

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРОЕ НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ, НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ

М.М. Танашян, М.А. Домашенко
Научный центр неврологии РАМН, Москва

Ишемический инсульт (ИИ) является важнейшей медико-социальной проблемой в связи с высоким уровнем заболеваемости, а также значительными показателями временных трудовых потерь и инвалидизации населения. Патогенетически обоснованное ведение пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, в условиях поликлиники является наиболее значимым и экономически обоснованным с точки зрения как вторичной профилактики ИИ, так и улучшения качества жизни пациентов. В настоящее время основными принципами лечения пациентов с ИИ на амбулаторном этапе являются грамотная и индивидуализированная гипотензивная терапия, гиполипидемическая терапия, коррекция проявлений сахарного диабета, а также антитромботическая терапия. В статье приводится обзор основных классов препаратов, используемых с целью вторичной профилактики инсульта.

Ключевые слова: ишемический инсульт, вторичная профилактика, гипотензивная терапия, антиагреганты, антикоагулянты

Значимость инсульта как медико-социальной проблемы растет с каждым годом, что связывают со старением населения, а также увеличением в популяции числа людей с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. В России ежегодно случается 400–450 тыс. инсультов, из них на долю ишемического инсульта (ИИ) приходится более 80 % [1]. Помимо высоких показателей заболеваемости и смертности населения при инсульте чрезвычайно высок риск повторного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), который, по некоторым данным, в 15 раз выше, чем в общей популяции того же возраста и пола [2]. В связи с этим профилактические мероприятия, проводимые в условиях амбулаторного наблюдения пациентов, т. е. в условиях поликлиники, являются наиболее значимыми и экономически обоснованными.

Система вторичной профилактики основывается на стратегии высокого риска, которая определяется в первую очередь значимыми и корректируемыми факторами риска развития ОНМК и выбором терапевтических подходов в соответствии с данными медицины, основанной на доказательствах. К основным корректируемым факторам риска возникновения повторных ИИ относятся: артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия и другие нарушения липидного обмена, неко-

торые заболевания сердца (инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца (ИБС), мерцательная аритмия и др.), сахарный диабет (СД), курение, ожирение, недостаточная физическая активность, злоупотребление алкоголем, длительные стрессы.

Несмотря на чрезвычайную важность и научную обоснованность изменения образа жизни (отказ от курения, ограничение употребления алкоголя, индивидуализация физических нагрузок и др.), а также применения некоторых хирургических подходов (каротидная эндартерэктомия, стентирование

и смертности. К настоящему моменту обобщены результаты 7 крупнейших исследований по эффективному лечению АГ и одновременному снижению риска инсульта у 15 527 пациентов, включенных в наблюдение в сроки от 3 недель до 14 месяцев после перенесенного цереброваскулярного эпизода и наблюдавшихся в течение от 2 до 5 лет. В мета-анализе 7 рандомизированных контролируемых исследований выявлено снижение частоты повторных инсультов после перенесенного ИИ или транзиторной ишемической атаки (ТИА) [3]. Данный мета-анализ

При инсульте чрезвычайно высок риск повторного острого нарушения мозгового кровообращения, который в 15 раз выше, чем в общей популяции того же возраста и пола.

при грубом стенозирующем поражении сонных артерий и др.) во вторичной профилактике ИИ, более традиционным и осуществимым в условиях поликлиники остается медикаментозный путь профилактики, в связи с чем подробнее остановимся на основных ее принципах.

Антигипертензивная терапия

АГ не только является основным фактором риска развития первого ИИ, но и способствует повышению риска повторных ОНМК, а также сердечно-сосудистой заболеваемости

включил следующие крупные исследования: PATS (индапамид), HOPE (рамиприл) и PROGRESS (периндоприл \pm индапамид) [4–6]. Было показано, что после инсульта или ТИА мониторинг уровня АД должен проводиться постоянно [6]. Результаты, полученные в ходе исследований LIFE и ACCESS [7], свидетельствуют, что назначение антагонистов рецепторов ангиотензина II 1-го типа также может оказывать положительный эффект на пациентов, страдающих цереброваскулярными заболеваниями.

