А.В. Фоякин

Научный центр неврологии РАМН, Москва

Антитромботическая терапия в профилактике повторного ишемического инсульта

ANTITHROMBOTIC THERAPY IN THE PREVENTION OF RECURRENT ISCHEMIC STROKE

A.V. Fonyakin

Neurology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper gives the current views of the role of antithrombotic therapy in the prevention of recurrent ischemic strokes and describes on-going trials of new antithrombotic agents. It is demonstrated that this treatment should be performed in all patients with ischemic disorders in the brain circulation. Long-term therapy with oral anticoagulants is reasonable in cardioembolic stroke caused by atrial fibrillation and a number of other disorders. Therapy with thrombocytic antiaggregants is more advisable in noncardioembolic stroke.

Key words: ischemic stroke, antithrombotic therapy, secondary prevention.

Andrey Vladimirovich Fonyakin: neurocor@rol.ru

Антитромботические препараты, включающие оральные антикоагулянты (ОА) и антитромбоцитарные средства, играют важнейшую роль в предупреждении ишемического инсульта, на долю которого приходится около 80% всех острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) [1, 2]. Антитромботическая терапия составляет существенную часть комплекса необходимых мероприятий по профилактике цереброваскулярной патологии, включая модификацию образа жизни, лечение сахарного диабета, регулярные физические нагрузки, антигипертензивную терапию, назначение статинов, реконструктивные операции на сонных артериях. Предупреждение инсульта является частью глобальной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, так как церебральные и коронарные осложнения имеют сходные сосудистые факторы риска, а пациенты с ишемическим инсультом отличаются повышенной угрозой развития инфаркта миокарда, и наоборот. Это объясняет, почему в большинстве проспективных наблюдений в качестве суммарной конечной точки выступает комбинация частоты ишемического инсульта, инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых заболеваниях («сосудистой смерти»).

Антитромботическая терапия обязательна для всех пациентов, перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) [3], несмотря на то что основным побочным эффектом данного вида лечения является повышенный риск кровотечений — тем больший, чем больше потенциальная польза от терапии. Каждый раз при назначении антитромботических средств необходимо представлять уровень опасности геморрагических осложнений и выбор препарата осуществлять с учетом этиологических различий основных факторов внутрисосудистого или внутрисердечного тромбообразования. К последним можно отнести патологию крупных артерий головы, включая экстракраниальные и интракраниальные артерии, эмбологенную кардиальную патологию и заболевания мелких артерий мозга [4]. При поражении артерий крупного калибра (около 25% всех

ишемических инсультов) имеет место атеротромботический процесс на фоне активации тромбоцитарного звена гемостаза с формированием тромба на атеросклеротической бляшке. При кардиальной патологии, служащей причиной кардиоэмболического инсульта — КЭИ (25–30% всех ишемических инсультов), в основном происходит образование фибриново-эритроцитарных сгустков в полостях и на клапанах сердца. И, наконец, поражение мелких артерий с формированием, как правило, лакунарных инфарктов головного мозга (25–30% всех случаев ишемического инсульта) также имеет в своей основе тромботический процесс. Такое деление инсультов принято в контролируемых испытаниях, выполняемых в рамках профилактики повторного ишемического инсульта [2]. Стратификация больных на пациентов с некардиоэмболическим инсультом (поражением крупных и мелких артерий) и КЭИ используется ниже при изложении материала, основанного на данных доказательной медицины.

Антитромботические средства в профилактике некардиоэмболического ишемического инсульта

Оральные антикоагулянты

До сих пор из ОА только антагонисты витамина К были изучены в рамках вторичной профилактики некардиоэмболического инсульта. При этом наиболее широко испытанным явился варфарин. Заслуживают внимания 4 исследования, в которых проводилось сравнение эффективности варфарина с ацетилсалициловой кислотой (АСК). Исследование SPIRIT остановлено досрочно, так как на фоне терапии ОА при уровне международного нормализованного отношения (МНО) > 3 значительно увеличивался риск геморрагического инсульта [5]. В рамках WARSS не отмечено различий в уровне риска развития инсульта между группами пациентов, получавших ОА (МНО 1,4–2,8) и АСК в дозе 325 мг/сут [6]. Исследование WASID не показало различий в частоте повторного инсульта у пациентов с интракраниальным атеросклерозом, леченных ОА (МНО 2–3) и АСК в дозе 1300 мг/сут [7]. Авторами ESPRIT отмечены аналогичные результаты при сравнении

эффективности антикоагулянтной терапии (МНО 2–3) и АСК (30–325 мг/сут) [8].

