

Антитромбоцитарная терапия в лечении и профилактике ишемического инсульта

А.В. Фоякин, Л.А. Гераскина

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются лидирующей причиной смертности во всем мире. В 1996 г. в мире от ССЗ умерло 15 млн. человек, и, по прогнозам экспертов, к 2020 г. эта цифра может достичь 25 млн. [1]. Среди ССЗ ведущее место занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) (51%) и ишемический 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 сопровождается образованием в интиме 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, либо ишемического инсульта, либо острой ишемии нижних конечностей.

Развитию тромбоза способствуют два условия: 1) наличие поврежденной, потерявшей “гладкость” эндотелиальной поверхности сосуда, которая инициирует процесс свертывания крови; 2) замедление кровотока, поскольку в таких местах всегда формируется небольшое количество тромбина и других прокоагулянтов. Иными словами, атеросклероз, проявляющийся развитием 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 “прикрыты” тромбом различных размеров – от пристеночного до полностью окклюзирующего просвет артерии.

Научный центр неврологии РАМН, Москва.

Андрей Викторович Фоякин – докт. мед. наук, кардиолог, вед. науч. сотр., рук. лаборатории кардионеврологии.

Людмила Александровна Гераскина – докт. мед. наук, невролог, ст. науч. сотр. лаборатории кардионеврологии.

Клинические проявления атеротромбоза зависят от локализации атеромы и размеров тромба. При поражении брахиоцефальных артерий нарушается мозговое кровообращение; при коронарной локализации атеротромбоза возникают различные клинические варианты ИБС – от стабильных форм до острых коронарных синдромов; процесс в артериях, кровоснабжающих нижние конечности, проявляется симптомами 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. Формирование на поверхности атеромы тромба, размеры которого могут то увеличиваться, то уменьшаться, создает условия для нестабильности кровообращения органа. При драматическом нарастании тромба возникает окклюзия артерии, что может завершиться развитием инфаркта миокарда, ишемического инсульта, гангрены нижних конечностей. Тромбообразование на поверхности поврежденной атеромы происходит за счет активации тромбоцитов и каскада коагуляции. Оба процесса протекают одновременно, и мембрана тромбоцитов служит фосфолипидной поверхностью, на которой происходит активация каскада. Следовательно, назначение препаратов, ингибирующих функцию тромбоцитов и каскад коагуляции, представляется наиболее обоснованным для профилактики и лечения всех проявлений атеротромбоза [3].

Имеющиеся в настоящее время антиагрегантные средства существенно различаются по своим основным механизмам действия. Так, ацетилсалициловая кислота (АСК) блокирует циклооксигеназу (ЦОГ), предотвращая образование тромбоксана A_2 . Тромбоциты – безъядерные клетки, поэтому они лишены способности синтезировать белки. Необратимое ингибирование ЦОГ-1, невозможность ее ресинтеза из-за отсутствия ядра, а также ежедневное обновление пула тромбоцитов лишь на 10% 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 эндоперексидов, из которых в дальнейшем образуется не только тромбоксан, но и простагландин

лин – важнейший антиагрегант и вазодилататор. Угнетение образования простаглицина увеличивает риск тромбоза. Блокада тромбоксана происходит преимущественно вследствие воздействия АСК на ЦОГ-1 в тромбоцитах, в то время как подавление образования простаглицина осуществляется 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 простаглицина – как за счет возможности ресинтеза ЦОГ-1 в клетках эндотелия, так и вследствие более низкой чувствительности ЦОГ-2 к АСК.

Дипиридабол представляет собой производное пиримидопиримидина с вазодилатирующими и антитромбоцитарными свойствами. Известны два механизма антитромбоцитарного действия дипиридамола: первый связан с повышением содержания в тромбоцитах цАМФ за счет ингибирования фосфодиэстеразы – фермента, превращающего цАМФ в 5'-АМФ, второй – с блокадой захвата аденозина и стимуляцией аденилатциклазного механизма. Абсорбция дипиридамола варьирует, и в целом его системная биодоступность низкая, поэтому была создана лекарственная форма дипиридамола медленного высвобождения (МВ) с улучшенной биодоступностью (200 мг) для двукратного приема в сутки.

