

Антиагрегантные препараты в лечении и профилактике цереброваскулярных заболеваний

ГУ Научный центр неврологии РАМН, Москва

К.м.н. М.А. Домашенко, д.м.н. М.М. Танащян

Острые нарушения мозгового кровообращения (НМК) – важнейшая медико-социальная проблема экономически развитых стран мира. Так, в США инсульт занимает третье место среди причин смертности, ежегодно поражая 750 тыс. человек, 30% из которых погибают в течение первого года [Alberts M.J., 2002]. В Великобритании заболеваемость инсультом составляет 150 тыс. случаев в год, а смертность также занимает третье лидирующее место среди других причин [MacDonald B.K. et al., 2000]. Официальной статистики заболеваемости инсультом в России не существует, поскольку регистрируются статистические показатели по «цереброваскулярным болезням». В Российской Федерации заболеваемость от сосудистой патологии мозга оценивается как 350–400 человек на 100 тысяч населения. По данным ряда регистров инсульта, заболеваемость инсультом в 1,5–2 раза ниже указанных величин. Смертность от инсульта в России – самая высокая в Европе и в 6 раз выше, чем в США [Карпов Ю.А., Сорокин Е.В., 2005]; при этом показатели смертности за последние годы повысились и достигли к 2005 году 296 человек на 100 тысяч населения [Суслина З.А., Пирадов М.А., 2008]. Летальность в остром периоде инсульта в России достигает 35%, увеличиваясь на 12–15% к концу первого года после перенесенного инсульта [Варакин Ю.Я., 2005].

Наряду с высокой смертностью нарушения мозгового кровообращения являются ведущей причиной инвалидизации у взрослых, обуславливая до 80% частичной и до 10% полной нетрудоспособности [Alberts M.J., 2002]. В России проживает свыше 1 млн. человек, перенесших инсульт, при этом третью часть их составляют лица трудоспособного возраста, а к труду возвращается лишь каждый четвертый больной.

В структуре острых ишемических сосудисто-мозговых заболеваний подавляющее большинство составляют ишемические инсульты, среди которых, в свою очередь, преобладают нарушения, развившиеся вследствие окклюзирующего процесса в магистральных артериях головы и/или внутричерепных сосудов. Наиболее частой причиной тромбоокклюзирующего поражения сосудистой системы мозга является атеротромбоз, который в настоящее время рассматривается как генерализованный прогрессирующий процесс, зависящий от эволюции атеросклеротических изменений в сосудах. Статистические данные свидетельствуют о том, что атеротромбоз и его осложнения приобретают глобальный характер. Ежегодно в мире отмечается более 32 млн. крупных атеротромботических событий, связанных с острой ишемией в жизненно важных органах.

Приоритетные исследования о значимости систем гемореологии и гемостаза в ангионеврологии, в том числе проведенные в Научном центре неврологии РАМН, привели к разработке **концепции дисрегуляции системы гемостаза**, как универсального патогенети-

ческого фактора развития ишемических нарушений мозгового кровообращения [Суслина З.А. с соавт., 2006]. В настоящее время получены новые данные относительно особенностей тромбоцитарно-сосудистых взаимодействий при сосудистых заболеваниях мозга. Установлено, например, что у всех больных с ишемическими НМК, включая и самые ранние их формы, имеют место однонаправленные изменения гемореологии и гемостаза, проявляющиеся в первую очередь повышенной агрегационной активностью тромбоцитов со склонностью к тромбообразованию [Суслина З.А., 1990; Танащян М.М., 1997; Суслина З.А. с соавт., 2005].

Активное участие тромбоцитов в тромбообразовании и многогранность их функциональной активности обуславливает активное вмешательство в процессы тромбоцитарного гемостаза на различных его этапах у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) как с лечебной, так и профилактической целью. Представленные на сегодняшний день антиагрегантные препараты очень различаются по своим основным механизмам, но все являются антагонистами агрегации и активации тромбоцитов в различных точках приложения. Так, ацетилсалициловая кислота (АСК) блокирует циклооксигеназу, предотвращая образование тромбоксана А₂, дипиридамола увеличивает концентрацию циклических нуклеотидов, тиенопиридины (клопидогрел и тиклопидин) селективно ингибируют АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов путем блокирования АДФ-рецепторов тромбоцитов и т.д.

