

Китаева Е.Ю.¹, Шпрах В.В.²

АНТИАГРЕГАНТЫ В ЛЕЧЕНИИ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия
² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск, Россия

В обзоре литературы приведены современные представления об антиагрегантной терапии как о важном звене вторичной профилактики ишемического инсульта. На основе данных доказательной медицины представлена характеристика антиагрегантов, вошедших в клинические рекомендации и стандарты лечения больных ишемическим инсультом. Приведены основные принципы выбора и тактика назначения антитромбоцитарных средств больным ишемическим инсультом на разных этапах заболевания.

Ключевые слова: антиагреганты, антитромбоцитарная терапия, вторичная профилактика, ишемический инсульт

ANTIPLATELET AGENTS IN THE TREATMENT AND SECONDARY PREVENTION OF ISCHEMIC STROKE (REVIEW OF LITERATURE)

Китаева Е.Ю.¹, Shprakh V.V.²

¹ Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia
² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia

The literature review provides basic information about cerebral stroke as one of the leading medical and socio-economic problems that caused high levels of mortality and morbidity from stroke, unfavorable disability index. This fact confirms the need for the introduction of efficient preventive measures among the healthy population and among patients with a stroke. The basic principles of secondary prevention, as well as the primary, are minimizing the risk factors and drug therapy. Antiplatelet therapy is a key point in the treatment and secondary prevention in patients with an ischemic stroke. On the basis of evidence-based data with the characteristics of antiplatelet agents, included in clinical guidelines and standards for the treatment of patients with ischemic stroke. Patients with ischemic stroke, if there are no contraindications for the appointment of antiplatelet agents, are prescribed antiplatelet agents from the first day (aspirin, clopidogrel and others). Patients usually have to take these drugs constantly (for life). The drug of choice in patients with intolerance, contraindications or complications of therapy with acetylsalicylic acid, as well as in patients with a stroke and diabetes, peripheral arterial disease, coronary syndrome, is clopidogrel. The literature review shows the basic principles of selection and prescription of antiplatelet agents tactics to ischemic stroke patients at different stages of the disease. A balanced, pharmacotherapeutically safe approach to the use of antiplatelet agents is very important. It raises the question of the need to apply the principles of personalized medicine in patients with a stroke, including the prescription of antiplatelet agents.

Key words: antiplatelet agents, antiplatelet therapy, secondary prevention, ischemic stroke

Ишемический инсульт (ИИ) – синдромокомплекс, характеризующий острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). В структуре ОНМК ИИ составляет 80–88 % [2, 6, 12].

Церебральный инсульт представляет собой одну из ведущих как медицинских, так и социально-экономических проблем, что объясняется высоким уровнем заболеваемости и смертности от ОНМК, неблагоприятным инвалидизирующим индексом. Известно, что в России инсультом заболевают порядка 450 тыс. человек каждый год, из них у 22 % пациентов инсульт повторяется. В течение первого месяца после перенесённого инсульта умирают 35 % заболевших инсультом и более 200 тыс. больных погибают от последствий инсульта в течение ближайших 12 месяцев. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предполагает дальнейшее сохранение роста заболеваемости ОНМК на протяжении нескольких десятилетий [2, 3, 6, 7, 8, 9, 10].

Учитывая вышеперечисленные факты, встаёт вопрос о необходимости внедрения в практику эффективных профилактических мероприятий как среди здорового населения, так и среди больных, перенёвших инсульт. Из зарубежной практики известно, что благодаря целенаправленной работе по совершенствованию мер профилактики ОНМК можно добиться значительного снижения смертности от инсульта [7, 9, 10, 19].

Так как Россия занимает лидирующие позиции по частоте повторных инсультов, что составляет в разных регионах от 20 до 40 % в год, особенно внимательно стоит подойти к вопросам вторичной профилактики ОНМК. Это значит, что параллельно с оказанием экстренной специализированной медицинской помощи больным с сосудистой катастрофой необходимо начинать профилактику повторного инсульта [7, 10, 11, 13].