Тиенопиридины (клопидогрел и тиклопидин) селективно ингибируют АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов путем блокирования их аденозиновых рецепторов. Тромбоциты имеют три вида рецепторов к АДФ: рецептор лиганд-зависимого ионного канала P2X₁, связанный с G-белком рецептор P2Y₁ и изученный в меньшей степени рецептор P2Y₁₂. Тиклопидин необратимо модифицирует рецептор P2Y₁₂, что, в свою очередь, приводит к ингибированию стимуляции аденилатциклазного механизма и блокированию связанного с ним сигнала, направленного на усиление агрегации тромбоцитов. Клопидогрел является ацетилированным производным тиклопидина, в 6 раз превышая его антиагрегантное действие. Клопидогрел 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, через влияние на содержание внутриклеточного АДФ, необходимого для активации гликопротеина IIb/IIIa тромбоцитов. Начало действия тиенопиридинов отсрочено, и связано это с необходимостью их превращения в печени в активные метаболиты, которые и осуществляют воздействие на тромбоциты.

Относительно недавно была изучена эффективность трех других антитромбоцитарных средств в сравнении с плацебо или АСК, таких как трифлузал – ингибитор ЦОГ-1 [4, 5], цилостазол – ингибитор тромбоксана A₂ и фосфодиэстеразы 3 [6] и сарпогрелат – антагонист рецепторов 5-HT [7]. По предварительной оценке эти препараты по эффективности оказались сопоставимы с АСК, однако для окончательного заключения необходимо проведение крупных клинических испытаний в рамках III фазы.

Попытки поиска всё новых и новых антитромбоцитарных препаратов обусловлены известной ограниченностью эффективности имеющихся средств. В ряде случаев это связано с таким феноменом, как “резистентность”, под которой понимают, с одной стороны, неспособность препарата предотвратить тромботический эпизод, а с другой – недостаточное подавление функции тромбоцитов на фоне приема антиагрегантов по результатам различных лабораторных тестов. Клиническое значение данного феномена до конца не изучено, стандартизованного теста по выявлению “резистентных” пациентов, который можно было бы рекомендовать для широкой практики, в настоящее время нет. Поэтому антитромбоцитарные препараты должны назначаться в соответствии с клиническими показаниями в дозах, эффективность и безопасность которых документирована в крупных контролируемых клинических испытаниях [3].

Тромбоцитарные антиагреганты в лечении ишемического инсульта

Результаты двух крупных рандомизированных слепых плацебоконтролируемых исследований [8, 9] и последующий их метаанализ, охвативший около 40000 пациентов с острым инсультом [10], продемонстрировали эффективность и безопасность АСК при назначении в первые 48 ч после развития инсульта. Было выявлено достоверное уменьшение риска повторного ишемического инсульта в группе больных, получавших АСК (1,6 против 2,3%, $p < 0,0001$). Также, хотя и в несколько меньшей степени, отмечалось снижение смертельных исходов, не обусловленных инсультом (5,0 против 5,4%, $p = 0,05$). В противовес очевидной пользе при назначении АСК зарегистрировано небольшое, статистически незначимое 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. Более того, лечение увеличивало отношение шансов благоприятного исхода: полное восстановление наблюдалось у дополнительных 10 пациентов на каждую 1000 пролеченных. Антиагрегантная терапия приводила к небольшому, но достоверному увеличению количества симптомных внутримозговых кровоизлияний (у дополнительных 2 пациентов на 1000 пролеченных).

Интерес представляет анализ эффективности АСК в отношении риска повторного инсульта и смертельных исходов в различных подгруппах пациентов [10]. 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, как полагают, объясняется быстрым антиагрегантным эффектом,

наступающим в течение первых 30 мин после однократного приема препарата. Наиболее эффективной терапия оказалась также у мужчин, у пациентов без ФП, с уровнем систолического АД 160–190 мм рт. ст. и нелакунарными инфарктами. Смертельные исходы вследствие всех причин реже регистрировались у женщин и у пациентов с синусовым ритмом. У пожилых больных и пациентов с высокими цифрами АД не было выявлено существенного повышения частоты повторного ишемического инсульта и, что особенно важно, – геморрагического инсульта.