Согласно доказательной базе многоцентровых клинических исследований **антиагрегантная терапия является эффективной для предотвращения инсульта, сердечных приступов и смертности от сосудистых причин у лиц с симптомным атеросклерозом**. Мета-анализ 287 исследований, включивший более 200 тыс. пациентов с высоким риском тромботических сосудистых событий, показал, что назначение антиагрегантной терапии сократило число случаев несмертельного инсульта на одну четверть (25±3%), а сосудистой смертности на одну шестую (23±2%). При этом абсолютное снижение риска развития тяжелого сосудистого события у пациентов, получавших лечение антиагрегантами в течение 2 лет, составило 36 случаев на каждую 1000 больных с предшествующим инсультом или транзиторными ишемическими атаками (ТИА), и, соответственно, 9 случаев из 1000 пациентов с острым инсультом в течение трех первых недель (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002). Эти данные, а также результаты предыдущих международных многоцентровых исследований по антиагрегантным препаратам позволили признать этот путь профилактики и терапии ЦВЗ наиболее перспективным.

На протяжении последних лет ведущее место среди препаратов с механизмом тромбоцитарной антиагрегации занимает **клопидогрел (Плавикс)**. Препарат относится к фармакологической группе антагонистов аденозиновых рецепторов. Препараты данной группы подавляют активацию тромбоцитов путем селективного и необратимого связывания со специфичными рецепторами АДФ (P2Y₁₂), а также влиянию на АДФ-зависимую активацию гликопротеина GP IIb/IIIa, препятствуя образованию фибриногеновых мостиков.

Клопидогрел, являющийся ацетилированным производным тиклопидина, в 6 раз превышает антиагрегантное действие последнего [Boneu B., Destelle G. 1996]. Клопидогрел быстро метаболизируется в печени с участием цитохрома P450. Активный метаболит клопидогрела связывается с молекулой цистеина рецептора АДФ (P2Y₁₂), подавляя активацию тромбоцитов. Кроме того, клопидогрел может ингибировать агрегацию тромбоцитов через влияние на содержание внутриклеточного АДФ, необходимого для активации гликопротеина GP IIb/IIIa тромбоцитов. В исследованиях на здоровых добровольцах было показано, что быстрое и эффективное ингибирование агрегации тромбоцитов может быть достигнуто при однократном приеме 300 мг препарата, а полный антиагрегантный эффект (снижение исходных показателей агрегации тромбоцитов на 60–80%) в этом случае наблюдается уже в течение 1,5–3 часов. В фармакодинамических исследованиях показано статистически значимое подавление АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на 24% уже через 2 часа после приема первой дозы клопидогрела (75 мг). Степень блокады агрегации тромбоцитов нарастает при продолжении лечения и достигает 40–60% в равновесном состоянии (через 3–7 дней) [Суслина З.А. с соавт., 2005]. Таким образом, **клопидогрел обладает мощным поливалентным антиагрегантным эффектом на тромбоциты.**

Клопидогрел является предметом большого количества клинических исследований, в том числе с охватом ангионеврологических больных (CAPRIE, MATCH, CHARISMA, P_{Ro}FESS, FASTER), хотя на сегодняшний день нет данных об эффективности монотерапии препаратом в острой стадии инсульта.