Основными принципами вторичной профилактики так же, как и первичной, являются коррекция

факторов риска и лекарственная терапия. Стратегия персонализированной вторичной профилактики ОНМК разрабатывается в первые сутки нахождения больного в стационаре. Вторичная медикаментозная профилактика отражена в стандартах оказания специализированной медицинской помощи и включает применение антигипертензивных, антитромботических препаратов, статинов, коррекцию нарушений углеводного обмена, при необходимости – хирургические методы терапии [7, 10, 11].

Антитромбоцитарная терапия является основным пунктом в схеме лечения и вторичной профилактике у больных, перенёвших ИИ (класс I, уровень A). Антиагреганты должны назначаться с первых суток ИИ и применяться длительно. Использование антиагрегантов в данном случае базируется на высокой доказательности их эффективности (снижение числа случаев несмертельного инсульта и сосудистой смертности на четверть), в том числе по данным крупных мета-анализов [7, 10, 11, 13, 18, 19].

Мета-анализ более двух тысяч исследований эффективности и безопасности антиагрегантов показал, что использование в схеме терапии антитромбоцитарных препаратов способствует уменьшению риска сосудистых катастроф у пациентов после перенесённого инсульта и ТИА более чем на 3 %. Проведённый мета-анализ исследований применения антиагрегантов в рамках вторичной профилактики продемонстрировал доказанную эффективность ацетилсалициловой кислоты (АСК) относительно частоты развития сосудистых событий (инфаркта миокарда, ОНМК). Тем не менее, многочисленные исследования показали статистически значимую взаимосвязь применения АСК и риска развития таких серьёзных осложнений, как геморрагический инсульт, в том числе с летальным исходом [12, 14, 19, 20].

Мета-анализ почти трёхсот исследований, включивший более 200 тыс. пациентов, которые получали антиагреганты в рамках вторичной профилактики после дебюта ИИ или ТИА, выявил значимую (25 %) регрессию частоты таких сосудистых катастроф, как инфаркт миокарда, инсульт или сосудистая смерть. Данный факт превалировал над риском серьёзных экстракраниальных кровотечений [10, 16, 19, 20].

Повышение агрегационной способности тромбоцитов является основным патогенетическим звеном ОНМК, что объясняет значимость применения антитромбоцитарных препаратов в рамках профилактики церебрального инсульта. Применяемые на современном этапе антиагреганты имеют разные точки взаимодействия с тромбоцитами. АСК ингибирует циклооксигеназу, которая влияет на синтез тромбоксана А₂. Дипиридамолом изменяет уровень циклических нуклеотидов, аденозиндифосфата, тромбина и арахидоновой кислоты. Клопидогрел и тиклопидин осуществляют необратимое ингибирование АДФ-рецепторов тромбоцитов. Блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов нарушают формирование тромбоцитарного агрегата [16, 21].

Четыре основных антиагреганта (АСК, АСК + дипиридамолом медленного высвобождения, клопидогрел, тиклопидин) одобрены FDA в США для

вторичной профилактики сосудистых катастроф у больных ИИ. В РФ в стандарт специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга (приказ МЗ РФ № 1740 от 29.12.2012 г.) включены: АСК, АСК + дипиридамолом, АСК + магния гидроксид, дипиридамолом, клопидогрел [7, 10, 13, 19, 20].

Ацетилсалициловая кислота

Как обсуждалось ранее, АСК может спровоцировать развитие геморрагических осложнений. Но, в свою очередь, потенциальная эффективность АСК в отношении предупреждения сосудистых катастроф (инфаркт миокарда, инсульт) подтверждает актуальность применения АСК в схемах вторичной профилактики у больных ИИ.

В случае применения АСК действует принцип дозозависимости развития побочных эффектов: чем выше доза АСК, тем больше вероятность развития геморрагических осложнений. И наоборот, малые дозы АСК считаются более безопасными. Так, например, ulcerогенное действие проявляется в меньшей степени при использовании более низких доз АСК, так как меньше нарушается синтез простаглицлина и простаглицдина Е₂ слизистой желудка.

Тем не менее, на сегодняшний день доказан тот факт, что частота серьёзных геморрагических осложнений не является дозозависимой. Мета-анализ 22 исследований, включивший более 30 тыс. пациентов, выявил, что малые дозы АСК (до 325 мг/сут.), применяемые для профилактики сосудистых катастроф, значимо увеличивают частоту крупных кровотечений на 71 %.