Таким образом, исследования, посвященные профилактике повторного инсульта, продемонстрировали сопоставимую результативность терапии антагонистами витамина К и АСК, однако выявили значительное увеличение риска кровотечений при назначении ОА. Поэтому использование антикоагулянтов в целях вторичной профилактики у больных с некардиоэмболическим инсультом или ТИА нецелесообразно до получения результатов применения новых ОА (антагонисты фактора Ха, прямые ингибиторы тромбина).

Антитромбоцитарные препараты

Антиагреганты являются достойной альтернативой ОА в профилактике артериальных сосудистых событий. Как показал метаанализ АТТС [9], охвативший 287 исследований, в которые вошли 135 тыс. пациентов, антиагреганты уменьшали комбинированный риск инсульта, инфаркта миокарда и сосудистой смерти на 25%. В этих исследованиях изучали эффективность 4 антиагрегантных препаратов: АСК, тиклопидина, клопидогрела, дипиридамола, воздействующих на 2 основных пути агрегации тромбоцитов – опосредованный тромбоксаном А₂ и индуцированный аденозиндифосфатом (АДФ). АСК уменьшает образование тромбоксана А₂ посредством необратимого ингибирования циклооксигеназы типа I. (ЦОГ 1) Тиклопидин и клопидогрел относятся к тиенопиридинам, ингибирующим АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов с помощью необратимой блокады рецепторов P2Y₁₂. Действие дипиридамола реализуется через увеличение выработки аденозинмонофосфата.

Относительно недавно была изучена эффективность трех других антиагрегантных препаратов в сравнении с плацебо или АСК – трифлузала (ингибитор ЦОГ 1) [10, 11], цилостазола (ингибитор тромбоксана А₂ и фосфодиэстеразы 3) [12] и сарпегрелата (антагонист рецепторов 5-HT) [13]. Эти препараты при первой оценке по эффективности были сопоставимы с АСК, однако для окончательного заключения необходимо проведение крупных клинических испытаний в рамках III фазы. Подобное сравнительное исследование (PERFORM) выполняется в настоящее время с терутробаном, специфическим антагонистом рецепторов тромбоксана А₂ и эндопероксида простагландина (TP-рецепторы), оказывающим антиагрегантное, антиатеросклеротическое и антивазоконстрикторное действие. Эффективность данного препарата планируется оценить в сравнении с АСК при лечении более чем 19 тыс. пациентов [14]. Предполагают, что результаты исследования (планируемый срок окончания – 2011 г.) дадут важную информацию о влиянии терутробана на снижение риска повторного инсульта, инфаркта миокарда и сосудистой смерти при некардиоэмболических инсультах.

АСК. Это наиболее изученное антиагрегантное средство, уменьшающее комбинированный риск инсульта, инфаркта миокарда и сосудистой смерти на 25% согласно данным метаанализа АТТС [9]. Прием АСК снижает риск сосудистых событий независимо от дозы (50–1300 мг/сут), хотя высокие дозы (более 150 мг) увеличивают риск побочных явлений (язвенное поражение

желудочно-кишечного тракта, кровотечения). Поэтому в одних рекомендациях указывается, что дозы АСК для рутинного использования не должны превышать 80 мг, в других – диапазон доз АСК значительно шире и составляет 50–325 мг/сут [15, 16].

Клопидогрел. Препарат является ацелированным производным тиклопидина, в 6 раз превышающим антиагрегантное действие последнего [1]. Препарат быстро метаболизируется в печени с участием цитохрома P450. Активный метаболит клопидогрела связывается с молекулой цистеина рецептора АДФ, подавляя активацию тромбоцитов. Помимо этого, клопидогрел может ингибировать агрегацию тромбоцитов, вызванную другими индукторами, посредством влияния на содержание внутриклеточного АДФ, необходимого для активации гликопротеина P_{1b}/P_{1a} тромбоцитов. В исследованиях на здоровых добровольцах было показано, что быстрое и эффективное ингибирование агрегации тромбоцитов может быть достигнуто при однократном приеме 300 мг препарата, а полный антиагрегантный эффект в этом случае наблюдается уже в течение 1,5–3 ч [1].

