



А.Е. БЕРЕЗИН

Запорожский государственный медицинский университет

## Современные анти тромботические лекарственные средства в первичной и вторичной профилактике цереброваскулярных заболеваний

В обзоре рассмотрены роль и место анти тромботических лекарственных средств в программах первичной и вторичной профилактики цереброваскулярных событий. Приведены результаты наиболее важных рандомизированных клинических исследований, посвященных этому вопросу. Обсуждается характер влияния антиагрегантов, антикоагулянтов и анти тромботических лекарственных средств на вероятность смертельного исхода в зависимости от предшествовавшего лечения, своевременности отмены в случае необходимости и возобновления терапии у пациентов с высокими баллами по шкалам CHADS<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

**Ключевые слова:** мозговой инсульт, прогноз, профилактика, лечение, анти тромботические лекарственные средства.

Кардиоваскулярные заболевания продолжают занимать ведущее место в структуре основных причин инвалидизации и смертности в большинстве стран мира [54]. При этом инсульт является второй после ишемической болезни сердца причиной возникновения смертельных исходов [28]. В 77 % случаев мозговой инсульт — это первичное цереброваскулярное событие [23]. Среди всех пациентов, госпитализированных по поводу транзиторной ишемической атаки (ТИА) в последующие двое суток в 10,5 % случаев развивается мозговой инсульт, а еще у 2,6 % больных это событие будет зарегистрировано на протяжении 90 суток [36]. В целом, у 8,8 % выживших больных повторный инсульт возникает в первые 6 мес и еще у 15 % — на протяжении 5 лет после первого цереброваскулярного события [51]. Несмотря на все усилия по внедрению в рутинную клиническую практику современных методов ранней диагностики и лечения мозгового инсульта, не более 20 % выживших пациентов возвращаются к обычной жизни, иногда сохраняя профессиональные навыки и достаточно

высокий уровень социальной адаптации [27]. В остальных случаях отмечают различные по тяжести функциональные, двигательные, эмоциональные и когнитивные нарушения, а 15—30 % пациентов требуют постоянного постороннего ухода и являются глубокими инвалидами [3].

В соответствии с современными представлениями, вероятность возникновения мозговых катастроф модулируется влиянием различных факторов, включая традиционные кардиоваскулярные причины, сопутствующие коморбидные состояния, в том числе метаболические, а также этнические, наследственные, гендерные и другие факторы риска [18]. Существующие попытки индивидуализировать оценку риска возникновения мозгового инсульта направлены, прежде всего, на обоснованный выбор наиболее эффективной стратегии первичной и вторичной профилактики цереброваскулярных событий. Настоящий обзор посвящен обсуждению вопросов, касающихся места и роли анти тромботической терапии в предотвращении возникновения мозгового инсульта.

Т а б л и ц а 1  
Современные антитромботические лекарственные средства

Класс лекарственных средств	Представители	Путь введения	Фазы завершенных РКИ	Рекомендованная область применения в соответствии с решением экспертов FDA/EMA
Непрямые ингибиторы фактора Ха и фактора II	Нефракционированный гепарин	Парентерально	3	
	Низкомолекулярный (фракционированный) гепарин (эноксапарин, дальтепарин, фраксипарин)	Парентерально	3	Профилактика и лечение гиперкоагуляции, тромбозов, тромбоземболий, лечение ОКС после ТЛТ, острого ИМ без зубца Q на ЭКГ
	Гепариноиды (данапароид, сулодексид, дерматан сульфат)	Парентерально/внутри	3	
Непрямые ингибиторы фактора Ха	Фондапаринукс	Парентерально (внутривенно, подкожно)	3	Профилактика венозных тромбоземблических осложнений при высоком риске их возникновения, в том числе у больных, подвергнутых большому ортопедическим операциям на нижних конечностях, а также в брюшной полости; лечение острого ТГВ, ТЭЛА, ОКС после ТЛТ или на фоне адьювантной терапии
	Идропаринукс	Парентерально (внутривенно, подкожно)	3	
	Идрабиотапаринукс	Парентерально (внутривенно, подкожно)	3	Как альтернатива фондапаринукса с улучшенным профилем безопасности?
Прямые ингибиторы фактора Ха	Апиксабан	Внутри	3	Профилактика тромбоземблических осложнений при высоком риске их возникновения
	Ривароксабан	Внутри	3	Профилактика тромбоземблических осложнений при высоком риске их возникновения, включая пациентов с неклапанной формой ФП, а также лечение острого ТГВ, ТЭЛА
	Бетриксабан	Внутри	2	—
Прямые ингибиторы фактора Ха	Эдоксабан	Внутри	3	Профилактика тромбоземблических осложнений при высоком риске их возникновения
	ТАК-442	Внутри	2	—
	Отамиксабан	Парентерально	2	—

Т а б л и ц а 1 . П р о д о л ж е н и е

Класс лекарственных средств	Представители	Путь введения	Фазы завершённых РКИ	Рекомендованная область применения в соответствии с решением экспертов FDA/EMA	
Прямые ингибиторы тромбина	Аргатробан	Парентерально	3		
	Бивалирудин	Парентерально	3	Профилактика и лечение тромбозов у пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией, ОКС с и без элевации сегмента ST на ЭКГ у пациентов, требующих инвазивной стратегии лечения	
	Лепирудин	Парентерально	3		
	Десирудин	Парентерально	3		
	Дабигатран	Внутрь	3	Профилактика и лечение тромбозов после крупных ортопедических операций, а также у пациентов с неклапанной формой ФП	
	Ксимелагатран	Внутрь	3		
	AZD0837	Внутрь	2	—	
MCC 977	Внутрь	2	—		
Антагонисты витамина К	Варфарин	Внутрь	3	Лечение острого ТГВ, ТЭЛА, профилактика тромбозов и осложнений, включая ишемический инсульт и ТИА, при высоком риске их возникновения	
	АТI-5923	Внутрь	2b	—	
	АСК	Внутрь, парентерально	3	Профилактика и лечение ишемических атеротромботических событий любой локализации	
Антиагреганты	Дипиридамол	Внутрь	3	Профилактика ишемического атеротромботического инсульта	
	Клопидогрель	Внутрь	3	Профилактика и лечение ишемических атеротромботических событий: ОКС, ИМ, инсульта, тромбоза периферических артерий, внезапной сосудистой смерти	
	Прасугрель	Внутрь	3	Профилактика и лечение ишемических атеротромботических событий (ОКС, ИМ) у больных, получающих АСК и подвергаемых первичному или отсроченному чрескожному коронарному вмешательству	
	Тикагрелор	Внутрь	3	Профилактика и лечение атеротромботических событий у пациентов с ОКС (нестабильная стенокардия, ИМ без подъема сегмента ST или ИМ с подъемом сегмента ST), включая больных, получавших лекарственную терапию, и пациентов, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству или аортокоронарному шунтированию	