Пациентам с рефрактерной гипертензией АСК не рекомендуется ввиду высокого риска геморрагических осложнений. Применение АСК должно сопровождаться обязательным мониторингом артериального давления. Также не рекомендовано назначение АСК в первые 24 часа после тромболитика [10, 11, 12, 17, 20].

Дипиридамолом

Результаты широкомасштабных исследований, проведённых в Европе, продемонстрировали целесообразность комбинирования АСК с дипиридамолом замедленного выведения. Такая комбинация антитромбоцитарных действующих веществ помогает добиться повышения эффективности вторичной профилактики инсульта в среднем на 20 % на фоне низкого потенциала геморрагических осложнений.

Наиболее частым побочным проявлением при применении дипиридамола является головная боль, реже – головокружение, гипотензия. Следует помнить, что дипиридамолом обладает коронарорасширяющим действием, и у пациентов с коронарным синдромом он может спровоцировать «синдром обкрадывания» [1, 10, 11].

Клопидогрел

Несколько крупных многоцентровых клинических исследований посвящены изучению эффективности клопидогрела в рамках вторичной профилактики инсульта. Клопидогрел в дозе 75 мг/сут. оказался эффективнее, чем АСК в дозе 325 мг/сут., что

отразилось в снижении риска сосудистых катастроф почти на 9 %. Частота побочных явлений на терапии клопидогрелом и АСК была сопоставима, тогда как желудочно-кишечные кровотечения чаще встречались при приёме АСК [1, 10, 11, 20].

Клопидогрел является альтернативным препаратом у пациентов, которым по тем или иным причинам противопоказана АСК, а также у относящихся к группе высокого риска больных инсультом, сахарным диабетом, коронарным синдромом, с заболеваниями периферических артерий [10, 12].

Совместное применение клопидогрела и АСК имело преимущество по эффективности перед монотерапией АСК при чрескожных коронарных вмешательствах и остром коронарном синдроме, тогда как комбинированная терапия (клопидогрел + АСК) не показала превосходства, по сравнению с монотерапией клопидогрелом, у больных ИИ/ТИА. Тем не менее, комбинация клопидогрела с АСК оказалась эффективнее монотерапии АСК в профилактике ИИ у больных с кардиоэмболическим инсультом, когда применение антагонистов витамина К оказалось по разным причинам невозможным [1, 10, 11].

Тиклопидин

Сравнительные исследования эффективности тиклопидина и АСК у больных некардиоэмболическим ИИ показали, что риск наступления сердечно-сосудистых событий был сопоставим в обеих группах. Частота геморрагических осложнений на тиклопидине и АСК оказалась одинаковой [11].

На современном этапе развития подходов к терапии и предупреждению ИИ/ТИА принимаются во внимание результаты мета-анализов и полномасштабных исследований, последние рекомендации и имеющиеся на данный момент стандарты оказания медицинской помощи [10, 15, 19]:

1. Больным ИИ рекомендуется назначение антиагрегантов (класс I, уровень А).

2. Если больным ОНМК не показана терапия антикоагулянтами, им необходимо назначать антиагреганты (класс I, уровень А). В этом случае показано применение комбинированного препарата АСК + дипиридамол, либо клопидогрела. Допускается применение АСК или трифлузала (класс I, уровень А).

3. Больным ИИ при отсутствии таких показаний, как нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без зубца Q, стентирование, совместная терапия клопидогрелом и АСК не показана (класс I, уровень А).

4. Важно динамически проводить оценку факторов риска инсульта и состояния больных, повторно перенёсших ОНМК на фоне приёма антиагрегантов (класс IV, GCP).

5. Больным ишемическим инсультом, связанным с мерцательной аритмией, показана антикоагулянтная терапия (класс I, уровень А). Если имеют место частые падения больных, несоблюдение рекомендаций врача относительно назначаемой терапии, неконтролируемая эпилепсия и геморрагические осложнения любого характера, в таком случае пероральные антикоагулянты не рекомендованы (класс III, уровень С).

