

Ишемический инсульт и анти тромботическая терапия: ключевые аспекты применения

М.Ю. Максимова✉, e-mail: center@neurology.ru

А.В. Фонякин, e-mail: fonyakin@mail.ru

Л.А. Гераскина, e-mail: neurocor@mail.ru

Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

Резюме

В статье рассмотрены стратегические направления анти тромботической терапии при ишемическом инсульте. Показано, что анти тромботическое лечение данной категории пациентов представляет собой многоступенчатую и мультидисциплинарную проблему, начинающуюся с появления первых неврологических симптомов и продолжающуюся в течение всей последующей жизни. Каждый период, включая темпы доставки больного в стационар, последующие действия медицинского персонала, принятие мер по лечению инсульта, профилактике повторных церебральных нарушений, кардиальных осложнений, важен сам по себе и служит единой цели. В конечном итоге все усилия должны быть направлены на уменьшение летальности в острой фазе инсульта, функциональной зависимости пациента, снижение рецидивов церебрального поражения, неотъемлемое пожизненное следование принципам вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений для увеличения продолжительности и качества жизни.

Ключевые слова: ишемический инсульт, анти тромботическая терапия, профилактика

Для цитирования: Максимова М.Ю., Фонякин А.В., Гераскина Л.А. Ишемический инсульт и анти тромботическая терапия: ключевые аспекты применения. *Медицинский совет*. 2019;(18):10-17. doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-10-17.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ischemic stroke and antithrombotic therapy: key aspects

Marina Yu. Maksimova✉, e-mail: center@neurology.ru

Andrey V. Fonyakin, e-mail: fonyakin@mail.ru

Lyudmila A. Geraskina, e-mail: neurocor@mail.ru

Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe shosse, Moscow, 125367, Russia

Abstract

The paper considers the key areas of antithrombotic therapy for ischemic stroke (IS). Antiplatelet therapy is shown to be a multistage and multidisciplinary strategy of treatment for patients with IS, which begins with the appearance of the first symptoms of the disease and continues throughout life. Each stage, including fibrinolytic therapy, early use of antithrombotic and anticoagulant drugs, and personalized antithrombotic prevention of recurrent cerebral disorders, is important in itself and serves a common goal. As a result, all efforts should be aimed at reducing mortality rates in the acute phase of stroke and the functional dependence of a patient and at preventing venous thromboses, recurrent stroke, and all cardiovascular events to increase life expectancy and to improve quality of life. Fibrinolytic therapy increases the patient's chances of a full neurologic recovery and improves the quality of later life. Antithrombotic drugs reduce the risk of cardiovascular death, early recurrences of stroke, and recurrent non-cardioembolic stroke. Parenteral anticoagulants in acute stroke decrease the risk of venous thrombosis/thromboembolism, oral anticoagulants reduce that of recurrent cardioembolic stroke.

Keywords: ischemic stroke; antithrombotic therapy, prevention.

For citation: Maximova M.Yu., Fonyakin A.V., Geraskina L.A. Ischemic stroke and antithrombotic therapy: key aspects. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(18):10-17. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-10-17.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Инсульт продолжает оставаться важнейшей медико-социальной проблемой, что обусловлено его высокой долей в структуре заболеваемости и смертности населения, значительными показателями временных трудовых потерь и первичной инвалидности [1, 2]. По экспертным оценкам Всемирной организации здравоохранения, инсульт занимает второе место в мире среди причин смертности, а инвалидизация после инсульта занимает

первое место среди всех причин первичной инвалидности¹.

Организация медицинской помощи при инсульте традиционно делится на три этапа: догоспитальный, госпитальный и амбулаторно-поликлинический. На каждом из этапов усилия должны быть направлены на достижение основных целей – уменьшение летальности, функцио-

¹ Доклад ВОЗ. Информационный бюллетень № 317: [www.who.int], январь 2015. [WHO Report. Information Bulletin № 317: (www.who.int), January 2015 (In Russ.)].

нальной зависимости пациента, снижение рисков повторного инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений. Антитромботическая терапия является обязательным компонентом лечения при ишемическом инсульте, начиная с дебюта заболевания и на протяжении последующей жизни [1]. Спектр терапевтических возможностей антитромботических средств весьма широк. Они используются в рамках реперфузионных технологий (фибринолитики), раннего лечения инсульта и с целью вторичной профилактики, где представлены тромбоцитарными антиагрегантами и антикоагулянтами, обоснованное применение которых направлено на решение поставленных задач в различные сроки заболевания.

РЕПЕРФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ

Реперфузионная терапия является наиболее эффективным методом лечения пациентов с ишемическим инсультом. С позиции оценки доказательной базы результативности и безопасности реперфузии при ишемическом инсульте в международной практике зарекомендовали себя два основных метода: системная тромболитическая терапия (ТЛТ) с помощью рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (r-tPA) и механическая тромбэкстракция.

Самым распространенным методом реперфузии является системная ТЛТ у тщательно отобранных пациентов в первые 4,5 ч с момента развития неврологической симптоматики [3, 4]. По рекомендациям АНА/ASA время от поступления пациента до начала ТЛТ (показатель «от двери до иглы») не должно превышать 60 мин. Восстановление кровоснабжения мозга в первые 4,5 ч от возникновения первых симптомов заболевания достоверно улучшает прогноз после ишемического инсульта (ИИ) [3, 4]. Согласно результатам исследования IST-3, ТЛТ приводит не только к восстановлению неврологических функций, но и улучшению качества жизни больных спустя 18 мес. после ишемического инсульта [5]. При этом оптимальные результаты наблюдаются, если тромболитическая терапия проводится в первые 3 ч [6, 7].