Не менее значимым было выявление факта относительной пользы раннего назначения АСК у больных ($n = 9000$), до проведения компьютерной томографии головного мозга, т.е. еще до установления характера инсульта. Различий по частоте достижения конечных точек в зависимости от проведения предварительной нейровизуализации выявлено не было. Более того, примерно у 800 больных впоследствии был диагностирован геморрагический инсульт. Однако даже в этой подгруппе назначение АСК не было сопряжено с негативными последствиями.

Эффективность монотерапии другими антитромбоцитарными средствами в остром периоде инсульта окончательно не доказана.

Тромбоцитарные антиагреганты во вторичной профилактике ишемического инсульта

Антитромботическая терапия как стратегическое направление вторичной профилактики является обязательной для всех пациентов, перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) [11, 12]. Антитромбоцитарные препараты служат средством выбора при некардиоэмболическом инсульте. По данным метаанализа АТС [13], включившего 135 000 пациентов из 287 исследований, тромбоцитарные антиагреганты уменьшали комбинированный риск инсульта, инфаркта миокарда и сосудистой смерти на 25%. В этих исследованиях использовались четыре антитромбоцитарных средства: АСК, клопидогрел, дипиридамол МВ и антагонисты гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa.

Ацетилсалициловая кислота относится к наиболее изученным антитромбоцитарным 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 для рутинного использования доза АСК, превышающая 150 мг, нецелесообразна, так как не приносит дополнительной пользы, а риск геморрагических осложнений может увеличиваться [11, 12]. В повседневной практике для длительного регулярного приема оптимальной дозировкой АСК может считаться 75–150 мг, в том числе в специально созданных лекарственных формах, таких как Кардиомагнил.

Известно, что антитромбоцитарные средства имеют преимущества в профилактике повторного инсульта, обусловленного атеротромботическими осложнениями. При кардиоэмболическом инсульте (КЭИ) терапевтический выбор определяется характером кардиальной патологии. Пероральные антикоагулянты, к которым относятся антагонисты витамина К (АВК) и наиболее изученный из них – варфарин, являются препаратами первой линии при ревматической ФП, протезированных клапанах сердца, инфаркте миокарда, осложненном тромбозом левого желудочка, ревматическом митральном стенозе [11, 12]. В то же время у пациентов, перенесших КЭИ на фоне другой кардиальной патологии, предпочтительным является использование АСК [11, 12]. Комбинированное назначение варфарина и АСК допускается при остром инфаркте миокарда, а также при повторных эмболических событиях на фоне адекватной терапии АВК при ревматическом поражении митрального клапана и искусственных клапанов сердца. В то же время прием АВК не может быть рекомендован в случае их индивидуальной непереносимости, отсутствия лабораторного контроля значений международного нормализованного отношения, желудочно-кишечных расстройств, частых падений, неконтролируемой эпилепсии [11]. В этих ситуациях назначают лечение АСК.

Тиклопидин оценивался в трех рандомизированных испытаниях у пациентов с цереброваскулярной патологией. По сравнению с плацебо тиклопидин, применяемый в дозе 250 мг дважды в день, приводил к снижению относительного риска повторного инсульта [14]. При сравнении эффективности тиклопидина и АСК у пациентов с недавно перенесенным малым инсультом выявлено снижение относительного риска возникновения инсульта на протяжении 3-летнего наблюдения на 21%, а также незначительное (на 9%) снижение риска наступления конечных событий (инсульт, инфаркт миокарда, смерть, обусловленная сосудистой патологией) при назначении тиклопидина [15]. И наконец, в третьем исследовании, включавшем больных, недавно перенесших некардиоэмболический ишемический инсульт и получавших тиклопидин или АСК, не выявлено различий по риску наступления комбинации событий (инсульт, инфаркт миокарда, смерть из-за сосудистой патологии) на протяжении 2 лет [16]. Однако в группе тиклопидина отмечались частые побочные эффекты: диарея (приблизительно в 12% наблюдений), другие желудочно-кишечные симптомы и сыпь. Частота геморрагических осложнений оказалась сопоставимой с таковой при приеме АСК. Нейтропения встречалась у 2% пациентов, принимавших тиклопидин, но была обратимой при отмене препарата. Кроме того, зарегистрирована тромбоцитопеническая пурпура.

