

© Коллектив авторов, 2017  
УДК 616-005-084 : 615.273.52

О. В. Родионова<sup>1\*</sup>, В. А. Сорокоумов<sup>1</sup>, Т. В. Вавилова<sup>2</sup>, Ю. Д. Богатенкова<sup>2</sup>,  
М. М. Мнускина<sup>2</sup>, И. Г. Крупоткина<sup>2</sup>, Л. А. Исаева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городской консультативно-диагностический центр № 1», Санкт-Петербург, Россия

## АНТИАГРЕГАНТНАЯ ТЕРАПИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

### Резюме

В настоящее время сохраняется проблема профилактики нарушений мозгового кровообращения, в которой антиагрегантная терапия занимает одно из ведущих мест. Эффективность данной терапии зависит от большого числа модифицируемых и не модифицируемых факторов. Существует множество методов оценки ответа на антиагрегантную терапию, но нет единого подхода к оценке получаемых результатов и их прогностической значимости. Необходимы дальнейшие исследования данного вопроса с целью индивидуализации антиагрегантной терапии и, тем самым, повышения ее эффективности и безопасности.

**Ключевые слова:** антиагрегантные препараты, ОНМК, агрегатометрия, резистентность

Родионова О. В., Сорокоумов В. А., Вавилова Т. В., Богатенкова Ю. Д., Мнускина М. М., Крупоткина И. Г., Исаева Л. А. Антиагрегантная терапия в профилактике нарушений мозгового кровообращения. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2017;24(1):15–21. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-1-15-21.

\* Автор для связи: Ольга Валентиновна Родионова. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ул. Льва Толстого д. 6/8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. E-mail: olgarodionovaspb@gmail.com

UDK 616-005-084 : 615.273.52  
© Composite authors, 2017

O. V. Rodionova<sup>1\*</sup>, V. A. Sorokoumov<sup>1</sup>, T. V. Vavilova<sup>2</sup>, Yu. D. Bogatenkova<sup>2</sup>,  
M. M. Mnuskina<sup>2</sup>, I. G. Krupotkina<sup>2</sup>, L. A. Isaeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup> St. Petersburg State Budget-funded Healthcare Institution City Consultative and Diagnostic Center № 1, St. Petersburg, Russia

## ANTIPLATELET THERAPY IN THE PREVENTION OF CEREBROVASCULAR ACCIDENTS

### Abstract

Currently the problem of preventing cerebrovascular disorders, in which antiplatelet therapy takes one of the leading places, remains relevant. The efficiency of the therapy depends on a large number of modifiable and non-modifiable factors. There are many methods to assess the severity of the response to antiplatelet therapy, but there is no common approach to the assessment of the results and their prognostic significance. Further studies of this issue are essential with the aim of individualization of antiplatelet therapy thereby increasing its efficiency and safety.

**Key words:** antiplatelet drugs, ADCC, aggregatometry, resistance.

Rodionova O. V., Sorokoumov V. A., Vavilova T. V., Bogatenkova Y. D., Mnuskina M. M., Krupotkina I. G., Isaeva L. A. Antiplatelet therapy in the prevention of cerebrovascular accidents. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2017;24(1):15–21. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-1-15-21.

\* Corresponding author: Olga V. Rodionova. FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia 6/8 L'va Tolstogo street, Saint-Petersburg, 197022. Russia. E-mail: olgarodionovaspb@gmail.com

## ВВЕДЕНИЕ

Еще в 2004 г. Всемирная организация здравоохранения констатировала, что инсульт является глобальной эпидемией, угрожающей жизни и здоровью населения всего мира. Несмотря на большие достижения в установлении причин развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и методах лечения в острой фазе инсульта, ежегодная смертность от инсультов в России — одна из самых высоких в мире (91 случай на 100 000 населения, общая летальность — 25,3 %) [1, 2]. После перенесенного ОНМК треть пациентов нуждаются в посторонней помощи, еще 20 % не могут самостоятельно ходить, лишь каждый 5-й может вернуться к трудовой деятельности [1]. Снижается, но остается достаточно высокой заболеваемость повторными ОНМК (0,89 случая на 1000 населения), а почти четверть пациентов с повторными ОНМК погибают [2]. Таким образом, на сегодняшний день остается актуальной и требует дальнейшего решения проблема первичной и вторичной профилактики ОНМК.