РКИ — рандомизированные клинические исследования; FDA — Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств; EMA — Европейское агентство по лекарственным препаратам; ОКС — острый коронарный синдром; ТГВ — тромбоз глубоких вен; ИМ — инфаркт миокарда, ФП — фибрилляция предсердий.

### Дефиниция

В соответствии с современными представлениями, антитромботические лекарственные средства объединяют антиагреганты, блокирующие адгезию и агрегацию тромбоцитов, антикоагулянты, препятствующие синтезу факторов коагуляции и/или ограничивающие их участие в коагуляционном гемостазе, и собственно антитромботические препараты, препятствующие образованию и/или росту тромба [10]. Современная классификация антитромботических лекарственных средств представлена в табл. 1. Фактически по показанию «предотвращение цереброваскулярных событий» зарегистрированы некоторые антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрель), антагонисты витамина К (варфарин), а также прямые ингибиторы фактора свертывания крови Ха и тромбина. С появлением последних интерес к таким представителям класса тиенопиридинов, как тиклопидин, заметно снизился, и этот препарат рассматривают преимущественно в историческом контексте.

### Влияние наиболее часто назначаемых антиагрегантов и антикоагулянтов на риск мозгового инсульта в программах первичной и вторичной профилактики

Установлено, что у пациентов без верифицированного васкулярного заболевания использование ацетилсалициловой кислоты (АСК) не приводит к предотвращению возникновения ишемического инсульта [53]. Вместе с тем, независимо от выбранной стратегии превенции цереброваскулярных событий этот препарат способствует повышению риска манифестации интракраниального кровоизлияния (отношение шансов (ОШ) — 1,35, 95 % доверительный интервал (ДИ) — 0,88—2,10) и больших системных кровотечений (ОШ — 1,73, 95 % ДИ — 1,14—2,63) [32, 56]. Благоприятное влияние АСК (по сравнению с плацебо) на снижение риска смерти (ОШ — 0,92; 95 % ДИ — 0,85—1,00) и повторного инсульта (ОШ — 0,70; 95 % ДИ — 0,61—0,80) в программах вторичной профилактики документировано. При этом назначение препарата осуществляли в первые часы (сутки) после возникновения первичного цереброваскулярного события. В целом длительное назначение АСК позволило предотвратить 25 нефатальных инсультов и 36 серьезных цереброваскулярных событий на 1000 леченных пациентов на протяжении 29-месячного периода [8]. В последующем оказалось, что добавление дипиридамола к терапии АСК по сравнению с изолированным использованием последней способствовало дополнительному снижению частоты повторного инсульта (ОШ — 0,81; 95 % ДИ — 0,67—0,99) [19].

Кроме того, использование производных тиенопиридина (тиклопидин, клопидогрель) оказалось более эффективным для профилактики мозгового

ишемического инсульта, чем назначение АСК (ОШ — 0,88; 95 % ДИ — 0,61—1,26 и ОШ — 0,91; 95 % ДИ — 0,83—0,96 соответственно) [2, 31]. При этом длительный прием клопидогреля в отличие от тиклопидина не сопровождался такими негативными последствиями, как гранулоцитопения и большие системные кровотечения [20]. Однако результаты некоторых рандомизированных клинических исследований (РКИ), таких как BAFTA (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged) и ACTIVE-W (Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events), позволяют утверждать, что и антитромбоцитарная терапия, проведенная с помощью АСК и/или клопидогреля, не лишена недостатков и часто сопровождается высокой частотой серьезных кровотечений, риск возникновения которых сопоставим с таковым при приеме варфарина [16, 35].

Антагонисты витамина К (АВ-К) тестировали как альтернативу АСК у пациентов с высоким риском возникновения системных эмболий как с синусовым ритмом, так и с фибрилляцией предсердий разного, в том числе неклапанного, генеза. При этом в рутинной клинической практике решение о назначении антикоагулянта обычно основывается на предварительной оценке величины индекса CHADS<sub>2</sub> в соответствии с действующими рекомендациями (табл. 2) [11].

Пациенты с высокими значениями рассчитанного индекса (более 2 баллов) являются кандидатами для назначения антикоагулянта при отсутствии традиционных противопоказаний и низком риске кровотечения, оцененном по шкале HAS-BLEND [26, 52]. Лица с умеренным риском могут быть «дооценены» по модифицированной шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (табл. 3). По мере увеличения категории риска возникновения инсульта частота изолированного назначения АСК снижается на фоне повышения использования АВ-К варфарина и его комбинации с АСК. Тем не менее, в условиях реальной клинической практики выбор антикоагулянта и уровня достигаемой гипокоагуляции, как правило, является неадекватным (рис. 1). Около 46 % пациентов с фибрилляцией предсердий и 45 % больных с высоким риском возникновения инсульта вообще не получают антикоагулянтов.