Клопидогрел изучался в ряде клинических исследований, посвященных профилактике повторного инсульта [17–20]. В крупном многоцентровом исследовании CAPRIE (1996) клопидогрел (75 мг/сут) был более эффективен, чем АСК (325 мг/сут), в уменьшении комбинированного относительного риска ишемического инсульта, инфаркта миокарда

да и сосудистой смерти на 8,7% [17]. Частота развития сосудистых осложнений составила 5,3% среди пациентов, получавших клопидогрел, в сравнении с 5,8% среди пациентов, получавших АСК ($p = 0,043$). У больных с инсультом в анамнезе влияние клопидогрела было не столь убедительным: частота комбинированной конечной точки в группе клопидогрела составила 7,2% по сравнению с 7,7% в группе АСК ($p = 0,26$). С другой стороны, было обнаружено преимущество клопидогрела перед АСК у пациентов с сахарным диабетом, инфарктом миокарда в анамнезе, поражением периферических артерий [11]. Частота всех побочных явлений при приеме клопидогрела не превышала таковую при лечении АСК, при этом нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались чаще при приеме АСК, а кожные высыпания и диарея – при лечении клопидогрелом [17].

Дипиридамо́л за более чем 30-летнюю историю изучения во вторичной профилактике некардиоэмболического инсульта не продемонстрировал своего преимущества перед АСК при использовании форм как с быстрым, так и с медленным высвобождением. В крупномасштабном рандомизированном испытании ESPS2 [21], включившим 6602 пациентов, перенесших ТИА или ишемический инсульт, эффективность монотерапии дипиридамолом МВ (400 мг/сут) была сопоставима с эффективностью монотерапии АСК.

Комбинированная антитромбоцитарная терапия

В первые недели после малого инсульта или ТИА пациенты составляют группу очень высокого риска раннего ре-

цидива, поэтому использование комбинированной антитромбоцитарной терапии является одним из актуальных перспективных направлений в лечении данных больных. В одном из первых исследований, в котором изучалась эффективность комбинации клопидогрела с АСК по сравнению с АСК у больных в острой фазе ишемического инсульта и ТИА, предварительные результаты оказались

КАРДИОМАГНИЛ

Уникальная низкодозовая комбинация АСК и гидроксид магния для первичной и вторичной профилактики тромбообразования

- Первая комбинация АСК и гидроксид магния в России
- Высокая скорость действия: гидроксид магния – мгновенный антацидный эффект, АСК – быстрый эффект на свертываемость
- Специальный стандарт высвобождения: 75 мг и 150 мг, соответствующий международным стандартам

ООО «Никомед Дистрибушн Сентр»: 119048, Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, 502 1625, ф.: (495) 502 1625. www.nycomed.ru, www.cardiomagnyl.ru

Рег. уд. № П N013875/01. Информация для специалистов здравоохранения. Полная информация в инструкции по применению.

неубедительными, и исследование было прекращено досрочно из-за медленного набора больных [22]. Тем не менее на сегодняшний день выполняется несколько контролируемых сравнительных испытаний с использованием комбинации АСК с дипиридамолом МВ против АСК с клопидогрелом (AMDAP), клопидогрела в сочетании с АСК (COMPRESS), раннего лечения АСК и дипиридамолом МВ (EARLY), нагрузочной дозы клопидогрела (600 мг) в сочетании с АСК (POINT), добавления клопидогрела к АСК и дипиридамолу МВ (TARDIS). В качестве первичной конечной точки выступают частота прогрессирующего течения и рецидивов инсульта, степень функционального неврологического восстановления, новые ишемические события (инсульт, инфаркт миокарда, смерть). Параллельно оценивается безопасность и риски геморрагических осложнений.

На сегодняшний день эффективность комбинированной антитромбоцитарной терапии лучше изучена во вторичной профилактике инсульта.

Комбинация АСК с клопидогрелом. Данная комбинация впервые изучалась в исследовании CURE, включившим 12562 больных, перенесших инфаркт миокарда [23]. Клопидогрел добавляли к терапии АСК при остром коронарном синдроме без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ на 3–12 мес (в среднем на 9 мес). За этот срок суммарный риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений, несмертельного инфаркта миокарда и инсульта на фоне комбинированной антитромбоцитарной терапии достоверно уменьшился на 20%. Существенного изменения частоты инсульта не произошло, хотя у получавших клопидогрел он встречался несколько реже (1,2% в группе клопидогрела и 1,4% в группе плацебо; относительный риск 0,86; 95% доверительный интервал 0,63–1,18).