Клиническая эффективность клопидогрела во вторичной профилактике ишемического инсульта (ИИ) наиболее полно была продемонстрирована в многоцентровом исследовании **CAPRIE** (Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events, 1996), оценившем потенциальное преимущество клопидогрела по сравнению с АСК (325 мг/сут.) в уменьшении риска развития ИИ, инфаркта миокарда (ИМ) или сосудистой смерти у 19 185 пациентов, недавно перенесших эти же сосудистые события. Первичное конечное событие – ИИ, ИМ, сосудистая смерть – наступило с частотой на 8,7% ниже у пациентов, получавших клопидогрел, по сравнению с группой АСК ($p=0,043$), что выражается в предотвращении возникновения серьезных клинических событий в 24 случаях на 1000 пациентов, получавших клопидогрел по сравнению соответственно с 19 пациентами, принимавшими АСК. Было также показано, что клопидогрел по сравнению с АСК сокращает риск возникновения ИИ на 7,3%. Необходимо отметить, что у лиц с массивным атеротром-

ботическим поражением (два и более сосудистых бассейна) преимущество клопидогрела увеличивалось до 15,4%. Частота побочных явлений при приеме клопидогрела не превышала таковые при терапии АСК, причем отмечен существенно более низкий по сравнению с АСК процент побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (главным образом геморрагических) и нервной системы (CAPRIE Steering Committee, 1996). Вместе с тем прием клопидогрела более часто сопровождался поносами (соответственно в 4,46 и 3,36% для клопидогрела и АСК) и кожной сыпью (6,02 и 4,61%).

В сопутствующем CAPRIE фармакоэпидемиологическом исследовании **CAPRA** (The CAPRIE Actual Practice Rates Analysis, 1999), проведенном в Канаде на популяции лиц с более выраженными факторами риска ишемических эпизодов, было показано, что число пациентов, нуждающихся в лечении клопидогрелом для предотвращения одного дополнительного сосудистого эпизода, составляет 70 вместо 200, определяемых в CAPRIE. При последующем анализе было установлено, что абсолютное преимущество клопидогрела над АСК увеличивается у лиц с множественными и повторными поражениями сосудистой системы [Harker L.A. et al., 1999].

Два исследования [Bhatt D.L. et al., 2002; Ringleb P.A. et al., 2004] указали на сравнительно большую эффективность клопидогрела (по сравнению с АСК) среди пациентов с сахарным диабетом и пациентов, уже перенесших ИИ или ИМ.

В целом клопидогрел отличается сопоставимой по сравнению с АСК безопасностью при приеме и лучшей переносимостью по сравнению с тиклопидином. Исследование **CLASSICS** (The Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study, 2000) показало, что сумма таких неблагоприятных событий, как крупные кровотечения, нейтро- и тромбоцитопения, а также раннее прекращение приема препарата в связи с несердечными неблагоприятными событиями встречались при использовании тиклопидина в два раза чаще (9,12%), чем при лечении клопидогрелом (4,56%) [Bertrand M.E. et al., 2000].

Самым крупным на сегодняшний день из когда-либо проведенных исследований вторичной профилактики инсульта является двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование **P_{Ro}FESS** (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes, 2008), результаты которого были доложены в мае 2008 на 17 Европейской конференции по инсульту в Ницце (Франция). Одной из целей исследования P_{Ro}FESS являлось изучение эффективности комбинации АСК и дипиридамола с медленным высвобождением по сравнению с клопидогрелом в профилактике повторных инсультов. В исследование включались пациенты старше 50 лет, которые перенесли ИИ в течение предшествующих 120 дней и находились в стабильном состоянии. В исследование было включено 20 333 пациента из 695 центров в 35 странах мира, в том числе и в России. Средний возраст пациентов составил $66,1 \pm 8,6$ лет, почти 2/3 из включенных пациентов составляли мужчины (67%). Среднее время, прошедшее от начала ИИ до момента назначения исследуемых препаратов, составило 15 дней, при этом 39,9% пациентов были рандомизированы в течение первых 10 суток ИИ [Diener H.C.

et al., 2007]. В исследовании также изучалась эффективность блокатора рецепторов к ангиотензину II – телмисартана по сравнению с плацебо. Факторный дизайн исследования 2x2 позволил провести прямое сравнение эффективности комбинации 25 мг АСК и 200 мг дипиридамола с замедленным высвобождением (по 1 капсуле 2 раза в сутки) и 75 мг клопидогрела (Плавикс, по 1 таблетке 1 раз в сутки), а также телмисартана 80 мг/сут. и плацебо. Первичной конечной точкой в исследовании PROFESS была частота развития повторных инсультов. Вторичная конечная точка включала инсульт, инфаркт миокарда и сосудистую смерть.