Основной вклад в распространенность ОНМК вносит ишемический инсульт. В структуре ОНМК сохраняется соотношение ишемического подтипа инсульта к геморрагическому как 5:1. У большинства пациентов ишемический инсульт, как и инфаркт миокарда, возникает в результате осложнения хронически протекающих сердечно-сосудистых заболеваний (атеросклероза и артериальной гипертензии) [2, 3].

## Патогенетические варианты ишемического ОНМК

Согласно патогенетической классификации TOAST [4], выделяют пять патогенетических подтипов ишемического инсульта (ИИ): атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный, инсульт другой установленной и неустановленной этиологии. Атеротромботический подтип ИИ наблюдается чаще всего (до 50 % случаев), при этом в  $\frac{2}{3}$  случаев — это атеротромбоз прецеребральных и интракраниальных артерий, в  $\frac{1}{3}$  случаев — артерио-артериальная эмболия [2]. На 2-м по частоте месте находится кардиоэмболический инсульт (20–30 %) [5], наиболее частой причиной которого является фибрилляция предсердий, развивающаяся в результате ишемической болезни сердца. Лакунарный инсульт (более 20 % от общего числа ИИ) возникает при стенозе и тромбозе мелких внутримозговых артерий как следствие артериальной гипертензии, сахарного диабета. К подтипу ИИ «другой установленной этиологии» относятся гемодинамические инсульты, инсульты при гематологических заболеваниях, при заболеваниях соединительной ткани и т. д., а подтип «инсульт другой неустановленной этиологии» включает случаи, когда окончательно установить причину ИИ не представляется возможным [2].

## Профилактика нарушений мозгового кровообращения

Профилактику сердечно-сосудистых осложнений (в том числе и ОНМК) традиционно подразделяют на первичную (до развития сердечно-сосудистого осложнения — инфаркта/инсульта) и вторичную, которую проводят уже после события.

Профилактика ОНМК включает модификацию образа жизни (отказ от курения, употребления алкоголя, борьбу с гиподинамией), контроль артериального давления, липидного спектра и уровня глюкозы крови, антитромботическую терапию, к которой относят антиагрегантные (антитромбоцитарные) и антикоагулянтные препараты. Польза антиагрегантной терапии в первичной профилактике определена лишь у пациентов, у которых десятилетний риск сердечно-сосудистых заболеваний 10 % (например, у женщин с сахарным диабетом, а также у пациентов с асимптомным атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий). Антикоагулянтные препараты (варфарин или новые лекарственные средства — прямые ингибиторы факторов свертывания крови) показаны при риске инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> – VASc  $\geq 2$  [6], а при CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> – VASc = 1 должны быть обсуждены в программе профилактики ИИ [7]. Антиагрегантные препараты не рассматриваются в качестве варианта первичной профилактики при наличии у пациента фибрилляции предсердий.

При вторичной профилактике ОНМК значимость антитромботической терапии возрастает. Так, если при кардиоэмболическом варианте ИИ у пациентов с любой формой неклапанной фибрилляции предсердий целесообразно применение новых оральных антикоагулянтов (апиксабан, дабигатран, ривароксабан) или антагонистов витамина К (варфарин) [7], то все пациенты с некардиоэмболическим ИИ или транзиторной ишемической атакой должны получать антиагрегантные препараты [8]. В ангионеврологии с этой целью чаще применяется аспирин и клопидогрел (реже дипиридамол и тиклопидин), в отличие от кардиологических показаний (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия), где также распространено применение тикагрелолола и прасугрела.

## Эффективность и безопасность антиагрегантных препаратов

Эффективность вторичной профилактики любых сердечно-сосудистых событий оценивается по отсутствию повторных эпизодов у пациентов.

