

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА – МЕСТО АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ

П.Р. Камчатнов¹, С.Г. Жданова²

¹ Кафедра неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

² Городская клиническая больница № 12, Москва

Ишемический инсульт (ИИ) является тяжелым заболеванием, ассоциированным с высокой летальностью и стойкой инвалидацией. Перенесенный ИИ связан с резким повышением риска развития повторного ИИ. Эффективным направлением предупреждения повторного ИИ является проведение антитромбоцитарной терапии. Особой эффективностью обладает ацетилсалициловая кислота, применение которой в виде кишечнорастворимой лекарственной формы позволяет снижать риск развития поражения слизистой оболочки желудка. Рассматриваются возможности применения других антиагрегантов и непрямых антикоагулянтов для профилактики ИИ.

Ключевые слова: ишемический инсульт, вторичная профилактика, антитромбоцитарная терапия, ацетилсалициловая кислота, Тромбо АСС

Ischemic stroke (IS) is a severe disease associated with high mortality and persistent disability. After IS, risk of recurrent IS significantly increase. Administration of antiplatelet therapy is effective way to prevention of recurrent IS. Acetylsalicylic acid has a specific efficacy; use of this agent in the enterosoluble dosage form allows to reduce the risk of lesions of gastric mucosa. The article is dedicated to the potentials for use of other antiplatelet agents and indirect anticoagulants for the prevention of IS.

Key words: ischemic stroke, secondary prevention, antiplatelet therapy, acetylsalicylic acid, Thrombo ASS

На сегодняшний день ишемический инсульт (ИИ) является одной из основных причин летальности и стойкой утраты трудоспособности [1, 2]. Пациенты, перенесшие эпизод острой церебральной ишемии (ИИ, транзиторная ишемическая атака), характеризуются значительным повышением риска развития повторного ИИ. Вероятность его возникновения у этой категории больных в 9 раз выше таковой среди лиц без эпизодов церебральной ишемии в анамнезе [3]. Риск развития повторного ИИ определяется рядом факторов, важнейшими из которых являются патогенетический подтип первичного ИИ, степень его выраженности и распространенность поражения сосудистого русла головного мозга. Так, у пациентов с атеросклеротическим стенозом внутренней сонной артерии, в особенности с критическим стенозом, гетерогенной атеросклеротической бляшкой, риск намного выше по сравнению с больными микроангиопатиями, обусловленными артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом, при условии адекватного контроля артериального давления (АД) и уровня гликемии [4].

Нередко ИИ протекает асимптомно (т. н. немые или молчавшие

инсульты), не проявляясь развитием очагового неврологического дефицита. Как правило, такие инсульты выявляются только при проведении магнитно-резонансной или рентгеновской томографии головного мозга, проводимой по различным поводам. Распространенность подобных ИИ в популяции выше, чем инсультов с характерной клинической симптоматикой. Вместе с тем повышенный риск повторного ИИ существует как среди больных, перенесших клинически явный ИИ, так и среди пациентов с асимптомными инсультами [5].

Несмотря на разнообразие патогенетических механизмов развития ИИ, стратегические направления вторичной профилактики различных его вариантов являются в принципе сходными. Основа вторичной профилактики ИИ – систематическая коррекция имеющихся факторов сердечно-сосудистого риска. Считаются целесообразными отказ от курения и избыточного потребления алкоголя, рациональное питание, обеспечение адекватного состоянию пациента уровня физических нагрузок. Указанные мероприятия, эффективность которых в качестве средств первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний может считаться доказанной,

должны проводиться и при ведении больного, перенесшего ИИ. Важным фактором, препятствующим проведению полноценных превентивных мероприятий, является недостаточная медико-санитарная грамотность населения, низкая информированность об основных факторах риска развития ИИ [6].

Трудно переоценить значимость во вторичной профилактике ИИ адекватной медикаментозной терапии. Исключительное значение имеет строгий контроль уровня АД, в особенности у пациентов с критическим стенозом внутренней сонной артерии и тем более при двустороннем поражении [7]. Оптимальным считается поддержание АД на уровне 140/90 мм рт. ст. Важно, чтобы мероприятия вторичной профилактики, в первую очередь соответствующая лекарственная терапия, начинали проводиться максимально рано после перенесенного эпизода острой церебральной ишемии.