Анализ эффективности лечения 2 799 пациентов показал, что даже в пределах 3 ч от начала инсульта вероятность благоприятного исхода при применении ТЛТ тем выше, чем раньше начат тромболитический [6]. Показатель «Number-Needed-to-Treat» (количество пациентов, которые должны быть пролечены для достижения 1 случая восстановления нарушенных функций на 90-е сутки после ИИ) при назначении r-tPA в первые 90 минут составил 4, в первые 180 мин. – 9. Более того, не было выявлено увеличения летальности, прежде всего вследствие кровоизлияния в область инфаркта, так называемой геморрагической трансформации инфаркта мозга или возникновения гематом в различных регионах мозга при ТЛТ в период 4,5 ч от развития ИИ [6].

В 2010 г. был опубликован метаанализ результатов, полученных при обследовании 3 670 пациентов с ИИ, включенных в исследования NINDS, ECASS I-III, ATLANTIS и EPITHET, подтвердивший эффективность и безопасность

системного тромболитического алтеплазой в течение 270 мин. (4,5 ч) после возникновения неврологической симптоматики [8]. На основании проведения контролируемых исследований были разработаны рекомендации по лечению ИИ [4]. Основным препаратом, используемым для проведения ТЛТ, является фибриноселективный тромболитик (r-tPA) алтеплаза. Препарат избирательно активирует плазминоген, связанный с фибрином, и вызывает фибриноспецифичный тромболитический. Внутривенное введение алтеплазы унифицировано во всем мире и осуществляется по общепринятому протоколу в суммарной дозе 0,9 мг/кг (максимальная доза – 90 мг; 10% всей дозы вводится внутривенно струйно в течение 1 мин., остальная часть – в течение последующих 60 мин. внутривенно капельно) в первые 4,5 ч от начала ишемического инсульта [9].

В России в рамках национального проекта «Здоровье» была создана программа «Снижение смертности от болезней системы кровообращения», в состав которой вошел Комплекс мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) [10]. Эти мероприятия привели к оптимизации временных издержек на догоспитальном этапе и существенному росту числа пациентов, госпитализированных в 1-е сутки от развития симптомов инсульта, что сказалось на увеличении количества процедур реперфузии при ишемическом инсульте [10]. Так, в 2010 г. количество пациентов, поступивших в стационар в 1-е сутки от развития ОНМК, составило 57,2% от общего числа пациентов, перенесших инсульт. В 2017 г. это число достигло 70%. Кроме того, выросла доля пациентов, поступивших с ОНМК в первые 4,5 ч от развития симптомов: с 29,8% в 2010 г. до 35% в 2017 г. За прошедшее десятилетие зарегистрировано существенное увеличение абсолютного количества процедур системной ТЛТ (с 453 процедур в 2009 г. до 15 122 процедур в 2017 г.). Частота системной ТЛТ за 2017 г. составила 3,3% от всего количества пациентов с ишемическим инсультом против 2,15% по более ранним данным [11].

Состояние больного оценивается по шкале инсульта Национального института здоровья США (NIHSS), результатам КТ или МРТ головного мозга до проведения тромболитического через 24 ч, на 7-е сут. инсульта. Если после тромболитического степень неврологических нарушений в течение 24 ч уменьшается на 3 балла и более по шкале NIHSS, то результаты его расцениваются как значительно выраженное улучшение. Восстановление кровотока после системного тромболитического определяется на основании дуплексного сканирования, магнитно-резонансной или компьютерно-томографической ангиографии артерий мозга. После проведения тромболитического антикоагулянты и антиагреганты назначаются не ранее чем через 24 ч.

Восстановление кровотока при окклюзии средней мозговой артерии в сегменте М2 наблюдается в 30,8–77% случаев, при окклюзии внутренней сонной артерии – в 4–35% случаев [12, 13]. При величине тромба более 8 мм в интракраниальной части внутренней сонной артерии или проксимальном (М1) сегменте средней мозговой артерии эффективность системного тромболи-

зиса является низкой, однако при протяженности тромба менее 2 мм восстановление кровотока наблюдается в 90% случаев и более [14].

Самый тяжелый вид осложнений тромболизиса – возникновение гематом мозга. Создание современных тромболитиков привело к снижению частоты этого вида осложнений до 6% по сравнению с 10–56%, отмечавшимися ранее [15]. Возникновение кровоизлияний в области инфаркта при тромболизисе связано с восстановлением кровотока в артерии. Одной из возможных причин возникновения гематом мозга является воздействие на эндотелий сосудов мозга металлопротеиназ, к которым относится алтеплаза. Эти осложнения могут быть также следствием нарушений гемостаза, поэтому при проведении тромболизиса необходим мониторинг показателей свертывающей и противосвертывающей систем крови.

Основные факторы риска возникновения гематом мозга – повышенный уровень глюкозы, сахарный диабет в анамнезе, значительно выраженные неврологические нарушения, возраст старше 75 лет, длительный промежуток времени между появлением симптомов инсульта и проведением тромболизиса, предшествующий прием ацетилсалициловой кислоты (АСК), застойная сердечная недостаточность в анамнезе, недостаточная активность ингибитора активатора плазминогена, нарушение методики проведения тромболизиса [16, 17].

Возникновение гематом мозга может проявляться в виде появления сильной головной боли, менингеального синдрома, нарастания очаговых симптомов, острой спутанности сознания, эпилептических припадков, выраженных психических нарушений. В таких случаях ТЛТ прекращают, срочно проводят КТ или МРТ. Гематома мозга определяется как симптомная, если она приводит к нарастанию степени неврологических нарушений на 4 балла и более по шкале инсульта Национального института здоровья или к смерти больного [6].

При оценке системного тромболизиса необходимо учитывать, что лизис тромба не устраняет причину его формирования (фибрилляция предсердий, «нестабильная» атеросклеротическая бляшка, коагулопатии). Этим обусловлена высокая частота развития ретромбоза и реокклюзии после успешно выполненного тромболизиса, составляющая 20–34% [9, 18].