Терапия препаратами аспирина на 15 % снижает риск повторного ОНМК, что доказывает необходимость использования данной группы препаратов [9]. Эффект аспирина не зависит от дозы (показан для дозы 50–1500 мг в сутки). Эффективность клопидогрела в дозе 75 мг/сутки сопоставима с препаратами

аспирина, что нашло свое отражение во включении клопидогрела в рекомендации по вторичной профилактике ОНМК [8].

Наиболее важный относительно данных препаратов аспект безопасности — это частота геморрагических осложнений. Увеличивается частота серьезных кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на фоне терапии аспирином, а также повышается риск внутричерепных кровоизлияний (0,10 % в год при применении аспирина, 0,07 % в год без его применения). Ухудшение безопасности прямо пропорционально увеличению дозы аспирина. Безопасность клопидогрела сопоставима с препаратами аспирина [9–11].

Число случаев экстра- и интракраниальных кровотечений на фоне антиагрегантной терапии значительно ниже количества предотвращенных сосудистых событий у пациентов высокого риска. Таким образом, польза от эффективного применения антиагрегантных препаратов преобладает над возможными осложнениями данной терапии [8, 9].

Использование двойной антиагрегантной терапии (аспирин + клопидогрел) приводит к увеличению риска возникновения кровотечения из ЖКТ в 2–3 раза по сравнению с монотерапией аспирином. Абсолютный риск кровотечения из ЖКТ при двойной антиагрегантной терапии оценивают в диапазоне 0,6–2,0 % [10]; при этом риск кровотечений увеличивается при длительном приеме препаратов [11].

### **Изменчивость ответа на антиагрегантную терапию**

Существует множество факторов, приводящих к неэффективности или «резистентности» к действию антиагрегантных препаратов, о которой можно говорить тогда, когда на фоне приема аспирина или клопидогрела у пациента случается повторное сердечно-сосудистое событие (клиническая резистентность).

На эффективность терапии препаратами аспирина оказывают влияние приверженность пациента к лечению, наличие сопутствующих заболеваний (сахарного диабета, острого коронарного синдрома, патологии желудочно-кишечного тракта и т. д.), прием других препаратов (в частности, нестероидных противовоспалительных средств). Наличие генетической резистентности к препаратам аспирина в настоящий момент не доказано, но обсуждается возможность полиморфизма гена циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), снижающего эффективность данных препаратов [10, 12–15]. Аспиринорезистентность встречается, по разным данным, у 4–60 % пациентов [16]. Эффект клопидогрела также подвержен значительной индивидуальной вариабельности. На эффективность препаратов клопидогрела влияют все те же модифицируемые факторы, что и при терапии аспирином. Дополнительно установлена

возможность влияния на антиагрегантный эффект полиморфизма гена цитохрома CYP2C19, превращающего клопидогрел в его активный метаболит. Частота встречаемости гетерозиготного носительства данного полиморфизма составляет до 30 % в популяции [14, 15, 17, 18]. С учетом возможности вариабельного ответа на терапию антиагрегантными препаратами в некоторых случаях важно оценивать «лабораторную резистентность/эффективность» — выраженность изменения тромбоцитарной активности в ответ на прием определенного препарата у отдельного пациента.

### **Методы лабораторной оценки агрегации тромбоцитов**

В течение нескольких десятилетий во всем мире проводятся исследования, направленные на изучение агрегации тромбоцитов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе получающих терапию антиагрегантными препаратами [19].

На рынке медицинской техники представлено большое количество различных агрегометров. Однако вследствие использования разных протоколов исследования и индукторов агрегации с различной концентрацией существует затруднение в согласовании получаемых результатов. В 1960-х гг. была разработана оптическая агрегатометрия (light transmission aggregometry — LTA), основанная на исследовании изменений оптической плотности плазмы. Изменение оптических свойств исследуемого раствора в процессе агрегации тромбоцитов обусловлено уменьшением общей рассеивающей поверхности клеток в результате их склеивания друг с другом. Метод LTA был признан «золотым стандартом» оценки функциональной активности тромбоцитов. Однако, помимо трудоемкости, этот метод плохо стандартизован, не имеет контрольных материалов (как и все методы оценки функции тромбоцитов), а его результаты существенным образом зависят от качества проведения преаналитического этапа.