Кардинальным направлением вторичной профилактики ИИ является назначение антитромбоцитарных препаратов. С этой целью наиболее широко применяется ацетилсалициловая кислота (АСК), характеризующаяся высокой эффективностью при относительно низкой стоимости. В качестве

обезболивающего и жаропонижающего средства АСК применяется более 100 лет, а в 1970–1980 гг. была установлена ее способность препятствовать процессам тромбообразования, и АСК стала широко применяться в качестве базового средства предупреждения эпизодов коронарной и церебральной ишемии.

По результатам большого числа рандомизированных клинических испытаний была доказана способность АСК при систематическом применении достоверно снижать частоту повторных случаев ИИ, инфаркта миокарда и сосудистой смертности в целом [8]. Проведенный на основании данных множества качественных клинических исследований мета-анализ однозначно подтвердил эффективность препарата в качестве средства вторичной профилактики ИИ [9]. В первую очередь положительный эффект наблюдался в отношении атеротромботического и лакунарного ИИ (некардиоэмбolicеские ИИ), значительно меньшей эффективности АСК оказалась при предупреждении ИИ кардиоэмболического происхождения.

Выполненный в 2009 г. повторный мета-анализ, включивший результаты последних клинических исследований, посвященных предупреждению сердечно-сосудистых катастроф (всего под наблюдением находились около 100 тыс. пациентов), однозначно подтвердил эффективность АСК в качестве средства вторичной профилактики ИИ [10]. Было продемонстрировано снижение частоты развития острого инфаркта миокарда, ИИ и случаев смерти от сосудистых причин.

Более сложным является вопрос о возможности назначения АСК в качестве средства первичной профилактики ИИ. Установлено, что при ее использовании среди пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском наблюдалось существенное уменьшение риска развития острого инфаркта миокарда, при этом менее убедительными оказались данные о снижении риска развития острого ИИ. Несколько более выраженный превентивный эффект в отношении ИИ был зарегистрирован среди женщин, однако при последующем анализе эта зависимость под-

тверждена не была. Интересно, что не было продемонстрировано снижения риска развития ИИ при назначении АСК пациентам, страдающим сахарным диабетом [11]. Таким образом, вопрос о целесообразности применения АСК в качестве средства первичной профилактики ИИ на сегодняшний день остается открытым.

Считается, что выраженный анти тромботический эффект АСК при относительной безопасности достигается при использовании невысоких дозировок – 0,5–1,5 мг/кг/сут. Убедительных преимуществ использования препарата в более высоких дозах не установлено. Серьезную проблему представляет вопрос о длительности применения АСК. Ее использование должно продолжаться на протяжении всего периода времени, пока существует риск развития ИИ, т. е. для больных, у которых не производилось оперативного лечения по поводу стенозирования артерий головы, терапия, по сути, должна быть пожизненной. При решении вопроса о назначении АСК больной должен быть информирован о необходимости постоянного приема препарата и нецелесообразности проведения т. н. лекарственных каникул. Убедительно показано, что отмена АСК способна приводить к повышению риска развития острой коронарной и церебральной ишемии [12].

Систематическое применение АСК сопряжено с высоким риском повреждающего действия препарата на слизистую оболочку желудка. Установлено, что вероятность развития гастроинтестинальных осложнений выше у пациентов в возрасте старше 65 лет, страдающих язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, курящих, а также при одновременном применении нестероидных противовоспалительных препаратов и/или глюкокортикоидов. Даже при использовании АСК в низких дозировках сохраняется вероятность поражения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Одним из путей снижения риска повреждения слизистой оболочки желудка является одновременное назначение т. н. гастропротекторов.

Как было показано в ряде исследований, на фоне их применения уменьшается число случаев желудочных кровотечений. Вместе с тем, как свидетельствуют результаты некоторых исследований, одновременное назначение АСК и ингибиторов протонной помпы ассоциируется с повышением риска повторных сосудистых катастроф [13].

