

А.В. Фоныкин

Научный центр неврологии РАМН, Москва

Ацетилсалициловая кислота в профилактике и лечении ишемического инсульта

Acetylsalicylic acid in the prevention and treatment of ischemic stroke

A.V. Fonyakin

Neurology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper outlines indications for the use of acetylsalicylic acid (ASC) to prevent and treat ischemic stroke. A study of the effect of this agent in the primary prevention of stroke has demonstrated the obligatory identification of a category of individuals at higher risk for ischemic cerebral complications. The early initiation of ASC therapy in the acutest phase of ischemic stroke results in a significant reduction in mortality, risk for restroke, and neurological improvement. When used in the secondary prevention of noncardioembolic stroke, ASC belongs to the most studied antiplatelet agents that additionally reduce the rate of restroke or death.

Key words: *acetylsalicylic acid, ischemic stroke.*

Andrey Vladimirovich Fonyakin: fonyakin@mail.ru

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются лидирующей причиной смертности во всем мире. Если в 1900 г. на долю ССЗ приходилось менее 10% смертельных исходов, то, по данным ВОЗ, в 2000 г. ССЗ стали основной причиной смертности. В 1996 г. в мире от ССЗ умерло 15 млн человек, и, по прогнозам экспертов, к 2020 г. этот показатель может достичь 25 млн [1]. Среди ССЗ ведущее место занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) (51%) и инсульт (27%), развитие которых обусловлено атеросклеротическим поражением коронарных и церебральных артерий.

Атеросклероз, по определению экспертов ВОЗ, — это «вариабельная комбинация изменений интимы артерий, включающая в себя накопление липидов, липопротеидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификацию и сопутствующие изменения средней оболочки (медии) сосудистой стенки» [2]. Развитие атеросклероза ведет к образованию в интима сосуда липидно-фиброзных бляшек, которые уменьшают просвет и ограничивают приток крови к сердцу, головному мозгу, почкам, нижним конечностям. При разрыве покрышки атеросклеротической бляшки в просвете сосуда образуется тромб, что ведет к внезапному прекращению кровотока в жизненно важных органах и наиболее часто сопровождается развитием либо инфаркта миокарда (ИМ), либо ишемического инсульта, либо острой ишемии нижних конечностей.

Развитию тромбоза способствуют два условия: любая поврежденная, потерявшая «гладкость» эндотелиальная поверхность сосуда, которая инициирует процесс свертывания крови; замедление кровотока, поскольку в таких местах всегда формируется небольшое количество тромбина и других прокоагулянтов. Другими словами, атеросклероз, лежащий в основе развития атеросклеротической бляшки, и тромбообразование на ее поврежденной поверхности тесно связаны друг с другом, что определяют единым термином «атеротромбоз» [3]. Морфологически атеротромбоз характеризуется наличием разрыва, трещины или эрозии на поверхности атеросклеротической бляшки, которые «прикры-

ты» тромбом различных размеров — от пристеночного до полностью окклюзирующего просвет артерии.

Клинические проявления атеротромбоза зависят от локализации атеромы и размеров тромба. При поражении брахиоцефальных артерий клинические проявления соответствуют нарушению мозгового кровообращения различной степени выраженности; при коронарной локализации атеротромбоза — проявлениям ИБС: от стабильных форм до острых коронарных синдромов; при локализации процесса в артериях, кровоснабжающих нижние конечности, — симптомам перемежающейся хромоты.

Атеротромбоз — не только генерализованное, но и постоянно прогрессирующее заболевание. Пока сохранены покрышка и монослой эндотелия, покрывающие атеросклеротическую бляшку, проявления атеросклероза носят стабильный характер. При появлении трещины или разрыва фиброзной покрышки дефект «прикрывается» тромбом, состоящим из тромбоцитов и сети фибрина, заполненной эритроцитами. Появление на поверхности атеромы тромба, размеры которого могут то увеличиваться, то уменьшаться, создает условия для нестабильности кровообращения органа. При драматическом нарастании тромба развивается окклюзия артерии, что может завершиться развитием ИМ, ишемического инсульта, гангрены нижних конечностей. Образование тромба на поверхности поврежденной атеромы происходит за счет активации тромбоцитов и каскада коагуляции. Оба процесса происходят одновременно, и мембрана тромбоцитов служит фосфолипидной поверхностью, на которой осуществляется активация каскада. Следовательно, использование препаратов, ингибирующих агрегацию тромбоцитов и каскад коагуляции, представляется наиболее обоснованным для профилактики и лечения всех проявлений атеротромбоза.