Клопидогрел изучался в ходе многочисленных клинических исследований, посвященных профилактике повторного инсульта (CAPRIE, MATCH, CHARISMA, PROFESS, FASTER), однако на сегодняшний день нет сообщений об эффективности монотерапии препаратом в острой стадии инсульта. Согласно данным крупного многоцентрового исследования CAPRIE клопидогрел (75 мг/сут) был эффективнее АСК (325 мг/сут) в уменьшении комбинированного относительного риска ишемического инсульта, инфаркта миокарда и сосудистой смерти на 8,7% [17]. Это выражается в предотвращении серьезных клинических событий в 24 случаях на 1 тыс. пациентов, получавших клопидогрел, по сравнению с 19 больными, принимавшими АСК [17]. Частота всех побочных явлений при приеме клопидогрела не превышала таковую при лечении АСК, при этом процент нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта был выше при приеме АСК, а кожные высыпания и поносы – при лечении клопидогрелом.

В сопутствующем CAPRIE фармакоэпидемиологическом исследовании CAPRA (The CAPRIE Actual Practice Rates Analysis, 1999), проведенном в Канаде на популяции лиц с более выраженными сердечно-сосудистыми факторами риска, было показано, что число пациентов, нуждающихся в лечении клопидогрелом для предотвращения одного дополнительного сосудистого эпизода, составляет 70 по сравнению с 200, определяемыми в CAPRIE [цит. по 1]. При последующем анализе было подтверждено, что абсолютное преимущество клопидогрела перед АСК увеличивается при использовании у лиц с множественными и повторными поражениями сердечно-сосудистой системы.

Комбинация АСК с клопидогрелом. Данная комбинация впервые протестирована в исследовании CURE у больных, перенесших инфаркт миокарда [18]. Было продемонстрировано достоверное снижение суммарного риска повторного инфаркта миокарда, инсульта и сосудистой смерти на 20% по сравнению с результатами монотерапии АСК. Однако ожидаемая польза от комбинированной терапии не была подтверждена в исследовании CHARISMA,

включившем 15 603 пациента с высоким риском кардио-васкулярных заболеваний, у 79% из которых ранее (в предыдущие 5 лет) регистрировались ишемические сосудистые события, в том числе ишемический инсульт или ТИА [19]. В ходе 2-летнего наблюдения частота серьезных сердечно-сосудистых событий составила 6,8% на фоне комбинированной терапии и 7,3% при монотерапии АСК. Тем не менее в подгруппе больных с предшествующим ишемическим инсультом комбинация АСК + клопидогрел приводила к уменьшению на 22% относительного риска с небольшим увеличением числа умеренных кровотечений: 2,1% против 1,3% [20].

В ходе исследования MATCH сравнивали эффективность комбинации АСК (75 – 162 мг) и клопидогрела (75 мг) с монотерапией клопидогрелом (75 мг) у 7 599 пациентов старше 40 лет, перенесших в предшествующие 3 мес некардиоэмболический инсульт или ТИА [21]. После наблюдения в течение 2,5 лет не было отмечено достоверного различия между группами по частоте инфаркта миокарда, ишемического инсульта, сосудистой смерти. При этом на фоне комбинированной терапии зарегистрировано увеличение случаев жизнеугрожающих кровотечений: 2,6% против 1,3% в группе монотерапии клопидогрелом.

Обобщенные данные указывают на отсутствие пользы от длительного приема АСК в сочетании с клопидогрелом наряду с увеличением риска геморрагических осложнений. Тем не менее с учетом результатов испытания FASTER вопрос о целесообразности раннего начала вторичной профилактики инсульта с помощью комбинированной терапии снимать с повестки дня преждевременно [22]. В исследование было включено 392 больных с ТИА и ишемическим инсультом в первые 24 ч от развития неврологических симптомов. Риск повторного ОНМК по результатам 90-дневного наблюдения составил 7,1% на фоне комбинированной терапии (АСК + клопидогрел) и 10,8% при монотерапии АСК с недостоверным различием между группами. Тем не менее зарегистрированное снижение абсолютного риска повторных ОНМК на 3,8%, а относительного на 30% в группе комбинированной терапии является поводом для организации большого рандомизированного исследования эффективности различных режимов антиагрегантной терапии в максимально ранние сроки от начала развития инсульта или ТИА. Тем временем результаты FASTER могут учитываться при решении вопроса о проведении комбинированного антитромбоцитарного лечения с использованием АСК и клопидогрела в остром периоде некардиоэмболического инсульта, особенно в случаях интракраниального атеросклероза, при котором, как известно, имеется высокий риск раннего повторного ишемического инсульта, инфаркта миокарда и сосудистой смерти [4].