В качестве основного ограничения широкого применения антикоагулянтов с целью профилактики мозгового инсульта в когорте лиц с высоким индексами шкалы CHADS<sub>2</sub> рассматривают: необходимость проведения постоянного мониторинга международного нормализованного отношения (МНО), зависимость модуляций последнего от характера диетических ограничений, высокая биологическая вариабельность МНО и известные трудности в его интерпретации, дополнительные экономические затраты для осуществления подобного мониторинга, а также страх перед возможным

Таблиця 2  
Сопоставление шкал оценки риска инсульта CHADS<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc (модифицировано из работы M. Broukhim, J.L. Halperin (2011) (11))

Шкала	Характеристика шкалы	CHADS <sub>2</sub>	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc
C	Застойная сердечная недостаточность <i>Congestive heart failure</i>	1	1
H	Артериальная гипертензия <i>Hypertension</i>	1	1
A	Возраст ≥ 75 лет <i>Age</i>	1	2
D	Сахарный диабет <i>Diabetes mellitus</i>	1	1
S	Инсульт или ТИА <i>Stroke or TIA</i>	2	2
V	Сосудистое заболевание <i>Vascular disease</i>	—	1
A	Возраст 66—74 года <i>Age</i>	—	1
Sc	Женский пол <i>Sex category</i>	—	1

Таблиця 3  
Критерии верификации риска возникновения мозгового инсульта на основе шкал CHADS<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc (модифицировано из работы M. Broukhim, J.L. Halperin (2011) (11))

Риск	Факторы риска
Высокий	Инсульт, ТИА, тромбоэмболии в анамнезе, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность или документированная систолическая дисфункция левого желудочка, возраст старше 75 лет, ревматические пороки сердца, протезированные клапаны сердца
Умеренный	Один из факторов риска, включающий возраст 65—75 лет, сахарный диабет или документированную ишемическую болезнь сердца
Низкий	Возраст младше 65 лет, отсутствие кардиоваскулярного заболевания

Таблиця 4  
Взаимосвязь между частотой кровотечений и отказом от лечения варфарином у пациентов с разным риском мозгового инсульта

Баллы CHADS <sub>2</sub>	Частота кровотечений на 100 человеко-лет	Частота отказа от лечения на 100 человеко-лет
0	3,1	15,6
1	4,3	17,1
2	2,0	12,9
3	19,5	32,6
Более 4	23,4	32,1

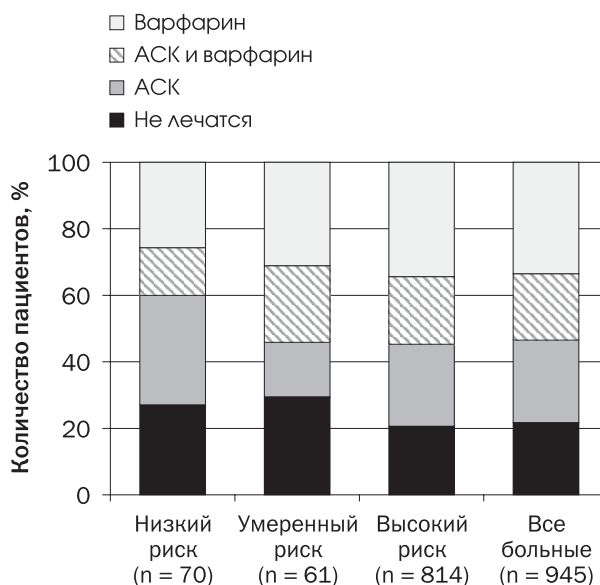


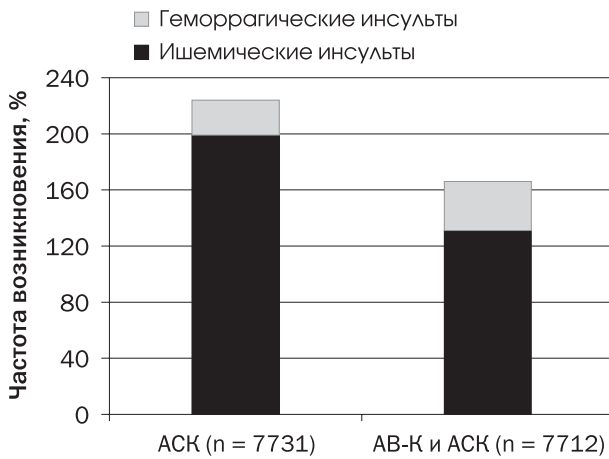
Рис. 1. Частота назначения АСК и АВ-К варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий (модифицировано из работы A.L. Waldo и соавт. (2005) (59))

кровотечением, включая интракраниальное кровоизлияние, недооценка риска инсульта [33, 37, 40, 41, 62]. Действительно, более высокие значения шкалы CHADS<sub>2</sub> для реализации эффективной профилактики мозгового инсульта требуют достижения и поддержания более глубокой гипокоагуляции, что сопровождается увеличением частоты кровотечений (в среднем до 7,2 % в год) и отказа от лечения (в среднем до 28 % в течение года) [40] (табл. 4). Тем не менее, в когорте больных с синусовым ритмом и верифицированным кардиоваскулярным заболеванием в анамнезе АСК и варфарин (при целевом МНО — 1,4—2,8) демонстрируют близкую способность в снижении риска некардиоэмболического инсульта [42]. Аналогичные результаты получены и для более глубокого уровня гипокоагуляции (МНО — 3,0—4,5), однако в этом случае назначение варфарина сопровождалось существенным повышением риска системных кровотечений по сравнению с использованием АСК (ОШ — 1,43; 95 % ДИ — 0,96—2,13 на каждые 0,5 ед. повышения МНО) и частоты интракраниальных кровоизлияний [2].

Использование комбинации АВ-К и АСК по сравнению с изолированным назначением АСК способствовало статистически значимому уменьшению общего количества мозговых инсультов и ишемических инсультов на фоне тенденции к увеличению случаев геморрагических цереброваскулярных событий (рис. 2).

В качестве альтернативных терапевтических стратегий достижения прогнозируемой эффективной и более безопасной, чем у АВ-К, гипокоагуля-





**Рис. 2.** Влияние комбинированной терапии АВ-К и АСК по сравнению с изолированным назначением АСК на частоту возникновения мозговых инсультов в программах вторичной профилактики (результаты метаанализа F. Andreotti и соавт., 2006) (7)

ции в настоящее время в программах профилактики мозгового инсульта используют прямые селективные антагонисты фактора X (апиксабан, ривароксабан, эдоксабан) и прямые ингибиторы тромбина (дабигатран), обладающие высоким антитромботическим потенциалом [27]. Последние способны оказывать супрессирующее влияние на тромбин-индуцированную агрегацию тромбоцитов, проявляя, таким образом, еще и антиагрегантный эффект [9].