Ожидаемая польза от комбинированной терапии клопидогрелом и АСК не была подтверждена в исследовании CHARISMA, включившим 15603 пациентов с высоким риском кардиоваскулярных заболеваний, у 79% из которых ранее (в предыдущие 5 лет) регистрировались ишемические сосудистые события, в том числе ишемический инсульт или ТИА [18]. В ходе двухлетнего наблюдения частота серьезных сердечно-сосудистых событий составила 6,8% для комбинированной терапии и 7,3% для монотерапии АСК.

В исследовании MATCH оценивали эффективность комбинации АСК (75–162 мг) с клопидогрелом (75 мг) по сравнению с монотерапией клопидогрелом (75 мг) у 7599 пациентов старше 40 лет, перенесших в предшествующие 3 мес некардиоэмболический инсульт или ТИА [19]. После 2,5-летнего наблюдения не было отмечено достоверного различия между группами по частоте инфаркта миокарда, ишемического инсульта, смерти от сосудистых причин. Кроме того, для комбинированной терапии зарегистрировано увеличение случаев жизнеугрожающих кровотечений: 2,6 против 1,3% в группе монотерапии клопидогрелом, что указывает на отсутствие пользы от длительного приема АСК в сочетании с клопидогрелом наряду с увеличением риска геморрагических осложнений.

Итак, использование комбинации клопидогрела и АСК в рутинной практике не рекомендуется, за исключением острого коронарного синдрома и недавнего сосудистого (коронарного или каротидного) стентирования [11, 12].

Комбинация АСК с дипиридамолом МВ. Ни в одном из проведенных исследований лечение дипиридамолом быстрого высвобождения (от 150 до 300 мг/сут) в сочетании с АСК (от 150 до 1300 мг/сут) не показало преимущества перед монотерапией АСК, но сопровождалось худшей переносимостью [24, 25].

Напротив, в испытаниях ESPS2 [21] и ESPRIT [26] эффективность комбинированной терапии дипиридамолом МВ (400 мг/сут) в сочетании с АСК (50 мг/сут) была достоверно выше, чем монотерапии АСК (50 мг/сут). В исследовании ESPS2 комбинированное лечение при сравнении с плацебо сопровождалось снижением риска повторного инсульта на 37%, а в сравнении с АСК – на 18%. Частота геморрагических осложнений была одинаковой во всех группах [21]. Более того, по данным метаанализа этих исследований [25], относительный риск комбинированной конечной точки, включая инсульт, инфаркт миокарда и смерть от сосудистых событий, также был достоверно ниже в группах комбинированной терапии, несмотря на существующие опасения, что у “коронарных” пациентов с развитой коллатеральной сетью дипиридамолом может вызывать синдром обкрадывания, что обусловлено его коронародилатирующим действием [3].

Комбинация АСК с дипиридамолом МВ против клопидогрела. В исследовании PRoFESS проводилось сравнение эффективности комбинации АСК (50 мг) и дипиридамола МВ (400 мг) против монотерапии клопидогрелом (75 мг) в отношении риска сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших некардиоэмболический инсульт или ТИА [20]. В ходе 2,4-летнего наблюдения повторный инсульт развивался в изучаемых группах с одинаковой частотой (около 9% пациентов). То же самое можно сказать и в отношении сочетания инсульта, инфаркта миокарда и смерти, зарегистрированных у 13% пациентов в обеих группах.

Заключение

Таким образом, ранее начало лечения АСК в острой 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 остром периоде инсульта на сегодняшний день отсутствуют.