Суммируя данные опубликованных

исследований, антигипертензивная терапия рекомендована всем пациентам с ТИА или ИИ по истечении острейшего периода независимо от наличия в анамнезе АГ с целью профилактики повторных ОНМК и других сосудистых катастроф. Оптимальная стратегия лекарственной терапии АГ, абсолютный целевой уровень АД, а также степень снижения АД на сегодняшний день с позиций доказательной медицины пока не уточнены и должны определяться строго индивидуально. Рекомендуемое снижение уровня АД в среднем составляет 10/5 мм рт. ст., при этом важно избегать резкого его падения, а при выборе специфической лекарственной терапии необходимо также учитывать наличие у пациента окклюзирующего поражения экстракраниальных отделов магистральных артерий и сопутствующих заболеваний (патологии почек, сердца, СД и др.).

Гиполипидемическая терапия

Мета-анализ 13 плацебо-контролируемых исследований по оценке эффективности и безопасности применения статинов у больных ИБС показал, что их использование предупреждает в среднем 1 инсульт среди 143 больных в течение 4 лет лечения. В исследовании HPS, охватившем более 20 тыс. больных ИБС, установлено снижение риска развития инсульта на 27 % при приеме симвастатина в дозе 40 мг/сут, причем максимальный эффект отмечен среди больных ИБС, перенесших инсульт [8]. Важно подчеркнуть, что положительный эффект от применения симвастатина наблюдался не только при высоком уровне общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности, но и при нормальном и даже низком их уровне в крови. В исследовании SPARCL показано снижение частоты повторных инсультов у пациентов, перенесших ОНМК, при терапии аторвастатином в дозировке 80 мг/сут [9]. Вместе с тем ни в одном из перечисленных исследований не оценивалась эффективность терапии статинами при разных подтипах инсульта, в исследование SPARCL не включались пациенты с предполагаемым кардиоэмболическим инсультом [9], и в обоих исследованиях отмечено

умеренное увеличение риска развития геморрагического инсульта [8, 9].

Таким образом, обоснованно назначение гиполипидемической терапии в сочетании с изменением образа жизни и рекомендациями по диете после перенесенного ИИ или ТИА, при заболеваниях коронарных артерий или атеросклерозе.

Коррекция проявлений СД

Среди пациентов с ИИ частота выявления СД, по разным работам, составляет от 15 до 33 % [10]; СД является несомненным фактором риска инсульта, однако данных о его роли как фактора риска повторного инсульта не так много.

Постоянный и адекватный контроль АД у пациентов с СД ведет к значимому снижению частоты инсультов. Так, в исследовании UKPDS показано снижение риска повторного инсульта на 44 % среди больных СД с контролируемой АГ в сравнении с пациентами с низким уровнем ее контроля [11]. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) считаются гипотензивными препаратами, оказывающими наилучший эффект на исход инсульта и других сердечно-сосудистых событий у данной категории пациентов [12]. Более того, ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов показали хороший эффект в отношении прогрессирования диабетической полинейропатии и выраженности микроальбуминурии [13; 14] и, согласно рекомендации Американской ассоциации диабета, должны входить в схемы лечения пациентов с СД и АГ [15].

В проспективном двойном слепом рандомизированном исследовании PROactive, включившем более 5000 пациентов с СД типа 2, среди больных, перенесших инсульт (более 900 человек), была выявлена тенденция к снижению комбинированного риска смерти и сосудистых событий в группе, получавшей пиоглазон, в сравнении с группой плацебо. При детальном анализе установлено, что прием пиоглазона снижал частоту фатального или нефатального инсульта и смерти от сердечно-сосудистых событий, нефатального

инфаркта миокарда или нефатального инсульта [16].

Своевременный и оптимальный контроль над гликемией, приводящий к уменьшению частоты микроангиопатий (нефропатии, ретинопатии, периферической нейропатии), также чрезвычайно важен для первичной и вторичной профилактики инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний [15]. Таким образом, в основе вторичной профилактики ИИ у пациентов с СД типа 2 лежит адекватный контроль над АГ и гликемией.

Антикоагулянтная терапия

Установлено, что более чем в 67 % случаев инсульта имеется кардиальная патология; развитию около 15 % инсультов предшествует хроническая фибрилляция предсердий. При этом показано, что антикоагулянтная терапия снижает частоту новых инсультов при мерцательной аритмии с 12 до 4 % [17].