В ряде клинических исследований были изучены перспективы применения апиксабана у пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий с целью профилактики мозгового инсульта. В качестве препаратов сравнения использовали варфарин и АСК для популяций пациентов, отличающихся по шкале CHADS<sub>2</sub> и возможности использования варфарина. Результаты РКИ ARISTOTLE (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects with Atrial Fibrillation) продемонстрировали преимущества апиксабана перед варфарином у пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий (средний период наблюдения составил 1,8 года) [29]. Частота возникновения первичной конечной точки в группах апиксабана и варфарина составила 1,27 и 1,60 % в год (ОШ — 0,79; 95 % ДИ — 0,66—0,95;  $p < 0,001$ ) соответственно. При этом крупные кровотечения регистрировали с частотой 2,13 и 3,09 % в год в двух группах больных соответственно (ОШ — 0,69; 95 % ДИ — 0,60—0,80;  $p < 0,001$ ), а частота наступления смерти составила 3,52 и 3,94 % (ОШ — 0,89; 95 % ДИ — 0,80—0,99;  $p = 0,047$ ). Кроме того, было установлено, что в группах апиксабана и варфарина геморрагический инсульт регистрировали с частотой 0,24 и 0,47 % в год (ОШ — 0,51; 95 % ДИ —

0,35—0,75;  $p < 0,001$ ) соответственно, а ишемический инсульт и инсульт неустановленной этиологии — 0,97 и 1,05 % в год (ОШ — 0,92; 95 % ДИ — 0,74—1,13;  $p = 0,42$ ) [29].

В РКИ AVERROES (Apixaban versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes) продемонстрировано, что апиксабан значительно (на 54 %; ОР — 0,46; 95 % ДИ — 0,33—0,64) превосходил АСК по способности снижать вероятность возникновения инсульта на фоне сопоставимого профиля безопасности в когорте пациентов с фибрилляцией предсердий низкого и умеренного риска [21]. Попытка оценить потенциальные преимущества фиксированной дозы ривароксабана (20 мг/сут) перед варфарином в индивидуально подобранной дозе с уровнем МНО 2,0—3,0 у пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий была предпринята в РКИ ROCKET-AF (Rivaroxaban Once-daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) [9]. Анализ полученных данных показал, что ривароксабан обладает эквивалентной с варфарином способностью предотвращать возникновение мозгового инсульта/ТИА у пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий на фоне сопоставимого профиля безопасности [13].

Способность дабигатрана в двух дозах (220 и 300 мг/сут) предотвращать мозговой инсульт у пациентов с фибрилляцией предсердий исследована в РКИ RE-LY. В качестве препарата сравнения использовали варфарин в индивидуально подобранных дозах, способствующих достижению МНО в пределах 2,0—3,0. Первичной конечной точкой исследования были все случаи мозгового инсульта или системной тромбоэмболии. Анализ полученных данных показал, что дабигатран в суточной дозе 220 мг обладает антикоагулянтным потенциалом, эквивалентным таковому варфарина, при более высоком уровне безопасности, оцененном как риск серьезных кровотечений (2,71 по сравнению с 3,36 % в группах дабигатрана и варфарина соответственно;  $p < 0,003$ ). В дозе 300 мг/сут дабигатран более существенно снижал частоту первичной конечной точки (1,11 по сравнению с 1,69 %; ОР — 0,66; 95 % ДИ — 0,53—0,82;  $p < 0,001$ ) без повышения риска кровотечений [16]. Удлинение периода наблюдения за пациентами, получавшими дабигатран, до 2,3 года в рамках РКИ RE-LY ABLE не продемонстрировало ухудшения переносимости препарата по сравнению с варфарином при сохранении более высокой эффективности первого для уменьшения риска ишемических событий, включая инсульт, независимо от использованной дозы (220 или 300 мг/сут) (ОР — 0,91; 95 % ДИ — 0,69—1,2). При этом риск крупных кровотечений в группе дабигатрана оставался ниже, чем у пациентов, получавших варфа-

рин. Полученные результаты планируют подтвердить в более крупном РКИ GARFIELD (n = 55000), в котором примут участие больные с впервые возникшей ФП и высоким риском мозгового ишемического инсульта [39]. По данным метаанализа, выполненного N.S. Roskell и соавт. (2010) [55], дабигатран в суточной дозе 300 мг достоверно снижал риск мозгового инсульта (на 63 %) по сравнению с АСК (ОР — 0,37; 95 % ДИ — 0,20—0,69) и ее комбинацией с клопидогрелем (на 61 %; ОР — 0,39; 95 % ДИ — 0,21—0,72).

Таким образом, новые антитромботические лекарственные средства оказались также эффективны в отношении предотвращения возникновения мозгового инсульта, как и варфарин. Вместе с тем, риск кровотечений (табл. 5) и интракраниальных кровоизлияний (табл. 6) при назначении последнего был достоверно выше для всех случаев, кроме использования дабигатрана в суточной дозе 150 мг.

Все применяемые в настоящее время антиагреганты, антикоагулянты и антитромботические

лекарственные средства, снижая риск возникновения мозгового инсульта, в той или иной мере способны оказывать влияние на клиническое течение цереброваскулярного заболевания в случае его возникновения. При этом терапевтический потенциал этих препаратов не во всех случаях благоприятен на разных этапах возникновения и прогрессирования цереброваскулярных событий. Так, варфарин, снижая риск возникновения инсульта, способен повысить вероятность геморрагической трансформации зоны инфаркта, увеличить распространение гематомы и негативно повлиять на смертность при интракраниальном кровоизлиянии [4, 14]. В этой связи чрезвычайно важно оценить взаимосвязь между величиной общей/кардиоваскулярной смерти и предшествующим лечением с использованием антиагрегантов, антикоагулянтов и антитромботических лекарственных средств, своевременностью их отмены в случае необходимости и повторного назначения для пациентов с высокими значениями шкал CHADS<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc.

