

ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТОВ С ПОМОЩЬЮ АСПИРИНА И ДРУГИХ АНТИТРОМБОЦИТАРНЫХ СРЕДСТВ

Белорусский государственный медицинский университет

Тромбообразование играет ключевую роль в патогенезе атерогенных заболеваний, что привело к формированию понятия атеротромбоз. Эта методологическая установка способствовала значимым успехам в лечении и профилактике атеротромботических заболеваний. Другими словами, немалое число достижений кардиологии последних десятилетий во многом обусловлено использованием антитромбоцитарных препаратов.

Среди атеротромботических процессов инсульт занимает второе место после инфаркта миокарда у мужчин и первое место у женщин [6,21]. Инсульт – третья по частоте причина смерти в развитых странах [9,19]. Заболевание может возникать в любом возрасте, всё же около половины случаев возникает у лиц старше 60 лет[9].

Считается, что 80% всех случаев ишемических инсультов обусловлены тромбозом (гораздо реже эмболией) мозговых артерий [4].

Геморрагические инсульты обусловлены внутри-мозговым или субарахноидальным кровоизлиянием. Их причиной в большинстве случаев является плохо контролируемая артериальная гипертензия[6,8]. Через 6 месяцев после инсульта около 50% больных становятся инвалидами. В течение 5 лет не менее, чем у 1/3 пациентов, развивается повторный инсульт [19, 21]. Существенно, что у лиц, перенесших инсульт или преходящее (динамическое) нарушение мозгового кровообращения (ПНМК), возрастает риск любых сердечно-сосудистых катастроф, включая инфаркт миокарда (ИМ) и внезапную коронарную смерть. Риск коронарных событий

у больных после инсульта или ПНМК составляет 10% в течение первого года и около 5% для второго года [15].

Таким образом, первичная и вторичная профилактика инсульта представляет собою чрезвычайно значимую медицинскую и социальную проблему. Даже частичное решение этой задачи позволило бы положительно повлиять на показатели здоровья населения и демографический статус. Насколько реальна такая задача?

Далеко не все предлагаемые методы профилактики инсультов обладают реальным защитным эффектом. По мнению британских экспертов, основывающихся на данных доказательной медицины, к методам, с несомненной профилактической ответственностью, относятся всего пять [6]:

- гипотензивная терапия;
 - гипохолестеринемическая терапия (в первую очередь статинами);
 - применение антитромбоцитарных средств;
 - прием непрямых антикоагулянтов как средство вторичной профилактики у больных с фибрилляцией предсердий;
 - каротидная эндартерэктомия при резко выраженном стенозе сонных артерий с клиническими проявлениями.
- Очевидно, что из пяти приведенных подходов наибольшей фармако-экономической привлекательностью обладает гипотензивная и антитромбоцитарная терапия. Выбор оптимальных гипотензивных средств для профилактики инсультов описан нами ранее [3]. В настоящей статье излагается зна-

чение антитромбоцитарных средств, которые, будучи полипотентными препаратами, оказывают профилактическое действие одновременно по двум линиям – предупреждение коронарной патологии и ишемической болезни мозга (ИБМ). Вследствие этого целями вторичной профилактики инсультов являются:

- предотвращение внезапной смерти;
- профилактика повторного инсульта, в том числе с развитием инвалидности;
- профилактика ИМ и других форм ИБС. Высокий риск развития инсульта существует:
 - у больных уже перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), в том числе переходящее (динамическое);
 - у пациентов без ОНМК в анамнезе, но с наличием любой формы ИБС;
 - у больных с сердечной недостаточностью, включая доклиническую стадию (бессимптомную дисфункцию левого желудочка);
 - у больных 75 лет и старше с сопутствующей артериальной гипертензией или (и) сахарным диабетом (СД).

Умеренный риск инсульта возможен:

- у всех лиц старше 65 лет (если они не отнесены в группу высокого риска);
- у больных моложе 65 лет с сопутствующей АГ, ИБС и СД.

Низкий риск развития инсульта включает лиц моложе 65 лет без ИБС, АГ и СБ.