Имеющиеся в настоящее время антиагрегантные препараты существенно различаются по основным механизмам действия. Так, ацетилсалициловая кислота (АСК) блокирует циклооксигеназу (ЦОГ), предотвращая образование тромбоксана А₂. Дипиридамо́л увеличивает концентрацию

циклических нуклеотидов и блокирует захват аденозина со стимуляцией аденилатциклазного механизма. Тиенопиридины (клопидогрель и тиклопидин) селективно ингибируют АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов путем блокирования аденозиновых рецепторов тромбоцитов.

Исторически пользующаяся наибольшей популярностью, в том числе в силу ее низкой стоимости, АСК была впервые получена в 1899 г. АСК необратимо ингибирует ЦОГ 1 вблизи ее каталитического центра, препятствуя тем самым образованию метаболитов арахидоновой кислоты и, прежде всего, такого мощного активатора агрегации тромбоцитов, как тромбоксан А₂.

Тромбоциты — безъядерные клетки, поэтому они лишены способности синтезировать белки. Необратимое ингибирование ЦОГ 1, невозможность ее ресинтеза из-за отсутствия ядра, а также лишь 10% ежедневное обновление пула тромбоцитов приводят к тому, что блокада синтеза тромбоксана во время терапии АСК сохраняется на протяжении периода жизни тромбоцитов (в течение 7—10 дней).

Угнетение ЦОГ приводит к уменьшению образования циклических эндоперекисей, из которых в дальнейшем образуется не только тромбоксан но и простаглицлин — важнейший антиагрегант и вазодилататор. Угнетение образования простаглицлина увеличивает риск тромбоза. Блокада тромбоксана осуществляется преимущественно вследствие воздействия АСК на ЦОГ 1 в тромбоцитах, в то время как эффекты АСК на образование простаглицлина осуществляются за счет ингибирования ЦОГ 1 и ЦОГ 2 в эндотелиальных клетках. Малые и даже средние дозы АСК при достаточном подавлении образования тромбоксана минимально угнетают синтез простаглицлина — как за счет возможности ресинтеза ЦОГ 1 в клетках эндотелия, так и вследствие более низкой чувствительности ЦОГ 2 к АСК.

АСК быстро всасывается в желудке и тонком кишечнике, ее период полувыведения в кровотоке составляет всего 15—20 мин. Концентрация АСК в плазме достигает пика через 30—40 мин, а подавление функции тромбоцитов — через 1 ч после приема. У широко используемых в последние годы кишечнорастворимых форм АСК всасывание замедлено, и пиковая концентрация в плазме наступает лишь через 3—4 ч [3].

Впервые сообщения о высокой корреляции между применением АСК и снижением частоты транзиторных ишемических атак (ТИА) и инсульта появились в 1970-х годах. Впоследствии был проведен целый ряд проспективных контролируемых исследований в различных странах Европы и Северной Америки, доказавших терапевтическую и профилактическую эффективность АСК у пациентов с разными ССЗ. Эффективность, доступность и низкая стоимость АСК с учетом широкой распространенности болезней системы кровообращения сделали этот препарат популярным и широко используемым в целях лечения и профилактики ССЗ.

АСК в первичной профилактике ишемического инсульта

АСК относится к антитромбоцитарным средствам, наиболее широко изученным в рамках первичной профилактики инсульта: в 6 крупных рандомизированных испытаниях — PHS [4], BDT [5], TPT [6], HOT [7], PPP [8], WHS [9] — и ряде метаанализов, включая обширный АТС [10].

В первом крупном проспективном плацебоконтролируемом исследовании АСК [4], включившем здоровых муж-

чин старше 50 лет, показано статистически значимое уменьшение риска развития ИМ без существенного изменения частоты развития ишемического инсульта. В дальнейшем целесообразность первичной профилактики с помощью АСК стали изучать у пациентов с факторами риска ССЗ. В итоге, по данным метаанализа первых пяти исследований, включивших в общей сложности 55 580 человек, в основном мужчин, продемонстрировано достоверное снижение на 32% относительного риска (ОР) ИМ. При этом не наблюдалось существенного влияния на частоту сосудистой смерти, риска возникновения несмертельного инсульта и ишемического инсульта (ОР 0,97; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,77—1,22), но отмечена тенденция к увеличению частоты геморрагического инсульта (ОР 1,56; 95% ДИ 0,99—2,46). Однако представленные данные были получены, в основном, у мужчин; только 7% всех сосудистых событий произошли у женщин (180 из 2402 человек), что было явно недостаточно для статистической обработки.