Дипиридамо́л. Дипиридамо́л представляет собой антиагрегантный препарат с умеренным действием, его применяют в комбинации с АСК для вторичной профилактики некардиоэмболического инсульта на протяжении последних 30 лет. Ранние исследования не показали преимуществ комбинации перед монотерапией АСК [4]. Более поздние испытания, такие как ESPS2 [23] и ESPRIT [24], в ходе которых использовали

высокие дозы (400 мг) дипиридамо́ла медленного высвобождения, продемонстрировали достоверно большую эффективность комбинированной терапии (дипиридамо́л 400 мг + АСК 50 мг) по сравнению с монотерапией АСК (50 мг). В исследовании ESPS2 комбинированное лечение при сравнении с плацебо сопровождалось снижением риска повторного инсульта на 37%, а при сравнении с АСК – на 18%. Частота геморрагических осложнений была одинакова во всех группах.

Комбинация АСК с дипиридамо́лом. В исследовании PROFESS проводилось сравнение эффективности комбинации АСК (50 мг) и дипиридамо́ла медленного высвобождения (400 мг) с таковой монотерапией клопидогрелом в отношении риска сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших некардиоэмболический инсульт или ТИА [25]. Основной конечной точкой был повторный инсульт, который, по результатам наблюдения в течение 2,4 года, развивался одинаково часто (около 9% пациентов) в обеих группах. То же можно сказать и в отношении сочетания инсульта, инфаркта миокарда и смерти, зарегистрированных у 13% пациентов в обеих группах. Тем не менее серьезные геморрагические осложнения чаще возникали в группе комбинированной терапии (4,1% больных) по сравнению с монотерапией (3,6% больных, $p=0,057$). Также на фоне приема АСК и дипиридамо́ла чаще отмечали головную боль (в связи с этим почти 6% участников прекратили прием препарата), головокружение, обмороки и приступы мигрени [25].

Таким образом, у пациентов с некардиоэмболическими инсультами или ТИА вторичная профилактика инсульта базируется на антитромбоцитарных препаратах. В качестве начальной терапии рекомендуются АСК, комбинация АСК и дипиридамо́ла или клопидогрел [3]. Назначение клопидогрела также показано пациентам с непереносимостью АСК. Комбинация АСК с клопидогрелом для рутинного использования нецелесообразна, за исключением особых указаний: в течение первого месяца после стентирования (коронарного, каротидного или интракраниального) или при остром коронарном синдроме.

Антитромботические средства в профилактике кардиоэмболического инсульта

По данным крупных обсервационных исследований, среди больных с ишемическим инсультом на долю КЭИ приходится 17–46% всех случаев и около половины из них обусловлены фибрилляцией предсердий (ФП), преимущественно неревматической этиологии [4]. Частота неревматической ФП увеличивается с возрастом, достигая 10% среди лиц старше 75 лет. Риск ишемического инсульта при данной патологии варьирует от 1 до 15% ежегодно в зависимости от наличия и характера ассоциированных факторов риска [26, 27]. При этом польза от антитромботического лечения намного превышает риск геморрагических осложнений.

Неревматическая ФП

ОА, АСК и клопидогрел. Многочисленные исследования показали преимущество ОА перед плацебо и АСК у пациентов с неревматической ФП. Недавние метаанализы, охватившие данные более чем 28 тыс. больных, продемонстрировали, что применение ОА (варфарин) приводит к снижению относительного риска инсульта

на 64% по сравнению с плацебо, в то время как на фоне приема АСК риск снижается только на 22% [1, 4]. При прямом сравнении ОА с антиагрегантами обнаружено, что относительный риск развития инсульта в группе лечения варфарином был ниже на 39%, однако достоверно увеличивался риск геморрагических осложнений без влияния на показатели общей смертности. Результаты исследования EAFT [28], посвященные вторичной профилактике инсульта при неревматической ФП, также свидетельствовали в пользу лечения ОА, а не АСК, так как риск развития инсульта по сравнению с плацебо в первом случае был снижен на 66%, а во втором — только на 14%. Приоритетное значение ОА было продемонстрировано и в недавних исследованиях: ВАФТА, в которое было включено 973 пациента старше 75 лет [29], и ACTIVE-W, в котором сравнивали ОА с комбинацией АСК и клопидогрела [30]. Последнее исследование было окончено досрочно из-за явного преимущества варфарина.