Повторные инсульты были зарегистрированы у 915 (9%) пациентов, принимавших дипиридамола, и 898 (8,8%) пациентов, принимавших Плавикс ($p=0,783$). Дипиридамола позволил предотвратить на 25 ИИ больше, чем Плавикс, но при этом в группе пациентов, получивших дипиридамола, отмечено на 38 случаев больше геморрагических инсультов и на 4 – инсультов неизвестной этиологии (в итоге – на 17 инсультов больше в группе дипиридамола). Эффективность в отношении вторичной конечной точки была также практически одинаковой (в каждой из групп зарегистрирована у 13,1% испытуемых). Умерли 7,3% больных из группы дипиридамола и 7,4% больных из группы Плавикса ($p=0,51$). Серьезные геморрагические осложнения чаще возникали в группе дипиридамола (4,1% по сравнению с 3,6%, $p=0,057$), но частота кровотечений, угрожающих жизни, не отличалась между группами (1,3% по сравнению с 1,1%). В группе дипиридамола значительно чаще отмечались головная боль (в связи с этим почти 6% участников прекратили прием препарата), головокружение, обмороки и приступы мигрени. При совокупной оценке эффективности и безопасности (соотношение преимуществ и риска) различия между группами отсутствовали. Оба антиагрегантных средства продемонстрировали сходную эффективность в профилактике повторных ИИ, ишемических сосудистых событий и сосудистой смерти. В группе дипиридамола несколько чаще наблюдались кровотечения, включая внутримозговые кровоизлияния, но реже – повторные ИИ (первичная конечная точка), поэтому общая польза обоих видов профилактики практически не отличается. При оценке клинического функционального исхода с помощью индекса Бартель и модифицированной шкалы Рэнкина на 90-е сутки исследования различий между группами пациентов выявлено не было. Таким образом, в исследовании PROFESS продемонстрирована практически равная профилактическая эффективность монотерапии клопидогрелом и сочетанной антиагрегантной терапии АСК и дипиридамолом замедленного высвобождения.

В клинических исследованиях незаслуженно редко упоминается эндотелийпротекторная функция клопидогрела, хотя на сегодняшний день дисфункция эндотелия рассматривается, как облигатный маркер атеросклеротического поражения магистральных артерий головы и ишемических ЦВЗ [Домашенко М.А., 2006; Танащян М.М., 2007]. Работами коллектива Научного центра неврологии РАМН продемонстрировано, что даже непродолжительный курс терапии клопидогрелом (препарат Плавикс в дозе 75 мг в течение 28 дней) у пациентов с хроническими ишемическими цереброваскуляр-

ных заболеваний (ЦВЗ) приводил не только к качественному (повышение антиагрегационной и фибринолитической активности эндотелия при проведении функциональной манжеточной пробы), но и количественному (увеличение числа пациентов с адекватной реакцией эндотелия на кратковременную ишемию тканей плеча) улучшению антитромбогенной активности сосудистой стенки [Танащян М.М., 2005, 2006].

Заслуживает особого внимания свойство клопидогрела влиять на показатели липидного профиля. Данные о большей эффективности клопидогрела по сравнению с АСК у больных с гиперхолестеринемией были приведены в результатах последовавшего за исследованием CAPRIE анализа данных [Bhatt D.L., Topol E.J., 2003]. В результате многолетних исследований эффективности клопидогрела у больных с ЦВЗ (начиная с 2000 г.) нами впервые было доказано достоверное снижение уровня триглицеридов и положительная тенденция в изменении других параметров исходно нарушенной липидограммы у больных с ишемическими сосудистыми заболеваниями мозга на фоне 4-недельного курса лечения клопидогрелом. Установлено, что наряду с антиагрегантной и эндотелийпротекторной активностью (улучшение атромбогенности сосудистой стенки) **Плавикс проявляет выраженную антилипидемическую активность у больных с ишемическими ЦВЗ и метаболическим синдромом.** У пациентов с исходной дислипидемией по окончании 4-недельного курса лечения Плавиксом была отмечена полная нормализация этих параметров на фоне улучшения клинического состояния.