Накопленный опыт системного тромболизиса при ИИ дал основание для применения понятия «thrombolysis off label», т. е. тромболизиса за пределами установленных критериев [20–22]. Ряд противопоказаний для проведения его являются не абсолютными, а относительными: возраст старше 80 лет, легкие или быстро регрессирующие неврологические симптомы (менее 5 баллов по NIHSS), значительно выраженные неврологические симптомы (более 25 баллов NIHSS), эпилептический припадок, черепно-мозговая травма или хирургическая операция в последние 3 мес., инсульт и сахарный диабет в анамнезе, прием антикоагулянтов [21–23].

В последние годы, наряду с ТЛТ, активно применяют эндovasкулярные методики для восстановления кровотока в пораженном сосуде, такие как механическую тромб-

экстракцию (МТЭ). Технология основана на создании надежной интеграции и фиксации тромба в просвете артерии в стент-ретривер и его удалении вместе со стентом. В ряде клинических исследований была продемонстрирована эффективность МТЭ в восстановлении кровотока при окклюзии крупных церебральных артерий у 88–100% пациентов и повышение клинической эффективности лечения ишемического инсульта [10, 24, 25].

АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ

Острый период ишемического инсульта. Раннее начало терапии тромбоцитарными антиагрегантами является обязательным для всех пациентов с ишемическим инсультом и транзиторной ишемической атакой (ТИА). Результаты двух крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [26, 27] и последующий их метаанализ, охвативший около 40 000 пациентов [28], продемонстрировали эффективность и безопасность АСК при назначении в первые 48 ч после развития инсульта. Было выявлено достоверное уменьшение риска повторного ишемического инсульта и смертельных исходов в группе больных, получавших АСК на фоне незначительного увеличения риска геморрагического инсульта или геморрагической трансформации инфаркта мозга (1,0% против 0,8%, $p = 0,07$). Более того, лечение увеличивало шансы благоприятного исхода: полное восстановление наблюдалось дополнительно у 10 на каждую 1000 пролеченных пациентов.

У определенной категории больных с ишемическим инсультом установлена польза от комбинированной антитромбоцитарной терапии в случае ее раннего начала и ограниченной продолжительности. Так, в одном из рандомизированных двойных слепых сравнительных исследований оценивали эффективность и безопасность комбинации клопидогрела в сочетании с АСК против АСК [29]. Включались больные в первые 24 ч от момента развития неинвалидирующего ишемического инсульта, которым не выполнялась ТЛТ-терапия. Исследование продолжалось 90 дней. Комбинированная конечная точка, включающая ишемический и геморрагический инсульт, зарегистрирована у 8,6% больных, находившихся на комбинированной терапии, против 11,7% пациентов, получавших монотерапию АСК, что было статистически значимо. При этом в группе двойной терапии не отмечено нарастания риска больших кровотечений и всех случаев смерти [29].

Сходные эффекты получены в другом рандомизированном сравнительном исследовании [30]. В группе больных с острым неинвалидирующим ишемическим инсультом/ТИА, развившимся на фоне экстра- и интракраниальных стенозов, получавших клопидогрел 50 или 75 мг в сочетании с АСК 100 мг, по сравнению с монотерапией АСК 100 мг, было отмечено существенно меньшее число повторных инсультов: 9,1% против 27,9% пациентов при сопоставимой частоте серьезных геморрагических осложнений [30]. В то же время пролонгация двойной терапии свыше 90 дней не сопровождается существенной дополнительной пользой, но ассоциируется с нарастанием частоты больших и интракраниальных кровотечений.

Вторичная профилактика инсульта. Результаты мета-анализа данных рандомизированных исследований, сравнивших терапию различными тромبوцитарными антиагрегантами с плацебо у 18 270 пациентов, перенесших некардиоэмболический инсульт или ТИА, показали, что антиагрегантная терапия приводит к снижению относительного риска (ОР) инсульта, инфаркта миокарда (ИМ) и смерти на 22% [31]. Оценивалась эффективность широкого спектра антитромбоцитарных препаратов, включая АСК, тиклопидин, клопидогрел, дипиридамола, трифлузал, цилостазол, сарпогрелат и тикагрелор.

АСК относится к наиболее изученным антитромбоцитарным средствам, применяемым в ангионеврологии. Прием АСК способен снизить риск повторного инсульта и всех сердечно-сосудистых событий в широком диапазоне терапевтической дозировки (50–1300 мг/сут), хотя высокие дозы (более 150 мг) увеличивали риск побочных явлений (язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, кровотечения) [31]. Рациональная терапия АСК ассоциируется с нарастанием ОР внутримозговых кровоизлияний, однако настолько небольшим по сравнению со снижением риска повторного инсульта, что суммарная клиническая польза от приема АСК весьма существенна [32].

Клопидогрел был изучен в рамках крупного сравнительного исследования, в котором пациенты с инсультом, ИМ или периферическим атеросклерозом в анамнезе были рандомизированы в две группы для приема АСК 325 мг/сут или клопидогрела 75 мг/сут [33]. Частота развития сердечно-сосудистых осложнений составила 5,3% среди пациентов, получавших клопидогрел, в сравнении с 5,8% среди пациентов, получавших АСК ($p = 0,043$). Частота всех побочных явлений при приеме клопидогрела не превышала таковые при лечении АСК, при этом нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались чаще при приеме АСК.

Комбинация клопидогрела с АСК у больных, имеющих высокий риск развития ИИ и других сердечно-сосудистых заболеваний, изучалась в двух больших исследованиях – MATCH [34] и CHARISMA [35]. Результаты этих исследований показали, что комбинация клопидогрела и АСК в сравнении с приемом одной АСК [34] или клопидогрела [35] не имеет существенных преимуществ в отношении снижения риска основных сосудистых событий и сопровождается существенным увеличением геморрагических осложнений.