Крупнейшим клиническим исследованием, призванным восполнить этот пробел, стало WHS «Исследование здоровья женщин» [9], в которое были включены 39 876 женщин в возрасте 45 лет и старше, не имевших в анамнезе коронарного или цереброваскулярного заболевания, онкологической и другой серьезной патологии. Через 10 лет после ежедневного приема АСК (100 мг/сут) не было отмечено снижения риска ИМ, но уменьшился ОР инсульта на 17%. Это произошло за счет 24% уменьшения риска ишемического инсульта (ОР 0,75; 95% ДИ 0,63—0,93) на фоне аналогичного статистически значимого возрастания на 24% риска геморрагического инсульта. При анализе подгрупп оказалось, что профилактическое действие АСК в отношении риска ишемического инсульта проявляется у женщин 65 лет и старше, при наличии артериальной гипертензии (АГ), гиперлипидемии, сахарного диабета, а также при как минимум 10% 10-летнем риске коронарной смерти и ИМ. Причина различной гендерной эффективности АСК, заключающейся в способности предупреждать ИМ у мужчин (но не у женщин) и ишемический инсульт у женщин (но не у мужчин), не известна и не может быть объяснена различной реактивностью тромбоцитов в зависимости от пола [11, 12].

Повторный анализ исследований, посвященных использованию АСК для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений с учетом WHS, был проведен в 2006 г. [13]. В него вошло 6 проспективных контролируемых исследований, включивших в совокупности 95 456 человек. Применение АСК у 51 342 женщин сопровождалось достоверным уменьшением риска сердечно-сосудистых осложнений на 12% и инсульта на 17% (ОР 0,83; 95% ДИ 0,70—0,97) за счет меньшей частоты ишемических инсультов при отсутствии существенного влияния на частоту геморрагического инсульта. Частота ИМ, общая и сердечно-сосудистая смертность в группе активного лечения существенно не изменились. В то же время прием АСК у 44 114 мужчин сопровождался достоверным уменьшением риска сердечно-сосудистых событий на 14% и ИМ на 32%. При этом риск геморрагического инсульта у мужчин, принимавших АСК, оказался выше на 69% (ОР 1,69; 95% ДИ 1,04—2,73). Частота ишемического инсульта, общая и сердечная смертность в группе АСК существенно не изменились.

Итак, в абсолютном выражении профилактический эффект АСК был невелик: за 6,4 года удалось предотвратить

3 сердечно-сосудистых осложнения на каждую 1000 женщин и 4 — на каждую 1000 мужчин. При этом польза существенно нивелировалась повышенным риском серьезных кровотечений: около 3 событий на 1000 пролеченных [14]. Однако необходимо отметить, что в представленных исследованиях наблюдали больных с низким риском неблагоприятных исходов, у которых целесообразность использования АСК для первичной профилактики может подвергаться сомнению. Кроме того, низкая частота неблагоприятных исходов не позволяет надежно оценить влияние вмешательства на отдельные события, входящие в состав комбинированной конечной точки, и с уверенностью судить о различном воздействии АСК на отдельные сердечно-сосудистые осложнения у мужчин и женщин. В целом, следует учитывать, что данные о возможных различиях эффектов АСК в первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от пола касаются больных с низким риском, без клинически выраженного атеросклероза [14].

Таким образом, основываясь на данных перечисленных исследований, использование АСК в широких рамках первичной профилактики у здоровых лиц является дискуссионным [15]. Низкие дозы АСК могут быть полезными у мужчин старше 55 лет и у женщин старше 75 лет в случае умеренного сердечно-сосудистого риска (шкала SCORE), т. е. приблизительно 10% риск осложнений в ближайшее десятилетие [16, 17].

По-иному представляется обоснованность назначения АСК у больных с инструментальными или клиническими проявлениями атеротромбоза или его факторов риска, но не имеющими сосудистого церебрального поражения. К этой категории можно отнести пациентов с бессимптомным стенозом сонных артерий, коронарной патологией, ишемией нижних конечностей и идиопатической формой фибрилляции предсердий (ФП) без дополнительных факторов риска.

Контролируемых исследований целесообразности использования АСК при бессимптомном каротидном атеросклерозе в рамках профилактики инсульта специально спланировано не было. Однако использование АСК в сравнительной оценке эффективности хирургического и консервативного лечения сопровождалось отчетливым снижением риска ИМ по сравнению с таковым у больных, не получавших антиагрегантную терапию, что позволило рекомендовать АСК при бессимптомном атеросклеротическом поражении брахиоцефальных артерий [18].