Учитывая чрезвычайную значимость и звучание метаболического синдрома при различной патологии был проведен дополнительный анализ контингента больных исследования CAPRIE с сахарным диабетом. Было установлено, что лечение клопидогрелом приводило к снижению на 13,1% по сравнению с АСК ($p=0,032$) суммарного риска сосудистой смерти, ИМ, инсульта и повторной госпитализации по поводу ишемии у больных с сахарным диабетом [Bhatt D.L. et al., 2002].

Важным аспектом применения клопидогрела является его использование в ангионейрохирургии. Антиагрегантная терапия до и после реконструктивных операций на брахиоцефальных артериях способствует редукции тромботических осложнений, являющихся основной причиной эмболического по генезу инсульта [McKevitt F.M. et al., 2005; Buhk J-F. et al., 2006].

Кроме того, назначение клопидогрела перед чрескожными коронарными вмешательствами предотвращает повышение уровня С-реактивного белка, которое часто отмечается у пациентов, подвергнутых данным операциям [Chew D.P. et al., 2004]. Последующими работами установлено, что противовоспалительное действие клопидогрела обусловлено ингибированием продукции тромбоцитарных цитокинов (прежде всего CD40) и молекул клеточной адгезии (P-селектин) [Комаров А.Л., Панченко Е.П., 2007]. По мнению Bhatt D. и Topol E. (2003), именно подавление продукции системных медиаторов воспаления является ключевым в способности клопидогрела уменьшать частоту рестенозов после чрескожных коронарных вмешательствах при ИБС.

Учитывая различные точки приложения и механизмы действия препаратов с антиагрегантным действием, а также вариабельность тромбоцитарного ответа, представляется теоретически оправданным их комбинированное использование для достижения аддитивного эффекта торможения агрегации. Предпосылками к сочетанному применению клопидогрела и АСК явились как экспериментальные данные о большей эффективности их комбинации по сравнению с монотерапией [Caplain H. et al., 2001, Serebruany V.L. et al., 2005], так и широкое использование такого сочетания в кардиологической практике. Так, в небольшом исследовании **PLUTO** (Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone in Stroke Patients, 2005) на 70 пациентах, перенесших ИИ в период от 1 до 3 месяцев до включения в испытание, показано более эффективное ингибирование агрегации тромбоцитов у лиц, получавших АСК (81 мг в сутки) и клопидогрел (75 мг в сутки) по сравнению с монотерапией АСК (81 мг в сутки) [Serebruany V.L. et al., 2005].

Исследование **MATCH** (Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-risk Patients, 2004) было посвящено сравнению эффективности монотерапии клопидогрелом (75 мг в сутки) и сочетанному приему клопидогрела и АСК (по 75 мг в сутки). В исследовании приняло участие 7599 пациентов, перенесших ИИ или ТИА и имевших еще хотя бы один фактор риска развития ИИ [Diener H.C. et al., 2004]. Спустя 18 месяцев наблюдения за пациентами было показано уменьшение на 6,4% частоты развития комбинированной конечной точки (ИИ, инфаркт миокарда, смерть от сосудистой причины, либо повторная госпитализация по поводу атеротромботического события) у пациентов, получавших комбинированную антиагрегантную терапию по сравнению с монотерапией клопидогрелом, однако частота геморрагических осложнений была существенно выше в группе, получавших комбинированную терапию [Diener H.C. et al., 2004].

