y, Dimri M. Biochemistry, Guanylate Cyclase. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.2021 Jul 22.
28. Kim HH, Liao JK. Translational therapeutics of dipyridamole. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Mar;28(3):s39-42. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.160226. Epub 2008 Jan 3.
29. Chakrabarti S, Vitseva O, Iyu D, et al. The effect of dipyridamole on vascular cell-derived reactive oxygen species. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005 Nov;315(2):494-500. doi: 10.1124/jpet.105.089987. Epub 2005 Jul 2.
30. European Stroke Prevention Study. ESPS Group. *Stroke*. 1990 Aug;21(8):1122-30. doi: 10.1161/01.str.21.8.1122
31. Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study. 2. 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
32. ESPRIT Study Group; Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 May 20;367(9523):1665-73. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68734-5
33. Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, et al; Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) study group. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol*. 2008 Oct;7(10):875-84. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70198-4. Epub 2008 Aug 29.
34. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al; PROFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008 Sep 18;359(12):1238-51. doi: 10.1056/NEJMoa0805002. Epub 2008 Aug 27.
35. Weintraub WS. The vascular effects of cilostazol. *Can J Cardiol*. 2006 Feb;22 Suppl B(Suppl B):56B-60B. doi: 10.1016/s0828-282x(06)70987-4
36. Tornyos D, Balint A, Kupo P, et al. Antithrombotic Therapy for Secondary Prevention in Patients with Non-Cardioembolic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review. *Life (Basel)*. 2021 May 15;11(5):447. doi: 10.3390/life11050447
37. Albay CEQ, Leyson FGD, Cheng FC. Dual versus mono antiplatelet therapy for acute non-cardio embolic ischemic stroke or transient ischemic attack, an efficacy and safety analysis – updated meta-analysis. *BMC Neurol*. 2020 Jun 3;20(1):224. doi: 10.1186/s12883-020-01808-y
38. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019 Dec;50(12):e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211. Epub 2019 Oct 30.
39. Rahman H, Khan SU, Nasir F, et al. Optimal Duration of Aspirin Plus Clopidogrel After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2019 Apr;50(4):947-53. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023978
40. 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. Epub 2021 May 24.

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
11.03.2022/20.05.2022/26.05.2022

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ «Научный центр неврологии». 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 been conducted within the framework of the government program for the Federal State Budgetary Scientific Institution “Scientific Center of Neurology”. 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.

Максимова М.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>  
Айрапетова А.С. <https://orcid.org/0000-0002-9397-3746>