Выраженное уменьшение гастротоксического эффекта АСК возможно при использовании ее кишечнорастворимой формы – препарата Тромбо АСС. При его применении высвобождение АСК происходит не в желудке, а в кишечнике, вследствие чего и уменьшается риск повреждения слизистой оболочки желудка. Препарат выпускается в дозах 50 и 100 мг в таблетке, что обеспечивает возможность подбора адекватной дозы АСК.

Считается, что прием АСК в качестве средства вторичной профилактики ИИ показан подавляющему большинству пациентов с повышенным АД и симптомными расстройствами мозгового кровообращения, причем особенно нуждаются в нем больные с наличием нескольких факторов сосудистого риска [14, 15]. Убедительные данные о негативном влиянии приема АСК на уровень АД отсутствуют. Вместе с тем назначение антиагрегантов, в частности АСК, ни в коей мере не исключает необходимости систематического контроля уровня АД, использования антигипертензивных препаратов, а также немедикаментозных мероприятий борьбы с АГ.

Несмотря на доказанную эффективность АСК, в 10–20 % случаев к ней наблюдается резистентность (низкая чувствительность) [16]. Это может быть обусловлено рядом факторов – низкой биодоступностью препарата, усиленным образованием тромбоцитов, избыточной стресс-индуцированной экспрессией в них циклооксигеназы-2, повышенной чувствительностью тромбоцитов к проагрегантам, генетически детерминированными особенностями структуры рецепторов гликопротеина IIb/IIIa, коллагена, тромбоксана, ферментов, участвующих в их синтезе [17]. Снижение чувствительности к АСК часто наблюдается среди пациентов с острым ишемическим поражением

органов, сахарным диабетом, курильщиками. К сожалению, лабораторные тесты оценки агрегации тромбоцитов в ответ на действие различных индукторов далеко не всегда позволяют своевременно диагностировать резистентность к АСК.

В случае резистентности к АСК, которая проявляется в виде повторных эпизодов церебральной и/или коронарной ишемии, возникающих на фоне лечения, считается показанным одновременное назначение дипиридамола. Препарат за счет угнетения активности фосфодиэстеразы тромбоцитов обеспечивает повышение концентрации цАМФ и цГМФ, оказывая антитромбоцитарный и вазодилатирующий эффекты.

Многочисленные исследования показали, что эффективность дипиридамола в отношении предупреждения риска повторного ИИ близка к таковой АСК, однако эффект значительно менее выражен в отношении инфаркта миокарда и сосудистой смерти [18]. Показано, что максимальную пользу от назначения комбинированной терапии получают пациенты с симптомным поражением экстрав- или интракраниальных артерий, перенесшие неинвалидизирующий инсульт (атеротромботический ИИ) [19]. Как свидетельствуют результаты нескольких рандомизированных клинических исследований, именно такая терапия оказывает на них достоверный положительный превентивный эффект. Важно отметить, что подавляющее большинство исследований комбинированной профилактической терапии ИИ было проведено с использованием медленновысвобождающейся формы дипиридамола, обеспечивающей его постоянную концентрацию в крови и стабильность параметров центральной гемодинамики. Указанная лекарственная форма позволяет назначать дипиридамол в адекватно высокой дозировке при удовлетворительной переносимости лечения.

Кроме того, с целью вторичной профилактики ИИ широко используется антитромбоцитарный препарат клопидогрел – блокатор комплекса гликопротеидов IIb/IIIa тромбоцитов [20]. Назначение клопидогрела по 75 мг/

сут оказывает значительный профилактический эффект в отношении развития повторного ИИ и других тяжелых сердечно-сосудистых событий. Вместе с тем назначение клопидогрела также сопряжено с повышением риска повреждения слизистой оболочки желудка, причем одновременное назначение ингибиторов протонной помпы способно снижать антитромбоцитарный эффект препарата.

В связи с тем что монотерапия тем или иным антиагрегантом далеко не всегда обеспечивает адекватное снижение риска развития повторного ИИ, неоднократно предпринимались попытки оценки эффективности и переносимости комбинированной антитромбоцитарной терапии. Так, в исследовании MATCH сравнивалась эффективность лечения в двух группах больных, в недавнем прошлом перенесших транзиторную ишемическую атаку или ИИ, причем первая группа получала клопидогрел (75 мг/сут), вторая – клопидогрел (75 мг/сут) в сочетании с АСК (75 мг/сут) [21]. Частота всех острых сосудистых событий в группах оказалась практически идентичной, однако количество угрожающих жизни геморрагических осложнений было в 2 раза выше в группе комбинированной терапии.