Наличие коронарного или периферического атеросклероза также сопряжено с повышенным риском инсульта, что требует адекватной медикаментозной профилактики. По данным метаанализа, применение АСК в 1-й месяц после ИМ способно предотвратить 3 ишемических инсульта на 1000 пролеченных, а при продолжении профилактики до 2 лет — до 5 инсультов [19]. У больных со стабильной стенокардией использование АСК также ассоциируется со снижением частоты инсультов. Более того, у больных с клиническими проявлениями атеросклероза любой локализации тромбоцитарные антиагреганты (в основном АСК) способствуют снижению суммарного риска сосудистых осложнений (сосудистая смерть, несмертельный ИМ и инсульт), и эта польза превосходит риск кровотечений.

АСК в лечении ишемического инсульта

Результаты двух больших рандомизированных слепых плацебоконтролируемых исследований [20, 21] и пос-

ледующий их метаанализ, охвативший около 40 000 пациентов с острым инсультом [22], продемонстрировали эффективность и безопасность АСК при назначении в первые 48 ч после развития инсульта. По данным метаанализа, было выявлено достоверное уменьшение риска повторного ишемического инсульта в группе больных, получавших АСК (1,6 против 2,3%; $p < 0,0001$). Также отмечалось снижение, хотя и несколько менее выраженное, смертельных исходов, не обусловленных инсультом (5,0 против 5,4%; $p = 0,05$). В противовес очевидной пользе при назначении АСК зарегистрировано небольшое, статистически не значимое увеличение риска геморрагического инсульта или геморрагической трансформации инфаркта мозга (1,0 против 0,8%; $p = 0,07$). Тем не менее, в общем итоге с учетом риска повторного инсульта и госпитальной летальности при лечении АСК суммарные события зарегистрированы у 8,2% больных против 9,1% пациентов, получавших плацебо ($p = 0,001$).

В абсолютных цифрах это означало дополнительно 13 выживших и независимых пациентов на каждую 1000 пролеченных больных. Более того, лечение увеличивало отношение шансов благоприятного исхода (ОР 1,06; 95% ДИ 1,01—1,11): полное восстановление наблюдалось у дополнительных 10 пациентов на каждую 1000 пролеченных. Антиагрегантная терапия приводила к небольшому, но достоверному увеличению количества симптомных внутримозговых кровоизлияний (у 2 пациентов на 1000 пролеченных).

Интерес представляет анализ эффективности АСК в отношении риска повторного инсульта и смертельных исходов в различных подгруппах пациентов [22]. Учитывались сроки начала терапии, пол и возраст больных, уровень артериального давления (АД), подтип ишемического инсульта, наличие фибрилляции предсердий (ФП) и т. д. Выяснилось, что наименьший риск повторного инсульта отмечался при назначении АСК в первые 6 ч, что было объяснено быстрым антиагрегантным эффектом, наступающим в течение первых 30 мин после однократного приема препарата. Вполне естественно, что для быстрого достижения терапевтического эффекта необходимо использовать не кишечнорастворимые формы АСК. Наиболее эффективной терапия оказалась также у мужчин, при отсутствии ФП, уровне систолического АД 160—190 мм рт. ст. и нелакунарных инфарктах. Смертельные исходы вследствие всех причин реже регистрировались у женщин и при синусовом ритме. У пожилых больных и пациентов с высоким АД не было выявлено значимого повышения частоты повторного ишемического инсульта и, что особенно обнадеживающе, — геморрагического инсульта.

Неожиданным явилось обнаружение факта относительной пользы раннего назначения АСК у больных (примерно 9000 больных) до проведения компьютерной томографии головного мозга, т. е. с еще не установленным характером инсульта. Различий по частоте достижения конечных точек в зависимости от проведения предварительной нейровизуализации получено не было. Более того, примерно у 800 больных впоследствии был диагностирован геморрагический инсульт. Однако даже в этой немногочисленной подгруппе назначение АСК не было сопряжено с негативными последствиями, а, напротив, имела польза в отношении снижения риска ишемического инсульта.