Испытание SPS3 своими результатами подтвердило отсутствие дополнительной пользы и повышение рисков кровотечений при долгосрочной комбинированной терапии клопидогрелом и АСК у больных даже с недавним (в пределах первых 3 недель) лакунарным инфарктом [36]. Двойная терапия, длившаяся в среднем 3,4 года, по сравнению с монотерапией АСК не сопровождалась уменьшением числа повторных цереброваскулярных осложнений, однако ассоциировалась с более высоким риском больших кровотечений.

Комбинация дипиридамола медленного высвобождения (МВ) 200 мг и АСК 25 мг 2 раза в день является единственной, доказавшей свою суммарную клиническую

эффективность в длительной профилактике повторного некардиоэмболического инсульта. Так, комбинированное лечение при сравнении с плацебо сопровождалось снижением ОР повторного инсульта на 37%, а в сравнении с АСК (75 мг/сут) – на 18%. Частота геморрагических осложнений была одинакова во всех группах [37]. Сравнение эффективности комбинации АСК и дипиридамола МВ против монотерапии клопидогрелом в отношении риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, перенесших некардиоэмболический инсульт или ТИА, не выявило преимуществ какого-либо режима терапии [38].

В настоящий момент известно еще несколько анти-тромбоцитарных препаратов, прошедших испытания в рамках вторичной профилактики инсульта: трифлузал, цилостазол, сарпогрелат и тикагрелор.

По итогам 5 плацебо-контролируемых и сравнительных испытаний был осуществлен метаанализ, не обнаруживший достоверного различия между трифлузалом и АСК по эффективности во вторичной профилактике серьезных сосудистых осложнений у пациентов после инсульта, ТИА или ИМ [39]. Наряду с этим, лечение АСК продемонстрировало более высокий риск геморрагических осложнений, хотя неблагоприятные гастроинтестинальные явления (диспепсия) чаще регистрировались при лечении трифлузалом. Будущие исследования призваны изучить эффективность и безопасность трифлузала в других группах пациентов с высоким сосудистым риском и оценить возможную дополнительную пользу комбинированной антиагрегантной терапии во вторичной профилактике серьезных сердечно-сосудистых осложнений.

В настоящее время рассматриваются перспективы применения цилостазола для предупреждения повторного инсульта [40]. Так, в сравнительном рандомизированном двойном слепом пилотном исследовании цилостазол выступил в качестве альтернативы АСК. Частота повторных инсультов в обеих группах была сопоставима, однако при лечении АСК чаще развивались церебральные кровоизлияния [41]. Необходимо отметить, что цилостазол не изучался на неазиатской популяции, в которой эффекты от лечения могут быть другими.

В первом рандомизированном двойном слепом испытании S-ACCESS была оценена эффективность и безопасность сарпогрелата по сравнению с АСК после ишемического инсульта [42]. Регистрировалась частота повторного инсульта, ИМ и смерти, включая сосудистые и несосудистые причины. Полуторалетнее наблюдение продемонстрировало сопоставимую эффективность АСК и сарпогрелата в предотвращении повторного инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений. Несерьезные геморрагические осложнения (подкожные гематомы, носовые кровотечения) чаще отмечались при приеме АСК, но частота геморрагических инсультов в обеих группах была одинаковой. Был сделан вывод, что АСК остается средством выбора для предотвращения повторных серьезных сосудистых осложнений, но необходимо продолжение исследований по оценке клинического значения сарпогрелата в профилактике инсульта [42].

Сравнительной оценке эффективности и безопасности назначения тикагрелора 90 мг 2 раза в день и АСК 100 мг в день в первые 24 ч от момента развития неинвалидирующего инсульта/ТИА с продолжением терапии в течение 90 дней было посвящено рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование SOCRATES [43]. Тикагрелор не обнаружил преимуществ перед АСК в отношении риска инсульта, ИМ или смерти в течение 90 дней. Частота любых кровотечений была сопоставима. Однако в последующем субанализе у больных с ипсилатеральным атеросклеротическим стенозом (атеротромботический инсульт) тикагрелор показал себя более эффективным средством, дополнительно снижающим ОП повторного инсульта/ТИА, ИМ и смертельных исходов при одинаковых рисках кровотечений [44]. Таким образом, своевременное распознавание патогенетических механизмов инсульта может явиться важным звеном в персонификации ранней антитромбоцитарной терапии и послужить поводом для продолжения целенаправленного изучения тикагрелора во вторичной профилактике некардиоэмболического инсульта.

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ

Острый период ишемического инсульта. Более 50 лет в остром периоде инсульта с целью профилактики неврологического ухудшения, предотвращения ранней повторной церебральной эмболизации, улучшения неврологического исхода применяются гепарины. При этом низкомолекулярные гепарины (НМГ) продемонстрировали большую эффективность и безопасность перед нефракционированным гепарином [4]. Однако улучшению исхода заболевания и снижению частоты повторных инсультов было противопоставлено увеличение частоты геморрагических осложнений, включая лиц с кардиогенным источником эмболии [2]. Использование ургентной антикоагуляции с целью предотвращения раннего рецидива инсульта и прерывания неврологического ухудшения, в том числе на фоне выраженного стеноза внутренней сонной артерии и артериальной диссекции, также не рекомендуется из-за увеличения риска серьезных интракраниальных геморрагических осложнений [4]. Недостаточно данных в пользу применения ранней антикоагуляции среди групп высокого риска с интракардиальным и интраартериальным тромбозом.