Как и любая профилактическая фармакотерапия, прием антитромбоцитарных средств должен осуществляться не менее 2-3 лет [20]. Для длительного профилактического приёма внутрь должны назначаться антитромбоцитарные лекарства, которые доказали безусловную эффективность и относительную безопасность в плацебо-контролируемых, рандомизированных долговременных клинических исследованиях [4]. По мнению европейских экспертов, такими средствами являются аспирин, тиклопидин, клопидогрель и комбинация аспирина с дипиридамом пролонгированного действия [16].

Мета-анализ, охвативший применение отмеченных антитромбоцитарных препаратов более чем у 200 000 пациентов с высоким риском для первичной и вторичной профилактики, показал, что суммарный риск сосудистых катастроф снижается примерно на четверть, риск несмертельного ИМ – на треть, нефатального инсульта – на четверть, вероятность сосудистой смерти – на одну шестую [19].

Помимо указанных препаратов, в последние годы появились новые средства для приема внутрь: ксимелагатран, индобуфен, трифлузал, пикота-мид. Их место среди антитромбоцитарных лекарств уточняется. Для широкого использования с профилактической целью новые средства пока не могут быть рекомендованы.

Роль аспирина

в первичной профилактике инсультов

Первой крупной работой по применению аспирина для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний было исследование среди 22

тысяч практически здоровых врачей США – Physicians' Health Study (PHS) (РШ) – «Здоровье врачей» [23]. Эффект аспирина или бета-каротина изучался по сравнению с плацебо в течение 5 лет. Исследование закончилось досрочно, так как достигнуто высоко достоверное ($p < 0,00001$) уменьшение риска первичного ИМ среди лиц, принимавших аспирин. Попутно отметим, что использование антиоксиданта бета-каротина принесло разочаровывающие результаты. В то время антиоксиданты только «входили в моду» и исследование PHS было первой ласточкой, свидетельствующей о несовпадении предполагаемых теоретических и клинических результатов относительно благоприятного влияния антиоксидантов как средств профилактики атерогенных заболеваний.

Достигнутый с помощью аспирина профилактический эффект так впечатлил исследователей, что они обратились в FDA (Администрация по пищевым продуктам и лекарствам) с просьбой включить в перечень показаний для аспирина первичную профилактику ИМ. Пока FDA рассматривала заявление, появились публикации о результатах близкого исследования среди британских врачей, в котором аспирин гораздо меньше влиял на риск развития первичного ИМ [22].

С тех пор выполнено пять крупных работ по применению аспирина в качестве средства первичной профилактики основных сердечно-сосудистых заболеваний. Мета-анализ этих исследований, в котором было вовлечено более 55 тыс. человек (главным образом мужчин), свидетельствует о том, что аспирин как средство первичной профилактики снижает риск любых существенных сердечно-сосудистых катастроф на 15%, уменьшая при этом риск первичного ИМ на 32% [13]. В то же время, аспирин не влияет на смертность от сердечно-сосудистых причин в рамках первичной профилактики.

В отношении профилактики ОНМК результаты были не столь оптимистичными. Прием аспирина несколько уменьшал риск ишемических инсультов, но увеличивал вероятность геморрагических ОНМК. Повышение риска геморрагических инсультов составляло 1-2 случая на 1000 пролеченных, что отмечалось в работах не только по первичной, но и вторичной профилактике [18,19]. Все исследователи подчеркивают особую роль адекватного контроля АГ для уменьшения риска геморрагического инсульта при лечении аспирином [17,18].

В 2005 году закончено очень интересное исследование среди женщин-медиков в СИТА, длившееся 10 лет. В него было вовлечено почти 40 тыс. медицинских работников в возрасте свыше 45 лет – Исследование Здоровья Женщин (The Women's Health Study). В данной работе показано, что аспирин как средство первичной профилактики у женщин не влияет на смертность от сердечно-сосудистых причин и не уменьшает риск ИМ. В то же время аспирин на 24% уменьшает риск ишемических инсультов и на 22% вероятность ПНМК. Единственной подгруппой, в которой отмечено снижение риска ИМ, это женщины 65 лет и старше [7].