Проведенное несколько позже исследование CHARISMA также показало, что, несмотря на некоторые преимущества комбинированной терапии (75 мг клопидогрела и 75–162 мг АСК в сутки) в отношении предупреждения сосудистых событий, сочетанное применение двух антиагрегантов ведет к значительному повышению риска развития побочных эффектов [22]. Наконец мета-анализ результатов серии исследований эффективности и безопасности одновременного применения АСК и клопидогрела подтвердил нецелесообразность долговременного применения такой комбинации как рутинного средства вторичной профилактики ИИ вследствие высокого риска геморрагических осложнений [23].

Считается, однако, что в ряде случаев комбинированная антиагрегантная терапия является необходимой. В первую очередь это касается боль-

ных, перенесших эндоваскулярное вмешательство на магистральных артериях головы (ангиопластика, стентирование), которым применение клопидогрела и АСК показано на протяжении 6–12 месяцев после проведенной операции.

Целесообразность проведения комбинированного лечения должна рассматриваться при резистентности к АСК, обусловленной, в частности, генетически детерминированными нарушениями функции тромбоцитов, тромбоцитемиями. Оптимальной в этой ситуации считается комбинация АСК и дипиридамола, хотя имеются сообщения о применении на протяжении достаточно длительного периода времени (до 28 месяцев) комбинации трех антиагрегантов – АСК, дипиридамола и клопидогрела [24].

Важным направлением как первичной, так и вторичной профилактики ИИ у ряда больных является применение непрямых антикоагулянтов. Наиболее широко с этой целью используются производные кумарина (варфарин). Препарат обладает несомненными достоинствами; в частности, он обеспечивает поддержание стабильного уровня антикоагуляции. Высокая эффективность варфарина и предсказуемость оказываемого им эффекта позволяют сегодня рассматривать его в качестве "золотого стандарта" непрямого антикоагулянта при профилактике кардиоэмболического ИИ [2, 25].

Прямыми показаниями к назначению варфарина с целью предупреждения кардиоэмболического ИИ являются неклапанная мерцательная аритмия, наличие тромба в полости левого желудочка, связанная с его дисфункцией, застойная сердечная недостаточность. Показано, что риск развития кардиоэмболических осложнений (в т. ч. церебральных) возрастает при сочетании указанных факторов, а также среди больных, уже перенесших церебральные кардиогенные эмболии, при наличии сопутствующих АГ, сахарного диабета 2 типа.

Оценка необходимости применения непрямых антикоагулянтов проводится путем стратификации степени риска, в частности, с применением шкалы CHADS2, позволяющей решать

вопрос о назначении непрямых антикоагулянтов непосредственно у постели больного [26]. Абсолютное снижение риска ИИ при применение варфарина составляет 31 случай на 1000 человек в год, при этом относительный риск уменьшается на 68 %.

Назначение варфарина следует проводить под контролем определения международного нормализованного отношения (МНО), значения которого должны находиться в пределах 2–3. Поддержание этого уровня МНО обеспечивает выраженный защитный эффект в отношении риска развития эмболий и характеризуется низким риском геморрагических осложнений. При правильном отборе пациентов и адекватном контроле МНО вероятность развития тяжелых кровотечений составляет 1,3 % в год [27].

Вместе с тем проведение лечения варфарином больных, перенесших ИИ, имеет ряд существенных особенностей. Так, вследствие имеющихся двигательных нарушений (парезы, атаксия) значительная часть пациентов, перенесших инсульт, не в состоянии

самостоятельно посещать медицинские учреждения с целью определения уровня МНО, что может приводить к неконтролируемому приему препарата и повышению риска побочных эффектов. Расстройства походки у таких пациентов ассоциированы с повышенным риском падений и геморрагических осложнений. Риск передозировок антикоагулянтов также повышен у больных с когнитивными расстройствами, нарушениями памяти, поэтому при невозможности контроля режима приема препарата такими пациентами медицинским персоналом или оказывающими уход родственниками потенциальный риск от назначения антикоагулянтов значительно перевешивает возможную пользу лечения.