Тем не менее использование НМГ показано пациентам с высоким риском тромбозов глубоких вен и тромбозов легочной артерии, к которым относятся иммобилизованные пациенты, больные с сахарным диабетом, ожирением, а также имеющие в анамнезе венозные тромбозы [2, 4].

Вторичная профилактика инсульта. Пероральные антикоагулянты имеют широкое применение при ишемическом инсульте и являются препаратами выбора для вторичной профилактики кардиоэмболического инсульта (КЭИ), обусловленного фибрилляцией предсердий (ФП), ревматическим митральным стенозом, протезированными клапанами сердца, острым ИМ (длительность терапии

до 6 мес.), кардиомиопатией со снижением фракции выброса левого желудочка до 40% и менее в сочетании с признаками тромбоза левого желудочка [45, 46]. При другой патологии сердца, ассоциированной с КЭИ, рекомендован прием тромбоцитарных антиагрегантов, преимущественно АСК.

Одним из наиболее частых нарушений, ассоциированных с КЭИ, является неклапанная ФП, при которой применение пероральных антикоагулянтов является стандартом длительной (бессрочной) терапии [47]. С разработкой и внедрением в клиническую практику прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК), таких как прямой ингибитор тромбина дабигатрана – этексилат и прямые ингибиторы фактора Ха – ривароксабан, аписабан, эдоксабан, возможности антиромботической терапии при неклапанной ФП существенно расширились. В сравнительных исследованиях ПОАК и варфарина при неклапанной ФП был проведен субанализ их эффективности и безопасности среди пациентов с инсультом или ТИА [48]. Отмечена сопоставимая частота развития неблагоприятных событий для групп больных, получавших варфарин и ПОАК. Частота больших кровотечений, включая внутримозговые, на фоне терапии ПОАК была ниже, что объясняет предпочтительность их выбора перед варфарином [48, 49].

В 2018 году экспертами Европейской ассоциации сердечного ритма были расширены показания к применению ПОАК с целью профилактики ишемического инсульта. Так, ПОАК могут служить альтернативой варфарину при аортальном стенозе, биологическом протезе клапана сердца и реконструкции митрального клапана (спустя 3 месяца после операции), чрескожной транслюминальной пластике аортального клапана или транскатетерной имплантации аортального клапана, гипертрофической кардиомиопатии [49].

Сроки начала антикоагулянтной терапии после инсульта на сегодняшний день дискуссионны. Известно, что парентеральная антикоагуляция у больных с кардиогенным источником эмболии, начатая в первые 7–14 дней после развития инсульта, ассоциируется с незначительным снижением частоты повторного инсульта и статистически значимым увеличением риска симптомных внутримозговых кровотечений [50]. Однако показано, что риск внутримозговых кровоизлияний был наиболее высок при большом и обширном ишемическом поражении. В то же время у больных с ТИА или малым церебральным очагом польза от ранней инициации пероральной антикоагулянтной терапии существенно превышала риск кровотечений. Поэтому сроки инициации пероральной антикоагулянтной терапии (варфарин либо ПОАК) определяются тяжестью инсульта и величиной ишемического очага [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антиромботическая терапия представляет собой многоступенчатую и мультидисциплинарную стратегию лечения больных с ишемическим инсультом, начиная с появления первых симптомов заболевания и продолжаясь в течение всей последующей жизни. Каждый этап,

включая проведение ТЛТ, механической тромбэкстракции, раннее назначение антитромбоцитарных и антикоагулянтных препаратов, осуществление персонализированной антиромботической профилактики повторных церебральных нарушений, важен сам по себе и служит единой цели. В конечном итоге все усилия должны быть направлены на уменьшение летальности в острой фазе

инсульта, функциональной зависимости пациента, профилактики повторного инсульта, всех сердечно-сосудистых осложнений для увеличения продолжительности и качества жизни.



Поступила / Received 23.12.2018
Отрецензирована / Review 03.02.2019
Принята в печать / Accepted 12.09.2019