☆ Лечебно-профилактические вопросы

Учитывая столь различный эффект аспирина как средства первичной профилактики для предотвращения сосудистых катастроф со стороны сердца и головного мозга у лиц разного пола, Американская Ассоциация Сердца (AHA) совместно с профилактической службой США (US PSTF) предлагают следующий подход. Аспирин как препарат первичной профилактики рекомендуется для длительного приёма в дозе 75-100 мг/сутки у мужчин и женщин, среди которых 10-летний риск возможного коронарного события составляет 10% и более [21].

Примечательно, что этот же уровень риска избран как критерий назначения статинов для первичной профилактики ИБС у лиц с величиной холестерина липопротеинов низкой плотности 3,36 ммоль/л и более. Этот критерий специально отмечен в последних дополнениях к национальной программе США по холестерину [14].

Очень близкая трактовка аспирина как препарата для первичной профилактики выработана европейскими экспертами. Рекомендуется применять модель «системной оценки коронарного риска» (SCORE – Systemic Coronary Risk Evaluation), которая позволяет предсказывать любые виды смертельных случаев сердечно-сосудистых заболеваний в течение ближайших 10 лет. Для расчета риска применяется специальная таблица. Риск, составляющий 1,5% и более в год, т.е. 15% за 10-летний срок, является показанием для первичной профилактики в виде приема аспирина [15,16].

Таким образом, назначение аспирина как средства первичной профилактики базируется преимущественно на предупреждении коронарных событий, по крайней мере у мужчин. Валидность аспирина для первичной профилактики ОНМК у мужчин не является достаточно высокой. В то же время у женщин, по всей вероятности, аспирин является хорошим средством первичной профилактики ишемических инсультов и ПНМК.

Роль аспирина

во вторичной профилактике инсультов

Профилактический прием аспирина в течение 2-3 лет среди больных, перенесших ОНМК или ПНМК, приводит к снижению абсолютного риска значимого повторного сосудистого события у 36 из 1000 леченных. Так определяет значение аспирина европейский согласительный документ по использованию антитромбоцитарных препаратов [16].

Аналогичное мнение высказывается в последних европейских рекомендациях по сердечно-сосудистым заболеваниям, обусловленных атеросклерозом – аспирин или иное антитромбоцитарное средство показаны всем больным с атерогенными сердечно-сосудистыми заболеваниями [4]. Аспирин как средство вторичной профилактики уменьшает риск любых сосудистых катастроф, включая ИБС, инсульт, заболевания периферических артерий [15]. В каждой из указанных категорий абсолютный положительный эффект от аспирина или иного антитромбоцитарного средства существенно перевешивает риск любых осложнений, в том числе геморрагических.

Не существует лабораторных тестов, которые могут быть рекомендованы для оценки антитромботического действия аспирина. Считается, что польза вторичного профилактического применения аспирина настолько превышает риск, что данный вид лечения показан всем больным с ИБС, всем пациентам после инсульта или ПНМК и больным с периферическим атеросклерозом. У больных с предшествующим ишемическим инсультом или ПНМК аспирин по сравнению с плацебо уменьшает относительный риск повторного инсульта на 20-25% [19].

Весьма существенно, что у лиц, перенесших ОНМК и принимающих аспирин, самовольный отказ пациента от лечения повышает риск повторного инсульта в течение месяца в три (!) раза [6,17]. Сосудистые осложнения наступают в среднем через 10 суток после прекращения приема аспирина, что соответствует предельной продолжительности антитромбоцитарного действия.

Артериальная гипертензия нередко рассматривается как противопоказание для приема аспирина [8]. Действительно, у больных с неконтролируемой АГ, применение аспирина несколько увеличивает вероятность геморрагических инсультов. Тем не менее, как показали результаты исследования HOT, использование аспирина в профилактических дозах в условиях подобранного гипотензивного лечения, снижает риск развития всех ОНМК и ИМ без одновременного увеличения риска геморрагического инсульта [17].

Встречаются советы, где рекомендуется для профилактики аспириновых гастропатий, назначать цитопротекторы и ингибиторы протонной помпы одновременно с аспирином. Эффективность такой тактики не доказана и не рекомендуется как рутинный метод [16]. Иное отношение формируется к ингибиторам протонной помпы у больных, уже перенесших желудочное кровотечение на фоне лечения аспирином. Ранее считалось целесообразным в такой ситуации заменять аспирин клопидогрелем. Однако, появились сообщения о том, что профилактика повторных кровотечений гораздо эффективнее осуществляется комбинацией аспирина+эзомерпазол [10].