В мае 2009 г. на 18-й Европейской конференции по инсульту были доложены результаты другой недавно закончившейся части испытания ACTIVE — ACTIVE-A, в ходе которого проводилась сравнительная оценка эффективности комбинированной терапии АСК с клопидогрелом и монотерапии АСК у 7 554 пациентов с неревматической ФП, рандомизированных в 2 равные группы [31]. Включали больных старше 74 лет, перенесших ишемический инсульт, ТИА или другие эмболические события и имеющих противопоказания к назначению варфарина. Наблюдение продолжалось в среднем 3,6 года. Было обнаружено статистически значимое различие в частоте развития суммарной конечной точки (системные эмболии, инфаркт миокарда, сосудистая смерть) и инсульта. В группе комбинированной терапии по суммированным событиям относительный риск был ниже на 19% ($p=0,01$), а по инсультам — на 32% ($p<0,001$). Наряду с этим было отмечено, что риск геморрагических осложнений в группе комбинированной терапии был выше ($p<0,001$) и составил 2% в год против 1,3% при лечении АСК. В итоге лечение в течение 3 лет 1 тыс. больных с неревматической ФП и высоким риском эмболических осложнений комбинацией АСК и клопидогрела позволило дополнительно предупредить 34 сосудистых события, из которых 28 пришлось на долю инвалидизирующего или фатального инсульта. При этом отмечено 20 случаев серьезных кровотечений, не связанных с инсультом [31]. Но когда была проведена косвенная сравнительная оценка риска геморрагических осложнений при лечении пациентов с неревматической ФП с помощью варфарина или комбинации АСК и клопидогрела, то обнаружилось, что частота кровотечений в группах была сопоставимой. Таким образом, комбинированное антитромбоцитарное лечение больных с ФП во вторичной профилактике инсульта выступает в качестве достойной замены варфарину при наличии противопоказаний к его применению (индивидуальная непереносимость, отсутствие условий за контролем МНО, частые падения, желудочно-кишечные кровотечения и др.).

Новые антикоагулянты. Несмотря на несомненную эффективность, ОА имеют и недостатки: узкий терапевтический диапазон МНО (2–3), необходимость в частом по-

вторном гематологическом контроле, негативные лекарственные взаимодействия и риск кровотечений [32]. Это послужило поводом для разработки и внедрения новых антикоагулянтов, таких как пероральные формы антагониста фактора Ха (ривароксабан), ингибитора тромбина (ксимелгатран и дабигатран) и аналог пентосахарида для подкожного введения (идрапарин).

Ксимелгатран сравнивали с варфарином в ходе двух больших испытаний III фазы SPORTIF III и V, в которые было включено соответственно 3 407 и 3 922 больных с неревматической ФП и дополнительным сосудистым фактором риска. Метаанализ этих исследований не обнаружил различий по эффективности и риску геморрагических осложнений. Однако в группе лечения ксимелгатраном чаще (6% пациентов) проявлялась гепатотоксичность в виде повышения уровня печеночных ферментов [33].

Идрапарин (1 подкожная инъекция в неделю) сравнивался с варфарином в испытании AMADEUS, в ходе которого наблюдали 6 тыс. пациентов с неревматической ФП. Однако исследование было досрочно прекращено из-за большого числа геморрагических событий, особенно в группе применения нового антикоагулянта (19,7% против 11,3% больных в год) [34]. Другие продолжающиеся исследования, такие как PETRO с дабигатраном [35], вселяют надежду на то, что новые антикоагулянты со временем займут свое место рядом с ныне действующими средствами. Тем не менее на сегодняшний день «золотым стандартом» профилактики повторного ишемического инсульта при неревматической ФП считают применение пероральных антагонистов витамина К (варфарин) с целевым диапазоном МНО 2–3. При непереносимости варфарина средством выбора являются антиагреганты (АСК, клопидогрел и их комбинация).