Список литературы

1. Пирадов М.А., Танамян М.М., Максимова М.Ю. (ред.). *Инсульт: современные технологии диагностики и лечения*. М.: МЕДпресс-информ; 2018. 360 с. doi: 10.24421/MP.2018.18.15909.
2. 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;25:457-507. doi: 10.1159/000131083.
3. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *New Engl J Med*. 1995;333:1581-1587. doi: 10.1056/NEJM199512143332401.
4. Powers WJ., Rabinstein A.A., Ackerson T. et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49:e46-e99. doi: 10.1161/STR.0000000000000158.
5. IST-3 collaborative group. Effect of thrombolysis with alteplase within 6 h of acute ischaemic stroke on long-term outcomes (the third International Stroke Trial [IST-3]): 18-month follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):768-776. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70130-3.
6. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E. et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317-1329. doi: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0804656.
7. Del Zoppo G.J., Saver J.L., Jauch E.C., Adams H.P. Jr.; American Heart Association Stroke Council. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2009;40(8):2945-2948. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.192535.
8. Lees K., Bluhmki E., von Kummer R. et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010;375:1695-1703. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60491-6.
9. Пирадов М.А., Домашенко М.А., Максимова М.Ю. Реперфузионные методы лечения ишемического инсульта. В кн.: Пирадов М.А., Иллариошкин С.Н., Танамян М.М. (ред.). *Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии: руководство для врачей. Т. II. Высокотехнологичные методы лечения и реабилитации в неврологии*. В 3-х т. Москва: АТМО; 2015:9-45.
10. Сковрцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П., Бойко Е.Л., Дашьян В.Г., Крылов В.В. Организация помощи пациентам с инсультом в России. Итоги 10 лет реализации Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018;12(3):5-12. doi: 10.25692/ACEN.2018.3.1.
11. Шамалов Н.А. Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте в Российской Федерации: проблемы и перспективы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;(специальный выпуск 2):15-21. doi: 10.14412/2074-2711-2014-25-15-21.
12. Bhatia R., Hill M.D., Shobha N. et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke*. 2010;41(10):2254-2258. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.592535.
13. Broderick J.P., Palesch Y.Y., Demchuk A.M. et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):893-903. doi: 10.1056/NEJMoa1214300.
14. Riedel C.H., Zimmermann P., Jensen-Kondering U. et al. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke*. 2011;42(6):1775-1777. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.609693.
15. Wardlaw J.M., Zoppo G., Yamaguchi T., Berge E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD000213. doi: 10.1002/14651858.CD000213.
16. Lansberg M.G., Thijs V.N., Bammer R. et al. Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke. *Stroke*. 2007;38:2275-2278. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.480475.
17. Whiteley W.N., Slot K.B., Fernandes P. et al. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies. *Stroke*. 2012;43(11):2904-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.665331.
18. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Гафарова М.Э. и др. Персонализация подходов к реперфузионной терапии ишемического инсульта. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017;11(1):7-13. Режим доступа: <http://www.annaly-nevrologii.ru/journals/44-tom-11-1-2017.pdf>.
19. Alexandrov A.V., Grotta J.C. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology*. 2002;59(6):862-867. doi: 10.1212/wnl.59.6.862.
20. Rubiera M., Alvarez-Sabin J., Ribo M. et al. Predictors of early arterial reocclusion after tissue plasminogen activator-induced recanalization in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2005;36(7):1452-1456. doi: 10.1161/01.STR.0000170711.43405.81.
21. Breuer L., Blinzler C., Huttner H.B. et al. Off-label thrombolysis for acute ischemic stroke: rate, clinical outcome and safety are influenced by the definition of 'minor stroke'. *Cerebrovasc Dis*. 2011;32(2):177-185. doi: 10.1159/000328811.
22. Guillan M., Alonso-Canovas A., Garcia-Caldentey J. et al. Off-label intravenous thrombolysis in acute stroke. *Eur J Neurol*. 2012;19(3):390-394. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03517.
23. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Лоскутников М.А. и др. Системный медикаментозный тромболизис в остром периоде ишемического инсульта. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2008;2(2):5-12. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15130945>.
24. Powers WJ., Derdeyn C.P., Jauch E.C. et al. on behalf of the American Heart Association Stroke Council. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46:3024-3039. doi: 10.1161/STR.0000000000000074.
25. Binning MJ., Bartolini B., Baxter B. et al. Trevo 2000: Results of a Large Real-World Registry for Stent Retriever for Acute Ischemic Stroke. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e010867. doi: 10.1161/JAHA.118.010867.
26. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischemic stroke. *Lancet*. 1997;349(9066):1641-1649. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9186381>.
27. IST (International Stroke Trial) Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet*. 1997;349(9065):1569-1581. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9174558>.
28. Chen Z.M., Sandercock P., Pan H.C. et al. Indication for early aspirin use in acute ischemic stroke. A combined analysis of 40 000 randomized patients from the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. *Stroke*. 2000;31(6):1240-1249. doi: 10.1161/01.str.31.6.1240.
29. Wang Y., Wang Y., Zhao X. et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013;369:11-19. doi: 10.1056/NEJMoa1215340.
30. Zuo F.-T., Liu H., Wu H.-J. The effectiveness and safety of dual antiplatelet therapy in ischemic cerebrovascular disease with intracranial and extracranial arteriosclerosis in Chinese Patients A randomized and controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(1):1-6. doi: 10.1097/MD.00000000000005497.
31. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71-86. doi: 10.1136/bmj.324.7329.71.
32. He J., Whelton P., Vu B., Klag M.J. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 1998;280(22):1930-1935. doi: 10.1001/jama.280.22.1930.
33. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in

patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348(9038):1329-1339. doi: 10.1016/S0140-6736(96)09457-3.

34. Diener H.C., Bogousslavsky J., Brass L.M. et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:331-337. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16721-4.

35. Bhatt D.L., Fox K.A.A., Hacke W. et al. CHARISMA investigators: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706-1717. doi: 10.1056/NEJMoa060989.

36. SPS3 Investigators; Benavente O.R., Hart R.G., McClure L.A. et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med*. 2012;367:817-825. doi: 10.1056/NEJMoa1204133.

37. The ESPRIT study group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischemia of arterial origin (ESPRIT): randomized controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1665-1673. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68734-5.

38. Diener H.C., Sacco R.L., Yusuf S., Steering Committee of PROFESS Study Group: Rationale, design and baseline data of a randomized, double-blind, controlled trial comparing two Antithrombotic regimen (a fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus ASA with clopidogrel) and telmisartan versus placebo in patients with stroke. The Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes Trial (PROFESS). *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(5-6):368-380. doi: 10.1159/000100105.

39. Costa J., Ferro J.M., Matias-Guiu J. et al. Trifluzal for preventing serious vascular events in people at high risk. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD004296. doi: 10.1002/14651858.CD004296.pub2.

40. Huang Y., Cheng Y., Wu J. et al. Cilostazol as an alternative to aspirin after ischaemic stroke: a randomized double blind pilot study. *Lancet Neurol*. 2008;7:494-499. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70094-2.

41. Shinohara Y., Katayama Y., Uchiyama S. et al.; CSPS 2 Group. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2010;9:959-968. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70198-8.

42. Shinohara Y., Nishimaru K., Sawada T. et al. Sarpogrelate-aspirin comparative clinical study for efficacy and safety in secondary prevention of cerebral infarction (S-ACCESS). *Stroke*. 2008;39:1827-1833. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.505131.

43. Johnston S.C., Amarencu P., Albers G.W. et al. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016;375:35-43. doi: 10.1056/NEJMoa1603060.