В 1989 г. З. А. Габбасовым и др. был предложен метод лазерной агрегатометрии [20].

В настоящее время широкое распространение получил метод оценки тромбоцитарной активности с применением импедансного способа детекции — импедансная агрегатометрия. Исследование выполняется на цельной крови, что исключает влияние преаналитического этапа на результаты измерения, а также позволяет исследовать агрегацию тромбоцитов в присутствии всех клеточных и плазменных элементов крови в приближенных к физиологическим условиям. Результаты данного метода хорошо коррелируют с результатами оптической агрегатометрии в оценке ответа на антиагрегантную терапию [21].

Также для оценки агрегации тромбоцитов используются приборы прикроватной диагностики —

PFA-100 или 200 и VerifyNow. В принципе работы последнего используется метод оптической агрегатометрии. Данный прибор позволяет получить результаты исследования за 5 мин, что значительно увеличивает область его применения. Для метода VerifyNow валидизировано терапевтическое окно значений у больных с ИБС после стентирования коронарных артерий, а получаемые результаты сопоставимы с «золотым стандартом» LTA [21].

Исследование агрегации тромбоцитов — это сложный анализ, проводимый на живой клетке, который графически и численно фиксирует процесс агрегации тромбоцитов (спонтанной или индуцированной). Поэтому для получения достоверных, воспроизводимых результатов необходимо тщательное соблюдение правил преаналитического этапа.

### **Клиническая и лабораторная резистентность к действию антиагрегантных препаратов**

Первоначально было введено понятие клинической резистентности к действию антиагрегантных препаратов — состояние, при котором, несмотря на проводимую терапию, у пациентов повторялись сердечно-сосудистые события. С развитием методов исследования агрегации тромбоцитов появилось понятие лабораторной резистентности (или высокой остаточной реактивности тромбоцитов — ВОРТ), о которой можно говорить при «нормальных» (находящихся в рамках референтных значений) показателях агрегационной кривой, несмотря на терапию данными препаратами.

### **Клиническая значимость лабораторной резистентности к антиагрегантным препаратам**

С практической точки зрения при выявленной лабораторной резистентности встает вопрос о коррекции антиагрегантной терапии на основании данных анализа агрегации тромбоцитов, а не только на оценке рисков повторных сосудистых событий у пациента.

В 2011 и 2012 г. опубликованы результаты клинических исследований (GRAVITAS, ARCTIC) с участием пациентов кардиологического профиля, оценивающие целесообразность коррекции антиагрегантной терапии на основании результатов исследования агрегации тромбоцитов [22, 23]. И хотя эти исследования не показали клинически значимых преимуществ данного подхода перед стандартной антиагрегантной терапией, сами исследователи сообщают о необходимости дальнейшего изучения этого вопроса, в том числе у пациентов более высокого риска сердечно-сосудистых осложнений [22–24]. В других исследованиях (ADAPT-DES) показано, что ВОРТ коррелирует с худшим клиническим исходом, развитием повторных сосудистых событий [25].

При анализе целесообразности исследования агрегации тромбоцитов у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями было показано, что некоторые тесты могут быть полезны, но имеющихся данных недостаточно для окончательного суждения; необходимо проведение больших рандомизированных исследований для установления прогностического значения каждого метода контроля эффективности и безопасности антиагрегантной терапии [26].

В 2014 г. было опубликовано заключение междисциплинарного Совета экспертов Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов, Российского научного общества специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, Национальной ассоциации по борьбе с инсультами, Национального научного общества воспаления, в котором сообщалось о целесообразности тестирования функции тромбоцитов в клинической практике с учетом того, что резистентность к антиагрегантной терапии достоверно связана с худшим прогнозом и зависит от множества факторов [27]. Кроме того, еще в 2012 г. исследование агрегации тромбоцитов при нарушении мозгового кровообращения по ишемическому и геморрагическому типу было внесено в российские стандарты оказания специализированной медицинской помощи пациентам с данной патологией [28–31].