Во вторичной профилактике некардиоэмболического инсульта терапия АСК, тиклопидином, клопидогрелом, комбинацией АСК с дипиридамолом МВ является одинаково приемлемой для начальной терапии [12]. Очевидно, что после перенесенного ишемического инсульта выбор антитромбоцитарного средства должен осуществляться с учетом влияния многих факторов и базироваться на оптимальном соотношении максимальной пользы и минималь-

ного риска осложнений. Каждый отдельный препарат или их рациональная комбинация имеют свои преимущества. Ацетилсалициловая кислота – самый изученный, популярный, недорогой и эффективный антитромбоцитарный препарат, с успехом применяемый в многолетней клинической практике и используемый в качестве эталона в сравнительных испытаниях. Комбинация АСК с дипиридамолом МВ по сравнению с АСК более эффективна, так как может предотвратить дополнительно одно сердечно-сосудистое осложнение на 100 пролеченных пациентов в год, однако побочные эффекты от лечения дипиридамолом (головные боли, головокружение) нередко являются причиной отказа от такого лечения. Тиклопидин не уступает (а возможно, и превосходит) АСК в профилактике повторного инсульта, но нежелательные эффекты в виде тромбоцитопенической пурпуры и желудочно-кишечных расстройств ограничивают его использование в рутинной практике. Клопидогрел хорошо переносится, имеет преимущество перед АСК при мультифокальном атеросклерозе, является незаменимым при непереносимости АСК (аллергия, желудочно-кишечные расстройства), но в то же время не доказал существенных преимуществ в профилактике повторного инсульта и имеет высокую стоимость. Комбинация клопидогрела с АСК предпочтительна у больных с острым коронарным синдромом или недавним стентированием, но в типичных ситуациях не рекомендована из-за повышенного риска геморрагических осложнений. Поэтому в повседневной практике окончательный выбор антитромбоцитарной терапии должен быть индивидуализирован с учетом эффективности, безопасности, переносимости, стоимости препарата, коморбидных состояний и предпочтения больного.

Список литературы

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Клинические ре-

- комендации ВНОК // Кардиоваск. тер. и профилактик. 2009. Т. 8. № 6. Прилож. 3.
2. Моисеев В.С., Сумароков А.В. Болезни сердца: Руководство для врачей. М., 2001.
3. Анти тромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Российские рекомендации // Кардиоваск. тер. и профилактик. 2009. Т. 8. № 6. Прилож. 6.
4. Matias-Guiu J. et al. // Stroke. 2003. V. 34. P. 840.
5. Costa J. et al. // Stroke. 2006. V. 37. P. 2193.
6. Huang Y. et al. // Lancet Neurol. 2008. V. 7. P. 494.
7. Shinohara Y. et al. // Stroke. 2008. V. 39. P. 1827.
8. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group // Lancet. 1997. V. 349. P. 1641.
9. IST (International Stroke Trial) Collaborative Group // Lancet. 1997. V. 349. P. 1569.
10. Chen Z.M. et al. // Stroke. 2000. V. 31. P. 1240.
11. 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. V. 25. P. 457.
12. Furie K.L. et al. // Stroke. 2011. V. 42. P. 227.
13. Antithrombotic Tralists' Collaboration // Br. Med. J. 2002. V. 324. P. 71.
14. Gent M. et al. // Lancet. 1989. V. 1. P. 1215.
15. Hass W.K. et al. // N. Engl. J. Med. 1989. V. 321. P. 501.
16. Gorelick P.B. et al.; African American Antiplatelet Stroke Prevention Study Investigators // JAMA. 2003. V. 289. P. 2947.
17. CAPRIE Steering Committee // Lancet. 1996. V. 348. P. 1329.
18. Bhatt D.L. et al. // N. Engl. J. Med. 2006. V. 354. P. 1706.
19. Diener H.C. et al. // Lancet. 2004. V. 364. P. 331.
20. Diener H.C. et al.; Steering Committee of PRoFESS Study Group // Cerebrovasc. Dis. 2007. V. 23. P. 368.
21. Diener H.C. et al. // J. Neurol. Sci. 1996. V. 143. P. 1.
22. Kennedy J. et al. // Lancet Neurol. 2007. V. 6. P. 961.
23. Yusuf S. et al.; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators // N. Engl. J. Med. 2001. V. 345. P. 494.
24. The ESPS Group // Lancet. 1987. V. 2. P. 1351.
25. Verro P. et al. // Stroke. 2008. V. 39. P. 1358.
26. ESPRIT Study Group; Halkes P.H. et al. // Lancet. 2006. V. 367. P. 1665. ●



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Нервные болезни”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 80 руб., на один номер – 40 руб.

Подписной индекс 81610



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 100 руб., на один номер – 50 руб.

Подписной индекс 81166