6. При некардиоэмболическом инсульте антикоагулянты, как правило, не назначаются. Исключения составляют моменты, когда диагностируется атеросклероз аорты, фузиформная аневризма *a. basilaris*, открытое овальное окно в сочетании с тромбозом глубоких вен голени или с аневризмой межпредсердной перегородки, либо проводится диссекция артерий шеи (класс IV, GCP).

На настоящий момент на основе результатов крупных исследований и лучших зарубежных практик разработана и продолжает совершенствоваться тактика назначения антиагрегантов при вторичной профилактике ИИ. При развитии ИИ уже в первый день больным, не имеющим противопоказаний для назначения антитромбоцитарных препаратов, назначаются антиагреганты первой линии (АСК в дозе 75–150 мг/сут.; клопидогрел – 75 мг/сут. и др.). Эти пациенты, как правило, должны принимать данные препараты постоянно (пожизненно). Если пациенту проводился или планируется проведение тромболитика, то в этом случае антиагреганты назначаются позже. Обязательным условием является мониторинг артериального давления, особенно при применении АСК. При неконтролируемой гипертензии не рекомендовано назначение АСК, т. к. высок риск геморрагических осложнений. При наличии одновременно нескольких неблагоприятных факторов риска развития ИИ, а именно ишемической болезни сердца, атеротромбоза периферических артерий, сахарного диабета, у больных ИИ с выраженным атеросклеротическим поражением в нескольких сосудистых бассейнах, а также если произошла повторная сосудистая катастрофа на фоне приёма АСК, препаратом первого выбора является клопидогрел. При непереносимости клопидогрела и имеющихся противопоказаниях, можно назначить тиклопидин. При некардиоэмболическом ИИ антиагреганты назначаются, как правило, в виде монотерапии, что значительно снижает риск геморрагических осложнений; антикоагулянты у таких пациентов не имеют преимуществ. Комбинированная терапия (АСК 75–325 мг/сут. и клопидогрел 75 мг/сут.) назначается больным, которым планируется или было проведено стентирование сонной артерии (как до, так и после операции в среднем на три месяца). Если у больных ИИ или ТИА дополнительно диагностирован мелкоочаговый инфаркт миокарда (без образования зубца Q), то в данном случае рекомендована двойная антиагрегантная терапия (АСК 75–150 мг/сут. + клопидогрел 75 мг/сут.) [4, 5, 7, 8, 10, 11, 18].

В настоящее время полностью доказан тот факт, что антитромбоцитарная терапия является ключевым звеном вторичной профилактики инсульта. В клинической практике широко применяются как антиагреганты первой линии, так и препараты резерва. В то же время не стоит забывать о взвешенном и безопасном подходе к терапии. Терапию антиагрегантами важно проводить под контролем состояния функциональной активности тромбоцитов. Агрегацию тромбоцитов необходимо определять как до начала, так и на фоне проведения антиагрегантной терапии. Снижение остаточной агрегационной ак-

тивности тромбоцитов у больных с высоким риском развития ИИ может служить одним из критериев эффективности антиагрегантной терапии. Кроме того, определение агрегации тромбоцитов в динамике позволяет установить индивидуальную чувствительность пациента к уже применяемому препарату и, при необходимости, провести обоснованную замену одного антиагреганта на другой (например, при резистентности к АСК), минимизировать риск геморрагических осложнений. При современном развитии лабораторной диагностики у врачей появилась дополнительная возможность применения фармакогенетических тестов, что позволяет персонализировано и более прицельно подходить к вопросам лекарственной терапии, в том числе антитромбоцитарными препаратами [4, 5, 7, 8, 10, 11].

Таким образом, вопрос применения антиагрегантов в лечении и вторичной профилактике ИИ кажется, с одной стороны, достаточно простым и успешно решённым, а с другой стороны – сложным и многогранным, требует тщательного алгоритмического подхода к выбору конкретного препарата, его дозы, тактики применения, применение современных методов контроля эффективности и безопасности антиагрегантной терапии.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Атеротромботическая терапия у больных со стабильным проявлением атеротромбоза: Российские рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 8(6), Прил. – С. 6–20.