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

С учетом накопленных знаний об эффективности, безопасности, резистентности к действию антиагрегантных препаратов в настоящее время сформировано четкое представление о необходимости индивидуализации данной терапии. Исследование агрегации тромбоцитов, на наш взгляд, было бы особенно полезным:

- пациентам, которым впервые назначаются антиагрегантные препараты при проведении как первичной, так и вторичной профилактики ОНМК;
- пациентам, имеющим стенооокклюзирующее поражение брахиоцефальных артерий, до и после проведения оперативного лечения (как открытой операции каротидной эндартерэктомии, так и эндоваскулярного лечения — стентирования), особенно пациентам с интракраниальным гемодинамически значимым атеросклерозом;
- пациентам, получающим двойную антиагрегантную терапию (после эндоваскулярного лечения, при наличии сопутствующей патологии и т. д.);
- пациентам, получающим сочетанную терапию антиагрегантными и антикоагулянтными препаратами;
- пациентам, имеющим повышенный риск геморрагических осложнений (пожилой возраст, наличие в анамнезе заболеваний желудочно-кишечного тракта, плохо контролируемая артериальная гипертензия и т. д.).



Необходимо дальнейшее изучение методов оценки выраженности ответа на антиагрегантные препараты, их прогностической значимости с целью внедрения в рутинную клиническую практику для повышения эффективности и безопасности профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в целом, и инсульта в частности.

### Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

### Conflicts of interests

Authors declare no conflict of interest.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е. И., Скворцова В. И., Стаховская Л. В. Проблема инсульта в РФ: время активных совместных действий // Журнал неврол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2007. — № 8. — С. 4–10.
2. Стаховская Л. В., Котова С. В. Инсульт: рук-во для врачей. — М.: МИА, 2014. — С. 15–23; 50–52; 87–94.
3. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010 г.) / Л. В. Стаховская, О. А. Ключихина, М. Д. Богатырева, В. В. Коваленко // Журнал неврол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2013. — № 5. — С. 4–10.
4. Adams H. P., Bendixen B. H., Kappelle L. J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in acute stroke treatment // Stroke. — 1993. — № 24. — P. 35–41.
5. Babarro E. G., Rego A. R., Gonzalez-Juanatey J. R. Cardioembolic stroke: call for a multidisciplinary approach // Cerebrovasc. Dis. — 2009. — № 27(1). — P. 82–87. DOI: 10.1159/000200444.
6. James F. Meschia, Cheryl Bushnell, Bernadette Boden-Albala et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke // Stroke. — 2014. — № 45(12). — P. 3754–3832. DOI: 10.1161/STR.0000000000000046.
7. Paulus Kirchhof, Stefano Benussi, Dipak Kotecha et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // Eur. Heart Journ. — 2016. — P. 1–90. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.
8. Walter N. Kernan, Bruce Ovbiagele, Henry R. Black et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack // Stroke. — 2014. — № 45. — P. 2160–2236.
9. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients // BMJ. — 2002. — № 324. — P. 71–86.
10. Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Гинзбург М. А. и др. Антиагрегантная терапия у больных с высоким риском развития тромботических осложнений: проблема эффективности, безопасности и приверженности // Клинист. — 2011. — № 2. — С. 72–79.
11. Shuying Chen, Qingyu Shen, Yamei Tang et al. Efficacy and Safety of Adding Clopidogrel to Aspirin on Stroke Prevention among High Vascular Risk Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // Plos one. — 2014. — № 9(8). — P. 1–10. DOI: 10.1371/journal.pone.0104402.
12. Довгалецкий П. Я., Фурман Н. В., Пучиньян Н. Ф. Клиническая значимость резистентности к аспирину у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Рациональная фармакотерапия в кардиол. — 2006. — № 3. — С. 46–50.
13. Aspirin Resistance: Fact or Fiction? / Dinaldo Cavalcanti de Oliveira, Rogerio Ferreira Silva, Diego Jantsk Silva, Valter Correia de Lima // Arq. Bras. Cardiol. — 2010. — № 95(3). — P. 91–94.
14. Ferguson A., Dokainish H., Lakkis N. Aspirin and Clopidogrel Response Variability Review of the Published Literature // Texas Heart Institute Journ. — 2008. — № 3. — P. 313–320.
15. Itsik Ben-Dor, Neal S. Kleiman, Eli Lev. Assessment, Mechanisms, and Clinical Implication of Variability in Platelet Response to Aspirin and Clopidogrel Therapy // The Am. Journ. of Cardiology. — 2009. — № 104(2). — P. 227–233. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.03.022.
16. Thomas J. Oxley, Richard J. Dowling, Peter J. Mitchell et al. Antiplatelet resistance and thromboembolic complications in neurointerventional procedures // Frontiers in neurology. — 2011. — № 2. — P. 1–9. DOI: 10.3389/fneur.2011.00083.
17. Dominick J. Angiolillo, Antonio Fernandez-Ortiz, Esther Bernardo et al. Variability in Individual Responsiveness to Clopidogrel. Clinical Implications, Management, and Future Perspectives // Journ. of the Am. College of Cardiology. — 2007. — № 14. — P. 1505–1516.
18. Holmes DR Jr., Dehmer G. J., Kaul S. et al. ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA «boxed warning»: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents and the American Heart Association endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons // J. Am. Coll. Cardiol. — 2010. — № 56(4). — P. 321–341.
19. Shinichiro Uchiyama, Megumi Takeuchi, Mikio Osawa et al. Platelet Function Tests in Thrombotic Cerebrovascular Disorders // Stroke. — 1983. — № 4. — P. 511–517.
20. Габбасов З. А. Новый высокочувствительный метод анализа агрегации тромбоцитов // Лабораторное дело. — 1989. — № 10. — С. 15–18.
21. Nalyaka Sambu, Nick Curzen. Monitoring the effectiveness of antiplatelet therapy: opportunities and limitations // Br. Journ. of Clinical Pharmacology. — 2011. — № 72. — P. 683–696. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.03955.x.
22. Jean-Philippe Collet, Thomas Cuisset, Gregoire Range et al. Bedside Monitoring to Adjust Antiplatelet Therapy for Coronary Stenting // The new England Journ. of medicine. — 2012. — № 367. — P. 2100–2109.
23. Matthew J. Price, Peter B. Berger, Paul S. Teirstein et al. Standard- vs High-Dose Clopidogrel Based on Platelet Function Testing After Percutaneous Coronary Intervention. The GRAVITAS Randomized Trial // JAMA. — 2011. — № 305(11). — P. 1097–1105. DOI: 10.1001/jama.2011.290.
24. Мирзаев К. Б., Ангреев Д. А., Сычев Д. А. Оценка агрегации тромбоцитов в клинической практике // Рациональная фармакотерапия в кардиол. — 2015. — № 11(1). — С. 85–91.
25. Stone G. W., Witzensbichler B., Weisz G. et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study // Lancet. — 2013. — № 382 (9892). — P. 614–623.
26. Janine Dretzke, Richard D. Riley, Marie Lordkipanidze et al. The prognostic utility of tests of platelet function for the detection of 'aspirin resistance' in patients with established cardiovascular or cerebrovascular disease: a systematic review and economic evaluation // Health Technology Assessment. — 2015. — № 19. DOI: 10.3310/hta19370.
27. Заключение междисциплинарного Совета Экспертов Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов, Российского научного общества специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, Национальной ассоциации по борьбе с инсультами, Национального научного общества воспаления. Роль тестиро-

вания функциональной активности тромбоцитов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих антитромбоцитарную терапию // Радиональная фармакотерапия в кардиол. — 2014. — № 10(6). — С. 679 — 687.

28. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 1692н от 29 дек. 2012 г. об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при внутримозговом кровоизлиянии (консервативное лечение). URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8969-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-29-dekabrya-2012-g-1692n-ob-utverzhenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-vnutrimozgovom-krovoizliyanii-konservativnoe-lechenie>.

29. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 1740н от 29 дек. 2012 г. об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8970-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-29-dekabrya-2012-g-1740n-ob-utverzhenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-infarkte-mozga>.

30. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 1749н от 29 дек. 2012 г. об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при субарахноидальном кровоизлиянии (консервативное лечение). URL: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=145061&fld=134&dst=1000000001,0&rnd=0.02678298372872079>.

31. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 1693н от 29 дек. 2012 г. об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при транзиторной ишемической атаке. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8945-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-29-dekabrya-2012-g-1693n-ob-utverzhenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-tranzitornoy-ischemicheskoy-atake>.

## REFERENCES

- Gusev E.I., Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V. The problem of stroke in Russia: time active joint actions. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2007, no8, pp. 4–10. (In Russian).
- Stakhovskaya L.V., Kotova S.V. Stroke: a guide for physicians. Moscow: MIA; 2014:15-23, 50-52, 87-94. (In Russ.)
- Stakhovskaya L.V., Klochikhina O.A., Bogatyreva M.D., Kovalenko V.V. Epidemiology of stroke in Russia as a result of territorial and population register (2009-2010 g). *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013;(5):4-10. (In Russ.)
- Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J., et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke* 1993;24:35–41.
- Babarro E.G., Rego A.R., Gonzalez-Juanatey J.R. Cardioembolic stroke: call for a multidisciplinary approach. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(1):82-7. DOI: 10.1159/000200444.
- James F. Meschia, Cheryl Bushnell, Bernadette Boden-Albala, et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. *Stroke*. 2014;45(12): 3754–3832. DOI:10.1161/STR.0000000000000046.
- Paulus Kirchhof, Stefano Benussi, Dipak Kotecha et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;1-90. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210.
- Walter N. Kernan, Bruce Ovbiagele, Henry R. Black, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2014;45:2160-2236.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ*. 2002;(324):71-86.
- Martsevich S.YU., Kutishenko N.P., Ginzburg M.L., Malysheva A.M., Polyanskaya YU.N. Antiplatelet therapy in patients with high risk of thrombotic complications: the problem of efficiency, safety and commitment. *Klinitsist*. 2011; (2): 72-79. (In Russ.)
- Shuying Chen, Qingyu Shen, Yamei Tang, et al. Efficacy and Safety of Adding Clopidogrel to Aspirin on Stroke Prevention among High Vascular Risk Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Plos one*. 2014;9(8):1-10. DOI:10.1371/journal.pone.0104402
- Dovgalevskiy P.YA., Furman N.V., Puchin'yan N.F. The clinical significance of resistance to aspirin in patients with cardiovascular disease patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2006;(3):46-50. (In Russ.)
- Dinaldo Cavalcanti de Oliveira, Rogerio Ferreira Silva, Diego Jantsk Silva, Valter Correia de Lima. Aspirin Resistance: Fact or Fiction? *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(3):91-94.
- Ferguson A, Dokainish H, Lakkis N. Aspirin and Clopidogrel Response Variability Review of the Published Literature. *Texas Heart Institute Journal*. 2008;3:313-320.
- Itsik Ben-Dor, Neal S Kleiman, Eli Lev. Assessment, Mechanisms, and Clinical Implication of Variability in Platelet Response to Aspirin and Clopidogrel Therapy. *The American Journal of Cardiology*. 2009;104(2):227-233. DOI:10.1016/j.amjcard.2009.03.022
- Thomas J Oxley, Richard J Dowling, Peter J Mitchell, Stephen Davis, Bernard Yan. Antiplatelet resistance and thromboembolic complications in neurointerventional procedures. *Frontiers in neurology*. 2011;2:1-9. DOI: 10.3389/fneur. 2011. 00083.
- Dominick J Angiolillo, Antonio Fernandez-Ortiz, Esther Bernardo, Fernando Alfonso, Carlos Macaya, Theodore A Bass, Marco A Costa. Variability in Individual Responsiveness to Clopidogrel. Clinical Implications, Management, and Future Perspectives. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;14:1505-1516.
- Holmes DR Jr, Dehmer GJ, Kaul S, et al. ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA «boxed warning»: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents and the American Heart Association endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(4):321–341.
- Shinichiro Uchiyama, Megumi Takeuchi, Mikio Osawa, Itsuro Kobayashi, Shoichi Maruyama, Masahiko Aosaki, Koshichiro Hirokawa. Platelet Function Tests in Thrombotic Cerebrovascular Disorders. *Stroke*. 1983;4:511-517.
- Gabbasov Z.A. New highly sensitive method for the analysis of platelet aggregation. *laboratornoyedelo*. 1989; 10: 15–18. (In Russ.)
- Nalyaka Sambu, Nick Curzen. Monitoring the effectiveness of antiplatelet therapy: opportunities and limitations. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2011;72:683-696. DOI:10.1111/j.1365-2125.2011.03955.x
- Jean-Philippe Collet, Thomas Cuisset, Gregoire Range et al. Bedside Monitoring to Adjust Antiplatelet Therapy for Coronary Stenting. *The new England journal of medicine*. 2012; 367:2100-2109.
- Matthew J Price, Peter B Berger, Paul S Teirstein et al. Standard- vs High-Dose Clopidogrel Based on Platelet Function Testing After Percutaneous Coronary Intervention. The GRAVITAS Randomized Trial. *JAMA*. 2011;305(11):1097-1105. DOI: 10.1001/jama.2011.290.
- Mirzayev K.B., Andreyev D.A., Sychev D.A. Evaluation of platelet aggregation in clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(1):85-91. (In Russ.)