В качестве препаратов, используемых с целью антикоагулянтной терапии при вторичной профилактике ИИ широко применяют т. н. оральные антикоагулянты — препараты, непосредственно влияющие на образование факторов свертывания крови в печени путем ингибирования эпоксидредуктазы витамина К (варфарин, дикумарин, синкумар, фенилин). Дозы препаратов, обеспечивающие максимальную эффективность антикоагулянтной терапии, в первую очередь зависят от индивидуальной чувствительности пациента, в связи с чем в качестве контроля проводимой терапии в настоящее время используется тест международного нормализованного отношения (МНО).

Терапия оральными антикоагулянтами некардиоэмболического ИИ по эффективности не превосходит антиагрегантную терапию, однако приводит к большему количеству кровотечений по данным исследований ESPRIT и SPIRIT [18, 19]. Поэтому назначение оральных антикоагулянтов данной категории пациентов не рекомендуется [20]. В то же время оральные антикоагулянты (при МНО 2,0–3,0) снижают риск повторного инсульта у пациентов с неклапанной мерцательной аритмии (как постоянной, так и пароксизмальной) [21],

а также при большинстве других состояний, сопровождающихся кардиальной эмболией [20]. Антикоагулантную терапию необходимо продолжать длительное время или минимум в течение 3 месяцев после кардиоэмболического инсульта, возникшего на фоне острого инфаркта миокарда [20, 22].

Антиагрегантная терапия

Несмотря на патогенетический полиморфизм ИИ, в основе большинства его подтипов лежит повышенная агрегационная способность тромбоцитов, в связи с чем антиагрегантная терапия является ведущим звеном в медикаментозной профилактике повторных инсультов. Речь идет в первую очередь о препаратах с механизмом тромбоцитарной антиагрегации (антиагрегантов), широко используемых как в лечении цереброваскулярных заболеваний, так и в профилактике повторных ишемических ОНМК [17].

Эффективность применения антиагрегантов с целью профилактики повторных ИИ подтверждена многими исследователями. Показано, что четыре антиагрегантных препарата снижают риск повторного ИИ после инсульта или ТИА. Результаты мета-анализа данных 287 исследований, включивших более 200 тыс. пациентов с высоким риском окклюзирующих сосудистых событий, показали, что назначение антитромбоцитарной терапии сократило число случаев нефатального инсульта в среднем на 25 %, а сосудистой смертности – на 23 % [17, 23]. Более того, согласно данным мета-анализа 21 рандомизированного исследования, включившего 18 270 пациентов, антиагрегантная терапия приводит к снижению относительного риска развития повторного нефатального инсульта на 28 %, а фатального – на 16 % [23].

Клиническая эффективность аспирина (ацетилсалicyловой кислоты) в привторичной профилактике ИИ была впервые показана в 1977 г. В последующем в большом количестве международных плацебо-контролируемых исследований было продемонстрировано, что аспирин эффективен при вторичной профилактике ИИ или ТИА в дозе 50–1300 мг/сут [24]. В двух крупных международных кон-

тролируемых исследованиях сравнивалась эффективность различных доз аспирина у пациентов с ТИА или ИИ (1200 мг против 300 мг и 283 мг против 30 мг в день) [25, 26]. В обоих исследованиях аспирин в высокой и низкой дозировке оказался эффективным в профилактике ИИ, однако более высокие дозы ассоциировались с большим риском желудочно-кишечных кровотечений. В вопросах выбора оптимальных суточных дозировок аспирина для профилактики повторных ОНМК немаловажное значение имеют побочные эффекты препарата: эрозивное поражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), увеличение частоты повторных геморрагических инсультов и др. Для устранения неблагоприятных гастроинтестинальных эффектов аспирина предложены различные лекарственные формы (Кардиомагнил, Аспирин Кардио и т. д.) [17].