Atherothrombotic therapy in patients with stable atherothrombosis manifestations: Russian recommendations. (2009). [Aterotromboticheskaya terapiya u bol'nykh so stabil'nyy proyavleniem aterotromboza: Rossiyskie rekomendatsii]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 8 (6), 6-20.

2. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. Неврология и нейрохирургия: учебник. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 2. – 420 с.

Gusev EI, Konovalov AN, Skvortsova VI. (2009). Neurology and neurosurgery: manual [*Nevrologiya i neyrokhirurgiya: uchebnik*]. Moskva, 420 p.

3. Курчева Н.П., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А Многофакторный алгоритм прогнозирования антиагрегантного действия клопидогрела, как потенциальный способ повышения эффективности и безопасности антиагрегантной терапии // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2015. – № 2. – С. 29–32.

Kurcheva NP, Mirzaev CB, Sychev DA. (2015). Multivariate algorithm of prediction of Clopidogrel antiplatelet action as a potential way to improve the effectiveness and safety of antiplatelet therapy [Mnogofaktornyy algoritm prognozirovaniya antiagregantnogo deystviya klopidogrela, kak potentsial'nyy sposob povysheniya effektivnosti i bezopasnosti antiagregantnoy terapii]. *Farmakogenetika i farmakogenomika*, (2), 29-32.

4. Междисциплинарный Совет Экспертов Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов, Российское научное общество специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению,

Национальная ассоциация по борьбе с инсультами, Национальное научное общество воспаления. Роль тестирования функциональной активности тромбоцитов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих антитромбоцитарную терапию // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – № 10 (6). – С. 679–687.

Interdisciplinary Expert Council of the Russian Society of Angiology and Vascular Surgery, Russian Scientific Society of X-Ray Endovascular Diagnosis and Treatment, National Anti-Stroke Association, National Scientific Society of Inflammation. (2014). The role of testing platelet functional activity in the prevention of cardiovascular complications in patients under antiplatelet therapy [Rol' testirovaniya funktsional'noy aktivnosti trombotsitov v profilaktike serdechno-sosudistykh oslozhneniy u bol'nykh, poluchayushchikh antitrombotsitarnuyu terapiyu]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*, 10 (6), 679-687.

5. Мирзаев К.Б., Андреев Д.А., Сычев Д.А. Оценка агрегации тромбоцитов в клинической практике // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – № 11 (1). – С. 85–91.

Mirzaev KB, Andreev DA, Sychev DA. (2015). Evaluation of platelet aggregation in clinical practice [Otsenka agregatsii trombotsitov v klinicheskoy praktike]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*, 11 (1), 85-91.

6. Скворцова В.И. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт: прил. к журн. – 2007. – Спецвып. – С. 25–27.

Skvortsova VI. (2007). Reduced morbidity, mortality and disability from stroke in the Russian Federation [Snizhenie zaboлеваemosti, smertnosti i invalidnosti ot insul'tov v Rossiyskoy Federatsii]. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova. Insul't: prilozhenie k zhurnalu*, 25-27.

7. Стаховская Л.В., Котов С.В. Инсульт: Руководство для врачей. – М.: ООО Издательство «Медицинское информационное агентство», 2014. – 400 с.

Stakhovskaya LV, Kotov SV. (2014). Stroke: Guidelines for physicians [*Insul't: Rukovodstvo dlya vrachey*]. Moskva, 400 p.

8. Сумароков А.Б., Широков Е.А., Бурячковская Л.И. Антитромбоцитарная терапия в профилактике ишемического некардиоэмболического инсульта. Основные положения современных рекомендаций. – М., 2015. – 40 с.

Sumarokov AB, Shirokov EA, Buryachkovskaya LI. (2015). Antiplatelet therapy in the prevention of ischemic non-cardioembolic stroke. Summary of modern recommendations [*Antitrombotsitarnaya terapiya v profilaktike ishemicheskogo nekartioembolicheskogo insul'ta. Osnovnye polozheniya sovremennykh rekomendatsiy*]. Moskva, 40 p.

9. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Клинико-эпидемиологические исследования – перспективное направление изучения церебральной патологии (сообщение первое) // Анналы неврологии. – 2009. – № 3. – С. 4–11.