Т а б л и ц а 5

**Совокупная частота системных кровотечений у пациентов, получавших новые антитромботические средства с целью профилактики мозгового инсульта, по сравнению с варфарином. Результаты исследований ARISTOTLE, RE-LY, ROCKET-AF (модифицировано из работ G.J. Hankey и соавт. (2012) (30), M.R. Carag, R.R. Arora (2012) (13), C.B. Granger и соавт. (2011) (29))**

РКИ	Новый препарат	Частота кровотечений, %			
		Инсульт / ТИА в анамнезе		Без инсульта / ТИА в анамнезе	
		Исследуемый препарат	Варфарин	Исследуемый препарат	Варфарин
RE-LY	Дабигатран 110 мг/сут	2,74	4,15	2,91	3,43
	Дабигатран 150 мг/сут	4,15		3,10	
ARISTOTLE <sup>1</sup>	Апиксабан	2,84	3,91	1,01	1,23
ROCKET-AF <sup>2</sup>	Ривароксабан	3,13	3,22	4,10	3,69

<sup>1</sup> Рассчитана на 1000 человеко-лет.

<sup>2</sup> Рассчитана на 100 человеко-лет.

Т а б л и ц а 6

**Совокупная частота интракраниальных кровоизлияний у пациентов, получавших новые антитромботические средства с целью профилактики мозгового инсульта, по сравнению с варфарином. Результаты исследований ARISTOTLE, RE-LY, ROCKET-AF (модифицировано из работ G.J. Hankey и соавт. (2012) (30), M.R. Carag, R.R. Arora (2012) (13), C.B. Granger и соавт. (2011) (29))**

РКИ	Новый препарат	Частота кровоизлияний, случаев в год		p
		Исследуемый препарат	Варфарин	
RE-LY	Дабигатран 110 мг/сут	0,2 (n = 6015)	4,15 (n = 6022)	< 0,001
	Дабигатран 150 мг/сут	0,3 (n = 6076)		
ARISTOTLE	Апиксабан	0,33 (n = 9088)	0,80 (n = 9052)	< 0,001
ROCKET-AF	Ривароксабан	0,80 (n = 7111)	1,20 (n = 7125)	0,02

**Сопоставление вероятности выживаемости и риска развития повторных цереброваскулярных событий у пациентов, предварительно получавших антиагреганты, антикоагулянты или антитромботические лекарственные средства**

Ожидаемая ежегодная частота возникновения мозгового инсульта у пациентов из группы высокого риска (CHADS<sub>2</sub> — более 2 баллов) составляет 1,96 % (95 % ДИ — 1,55—2,20 %), в женской популяции, у лиц пожилого и старческого возраста, а также у больных, ранее перенесших ТИА или инсульт, он несколько выше (2,12; 2,12 и 2,25 % соответственно) [4]. При использовании варфарина ежегодная частота мозгового инсульта составляет 1,41—1,91 % (в среднем — 1,66 %) при почти сопоставимой частоте возникновения крупных системных кровотечений (1,4—3,45 % в год) [4]. Среди нелеченных больных с относительно низким риском (CHADS<sub>2</sub> — 0 баллов), у которых необходимость профилактики тромбоэмболических событий определяется наличием фибрилляции предсердий, частота инсульта/системных тромбоэмболий, крупных кровотечений и смертельного исхода составляет 0,64, 1,12 и 1,08 % в год. Назначение антиагрегантов/антикоагулянтов в этой когорте больных не сопровождается улучшением прогноза и уменьшением риска возникновения инсульта (относительный риск (ОР) — 0,99, 95 % ДИ — 0,25—3,99,  $p = 0,99$ ), а также улучшением комбинированного показателя выживаемости, под которым понимают все случаи инсульта, тромбоэмболий, смерти от всех причин и кровотечения.

Используя базу данных регистра DNIP (Danish National Indicator Project), содержащую сведения о 28 612 пациентов, госпитализированных на протяжении 5 лет с диагнозом «мозговой ишемический инсульт», удалось установить, что назначение антиагреганта или антикоагулянта способствует достоверному снижению риска мозгового ишемического инсульта как первичного события [49]. При этом именно использование антикоагулянтов ассоциировалось с существенным уменьшением риска повторного ишемического инсульта (ОР — 0,58; 95 % ДИ — 0,47—0,73). Схожие данные получены в других испытаниях, подтвердивших преимущества гипокоагуляции для профилактики первичных и вторичных цереброваскулярных событий [47, 50]. Во всех случаях речь шла об ишемических инсультах или ТИА, причем ожидаемым негативным проявлением терапии были системные кровотечения как плата за эффективную гипокоагуляцию. С другой стороны, способность антиагрегантов предотвращать возникновение фатальных и нефатальных ишемических цереброваскулярных событий у пациентов из групп умеренного и высокого риска не отличалась от такой плацебо [47]. Обращает на себя внимание тот факт, что в боль-

шинстве исследований не анализировали взаимосвязь между использованием антиагрегантов или антикоагулянтов, с одной стороны, и риском развития разных видов инсульта и их эволюцией, с другой. Поэтому для многих цереброваскулярных событий, включая интракраниальное кровоизлияние как травматическое, так и спонтанное, прогностическая роль предшествующего назначения антиагрегантов или антикоагулянтов часто устанавливалась гипотетически [12].

Глобальная оценка выживаемости пациентов ( $n = 3300$ ), госпитализированных с диагнозом мозгового инсульта (геморрагического или ишемического при условии исключения субарахноидального кровоизлияния) была предпринята Е.А. Kwok (2012) [38]. Примерно 47 % включенных в это испытание больных на догоспитальном этапе получали антиагреганты или антикоагулянты. Анализ полученных данных показал, что для пациентов, перенесших мозговой ишемический инсульт, использование как антиагрегантов, так и антикоагулянтов не сопровождалось существенными изменениями показателя смертности в период между 7-ми и 365-ми сутками после возникновения цереброваскулярного события. Напротив, частота возникновения смертельного исхода в когорте лиц, перенесших геморрагический инсульт, была существенно выше в случае предварительного лечения любым из представителей обоих классов этих лекарственных средств. Наиболее тесная ассоциация с риском возникновения смертельного исхода обнаружена для пациентов, предварительно получавших антикоагулянты (ОШ — 2,0—2,8), по сравнению с антиагрегантами (ОШ — 1,5—1,8).