44. Amarencu P., Albers G.W., Denison H. et al. Efficacy and safety of ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischaemic attack of atherosclerotic origin: a subgroup analysis of SOCRATES, a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol*. 2017;16:301-310. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30038-8.

45. Суслина З.А., Фоянкин А.В., Кузнецов А.Л. Кардиоэмболический инсульт: источники эмболии и пути профилактики. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2004;(2):13-16. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24120158>.

46. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R. et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:2160-2236. doi: 10.1007/s11940-014-0315-4.

47. Фоянкин А.В., Гераскина Л.А., Суслина З.А. (ред.) *Профилактика ишемического инсульта. Рекомендации по антитромботической терапии*. Москва: ИМА-Пресс; 2014. 72 с.

48. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.

49. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation *European Heart Journal*. 2018;39:1330-1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.

50. Paciaroni M., Agnelli G., Micheli S., Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2007;38:423-430. doi: 10.1161/01.STR.0000254600.92975.1f.

References

1. Piradov M.A., Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu. (eds). *Insult: modern technology of diagnostic and treatment*. Moscow: MEDPress-Inforn; 2018. 360 c. (In Russ.) doi: 10.24421/MP.2018.18.15909.

2. 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;25:457-507. doi: 10.1159/000131083.

3. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *New Engl J Med*. 1995;333:1581-1587. doi: 10.1056/NEJM199512143332401.

4. Powers WJ., Rabinstein A.A., Ackerson T. et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49:e46-e99. doi: 10.1161/STR.0000000000000158.

5. IST-3 collaborative group. Effect of thrombolysis with alteplase within 6 h of acute ischaemic stroke on long-term outcomes (the third International Stroke Trial [IST-3]): 18-month follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):768-776. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70130-3.

6. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E. et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317-1329. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0804656>.

7. Del Zoppo G.J., Saver J.L., Jauch E.C., Adams H.P. Jr.; American Heart Association Stroke Council. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2009;40(8):2945-2948. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.192535.

8. Lees K., Bluhmki E., von Kummer R. et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010;375:1695-1703. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60491-6.

9. Piradov M.A., Domashenko M.A., Maksimova M.YU. Reperfusion methods of ischemic stroke treatment. In the book: Piradov M.A., Illarionshkin S.N., Tanashyan M.M. (ed.). *Neurology in the 21st Century: diagnostic, therapeutic and research technologies: a guide for physicians. VOL. II. High-technology methods of treatment and rehabilitation in neurology*. In 3 vol. Moscow: ATMO; 2015:9-45. (In Russ.)

10. Skvortsova V.I., Shetova I.M., Kakorina E.P., Kamkin E.G., Boyko E.L., Dashyan V.G., Krylov V.V. Healthcare system for patients with stroke in Russia. Results of 10-years implementation of the measures aimed at improvement of medical care for patients with acute cerebrovascular events. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2018;12(3):5-12. (In Russ.). doi: 10.25692/ACEN.2018.3.1.

11. Shamalov N.A. Reperfusion therapy for ischemic stroke in Russian Federation: problems and perspectives. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psihosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;(Special Issue 2):15-21. (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2014-25-15-21.

12. Bhatia R., Hill M.D., Shobha N. et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke*. 2010;41(10):2254-2258. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.592535.

13. Broderick J.P., Palesch Y.Y., Demchuk A.M. et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):893-903. doi: 10.1056/NEJMoa1214300.

14. Riedel C.H., Zimmermann P., Jensen-Kondering U. et al. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke*. 2011;42(6):1775-1777. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.609693.

15. Wardlaw J.M., Zoppo G., Yamaguchi T., Berge E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD000213. doi: 10.1002/14651858.CD000213.

16. Lansberg M.G., Thijs V.N., Bammer R. et al. Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke. *Stroke*. 2007;38:2275-2278. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.480475.

17. Whiteley W.N., Slot K.B., Fernandes P. et al. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies. *Stroke*. 2012;43(11):2904-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.665331.

18. Domashenko M.A., Maksimova M.Yu., Gafarova M.E. et al. Personification of the approaches to reperfusion therapy of ischaemic stroke. *Annaly Klinicheskoy I Experimental'noy Nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2017;11(1):7-13. (In Russ.) Available at: <http://www.annaly-nevrologii.ru/journals/44-tom-11-1-2017.pdf>.

19. Alexandrov A.V., Grotta J.C. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology*. 2002;59(6):862-867. doi: 10.1212/wnl.59.6.862.

20. Rubiera M., Alvarez-Sabin J., Ribo M. et al. Predictors of early arterial reocclusion after tissue plasminogen activator-induced recanalization in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2005;36(7):1452-1456. doi: 10.1161/01.STR.0000170711.43405.81.

21. Breuer L., Blinzler C., Huttner H.B. et al. Off-label thrombolysis for acute ischemic stroke: rate, clinical outcome and safety are influenced by