Если необходимость применения варфарина больными с риском кардио-эмболического ИИ убедительно доказана, его использование для вторичной профилактики ИИ у пациентов со стенозирующим поражением магистральных и внутрисердечных артерий (исследование WASID) представляется нецелесообразным в связи с отсутстви-

ем значимого лечебного эффекта при нарастании риска геморрагических осложнений.

При невозможности применения варфарина, обусловленной непереносимостью препарата, высоким риском кровотечений и т. д., могут использоваться антиагреганты, в частности в виде комбинированной терапии, однако, как свидетельствуют результаты серии проведенных исследований, профилактический эффект антиагрегантов в данной ситуации существенно ниже, чем при приеме непрямых антикоагулянтов. Одновременное назначение антиагрегантов и непрямых антикоагулянтов возможно только отдельным пациентам в связи с высоким риском геморрагических осложнений.

Серьезную терапевтическую проблему представляет низкая приверженность пациентов к систематическому лечению. Это в полной мере относится и к использованию антитромбокардиарной терапии с целью вторичной профилактики ИИ. Низкая приверженность лечению в значительной степени связана с недостаточной моти-

ТРОМБО АСС®

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА 50/100 мг

Против инфаркта и инсульта!

Тромбо АСС всем:

- ◆ у кого болит сердце
- ◆ у кого атеросклероз
- ◆ кто перенес инфаркт или инсульт
- ◆ кому за сорок

Тромбо АСС имеет

специально разработанную кардиологическую дозировку

Таблетка Тромбо АСС покрыта

кишечнорасторвимой
оболочкой и не повреждает
слизистую желудка

Тромбо АСС доступен каждому



РЕКЛАМА

LANNACHER

вацией больного в отношении устранения факторов сердечно-сосудистого риска, отсутствием понимания необходимости систематического лечения, наличием неверных представлений о существующих опасностях терапии.

Так, результаты двулетнего наблюдения за группой из 3796 больных, перенесших острую церебральную ишемию и имеющих показания к применению антитромбоцитарных препаратов, показали, что 689 (18 %) пациентов самостоятельно прекратили такую терапию, причем практически половина из них – без веских на то медицинских оснований [28]. Интересно, что значительно большая приверженность больных лечению была установлена в проспективном исследовании, проведенном Германским банком данных по инсульту, в которое были включены 3420 больных, проходивших курс терапии в специализированных сосудистых отделениях по поводу ИИ. Оказалось, что 96 % пациентов через год после выписки из стационара продолжали

проводение по меньшей мере одного из направлений вторичной профилактики ИИ с применением антитромбоцитарных препаратов.

Причины низкой приверженности проведению систематической антитромбоцитарной (как и любой другой) терапии помимо низкой медико-санитарной грамотности населения, недостаточной информированности пациентов о преимуществах продолжения лечения могут быть связаны и с желанием избежать расходов на приобретение лекарственных препаратов. Отказ от лечения, нарушения режима приема лекарственных препаратов могут также быть обусловлены необходимостью одновременного применения нескольких препаратов, большой кратностью их приема в течение суток. Зачастую неприятные субъективные ощущения, в частности изжога, тошнота, боль в эпигастрине, наблюдающиеся при приеме антиагрегантов, расцениваются пациентами как признаки тяжелого осложнения лечения, что и ведет к отказу от продолжения лечения.

С низкой приверженностью терапии ассоциированы возраст старше 65 лет, исходно низкий образовательный уровень, когнитивное снижение, обусловленное перенесенным ИИ или другими причинами.

Конечная эффективность проводимого профилактического лечения во многом определяется наличием контакта между лечащим врачом и пациентом или его близкими, если сам больной имеет когнитивные, депрессивные или выраженные двигательные расстройства. Повышению приверженности лечению может способствовать применение препаратов пролонгированного действия, комбинированных средств, не требующих многократного приема в течение суток. Целесообразно применение антитромбоцитарных средств, оказывающих минимальное воздействие на слизистую оболочку желудка, в частности кишечнорасторимых форм АСК, таких как Тромбо АСС, являющийся наиболее распространенным в России препаратом АСК.