Исследователи отметили существование бимодального распределения в частотах регистрации случаев смерти у пациентов с мозговым инсультом независимо от его вида. Так, пиковое накопление конечных точек исследования приходилось на период с 0 по 30-е сутки и с 90-х по 365-е сутки наблюдения [38]. В качестве основных причин формирования подобного паттерна смертельных событий рассматривали повышение риска интракраниального кровоизлияния, прогрессирование объема или экспансию гематомы, а также геморрагическую трансформацию инфаркта мозга в ранний постинсультный период у пациентов, получавших терапию антикоагулянтами по показаниям (фибрилляция предсердий, внутрисердечный тромбоз, клапанные пороки сердца и пр.) [43, 58]. Действительно, в ряде предшествующих исследований была установлена тесная позитивная взаимосвязь между объемом/экспансией интракраниальной гематомы и риском возникновения неблагоприятных клинических исходов, особенно на 30-е и 90-е сутки постинсультного периода [17, 25]. Напротив, начиная с 90-х суток, причинами реализации неблагоприятных клинических



событий были в основном иные кардиоваскулярные события, такие как инфаркт миокарда, фатальные аритмии, прогрессирующая сердечная недостаточность, а также повторный мозговой инсульт [6]. В целом показатель одногодичной смертности при подобных ситуациях редко снижался ниже 30—35 % [46, 60]. Тем не менее, возникновение геморрагического инсульта требует немедленного прекращения антикоагулянтной терапии, что, по мнению исследователей, может способствовать повышению риска повторного инсульта в отдаленный период [24, 57]. Кроме того, значения индекса CHADS<sub>2</sub>, превышающие 2 балла, ассоциируются с высокой вероятностью возникновения иных кардиоваскулярных событий, включая фатальные, непосредственно не связанные с предшествующей церебральной катастрофой [48, 61]. Так, в ряде исследований удалось продемонстрировать существование ассоциации между применением антиагрегантов непосредственно перед возникновением мозгового геморрагического инсульта, с одной стороны, и величиной/экспансией интракраниальной гематомы и неблагоприятными клиническими исходами — с другой [45]. Многие антиагреганты необратимо ингибируют адгезию и агрегацию тромбоцитов, например АСК, сохраняя клинически значимый эффект на протяжении 1—3 сут [45]. Это необходимо учитывать при оценке влияния предшествующей антиагрегантной терапии на риск прогрессирования геморрагического инсульта даже в том случае, когда указанные лекарственные средства были отменены непосредственно перед цереброваскулярным событием [43].

В практическом аспекте чрезвычайно важно установить, какой из двух возможных серьезных побочных эффектов может реализоваться с наи-

большей вероятностью при использовании антиагрегантной/антикоагулянтной терапии: геморрагическое осложнение, включающее интракраниальное кровоизлияние/прогрессирование распространения гематомы/кровоотечение или кардио- и цереброваскулярное событие. Данные регистра REACH о более чем 68 тыс. пациентов свидетельствуют о том, что такие неблагоприятные клинические исходы, как мозговой инсульт, инфаркт миокарда и смерть вследствие васкулярных причин, более чем в три раза чаще возникают у пациентов с серьезными кровотечениями в анамнезе, чем без таковых [6]. При этом только в 10 % случаев геморрагические осложнения были интракраниальными, тогда как все остальные рассматривались как системные [6]. В большинстве случаев после отмены антиагрегантных/антикоагулянтных лекарственных средств при сохранении показаний для их применения (высокие баллы индекса CHADS<sub>2</sub>) повторное назначение последних не проводили, несмотря на ликвидацию кровотечения, что ассоциировалось с последующим повышением риска васкулярных событий, в том числе фатальных [6]. Большинство исследователей согласны с тем, что сохраняющееся негативное влияние различных факторов риска после отмены антиагрегантов/антикоагулянтов у пациентов, перенесших геморрагический инсульт, приводит к существенному ухудшению одногодичной выживаемости [5, 22]. В этом контексте можно надеяться на то, что внедрение в рутинную клиническую практику новых антитромботических лекарственных средств, обладающих более высокой переносимостью и лучшим по сравнению с АВ-К профилем безопасности (прямые ингибиторы тромбина, ингибиторы фактора X), позволит улучшить клинические исходы у пациентов в постинсультный период.

## Литература

1. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group // *Ann. Neurol.*— 1997.— Vol. 42 (6).— P. 857—865.
2. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee // *Lancet.*— 1996.— Vol. 348 (9038).— P. 1329—1339.
3. Adams H.P. Jr., del Zoppo G., Alberts M.J. et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups // *Stroke.*— 2007.— Vol. 38.— P. 1655—1711.
4. Agarwal S., Hachamovitch R., Menon V. Current trial-associated outcomes with warfarin in prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a meta-analysis // *Arch. Intern. Med.*— 2012.— Vol. 172 (8).— P. 623—631.
5. Ahrens I., Lip G.Y., Peter K. What do the RE-LY, AVERROES and ROCKET-AF trials tell us for stroke prevention in atrial fibrillation? // *Thromb. Haemost.*— 2011.— Vol. 105.— P. 574—578.
6. Alberts M.J., Bhatt D.L., Smith S.C. Jr. et al. Risk factors and outcomes for patients with vascular disease and serious bleeding events // *Heart.*— 2011.— Vol. 97.— P. 1507—1512.
7. Andreotti F., Testa L., Biondi-Zoccai G.G., Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients // *Eur. Heart J.*— 2006.— Vol. 27 (5).— P. 519—526.
8. 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.— Vol. 324 (7329).— P. 71—86.
9. Bereznicki L.R., Peterson G.M. New antithrombotics for atrial fibrillation // *Cardiovasc Ther.*— 2010.— Vol. 28 (5).— P. 278—286.
10. Biondi-Zoccai G.L., Testa L., Abbate A. et al. Oral anticoagulants for the secondary prevention of coronary heart disease // *Cochrane Database of Syst. Rev.*— 2005.— N 3.— CD005350.
11. Broukhim M., Halperin J.L. Stroke prevention in the high-risk atrial fibrillation patient: Medical management // *Curr. Cardiol. Rep.*— 2011.— Vol. 13 (1).— P. 9—17.
12. Campbell P.G., Sen A., Yadla S. et al. Emergency reversal of antiplatelet agents in patients presenting with an intracranial hemorrhage: a clinical review // *World Neurosurg.*— 2010.— Vol. 74 (2—3).— P. 279—285.