- the definition of 'minor stroke'. *Cerebrovasc Dis.* 2011;32(2):177-185. doi: 10.1159/000328811.
22. Guillan M., Alonso-Canovas A., Garcia-Caldentey J. et al. Off-label intravenous thrombolysis in acute stroke. *Eur J Neurol.* 2012;19(3):390-394. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03517.
 23. Domashenko M.A., Maksimova M.Yu., Kistenev B.A., Loskutnikov M.A., et al. Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke. *Annaly Klinicheskoy I Experimental'noy Nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2008;2(2):5-12. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15130945>.
 24. Powers WJ., Derdeyn C.P., Jauch E.C. et al. on behalf of the American Heart Association Stroke Council. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2015;46:3024-3039. doi: 10.1161/STR.0000000000000074.
 25. Binning M.J., Bartolini B., Baxter B. et al. Trevo 2000: Results of a Large Real-World Registry for Stent Retriever for Acute Ischemic Stroke. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e010867. doi: 10.1161/JAHA.118.010867.
 26. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischemic stroke. *Lancet.* 1997;349(9066):1641-1649. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9186381>.
 27. IST (International Stroke Trial) Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet.* 1997;349(9065):1569-1581. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9174558>.
 28. Chen Z.M., Sandercock P., Pan H.C. et al. Indication for early aspirin use in acute ischemic stroke. A combined analysis of 40 000 randomized patients from the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. *Stroke.* 2000;31(6):1240-1249. doi: 10.1161/01.str.31.6.1240.
 29. Wang Y., Wang Y., Zhao X. et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2013;369:11-19. doi: 10.1056/NEJMoa1215340.
 30. Zuo F.-T., Liu H., Wu H.-J. The effectiveness and safety of dual antiplatelet therapy in ischemic cerebrovascular disease with intracranial and extracranial arteriostenosis in Chinese Patients A randomized and controlled trail. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(1):1-6. doi: 10.1097/MD.00000000000005497.
 31. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324(7329):71-86. doi: 10.1136/bmj.324.7329.71.
 32. He J., Whelton P., Vu B., Klag M.J. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 1998;280(22):1930-1935. doi: 10.1001/jama.280.22.1930.
 33. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet.* 1996;348(9038):1329-1339. doi: 10.1016/s0140-6736(96)09457-3.
 34. Diener H.C., Bogousslavsky J., Brass L.M. et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364:331-337. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16721-4.
 35. Bhatt D.L., Fox K.A.A., Hacke W. et al. CHARISMA investigators: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med.* 2006;354:1706-1717. doi: 10.1056/NEJMoa060989.
 36. SPS3 Investigators; Benavente O.R., Hart R.G., McClure L.A. et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med.* 2012;367:817-825. doi: 10.1056/NEJMoa1204133.
 37. The ESPRIT study group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischemia of arterial origin (ESPRIT): randomized controlled trial. *Lancet.* 2006;367:1665-1673. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68734-5.
 38. Diener H.C., Sacco R.L., Yusuf S., Steering Committee of PROFESS Study Group: Rationale, design and baseline data of a randomized, double-blind, controlled trial comparing two antithrombotic regimen (a fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus ASA with clopidogrel) and telmisartan versus placebo in patients with stroke. The Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes Trial (PROFESS). *Cerebrovasc Dis.* 2007;23(5-6):368-380. doi: 10.1159/000100105.
 39. Costa J., Ferro J.M., Matias-Guiu J. et al. Trifluzal for preventing serious vascular events in people at high risk. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD004296. doi: 10.1002/14651858.CD004296.pub2.
 40. Huang Y., Cheng Y., Wu J. et al. Cilostazol as an alternative to aspirin after ischaemic stroke: a randomized double blind pilot study. *Lancet Neurol.* 2008;7:494-499. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70094-2.
 41. Shinohara Y., Katayama Y., Uchiyama S. et al.; CSPS 2 Group. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol.* 2010;9:959-968. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70198-8.
 42. Shinohara Y., Nishimaru K., Sawada T. et al. Sarpogrelate-aspirin comparative clinical study for efficacy and safety in secondary prevention of cerebral infarction (S-ACCESS). *Stroke.* 2008;39:1827-1833. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.505131.
 43. Johnston S.C., Amareno P., Albers G.W. et al. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med.* 2016;375:35-43. doi: 10.1056/NEJMoa1603060.
 44. Amareno P., Albers G.W., Denison H. et al. Efficacy and safety of ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischaemic attack of atherosclerotic origin: a subgroup analysis of SOCRATES, a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017;16:301-310. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30038-8.
 45. Suslina Z.A., Fonyakin A.V., Kusnetsov A.L. Cardioembolic stroke: embolic sources and prophylaxis. *Atmosfera. Novosti kardiologii = Atmosphere. News of cardiology.* 2004;(2):13-16. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24120158>.
 46. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R. et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45:2160-2236. doi: 10.1007/s11940-014-0315-4.
 47. Fonyakin A.V., Geraskina L.A. *Prophylactics of ischemic stroke. Antithrombotic recommendations.* Suslina Z.A. (ed.). Moscow: IMA-Press; 2014. 72 p. (In Russ.)
 48. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
 49. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal.* 2018;39:1330-1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.
 50. Paciaroni M., Agnelli G., Micheli S., Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke.* 2007;38:423-430. doi: 10.1161/01.STR.0000254600.92975.1f.

Информация об авторах:

Макимова Марина Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая 2-м неврологическим отделением, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии»; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; e-mail: center@neurology.ru
Фонякин Андрей Викторович, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории кардионеврологии 2-го неврологического отделения, ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии»; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; e-mail: fonyakin@mail.ru
Гераскина Людмила Александровна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории кардионеврологии 2-го неврологического отделения, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии»; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; e-mail: neurocor@mail.ru

Information about the authors:

Marina Yu. Maksimova, Dr. of Sci. (Med), professor, Head of the 2nd Neurological Department, Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Center of Neurology»; 80, Volokolamskoe shosse, Moscow, 125367, Russia; e-mail: center@neurology.ru
Andrey V. Fonyakin, Dr. of Sci. (Med), professor, Head of the Cardio-Neurology Laboratory of the 2nd Neurological Department, leading researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Center of Neurology»; 80, Volokolamskoe shosse, Moscow, 125367, Russia; e-mail: fonyakin@mail.ru
Lyudmila A. Geraskina, Dr. of Sci. (Med), professor, Leading Researcher of the Cardio-Neurology Laboratory of the 2nd Neurological Department, Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Center of Neurology»; 80, Volokolamskoe shosse, Moscow, 125367, Russia; e-mail: neurocor@mail.ru