У больных при плановых хирургических вмешательствах возможно назначение других антитромбоцитарных препаратов в случае необходимости, например, низкомолекулярных гепаринов. Разумеется, на этот период аспирин отменяется и его прием возобновляется в последующем [16].

Нередки клинические ситуации, когда больным по поводу разнообразных заболеваний опорно-двигательного аппарата назначаются иные нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Теоретически очень многие препараты из этой группы оказывают антитромбоцитарное действие. Тем не менее, общепринятой практикой в таком случае является продолжение приема аспирина в профилактической дозе. Другое средство из группы НПВС назначается на регулярный прием аспирина.

Тиклопидин

Этот препарат рекомендуется лишь для вторич-

ной профилактики инсультов. В таком качестве тиклопидин несколько превосходит аспирин. В сравнительном исследовании аспирина и тиклопидина последний уменьшал частоту фатальных и несмертельных инсультов у мужчин и женщин на 21% активнее [20].

Широкое использование тиклопидина до недавних пор ограничивалось достаточно высокой стоимостью лечения. В настоящее время в различных странах выпускаются генерики тиклопидина, что делает препарат доступным для многолетней терапии в профилактической дозе – 250 мг два раза в сутки.

Существенным недостатком тиклопидина является токсичность в отношении костного мозга с развитием лейкопении примерно у 0,8-1,0% больных при длительном приеме. У части пациентов лейкопения достигает степени агранулоцитоза с летальным исходом. С появлением клопидогреля, который гораздо меньше влияет на костный мозг, место тиклопидина среди антитромбоцитарных средств стало неопределённым. Именно так характеризует этот препарат рабочая группа экспертов Европейского кардиологического общества [16]. Весьма показательно, что в отличие от клопидогреля, тиклопидин не рекомендуется больным, перенесшим ИМ [15,21].

Из-за отсутствия официальных рекомендаций по применению тиклопидина, можно считать, что этот препарат показан для вторичной профилактики инсультов у больных, среди которых повторные инсульты происходили на фоне приема аспирина. Отмечено, что у 10-20% больных, принимающих аспирин, случаются повторные сосудистые катастрофы [20]. Такие случаи именуется «аспиринорезистентностью». Адекватная терапия резистентности к аспирину не разработана. В такой неопределенной клинической ситуации тиклопидин может применяться вместо аспирина. При этом требуется регулярный контроль за клеточным составом крови.

Клопидогрель

По данным исследования CARPIE клопидогрель в дозе 75 мг/сутки по сравнению с аспирином (325 мг/сутки) проявлял несколько большую эффективность во вторичной профилактике ишемических инсультов, ИМ или смерти от любой сердечно-сосудистой причины. Различия между больными, принимавшими аспирин или клопидогрель составило 9% ($p=0,043$) [21]. Такое не очень значимое «превосходство» не позволяет официально причислить клопидогрель к более эффективным препаратам, нежели аспирин [16].

Комбинация аспирин+клопидогрель у больных, недавно перенесших ишемический инсульт, лишь незначительно снижала частоту повторного инсульта или иной сердечно-сосудистой катастрофы по сравнению с изолированным лечением клопидогрелем. В то же время такая комбинация существенно увеличивала риск серьезных кровотечений и не может быть рекомендована [12].

Клопидогрель в дозе 75 мг/сутки считается хорошей заменой аспирина для больных церебровас-

кулярной, коронарной или периферической сосудистой патологией в двух клинических ситуациях. Первая-противопоказания (например, язва желудка) или непереносимость аспирина. Вторая-повторный инсульт или ПНМК на фоне приема аспирина. Это указывает на недостаточную профилактическую активность аспирина и требует его замены на клопидогрель. Официальных рекомендаций по лечению больных с «аспиринорезистентностью» пока не существует. Выбор между клопидогрелем и тиклопидином в такой ситуации, по нашему мнению, должен осуществляться врачом индивидуально. Полагаем, что у больных с ИБС предпочтение должно быть отдано клопидогрелю.