Эффективность тиклопидина у пациентов с цереброваскулярной патологией оценивалась в четырех рандомизированных исследованиях. В исследовании CATS показано, что в дозе 500 мг/сут тиклопидин снижает относительный риск комбинированной конечной точки исследования, включавшей инсульт, инфаркт миокарда и сосудистую смерть, на 23 % по сравнению с плацебо. В наиболее известном исследовании TASS относительный риск возникновения инсульта при 3-летнем назначении тиклопидина по 250 мг дважды в день снижался на 21 % по сравнению с применением аспирина (650 мг дважды в день). Также в этой работе продемонстрировано превосходство тиклопидина перед нестероидным противовоспалительным препаратом индабуфеном. Однако в исследовании AAASPS, включившем пациентов негроидной расы, перенесших некардиоэмболический ИИ, не было показано преимущества тиклопидина (в дозе 500 мг/сут) перед аспирином в дозе 650 мг/сут в плане профилактики повторных инсультов, инфаркта миокарда или сосудистой смерти [17].

К наиболее частым побочным эффектам тиклопидина относятся диарея (приблизительно в 12 % случаев), симптоматика со стороны ЖКТ, сыпь,

нейтропения, а также геморрагические осложнения, идентичные имеющим место при приеме аспирина.

Эффективность клопидогрела оценивалась при сравнении с аспирином в исследовании CAPRIE [27]. Более 19 тыс. пациентов с инсультом, инфарктом миокарда или патологией периферических сосудов были рандомизированы к приему аспирина в дозе 325 мг в день или клопидогрела в дозе 75 мг в день. Первичное конечное событие – ИИ, инфаркт миокарда, смерть вследствие сосудистой патологии – развивалось на 8,7 % реже у пациентов, получавших клопидогрел. Два исследования [28, 29] указывают на сравнительно большую эффективность клопидогрела (по сравнению с аспирином) среди пациентов с СД и больных, уже перенесших ИИ или инфаркт миокарда.

В целом клопидогрел отличается большей безопасностью при приеме, чем аспирин и особенно тиклопидин. Как и тиклопидин, клопидогрел по сравнению с аспирином чаще вызывал диарею и сыпь, но реже – симптоматику со стороны ЖКТ и геморрагии.

Комбинация клопидогрела и аспирина не снижает риска ишемического инсульта, инфаркта миокарда, сосудистой смерти и повторной госпитализации по сравнению с монотерапией клопидогрелом (данные исследования MATCH [30]), однако приводит к увеличению частоты жизнеугрожающих и выраженных кровотечений. По данным исследования CHARISMA, данная комбинация не приводит к снижению риска инфаркта миокарда, инсульта или смерти от сердечно-сосудистых причин и по сравнению с монотерапией аспирином [31]. Вместе с тем после коронарного стентирования комбинация клопидогрела и аспирина обеспечивает дополнительное снижение риска повторных сосудистых событий [32].

Комбинированное назначение дипиридамола медленного высвобождения и аспирина оценивалось в исследовании ESPS-2 [33]. Было продемонстрировано существенное снижение риска повторного инсульта по сравнению с монотерапией аспирином или дипиридамолом. Следует отметить, что

прием дипиридамола может вызывать головную боль, для снижения частоты которой рекомендуется постепенное увеличение дозы [34].

Самой крупной на сегодняшний день работой по вторичной профилактике инсульта является двойное слепое плацебо-контролируемое исследование PRoFESS, одной из целей которого было изучение эффективности комбинации аспирина и дипиридамола с медленным высвобождением по сравнению с клопидогрелом во вторичной профилактике. Оба режима продемонстрировали сходную эффективность в профилактике повторных ИИ, ишемических сосудистых событий и сосудистой смерти. При этом в группе комбинированной антиагрегантной терапии несколько чаще наблюдались кровотечения, включая внутримозговые кровоизлияния, но реже – повторные ИИ, и общая польза обоих вариантов профилактики практически не различалась. Иными словами, в исследовании PRoFESS продемонстрирована практически равная профилактическая эффективность моно-

терапии клопидогрелом и сочетанной антиагрегантной терапии аспирином и дипиридамолом замедленного высвобождения [35].