Другие кардиальные нарушения

Помимо неревматической ФП, существуют и другие кардиальные нарушения, предполагающие назначение ОА пациенту, перенесшему КЭИ. К таким патологиям относят ревматический митральный стеноз (независимо от наличия ФП), острый инфаркт миокарда, тромбоз левых камер сердца, протезированные клапаны сердца, дилатационную кардиомиопатию [2]. Крайне важно проводить антикоагулянтную терапию с достижением рекомендованного для каждого состояния целевого уровня МНО. Рутинное использование комбинации тромбоцитарных антиагрегантов и ОА неоправданно ввиду отсутствия кумуляции позитивного эффекта и увеличения риска геморрагических событий. Только в случае развития повторного КЭИ на фоне достижения целевого уровня МНО больным, получающим антикоагулянты, может быть дополнительно назначен тромбоцитарный антиагрегант [36]. Такое же сочетание целесообразно, если у больного имеется клиника острого коронарного синдрома (подъем сегмента ST, нестабильная стенокардия) или инфаркта миокарда, при этом предпочтительным является клопидогрел. При КЭИ, связанном с другими источниками кардиогенной эмболии (пролапс митрального клапана, кальцификация митрального кольца, эндокардит, аортальный порок без ФП), средством выбора антитромботической терапии

остаются тромбоцитарные антиагреганты [3]. При криптогенном инсульте, ассоциированном с открытым овальным окном, необходим длительный профилактический прием ОА [37, 38] либо тромбоцитарных антиагрегантов, и только при рецидиве инсульта, развившемся на фоне антитромботической терапии, показано транскатетерное закрытие межпредсердного сообщения [2].

Антитромботические средства у пациентов с неревматической ФП и атеротромбозом

Как указано выше, антитромбоцитарные средства имеют преимущества в профилактике повторного инсульта при атеротромботических осложнениях, тогда как ОА — при неревматической ФП. В то же время эти два патологических состояния могут сочетаться, особенно у пожилых больных, что диктует целесообразность одновременного применения двух антитромботических средств. Однако в настоящее время отсутствуют публикации, посвященные исследованию соотношения риск/польза подобных комбинаций. При этом имеются сведения об увеличении в 2–3 раза и более относительного риска геморрагических осложнений при одновременном использовании АСК и ОА, особенно для желудочно-кишечных кровотечений [39–41]. Поэтому считают, что при атеротромботических нарушениях длительная антиагрегантная терапия нецелесообразна для пациентов, принимающих ОА [42], за исключением перенесших операцию стентирования или с развитием острого коронарного синдрома [3]. Тем не менее в условиях недостатка информации можно предположить, что комбинированная терапия окажется полезной в случае разви-

тия атеротромботического ишемического инсульта у больных, получающих адекватную терапию ОА.