Эффективность комбинированной терапии клопидогрелом (75 мг в сутки) и АСК (325 мг в сутки) в сравнении с монотерапией АСК (325 мг в сутки) оценивалась в исследовании **CHARISMA** (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance, 2006). Спустя 30 месяцев наблюдения за пациентами частота развития комбинированной конечной точки, включавшей ИИ, инфаркт миокарда, смерть от сосудистой причины у пациентов, получавших комбинированную антиагрегантную терапию, составила 6,8%, оказалась меньше, чем в группе пациентов, получавших монотерапию АСК, где данный показатель составил 7,3% ($p=0,22$) [Bhatt D.L. et al., 2006]. Таким образом, исследование не продемонстрировало преимуществ сочетанной терапии клопидогрелом и АСК над монотерапией АСК у данной категории пациентов.

Последовавший за исследованием CHARISMA анализ данных (*post hoc* анализ, 2007), включивший пациентов с документированными ИМ, ИИ и заболеваниями периферических артерий в анамнезе, ставил своей целью оценить частоту возникновения событий в так называемой «CAPRIE-like»-популяции пациентов. В анализ вошли 9478 пациентов из 12153 пациентов с установленным атеротромбозом. Основное различие

между критериями включения в когорту «CAPRIE-like» и оригинальным исследованием CHARISMA состояло во времени после перенесенного события до рандомизации. Так, в исследовании CAPRIE время развития первого атеротромботического события было четко регламентировано (ИМ менее 35 дней до включения, инсульт от одной недели до 6 месяцев до рандомизации), в то время как в исследовании CHARISMA было только одно ограничение по инсульту (до 5 лет). Частота возникновения сосудистой смерти, ИМ, ИИ была достоверно ниже в группе, получившей комбинированную антиагрегантную терапию (7,3%) по сравнению с группой, находившейся на монотерапии АСК (8,8%) ($p=0,01$). Количество госпитализаций по поводу ишемических событий было статистически значимо меньшим в группе клопидогрел + АСК (11,4%) в сравнении с группой плацебо + АСК (13,2%) ($p=0,008$). Не было значимых различий между частотой симптомных и «сильных» кровотечений: 1,7% в группе комбинированной терапии по сравнению с 1,5% в группе монотерапии ($p=0,50$); однако частота умеренных кровотечений была статистически значимо большей в группе комбинированной антитромбоцитарной терапии: 2,0% по сравнению с 1,3% ($p=0,004$). Таким образом, *post hoc* анализ исследования CHARISMA для пациентов с документированными ИМ, ИИ или заболеваниями периферических артерий в анамнезе показал **статистически значимое преимущество комбинированной терапии АСК и клопидогрела** в снижении ишемических событий по сравнению с монотерапией АСК, сопровождаемое увеличением частоты умеренных кровотечений без увеличения частоты сильных кровотечений [Bhatt D.L. et al., 2007].

Учитывая наиболее выраженную активацию тромбоцитарного звена гемостаза в остром периоде инсульта, наиболее оптимально применение антиагрегантов именно в этом временном интервале. Оценке эффективности раннего назначения клопидогрела в сочетании с АСК в остром периоде ишемических НМК посвящено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование **FASTER-pilot** (The Fast Assessment of Stroke and Transient Ischemic Attack to Prevent Early Recurrence Trial, 2007). В исследование было включено 392 пациента с ТИА или легким инсультом в течение 24 часов с момента появления симптоматики. Как и исследование PRoFESS, дизайн FASTER-pilot носил характер факторного: пациенты были рандомизированы в группу клопидогрела (начальная доза 300 мг однократно, далее 75 мг в сутки) или плацебо, а также в группу лечения симвастатином (40 мг в сутки) или плацебо. Все пациенты находились на терапии АСК. Период наблюдения составил 90 дней. Первичной конечной точкой был инсульт (ИИ или геморрагический), развившийся в течение 90 суток. Безопасность терапии оценивали по частоте развития геморрагических осложнений (группа клопидогрела) и миозитов (группа симвастатина). Исследование было досрочно остановлено в связи с трудностями набора пациентов (из-за участвовавшего назначения статинов). За время наблюдения инсульт развился у 14 (7,1%) пациентов, получавших клопидогрел и АСК; в группе пациентов, получавших АСК и плацебо клопидогрела, инсульт развился у 21 пациента (10,8%), при этом