Suslin ZA, Varakin YY, Vereshchagin NV. (2009). Clinical and epidemiological studies – a promising direction of studying cerebral pathology (first report) [Kliniko-epidemiologicheskie issledovaniya – perspektivnoe napravlenie izucheniya tserebral'noy patologii (soobshchenie pervoe)]. *Annaly neurologii*, (3), 4-11.

10. Суслина З.А., Гулевская Т.С., Максимова М.Ю., Моргунов В.А. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика. – М.: МЕДпресс-информ, 2016. – 536 с.

Suslina ZA, Gulevskaya TS, Maksimova MY, Morgunov VA. (2016). Cerebral circulation disorders: diagnostics, treatment, prevention [Narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya: diagnostika, lechenie, profilaktika]. Moskva, 536 p.

11. Суслина З.А., Фоныкин А.В., Гераскина Л.А., Машин В.В., Трунова Е.С., Машин В.В., Глебов М.В. Практическая кардионеврология. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2010. – 304 с.

Suslina ZA, Fonyakin AV, Geraskina LA, Mashin VV, Trunov ES, Mashin VV, Glebov MV. (2010). Practical cardioneurology [Prakticheskaya kardionevrologiya]. Moskva, 304 p.

12. Трещинская М.А. Выбор антиагрегантного средства для вторичной профилактики церебрального инсульта // Международный неврологический журнал. – 2015. – № 6 (76). – С. 81–88.

Treshchinskaya MA. (2015). Choosing antiplatelet agent for secondary prevention of cerebral stroke [Vybor antiagregantnogo sredstva dlya vtorichnoy profilaktiki tserebral'nogo insul'ta]. *Mezhdunarodnyy neurologicheskiy zhurnal*, 6 (76), 81-88.

13. Хамидова З.М., Масюткина Л.Н., Абрамычева Н.Ю. Оптимизация подходов к профилактике ишемических инсультов с использованием возможностей фармакогенетики // Нервные болезни. – 2012. – № 2. – С. 21–26.

Khamidova ZM, Masyutkina LN, Abramychева NY. (2012). Optimization of the approaches to the prevention of ischemic strokes using pharmacogenetics [Optimizatsiya podkhodov k profilaktike ishemiceskikh insul'tov s ispol'zovaniem vozmozhnostey farmakogenetiki]. *Nervnye bolezni*, (2), 21-26.

14. Alvarez-Sabin J, Quitana M, Santamarina E, Maisterra O. (2014). Triflusal and aspirin in secondary prevention of atherothrombotic ischemic stroke: a very long-term-follow-up. *Cerebrovasc. Dis.*, 37, 155-234.

15. American Stroke Association. (2011). Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American heart association. *Stroke*, 42, 227-276.

16. Antithrombotic Trialists' Collaboration. (2002). Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ*, 324, 71-86.

17. Dockerson L, Carek P, Quattlebaum R. (2007). Prevention of recurrent ischemic stroke. *American Family Physician*, 76 (3), 382-388.

18. European Stroke Organization (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. (2008). Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc. Dis.*, 25, 457-507.

19. Hankey G. (2007). Antiplatelet therapy for the prevention of recurrent stroke and other serious vascular events: a review of the clinical trial data and guidelines. *Curr. Med. Res. Opin.*, 23 (6), 1453-1462.

20. McQuaid KR, Laine L. (2006). Systemic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am. J. Med.*, 119, 624-638.

21. Storey RF. (2008). New developments in antiplatelet therapy. *Eur. Heart J. Supplements*, 10, 30-37.

Сведения об авторах Information about the authors

Китаева Елена Юрьевна – клинический фармаколог ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; e-mail: kitaevaey@mail.ru)

Kitaeva Elena Yuryevna – Clinical Pharmacologist at Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, ul. Timiryazeva, 16; e-mail: kitaevaey@mail.ru)

Шпрах Владимир Викторович – доктор медицинских наук, профессор, директор, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100; тел. (3952) 46-91-59; e-mail: irkmapo@irk.ru)

Shprakh Vladimir Viktorovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (664049, Irkutsk, Yubileyniy, 100; tel. (3952) 46-91-59; e-mail: irkmapo@irk.ru)