Заключение

Роль антитромботической терапии в профилактике повторного ишемического инсульта сложно переоценить: данный вид лечения должен применяться у всех пациентов с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения. Антиагрегантные препараты, такие как АСК, клопидогрел и комбинация АСК с дипиридамолом медленного высвобождения, уменьшают на 25% риск инфаркта мозга, инфаркта миокарда и сосудистой смерти у пациентов с ишемическими инсультами, в основе развития которых лежит атеротромботический процесс. ОА при этом столь же эффективны, как и АСК, но значительно увеличивают число геморрагических осложнений. При неревматической ФП, напротив, антикоагулянтная терапия с помощью антагонистов витамина К более полезна, так как на 65–70% уменьшает риск повторных инсультов по сравнению с плацебо и на 40% — по сравнению с АСК. ОА имеют преимущество перед антиагрегантами и при ряде других кардиальных нарушениях, ассоциирующихся с эмболическими осложнениями. Поэтому на сегодняшний день использование антитромботических препаратов (антагонистов витамина К или тромбоцитарных антиагрегантов) базируется на индивидуальной оценке соотношения пользы и риска с учетом этиологических различий основных факторов тромбообразования. Результаты продолжающихся исследований новых антитромботических препаратов способны в будущем внести коррективы в современную стратегию профилактики повторного инсульта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Суслина З.А., Танащян М.М., Домашенко М.А. Антитромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009;224 с.
2. Sacco R.L., Adams R., Albers G. et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2006;37:577–617.
3. 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;25:457–507.
4. Bousser M.-G. Antithrombotic agents in the prevention of ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009;27(Suppl. 3):12–9.
5. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997;42:857–65.
6. Mohr J.P., Thompson J.L.P., Lazar R.M. et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444–51.
7. Chimowitz M.I., Lynn M.J., Howlett-Smith H. et al. Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators: Comparison of Warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:1305–16.
8. ESPRIT Study Group: Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of arterial origin: a randomized controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6:115–24.
9. Becker D.M., Segal J., Vaidya D. et al. Sex differences in platelet reactivity and response to low-dose aspirin therapy. *JAMA* 2006; 295: 1420–7.
10. Matias-Guiu J., Ferro J.M., 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;34:840–8.
11. Costa J., Ferro J.M., Matias-Guiu J. et al. Triflusal for preventing serious vascular events in people at high risk. *Stroke* 2006;37:2193–5.
12. 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;7:494–9.
13. 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;39:1827–33.
14. Bousser M.-G., Amarenco P., Chamorro A. et al. Rationale and design of a randomized, double-blind, parallel-group study of terutroban 30 mg/day versus aspirin 100 mg/day in stroke patients: the Prevention of Cerebrovascular and Cardiovascular Events of Ischemic Origin with Terutroban in Patients with a History of Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack (PERFORM) Study. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:509–18.
15. Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S. et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Circulation* 2008;118:1894–09.
16. Adams R.J., Albers G., Alberts M.J. et al. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and TIA. *Stroke* 2008;39:1647–52.
17. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329–39.
18. 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.
19. Bhatt D.L., Fox K.A.A., Hacke W. et al. CHARISMA investigators: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706–17.
20. Bhatt D.L., Flather M.D., Hacke W. et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1982–8.
21. Diener H.C., Bogousslavsky J., Brass L.M. 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;364:331–7.
22. Kennedy J., Hill M.D., Ryckborst K. et al. FASTER investigators. Fast assessment of stroke and transient ischemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomized controlled pilot trial. *Lancet Neurol* 2007;6:961–9.
23. Diener H.C., Cunha L., Forbes C. et al. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridam and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1–13.
24. The ESPRIT study group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischemia of arterial origin (ESPRIT): randomized controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665–73.
25. Diener H.C., Sacco R.L., Yusuf S. Steering Committee of 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;23:368–80.
26. Furberg C.D., Psaty B.M., Manolio T.A. et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994;74:236–41.
27. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent strokes in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–67.
28. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255–62.
29. Mant J., Hobbs F.D., Fletcher K. et al. BAFTA investigators. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (The Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007;370:493–503.
30. Connolly S., Progue J., Hart R. et al. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel trial with Irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE W): a randomized controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903–12.
31. Connolly S., Progue J., Hart R. et al. The ACTIVE Investigators: Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation (ACTIVE A). *New Engl J Med* 2009;360:2066–78.
32. Samsa G.P., Matchar D.B., Goldstein L.B. et al. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities. *Arch Intern Med* 2000;160:967–73.
33. Alkins P.T., Feldman H.A., Zoble R.G. et al. Secondary stroke prevention with ximelagatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation pooled analysis of SPORTIF III and V clinical trials. *Stroke* 2007;38:874–80.
34. The AMADEUS investigators: Comparison of idraparin with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomized, open-label, noninferiority trial. *Lancet* 2008;371:315–21.
35. Ezekowitz M.D., Reilly P.A., Nehmiz G. et al. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO study). *Am J Cardiol* 2007;100:1419–26.
36. Fuster V., Ryden L.E., Cannom D.S. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2006; 114: 700–52.
37. Orgera M.A., O'Malley P.G., Taylor A.J. Secondary prevention of cerebral ischemia in patent foramen ovale: systematic review and meta-analysis. *South Med J* 2001;94:699–703.
38. Homma S., Sacco R.L., Di Tullio M.R. et al. PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) Investigators. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale. *Circulation* 2002;105:2625–31.
39. Shireman T.I., Howard P.A., Kresowik T.F. et al. Combined anticoagulant-antiplatelet use and major bleeding events in elderly atrial fibrillation patients. *Stroke* 2004;35:2362–7.
40. Toyoda K., Yasaka M., Iwade K. et al. Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease. A prospective, multi-center, observational study. *Stroke* 2008;39:1740–5.
41. Hallas J., Dall M., Andries A. et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population-based case-control study. *BMJ* 2006;333:726–8.
42. Lip G.Y.N. Don't add aspirin for associated stable vascular disease in a patient with atrial fibrillation receiving anticoagulation. *BMJ* 2008;336:614–5.