Ранее предполагалось, что совместное применение клопидогреля и некоторых статинов, в первую очередь аторвастатина, уменьшает обоюдное фармакологическое действие. Основанием для такого предположения являлись теоретические предположения об общности систем печеночного метаболизма и некоторые экспериментальные данные. До настоящего времени это предположение клинических подтверждений не находит [2].

Дипиридамо́л

Дипиридамо́л в дозе 200 мг два раза в сутки (ретардная форма) снижает риск повторного инсульта на 16% эффективнее, чем плацебо. Таким образом, профилактическая активность дипиридамо́ла *per se* у больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения примерно соответствует эффективности аспирина [11,19]. При использовании комбинации дипиридамо́л+аспирин достигнуто дополнительное снижение риска инсульта по сравнению с монотерапией аспирином на 23% ($P=0,006$) [11]. Существенно, что в цитируемой работе отмечено положительное влияние комбинации дипиридамо́л+аспирин только в отношении профилактики инсультов, тогда как на частоту ИМ и иных форм ИБС комбинация влияния не оказывала.

Фиксированная комбинация дипиридамо́ла (200 мг в виде ретардной формы) и 25 мг аспирина – коммерческое название «агренокс» – может рассматриваться как вполне приемлемый вариант профилактики повторных нарушений мозгового кровообращения. Однако, эта комбинация нежелательна (по меньшей мере не имеет преимуществ) у больных с ИБС, т.к. дипиридамо́л провоцирует синдром обкрадывания миокарда. Учитывая частое сочетание ишемических процессов в сосудах головного мозга и миокарде, врачу следует быть осторожным и не назначать указанную комбинацию даже при подозрении на ишемическое состояние миокарда.

Непрямые антикоагулянты

Фибрилляция предсердий среди взрослого населения встречается с частотой 0,5-2,0%, достигая 15% у лиц, старше 75 лет. Наличие фибрилляции предсердий неревматического генеза увеличивает риск ОНМК ишемического характера в 2-7 раз по сравнению с лицами того же возраста и синусовым ритмом. Вероятность ОНМК еще выше у больных с ревматическими пороками сердца, осложненными мерцательной аритмией — увеличение риска в 15-17

Таблица

Выбор антитромботической терапии у больных мерцательной аритмией в зависимости от уровня риска (рекомендации экспертов АКК, АСС, ЕОК 2001)

1. Возраст менее 60 лет при отсутствии болезней сердца	Аспирин 325 мг/сутки или ничего
2. Возраст менее 60 лет с наличием болезней сердца, но без факторов риска	Аспирин 325 мг/сутки
3. Возраст 60 лет и более при отсутствии факторов риска	Аспирин 325 мг/сутки
4. Возраст 60 лет и более, наличие ИБС или СД	Варфарин, МНО 2,0-3,0
5. Возраст 75 лет и старше, особенно для женщин	Варфарин, МНО около 2,0
6. Больные с сердечной недостаточностью или ФВ левого желудочка менее 35%	Варфарин, МНО 2,0-3,0
7. Тиреотоксикоз или АГ	Варфарин, МНО 2,0-3,0
8. Тромб в предсердиях	Варфарин, МНО 2,5-3,5
9. Ревматический порок сердца или клапанные протезы	Варфарин, МНО 2,5-3,5
10. Тромбозмболии в анамнезе	Варфарин, МНО 2,5-3,5

раз [5,6].

Во всех возрастных группах мерцательная аритмия (МА) является более значимым фактором риска инсульта, нежели АГ, ИБС или СД. По обобщенным данным наиболее эффективным средством профилактики ОНМК у пациентов с МА является варфарин (4,5). Теоретически могут применяться иные непрямые антикоагулянты. Но их реальная эффективность неизвестна, ибо все контролируемые исследования проводились с варфарином. Согласно данным нескольких мета-анализов, варфарин позволяет снижать риск инсульта у больных с МА в среднем на 62% [1,5].