13. Carag M.R., Arora R.R. The Efficacy of Rivaroxaban in Patients With Atrial Fibrillation // *Am. J. Ther.*— 2012.— Mar 27 [Epub ahead of print].
14. Chinitz J.S., Castellano J.M., Kovacic J.C., Fuster V. Atrial fibrillation, stroke, and quality of life // *Ann. NY Acad. Sci.*— 2012.— Vol. 1254.— P. 140—150.
15. Connolly S., Pogue J., Hart R. et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial // *Lancet.*— 2006.— Vol. 367.— P. 1903—1912.
16. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.*— 2009.— Vol. 361 (12).— P. 1139—1151.
17. Cucchiara B., Messe S., Sansing L. et al. Hematoma growth in oral anticoagulant related intracerebral hemorrhage // *Stroke.*— 2008.— Vol. 39.— P. 2993—2996.
18. D'Agostino R.B. Sr., Vasan R.S., Pencina M.J. et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study // *Circulation.*— 2008.— Vol. 117.— P. 743—753.
19. Diener H.C., Cunha L., Forbes C. et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke // *J. Neurol. Sci.*— 1996.— Vol. 143 (1—2).— P. 1—13.
20. Diener H.C., Darius H., Bertrand-Hardy J.M., Humphreys M.; European Stroke Prevention Study 2. Cardiac safety in the European Stroke Prevention Study 2 (ESPS2) // *Int. J. Clin. Pract.*— 2001.— Vol. 55 (3).— P. 162—163.
21. Diener H.C., Eikelboom J., Connolly S.J. et al., AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial // *Lancet.*— 2012.— Vol. 11 (3).— P. 225—231.
22. Ducrocq G., Wallace J.S., Baron G. et al. Risk score to predict serious bleeding in stable outpatients with or at risk of atherothrombosis // *Eur. Heart J.*— 2010.— Vol. 31.— P. 1257—1265.
23. Eaton D.K., Kann L., Kinchen S., Shanklin S. et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Youth risk behavior surveillance: United States, 2009 // *MMWR Surveill. Summ.*— 2010.— Vol. 59.— P. 1—142.
24. Flaherty M.L. Anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage // *Semin. Neurol.*— 2010.— Vol. 30.— P. 565—572.
25. Flibotte J.J., Hagan N., O'Donnell J. et al. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage // *Neurology.*— 2004.— Vol. 63.— P. 1059—1064.
26. Friberg L., Hammar N., Ringh M. et al. Stroke prophylaxis in atrial fibrillation: who gets it and who does not? Report from the stockholm cohort-study on atrial fibrillation (SCAF study) // *Eur. Heart J.*— 2006.— Vol. 27.— P. 1954—1964.
27. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J. et al.; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American heart association / American stroke association // *Stroke.*— 2011.— Vol. 42 (1).— P. 227—276.
28. Goldstein L.B., Bushnell C.D., Adams R.J. et al.; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, Council for High Blood Pressure Research, Council on Peripheral Vascular Disease, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke.*— 2011.— Vol. 42.— P. 517—584.
29. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J.V. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.*— 2011.— Vol. 365.— P. 981—992.
30. Hankey G.J., Patel M.R., Stevens S.R. et al., ROCKET AF Steering Committee Investigators. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF // *Lancet. Neurol.*— 2012.— Vol. 11 (4).— P. 315—322.
31. Harbison J.W. Ticlopidine versus aspirin for the prevention of recurrent stroke. Analysis of patients with minor stroke from the Ticlopidine Aspirin Stroke Study // *Stroke.*— 1992.— Vol. 23 (12).— P. 1723—1727.
32. Hart R.G., Halperin J.L., McBride R. et al. Aspirin for the primary prevention of stroke and other major vascular events: meta-analysis and hypotheses // *Arch. Neurol.*— 2000.— Vol. 57 (3).— P. 326—332.
33. Holbrook A., Schulman S., Witt D.M. et al., American College of Chest Physicians. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest.*— 2012.— Vol. 141 (suppl. 2).— P. 152S—184S.
34. Hughes P.J., Freeman M.K. Dabigatran for the prevention of thromboembolic complications in the elderly: a RE-LY-able alternative to warfarin? // *Consult. Pharm.*— 2012.— Vol. 27 (6).— P. 445—452.
35. Hylek E.M., Go A.S., Chang Y. et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.*— 2003.— Vol. 349.— P. 1019—1026.
36. Johnston S.C., Gress D.R., Browner W.S., Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA // *JAMA.*— 2000.— Vol. 284 (22).— P. 2901—2906.
37. Keeling D., Baglin T., Tait C. et al. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin — fourth edition // *Br. J. Haematol.*— 2011.— Vol. 154 (3).— P. 311—324.
38. Kwok E.A. Prior antiplatelet or anticoagulant therapy and mortality in stroke // *Heart.*— 2012.— Vol. 98.— P. 712—717.
39. Le Heuzey J.Y. Antithrombotic treatment of atrial fibrillation: new insights // *Thromb. Res.*— 2012.— Vol. 130 (suppl. 1).— P. S59—S60.
40. Lip G.Y., Nieuwlaar R., Pisters R. et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation // *Chest.*— 2010.— Vol. 137.— P. 263—272.
41. Mant J., Hobbs F.D., Fletcher K. et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged study, BAFTA): a randomised controlled trial // *Lancet.*— 2007.— Vol. 370.— P. 493—503.
42. Mohr J.P., Thompson J.L., Lazar R.M. et al., for the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke // *N. Engl. J. Med.*— 2001.— Vol. 345 (20).— P. 1444—1451.
43. Moussouttas M., Malhotra R., Fernandez L. et al. Role of antiplatelet agents in hematoma expansion during the acute period of intracerebral hemorrhage // *Neurocrit. Care.*— 2010.— Vol. 12.— P. 24—29.
44. Naidech A.M., Bernstein R.A., Levassour K. et al. Platelet activity and outcome after intracerebral hemorrhage // *Ann. Neurol.*— 2009.— Vol. 65.— P. 352—356.
45. Naidech A.M., Liebling S.M., Rosenberg N.F. et al. Early platelet transfusion improves platelet activity and may improve outcomes after intracerebral hemorrhage // *Neurocrit. Care.*— 2012.— Vol. 16.— P. 82—87.
46. Numminen H., Kotila M., Waltimo O. et al. Declining incidence and mortality rates of stroke in Finland from 1972 to 1991. Results of three population-based stroke registers // *Stroke.*— 1996.— Vol. 27.— P. 1487—1491.
47. Ogilvie I.M., Welner S.A., Cowell W., Lip G.Y. Ischaemic stroke and bleeding rates in 'real-world' atrial fibrillation patients // *Thromb. Haemost.*— 2011.— Vol. 106 (1).— P. 34—44.
48. Oldgren J., Alings M., Darius H. et al. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS<sub>2</sub> score: a subgroup analysis of the RE-LY trial // *Ann. Intern. Med.*— 2011.— Vol. 155.— P. 660—667.
49. Palnum K.H., Mehnert F., Andersen G. et al. Use of secondary medical prophylaxis and clinical outcome among patients with ischemic stroke: a nationwide follow-up study // *Stroke.*— 2012.— Vol. 43 (3).— P. 802—807.
50. Peng B., Zhu Y., Cui L. et al., SMART Study Group. Standard medical management in secondary prevention of ischemic stroke in China (SMART) // *Int. J. Stroke.*— 2011.— Vol. 6 (5).— P. 461—465.
51. Petty G.W., Brown R.D. Jr., Whisnant J.P. et al. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence // *Stroke.*— 2000.— Vol. 31 (5).— P. 1062—1068.
52. Piccini J.P., Hernandez A.F., Zhao X. et al. Quality of care for atrial fibrillation among patients hospitalized for heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2009.— Vol. 54.— P. 1280—1287.
53. Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J. et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men // *N. Engl. J. Med.*— 1997.— Vol. 336 (14).— P. 973—979.

54. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al., on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics — 2011 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*.— 2011.— Vol. 123.— P. 118—209.
55. Roskell N.S., Lip G.Y., Noack H. et al. For stroke prevention in atrial fibrillation: a network meta-analysis and indirect comparisons versus dabigatran etexilate // *Thromb. Haemost.*— 2010.— Vol. 104 (6).— P. 1106—1115.
56. Sanmuganathan P.S., Ghahramani P., Jackson P.R. et al. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomized trials // *Heart*.— 2001.— Vol. 85 (3).— P. 265—271.
57. Schlunk F. Van Cott E.M., Hayakawa K. et al. Recombinant activated coagulation factor VII and prothrombin complex concentrates are equally effective in reducing hematoma volume in experimental warfarin-associated intracerebral hemorrhage // *Stroke*.— 2012.— Vol. 43.— P. 246—249.
58. Stead L.G., Jain A., Bellolio M.F. et al. Effect of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with spontaneous intra-cerebral hemorrhage: does medication use predict worse outcome? // *Clin. Neurol. Neurosurg.*— 2010.— Vol. 112.— P. 275—2781.
59. Waldo A.L., Becker R.C., Tapson V.F., Colgan K.J.; NABOR Steering Committee. Hospitalized patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke are not being provided with adequate anticoagulation // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2005.— Vol. 46 (9).— P. 1729—1736.
60. Wang H., Sandel M.E., Terdiman J. et al. Postacute care and ischemic stroke mortality: findings from an integrated health care system in northern California // *PMR*.— 2011.— Vol. 3.— P. 686—694.
61. Welles C.C., Whooley M.A., Na B. et al. The CHADS<sub>2</sub> score predicts ischemic stroke in the absence of atrial fibrillation among subjects with coronary heart disease: data from the heart and soul study // *Am. Heart J.*— 2011.— Vol. 162.— P. 555—5561.
62. Whitlock R.P., Sun J.C., Fremes S.E. et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest*.— 2012.— Vol. 141 (suppl. 2).— P. 576S—600S.

О.Є. БЕРЕЗІН

## Сучасні антитромботичні лікарські засоби в первинній і вторинній профілактиці цереброваскулярних захворювань

В огляді розглянуто роль і місце антитромботичних лікарських засобів у програмах первинної та вторинної профілактики цереброваскулярних подій. Наведено результати найважливіших рандомізованих клінічних досліджень, присвячених цьому питанню. Обговорено характер впливу антиагрегантів, антикоагулянтів і антитромботичних лікарських засобів на вірогідність летального наслідку залежно від попереднього лікування, своєчасності відміни в разі потреби і відновлення терапії у пацієнтів з високими балами за шкалами CHADS<sub>2</sub> і CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc.

**Ключові слова:** мозковий інсульт, прогноз, профілактика, лікування, антитромботичні лікарські засоби.

A.E. BEREZIN

## Modern antithrombotic drugs in primary and secondary prevention of cerebrovascular diseases

The article reviews the role and place of antithrombotic drugs in both primary and secondary prevention of cerebrovascular events. The data of most important randomized clinical trials are considered. The character of the influence of antiaggregant, anticoagulants and antithrombotic drugs on the probability of death incidences according to pretreatment, timely withdrawal in case of need and the resumption of therapy in patients with high scores on CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc scales are discussed.

**Key words:** stroke, prognosis, prevention, treatment, antithrombotic drugs.