АСК во вторичной профилактике ишемического инсульта

Антитромботическая терапия является обязательной для всех пациентов, перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) [23, 24]. При назначении анти тромботических средств выбор препарата необходимо осуществлять с учетом этиологических различий основных факторов внутрисосудистого или внутрисердечного тромбообразования. К ним можно отнести патологию экстра- и крупных интракраниальных артерий, эмбологенную кардиальную патологию и заболевания мелких артерий [15]. При поражении артерий крупного калибра (около 25—30% всех ишемических инсультов) имеет место атеротромботический процесс на фоне активации тромбоцитарного звена гемостаза с формированием тромба на атеросклеротической бляшке. Поражение мелких артерий с формированием, как правило, лакунарных инфарктов головного мозга (25—30% всех случаев ишемического инсульта) также имеет в своей основе тромботический процесс.

Антитромбоцитарные препараты являются средством выбора в профилактике артериальных сосудистых событий. В метаанализе эффективности анти тромбоцитарных средств [10], включившем 135 000 пациентов из 287 исследований, анти тромбоцитарные препараты уменьшали комбинированный риск инсульта, ИМ и сосудистой смерти на 25%. В этих исследованиях были проанализированы четыре анти тромбоцитарных препарата: АСК, клопидогрель, дипиридамо́л и антагонист гликопротеиновых рецепторов П2/П1а.

АСК относится к наиболее изученным анти тромбоцитарным средствам, используемым во вторичной профилактике некардиоэмболического инсульта. Прием АСК снижает риск сосудистых событий в широком диапазоне терапевтической дозы (50—1300 мг/сут), хотя высокие дозы (более 150 мг) увеличивают риск побочных явлений (язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, кровотечения). Поэтому в рекомендациях указывается, что дозировки АСК для рутинного использования не должны превышать 75—150 мг, хотя в других источниках диапазон дозировок АСК представлен значительно шире и составляет 50—325 мг/сут [25, 26]. Вероятно, нецелесообразно в качестве длительной базисной терапии использовать дозировки АСК свыше 150 мг, так как это не приносит дополнительной пользы, а риск геморрагических осложнений может увеличиться [24]. Кишечнорастворимые формы АСК не имеют преимущества перед простыми формами, так как не обеспечивают дополнительной защиты желудочно-кишечного тракта от эрозивно-язвенного повреждения, но характеризуются замедленным всасыванием. В повседневной практике для длительного регулярного приема оптимальной дозировкой АСК может считаться 75—150 мг, в том числе в специально созданной лекарственной форме с добавлением гидроксида магния (Кардиомагнил®).

Известно, что анти тромбоцитарные средства имеют преимущества в профилактике повторного инсульта, обусловленного атеротромботическими осложнениями. При кардиоэмболическом инсульте (КЭИ) пероральные антикоагулянты, к которым относятся антагонисты витамина К (АВК) и наиболее изученный из них — варфарин, — яв-

ляются препаратами первой линии при неревматической ФП, протезированных клапанах сердца, ревматическом митральном стенозе и т. д. [23]. В то же время атеротромбоз и кардиальная патология могут сочетаться, особенно у пожилых больных, что обосновывает одновременное применение двух анти тромботических средств. Однако до настоящего момента исследований, оценивающих соотношение риск/польза от подобных комбинаций, не проводилось. С другой стороны, имеются сведения об увеличении в 2—3 раза и более ОР геморрагических осложнений, особенно желудочно-кишечных кровотечений, при одновременном использовании АСК и АВК [27—29]. Поэтому при атеротромботических нарушениях в рутинной практике назначение длительной антиагрегантной терапии нецелесообразно пациентам, находящимся на лечении АВК [30], за исключением операций стентирования или развития острого коронарного синдрома [24]. Однако полагают, что комбинированная терапия может оказаться полезной в случае развития атеротромботического ишемического инсульта у пациентов, получающих адекватную терапию варфарином [15].

Еще у одной категории пациентов, перенесших КЭИ на фоне изолированного поражения аортального клапана, пролапса митрального клапана, кальцификации митрального кольца (без выраженной регургитации), дилатационной кардиомиопатии, открытого овального окна без признаков коагулопатии, предпочтительным является использование АСК [23]. Комбинированное назначение варфарина и АСК допускается при остром ИМ, а также при повторных эмболических событиях на фоне адекватной терапии АВК при ревматическом поражении митрального клапана и искусственных клапанах сердца. Прием АВК не рекомендован в случае их индивидуальной непереносимости, отсутствия лабораторного контроля значений международного нормализованного отношения (МНО), желудочно-кишечных расстройств, частых падений, неконтролируемой эпилепсии [24]. В этих ситуациях может быть полезным анти тромбоцитарное лечение с помощью АСК.