Варфарин значительно превосходил плацебо во всех подгруппах, за исключением больных с неревматической МА моложе 65 лет без иных факторов риска. И наоборот, чем выше риск ОНМК, тем значительнее профилактическая эффективность варфарина. Следует отметить, что пациенты с МА, но без иных факторов риска (например, не имеющие доклинической сердечной недостаточности) – это очень небольшая группа больных. Факторами риска тромбозмболических осложнений у пациентов с МА считается АГ, а также клинически явная или определяемая эхокардиографически сердечная недостаточность.

Самым опасным осложнением при лечении варфарином и антитромбоцитарными средствами является кровотечение. Риск серьезного кровотечения в группе плацебо составляет 1%, около 1,1% в группе аспирина и 1,3% в группе варфарина. Риск кровотечения возрастает при величине МНО (международное нормализованное отношение) более 3,0, при неустойчивом МНО и у больных с неконтролируемой АГ [18,20].

Уровень защиты, создаваемый при лечении варфарином у больных с МА, перенесших инсульт или ПНМК, превышает риск кровотечений. Поэтому варфарин в индивидуально подобранной дозе показан всем больным с МА и высоким риском [1,21]. Оптимальная величина МНО при лечении должна составлять 2,0-2,9. Только у определенных групп больных МНО рекомендуется доводить до 3,0-3,5. После до-

стижения желаемой величины проводится ежемесячный контроль этого показателя. Такая тактика рекомендуется не только у лиц с постоянной формой МА, но и у пациентов с пароксизмальной МА после восстановления ритма [1,6].

Оптимальный срок для начала лечения варфарином после перенесенного инсульта до сих пор окончательно не уточнен. Таким сроком ориентировочно считается 2 месяца после ОНМК [8]. Поскольку аспирин снижает риск повторного инсульта как у больных с МА, так и без нарушений ритма, до назначения варфарина следует применять аспирин в профилактических дозах. Лечение аспирином или варфарином в зависимости от клинической ситуации представлено в таблице.

Выводы

1. Аспирин является наиболее универсальным средством для предотвращения инсультов и может применяться как для первичной, так и вторичной профилактики. Аспирин остается наиболее доступным и широко применяемым препаратом.

2. Применение аспирина как препарата первичной профилактики должно быть ориентировано в первую очередь на предупреждение различных форм ИБС.

3. Назначение аспирина в профилактической дозе 75-100 мг/сутки рекомендуется мужчинам и женщинам без ИБС и предшествующего инсульта или ПНМК, если рассчитанный 10-летний риск ИБС составляет 10% и более.

4. Средствами вторичной профилактики ишемических инсультов являются аспирин, клопидогрель, тиклопидин и комбинация дипиридамола с аспирином. Один из этих препаратов должен быть назначен после перенесенного инсульта (любого) или ПНМК на срок не менее 3 лет.

5. У больных после ишемического или геморрагического инсульта, а также после ПНМК с одновременно сосуществующей явной или предполагаемой ИБС, следует назначать аспирин или клопидогрель на срок не менее 3 лет. Комбинация аспирина+клопидогрель рассматривается как нежелательная.

6. Место тиклопидина среди антитромбоцитарных средств в настоящее время является неопределенным. Препарат может назначаться для вторичной профилактики инсультов у больных без ишемических процессов в миокарде при регулярном контроле за клеточным составом крови.

7. Комбинация 200 мг дипиридамола (ретардная форма) и 50 мг аспирина, принимаемая два раза в сутки, может служить адекватной заменой аспирина как средство вторичной профилактики инсульта у больных без ИБС.

8. Для больных с мерцательной аритмией и высоким риском препаратом выбора для профилактики инсультов является варфарин.

9. Безопасность при лечении любым антитромбоцитарным препаратом или варфарином достигается путём тщательного контроля за уровнем АД. В каждом случае неконтролируемой гипертензии вначале целесообразно максимально снизить АД до целевых величин и лишь затем рассматривать воп-

рос о назначении антитромбоцитарных средств.