25. Stone GW, Witzencbichler B, Weisz G et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet*. 2013;382(9892): 614-623.

26. Janine Dretzke, Richard D Riley, Marie Lordkipanidze et al. The prognostic utility of tests of platelet function for the detection of 'aspirin resistance' in patients with established cardiovascular or cerebrovascular disease: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 2015;19. DOI 10.3310/hta19370

27. Conclusion of Interdisciplinary Expert Council of Russian Association of Angiologists and Vascular Surgeons, Russian Scientific Society of Endovascular Surgeons and Interventional Radiologists, National Stroke Association, National Scientific Inflammation Society. The significance of platelet functional activity testing in the prevention of cardiovascular complications in patients receiving antiplatelet therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(6): 679-687. (In Russ.)

28. Russian Ministry of Health Order of 29.12.2012 g №1692n approving the specialized medical care standards in intracerebral hemorrhage (conservative treatment). Available at: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8969-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-29-dekabrya-2012-g-1692n-ob-utverzhdenii-standarta-spetsializirovannoy>

-meditsinskoy-pomoschi-pri-vnutrimozgovom-krovoizliyanii-konservativnoe-lechenie. (In Russ.)

29. Russian Ministry of Health Order of 29.12.2012 №1740n approving the specialized medical care standard in cerebral infarction. Available at: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8970-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-29-dekabrya-2012-g-1740n-ob-utverzhdenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-infarkte-mozga>. (In Russ.)

30. Russian Ministry of Health Order of 29.12.2012 №1749n approving the specialized medical care standard in subarachnoid hemorrhage (conservative treatment). Available at: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=145061&fld=134&dst=1000000001,0&rnd=0.02678298372872079>. (In Russ.)

31. Russian Ministry of Health Order of 29.12.2012 №1693n approving the specialized medical care standard for transient ischemic attack. Available at: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8945-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-29-dekabrya-2012-g-1693n-ob-utverzhdenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-transitornoy-ishemicheskoy-atake>. (In Russ.)

*Дата поступления статьи 09.12.2016*

*Дата публикации статьи 27.03.2017*