Таким образом, АСК является универсальным тромбоцитарным антиагрегантом, используемым в профилактике и лечении ишемического инсульта, имеющим давнюю историю применения и обширную доказательную базу. Изучение действия этого препарата в первичной профилактике инсульта продемонстрировало необходимость выделения категории лиц с повышенным риском ишемических церебральных осложнений (ТИА, инсульт), у которых назначение АСК может быть полезным. К данной категории можно отнести женщин старше 70—75 лет, лиц с бессимптомным каротидным атеросклерозом, пациентов с неревматической ФП моложе 65 лет и без дополнительных факторов риска, а также больных с коронарной патологией. Раннее начало лечения АСК в острейшей фазе ишемического инсульта (в первые 48 ч) приводит к достоверному уменьшению смертности, риска повторного инсульта и улучшению неврологического восстановления. При этом данные доказательной медицины в отношении пользы от применения других тромбоцитарных антиагрегантов в рамках первичной профилактики и лечения в остром периоде инсульта на сегодняшний день отсутствуют. Во вторичной профилактике не-

кардиоэмболического инсульта АСК относится к наиболее изученным антитромбоцитарным средствам, дополнительно уменьшающим частоту повторного инсульта или смерти у 7 на каждую 1000 пролеченных больных. АСК также необходимо назначать при КЭИ в случае невозможности назначения АВК или при кардиальной па-

тологии, не требующей терапии пероральными антикоагулянтами. Во всех случаях оптимальной дозировкой АСК для длительного ежедневного приема является 75—150 мг/сут, так как дальнейшее увеличение дозировки не сопровождается дополнительной пользой, но повышает риск геморрагических осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Клинические рекомендации ВНОК. Кардиоваск тер и профилактика 2009;8(6; прил. 3).
2. Моисеев В.С., Сумароков А.В. Болезни сердца. Руководство для врачей. М.: Универсум паблишинг, 2001.
3. Антиромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Российские рекомендации. Кардиоваск тер и профилактика 2009;8(прил. 6).
4. Steering Committee of the Physicians Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing physicians' health study. *N Engl J Med* 1989;321:129—35.
5. Peto R., Gray R., Collins R. et al. Randomized trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:313—6.
6. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomized trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998;351:233—41.
7. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998;351:1755—63.
8. Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP). Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomized trial in general practice. *Lancet* 2001;357:89—95.
9. Ridker P.M., Cook N.R., Lee I.M. et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293—304.
10. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002;324:71—86.
11. Levin R.I. The puzzle of aspirin and sex. *N Engl J Med* 2005;352:1366—8.
12. 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.
13. Berger J.C., Roncaglioni M.C., Avanzini F. et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men. A sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:306—13.
14. Явелов И.С. Антиромботическая терапия в первичной профилактике инсульта. Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика 2009;1:30—4.
15. Bousser M.-G. Antithrombotic agents in the prevention of ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009;27(Suppl. 3):12—9.
16. Campbell C.L., Smyth S., Montalescot G., Steinhubl S. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease. A systematic review. *JAMA* 2007;297:2018—24.
17. Greving J.P., Buskens E., Koffijberg H., Algra A. Cost effectiveness of aspirin treatment in the primary prevention of cardiovascular disease events in subgroups based on age, gender and varying cardiovascular risk. *Circulation* 2008;117:2875—83.
18. Goldstein L.D., Adams R., Alberts M.J. et al. Primary prevention of ischemic stroke. *Stroke* 2006;37:1583—633.
19. Conroy R.M., Pyorala K., Fitzgerald A.P. et al. SCORE project group. Estimation of ten year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987—1003.
20. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997;349:1641—9.
21. IST (International Stroke Trial) Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997;349:1569—81.
22. Chen Z.M., Sandercock P., Pan H.C. et al. Indication for early aspirin use in acute ischemic stroke. A combined analysis of 40 000 randomized patients from the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. *Stroke* 2000;31:1240—9.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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—909.
27. Shireman T.I., Howard P.A., Kresowik T.F., Ellebeck E.F. Combined anticoagulant-antiplatelet use and major bleeding events in elderly atrial fibrillation patients. *Stroke* 2004;35:2362—7.
28. 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. *Br Med J* 2006;333:726—8.
29. Toyoda K., Yasaka M., Iwade K. et al. Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease. A prospective, multicenter, observational study. *Stroke* 2008;39:1740—5.
30. Lip G.Y. Don't add aspirin for associated stable vascular disease in a patient with atrial fibrillation receiving anticoagulation. *Br Med J* 2008;336:614—5.