Литература

1. Бокерия Л.А. Профилактика инсульта при фибрилляции предсердий // *Анналы аритмологии*.-2005.-№ 3.-С. 45-55.
2. Грацианский Н.А., Босхолов Б.П. Признаков клинически значимого взаимодействия клопидогреля и аторвастатина не обнаружено // *Кардиология*.-2005.-№ 1.-С.74.
3. Зюенцов М.В., Лемешев А.Ф. Значение тиазидных диуретиков в профилактике ишемических инсультов // *Рецепт*.-2005.-№4.-С.46-51.
4. Панченко Е.П. Место антиагрегантов в профилактике и лечении ишемических инсультов // *Кардиоваск. Терапия и профилактика*.-2004.-Т.3, №3, ч.1.С.88-93.
5. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Киктев В.Г. и др. Инсульт и другие тромбоземболические осложнения при мерцании предсердий. Выбор оптимального подхода и лекарственных средств для профилактики инсульта // *Кардиология*.-2005.-№ 1.-С. 84-93.
6. Садлоу К., Губиц Г., Сандеркок П., Лип Г. Профилактика инсульта. В кн.: *Доказательная медицина 2003, вып.2, часть 1*. С. 310-340.
7. Трифонов И.Р. Длительный регулярный прием аспирина здоровыми женщинами 45 лет и старше уменьшает риск ишемического инсульта, не влияя на риск инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти и увеличивая риск кровотечений. Результаты применения аспирина в Исследовании Здоровья Женщин (The Women's Health Study) // *Кардиология*.-2005.-№6.-С. 56-57.
8. Шевченко О.П., Праскурный Е.А., Яхно Н.Н., Парфенов В.А. Артериальная гипертония и церебральный инсульт.-Москва: Медицинская книга, 2001,192 с.
9. Bonita R. Epidemiology of stroke // *Lancet*.-2002.-V. 339.-P. 342-348.
10. Chan F.K., Chin J. et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding // *N. Engl. J. Med.*-2005.-V. 352.-P. 238-244.
11. Diener H.C., Cunha L., Forbes C.K. et al. European Stroke Prevention Study 2: dipyridamol and acetylsalicylic acid in the prevention of stroke // *J. Neurol. Sci.*-1996.-V. 143.-P. 1-13.
12. Diener H.C., Bogouslavsky I., Brass L.M. et al. On behalf of the MATCH Investigator. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient Ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet*.-2004.-V. 364.-P. 331-337.
13. Eidelman R.S., Hebert P.R., Weisman S.M. et al. An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease // *Arch. Intern. Med.*-2003.-V. 163.-P. 2006-2010.
14. Eidelman R.S., Lamas G.L., Hennekens C.H. The new National Cholesterol Education Program guidelines: clinical challenge for more widespread therapy of lipids to treat and prevent coronary heart disease // *Arch. Intern. Med.*-2002.-V. 162.-P. 2033-2038.
15. European guidelines in cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of eight societies and by invited experts) // *Eur. Heart J.*-2003.-V. 24.-P. 1601-1610.
16. Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents. The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.*-2004.-V. 25(2).-P. 166-181.
17. Kjeldsen S.E., Kolchock R.E., Leonette G. et al. for the HOT Study Group. Influence of gender and age on preventing cardiovascular disease by antihypertensive treatment and acetylsalicylic acid: the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study // *J. Hypertens.*-2000.-V. 18.-P. 629-642.
18. Levine V.L. et al. Haemorrhagic complications of anticoagulant treatment. The Seventh ACCP Conference of Antithrombotic and Thrombolytic Therapy 2004 // *Chest*.-2004.-V. 126.-P. 287S-310S.
19. McConnel H. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // *Br. Med. J.*-2002.-V. 324.-P. 71-86.
20. Patrono C., Collier B., Fitzgerald G.A. et al. Platelet-Active Drugs: The Relationship among dose, effectiveness, and side effects. The Seventh ACCP Conference of Antithrombotic and Thrombolytic Therapy 2004 // *Chest*.-2004.-V. 126.-P. 234S-264S.
21. Pearson T.A., Blair S.N., Daniels S.R. et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patient without Coronary or other Atherosclerotic Vascular Disease // *Circulation*.-2002.-V. 106.-P. 388-391.
22. Peto R., Gray R., Collins R. et al. Randomized trial of prophylactic daily aspirin in British male doctor // *British Med. J.*-1988.-V. 296.-P. 313-316.
23. The Steering Committee for the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study // *N. Engl. J. Med.*-1989.-V. 321.-P. 129-135.