ЛИТЕРАТУРА

- Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаковская Л.В. Эпидемиология инсульта в России // Журнал неврол. и психиатр. Приложение: Инсульт 2003. № 8. С. 4–9.
- Sacco R, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. *Circulation* 2006; 113:409–49.
- Coull A, Lovett J, Rothwell P. Oxford Vascular Study. Population based study of early risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke: implications for public education and organization of services. *BMJ* 2004; 328:326–28.
- Lovett J, Coull A, Rothwell P. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology* 2004;62:569–73.
- Vermeer SE, Hollander M, Van Dijk E, et al. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003; 34:1126–29.
- Фрис Я.Е., Камчатнов П.Р., Шелякина Л.А. Информированность населения о факторах риска сосудистых заболеваний головного мозга и клинических проявлений инсульта // Журнал неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова 2010. Т. 9. № 2. С. 3–12.
- 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1002–23.
- Lip G, Kamath S, Hart R. ABC of antithrombotic therapy: Antithrombotic therapy for cerebrovascular disorders. *BMJ* 2002;325;1161–63.
- Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002. *BMJ* 2002;324:71–86.
- Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373(9678):1849–60.
- Wolff T, Miller T, Ko S. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009;150:405–10.
- Garcia Rodriguez L, et al. Discontinuation of low dose aspirin and risk of myocardial infarction: case-control study in UK primary care *BMJ* 2011;doi:10.1136/bmj.d4094.
- Charlot M, Grove E, Hansen P, et al. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study. *BMJ* 2011;342:d2690;doi:10.1136/bmj.d2690.
- Williams B, Poulter N, Brown M, et al. The BHS guidelines working party, for the British Hypertension Society. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV). *BMJ* 2004;328:634–40.
- Felmeden D, Lip G. Antithrombotic therapy in hypertension: a Cochrane Systematic review. *J Hum Hypertens* 2005;19:185–96.
- Berrouschot J, Schwetlick B, von Twickel G, et al. Aspirin resistance in secondary stroke prevention. *Acta Neurol Scand* 2006;113(1):31–5.
- Michelson A, Cattaneo M, Eikelboom J, et al. Aspirin Resistance: Position Paper of the Working Group on Aspirin Resistance, Platelet

- Physiology Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2005;3:1–3.
18. Diener H, Cunha L, Forbes C. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Nerol Sci* 1996;143:5–13.
19. De Schryver E, Algra A, van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2:CD001820.
20. Diener H. The PRoFESS trial: future impact on secondary stroke prevention. *Expert Rev Neurother* 2007;7(9):1085–91.
21. Diener H, Bogousslavsky J, Brass L, et al. on behalf of the MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischemic stroke or transient ischemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364: 331–37.
22. Wang T, Bhatt D, Fox K, et al. An analysis of mortality rates with dual-antiplatelet therapy in the primary prevention population of the CHARISMA trial. *Eur Heart J* 2007;28(18):2200–207.
23. Keller T, Squizzato A, Middeldorp S. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD005158.
24. Willmot M, Zhao L, Heptinstall S, Bath P. Triple antiplatelet therapy for secondary prevention of recurrent ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2004;13(3):138–40.
25. Fitzgerald B, Cohn S, Klein A. Stroke prevention in atrial fibrillation: Current anticoagulation management and future directions. *Cleveland Clin J Med* 2005;72:24–30.
26. Gage B, Waterman A, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864–70.
27. Risk factors for stroke and efficacy of anti-thrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154: 1449–57.
28. De Schryver E, van Gijn J, Kappelle L, et al. Non-adherence to aspirin or oral anticoagulants in secondary prevention after ischemic stroke. *J Neurol* 2005;252(11):1316–21.

Информация об авторах:

Камчатников Павел Рудольфович – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ГОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова;

Жданова Софья Геннадьевна – врач-невролог ГКБ № 12 Москвы.

E-mail: s.zhdanova@mail.ru