абсолютное снижение риска составило 3,8% ($p=0,19$). Внутримозговые кровоизлияния отмечены у 2 пациентов на комбинированной антиагрегантной терапии, в группе монотерапии АСК этого осложнения зарегистрировано не было ($p=0,5$). Таким образом, отмечена лишь тенденция к уменьшению частоты повторных инсультов на фоне агрессивной антиагрегантной терапии при ее назначении в острейший период ИИ, при этом предположительно риск геморрагических осложнений комбинации АСК и клопидогрела не превышает пользу от их совместного назначения [Kennedy J. et al., 2007]. Вместе с тем следует заключить, что агрессивная тактика мероприятий по вторичной профилактике ИИ в остром периоде заболевания все еще нуждается в дальнейшем изучении.

Подводя итог краткому экскурсу в историю антиагрегантной терапии, можно прийти к следующему заключению. В настоящее время использование комбинации клопидогрела и АСК в остром периоде ИИ не рекомендуется (класс III, уровень C, Рекомендации Европейской организации по борьбе с инсультом, ESO, 2008). Комбинация клопидогрела и АСК не приводит к снижению риска инфаркта миокарда, инсульта или смерти от сердечно-сосудистых причин по сравнению с монотерапией данными антиагрегантами, и в связи с этим не рекомендована для пациентов после недавно перенесенного инсульта, за исключением специальных показаний (например, нестабильная стенокардия, не-Q-образующий инфаркт миокарда или недавнее стентирование коронарных артерий) с продолжительностью терапии до 9 месяцев (класс I, уровень A) (ESO, 2008).

Накопленный собственный клинический опыт, а также данные североамериканских (Рекомендации американской ассоциации кардиологов, АНА-АССА, 2006) и европейских (ESO, 2008) руководств по ведению пациентов с ЦВЗ свидетельствуют о том, что многогранные свойства клопидогрела (антиагрегантная, гемангиокорректорная, гиполипидемическая активность) наряду с высокой клинической эффективностью позволяют рекомендовать этот препарат для широкого спектра пациентов с ишемическими ЦВЗ: при вторичной профилактике тромботических событий у пациентов с множественными поражениями сосудистой системы; у пациентов до и после реконструктивных операций на сонных артериях. При этом для вторичной профилактики ИИ клопидогрел является препаратом первого ряда (класс I, уровень доказательности A).

Литература

1. Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты профилактики нарушений мозгового кровообращения. *Атмосфера. Нервные болезни*. – 2005. – №2. – С.4–10
2. Домашенко М.А. Дисфункция эндотелия в остром периоде ишемического инсульта: дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2006
3. Инсульт. Диагностика, лечение и профилактика / Руководство для врачей. Под редакцией З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. – М., 2008
4. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Интенсивное медикаментозное лечение больных с атеросклерозом. *Кардиология*, 2005, №8, С. 4–7
5. Комаров А.Л., Панченко Е.П. Роль воспаления в развитии атеротромбоза: «противовоспалительные» эффекты клопидогрела. *Фарматека*. 2007; 8/9: 23–29
6. Очерки ангионеврологии / Под ред. З.А. Суслиной. – М., 2005
7. Суслина З.А. Ишемические нарушения мозгового кровообращения и система простаноидов (клинико-биохимическое исследование). Дисс. докт. мед. наук. М., 1990