Таким образом, спектр препаратов-антиагрегантов с доказанной в многоцентровых исследованиях эффективностью и безопасностью достаточно широк, поэтому закономерным является вопрос о выборе варианта пероральной антитромбоцитарной терапии (монотерапия аспирином, клопидогрелом или комбинация аспирина и дипиридамола), на который влияют сопутствующая соматическая патология, спектр побочных эффектов, стоимость лекарств. Невысокая стоимость аспирина позволяет назначать его для длительного применения. Однако даже небольшое дополнительное снижение частоты повторных сосудистых событий, наблюдаемое при назначении комбинации дипиридамола с аспирином или клопидогрелом, может оказаться вполне оправданным с точки зрения соотношения “стоимость/эффективность”. Пациентам, не переносящим аспирин по причине возникновения

аллергии или побочных эффектов со стороны ЖКТ, также следует рекомендовать клопидогрел или комбинацию дипиридамола и аспирина.

Завершая рассмотрение современных подходов к вторичной профилактике ИИ, хотелось бы подчеркнуть, что внедрение в практику результатов крупных клинических исследований, основанных на принципах доказательной медицины, позволяет существенно влиять на течение и исход цереброваскулярных заболеваний. Профилактическое применение ряда лекарственных средств у больных с высоким риском цереброваскулярных осложнений обеспечивает предупреждение их развития, уменьшение заболеваемости и увеличение продолжительности жизни. Индивидуальный выбор программы профилактических мероприятий, дифференцированная терапия в зависимости от типа и клинического варианта перенесенного инсульта, а также комбинация различных терапевтических воздействий составляют основу вторичной профилактики ИИ на амбулаторном этапе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Инсульт. Диагностика, лечение и профилактика. Руководство для врачей / Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М., 2008.
2. Скворцова В.И., Чазова Е.И., Стаковская Л.В. Вторичная профилактика инсульта. М., 2002. 120 с.
3. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: A systematic review. *Stroke* 2003;34:2741–48.
4. Group P. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med (Engl)* 1995;108:710–17.
5. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The heart outcomes prevention evaluation study investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145–53.
6. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033–41.
7. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al., for the Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003;34:1699–703.
8. Collins R, Armitage J, Parish S, et al., for the Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004;363:757–67.
9. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355:549–59.
10. Adams H, et al. Guidelines for the management of adults with ischemic stroke. *Stroke* 2007;38:1655–711.
11. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS: UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317:703–13.
12. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol* 1996;77:1017–20.
13. Laffel LM, McGill JB, Gans DJ. The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria: North American Microalbuminuria Study Group. *Am J Med* 1995;99:497–504.
14. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy: the Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329:1456–62.
15. American Diabetes Association. ADA clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 2004;27:S1–S143.
16. Wilcox R, Bousker MG, Betteridge DJ, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: Results from proactive (prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events 04). *Stroke* 2007;38:865–73.
17. Суслина З.А., Танашиян М.М., Домашенко М.А. Антитромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения. М., 2009.

2009. 224 с.
18. Algra A. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): A randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6:115–24.
19. 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.
20. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke of the European Stroke Organisation, 2008 <http://www.eso-stroke.org/recommendations>.
21. 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.
22. Visser CA, Kan G, Meltzer RS, et al. Long-term follow-up of left ventricular thrombus after acute myocardial infarction. A two-dimensional echocardiographic study in 96 patients. *Chest* 1984;86:532–36.
23. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86.
24. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy, I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients: Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994;308:81–106.
25. Farrell B, Godwin J, Richards S, et al. The United Kingdom Transient Ischaemic Attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1044–54.
26. The Dutch TIA trial: protective effects of low-dose aspirin and atenolol in patients with transient ischemic attacks or nondisabling stroke: the Dutch TIA Study Group. *Stroke* 1988;19:512–17.
27. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE): CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329–39.
28. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, et al. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90:625–28.
29. Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsch AT, et al., for the Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events Investigators. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. *Stroke* 2004;35:528–32.
30. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al., for the 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;364:331–37.
31. Bhatt D, Fox K, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706–17.
32. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al., for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502.
33. Diener HC, Darius H, Bertrand-Hardy JM, et al., for the European Stroke Prevention Study 2. Cardiac safety in the European Stroke Prevention Study 2 (ESPS2). *Int J Clin Pract* 2001;55:162–63.
34. Diener H, Davidai G. Dipyridamole and headache. *Future Neurology* 2007;2:279–83.
35. PRoFESS: обзор результатов <http://www.medscape.com/viewarticle/574558>.