8. Суслина З.А., Танащян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка и антитромботическая терапия. – М., 2005
9. Суслина З.А., Танащян М.М., Ионова В.Г. Концепция дисрегуляции гемостаза как универсального фактора патогенеза ишемического инсульта. *Материалы IX всероссийского съезда неврологов*. – 2006. – С. 489
10. Суслина З.А. с соавт. Клопидогрель при ишемических цереброваскулярных заболеваниях. *Ж. Лечение нервных болезней* 2003; 4: 14–18
11. Танащян М.М. с соавт. Гемангиокорректорная эффективность Плавикса у больных с церебральной ишемией. *Атмосфера, Нервные болезни*. 2005; 3: 2–7
12. Танащян М.М. Ишемические инсульты и основные характеристики гемореологии, гемостаза и фибринолиза. Дисс. докт. мед. наук. М., 1997
13. Танащян М.М. с соавт. Особенности лечения больных с цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома. *Атмосфера, Нервные болезни*. 2006; 1: 12–16
14. Танащян М.М. и соавт. Состояние функции эндотелия у больных с ишемическим инсультом при различной степени атеросклеротического поражения сонных артерий. *Неврологический вестник* 2007; Т. XXXIX, вып. 1: 12–16
15. Alberts MJ. Secondary prevention of stroke and the expanding role of the neurologist. *Cerebrovascular Diseases* 2002; 13(Suppl 1):12–16
16. 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
17. Atlas of Atherothrombosis / Edit.-in-Chief Topol E.J. Science Press, UK, 2004
18. Bertrand M.E. et al. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102:624–629
19. Bhatt D.L. et al. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90: 625–628
20. Bhatt D.L. et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706–1717
21. Bhatt D.L. et al. Patients With Prior Myocardial Infarction, Stroke, or Symptomatic Peripheral Arterial Disease in the CHARISMA Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1982–8
22. Bhatt D.L., Topol E.J. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nature Reviews* 2003; 2 (1): 15–28
23. Boneu B, Destelle G. Platelet anti-aggregating activity and tolerance of clopidogrel in atherosclerotic patients. *Thromb Haemost*. 1996; 76:939–943
24. Buhk J-F. et al. Late in-stent thrombosis following carotid angioplasty and stenting. *Neurology* 2006; 66: 1594–1596
25. Caplain H. Enhanced antiplatelet effects of clopidogrel plus ASA compared with ASA alone or with extended release dipyridamole combined with low-dose ASA in healthy volunteers. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11 (Suppl.4): 85
26. 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: 1329–1339
27. Chew D.P. et al. Effect of clopidogrel added to aspirin before percutaneous coronary intervention on the risk associated with C-reactive protein. *Am J Cardiol*; 88: 672–674
28. Diener H.C. et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 34: 331–337
29. Diener H.C. et al. Rationale, design and baseline data of a randomized, double-blind, controlled trial comparing two antithrombotic regimens (a fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus ASA with clopidogrel) and telmisartan versus placebo in patients with strokes: the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes Trial (PPoFESS). *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 368–380
30. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke of the European Stroke Organisation, 2008 <http://www.eso-stroke.org/recommendations>
31. Harker L.A. et al. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin: results from CAPRIE. CAPRIE Steering Committee and Investigators. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Drug Safety* 1999; 21:325–335
32. Kennedy J., et al., 2007 Fast Assessment of Stroke and Transient Ischemic Attack to Prevent Early Recurrence Trial (FASTER): a randomized controlled pilot trial. *Lancet Neurol* 2007; 6 (11): 961–969
33. MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JWAS, Shorvon SD. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain* 2000;123; 665–676.
34. McKevitt F.M., et al. The benefits of combined anti-platelet treatment in carotid artery stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 29: 522–527
35. PPoFESS: обзор результатов <http://www.medscape.com/viewarticle/574558>
36. Ringleb P.A. et al. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. *Stroke* 2004; 35: 528–532
37. Sacco R.L. et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2006; 37: 577–617
38. Serebruany V.L. et al. Effects of Clopidogrel and Aspirin in Combination versus Aspirin Alone on Platelet Activation and Major Receptor Expression in Patients After Recent Ischemic Stroke. *Stroke* 2005; 36: 2289–2292
39. 17th European Stroke Conference, Nice, France. *Cerebrovascular Diseases* 2008; 25, Suppl. 2