

АНТИАГРЕГАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТАМИ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

УДК 616.8; 616-08 -039.73

Стаховская Л.В., Иванова Г.Е., Гудкова В.В.

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»,
Москва, Россия

ACETYLSALICYLIC ACID ANTIPLATELET THERAPY IN RECOVERY PERIOD OF ISCHEMIC STROKE

Stakhovskaya LV., Ivanova GE., Gudkova VV.

Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Введение

Основными доказанными направлениями в лечении больных, перенесших инсульт, являются реабилитация и вторичная профилактика инсульта (ВПИ) [1, 2]. Инсульт склонен к рецидивам, риск повторного нарушения мозгового кровообращения возрастает в 9–12 раз относительно лиц того же возраста и пола в общей популяции [3]. С наибольшей частотой рецидивы инсульта наблюдаются в восстановительном периоде заболевания. В связи с этим специалистам по медицинской реабилитации, целесообразно не только знать, что такое ВПИ, но и, по возможности, контролировать её выполнение больными, обеспечивая, таким образом, комфортные условия для своей работы с пациентами и безопасность при проведении активных восстановительных процедур.

ВПИ представляет собой комплекс мероприятий, включающих модификацию образа жизни, в том, числе и оптимизацию физических нагрузок, медикаментозную терапию (антитромботическую, антигипертензивную, гиполипидемическую), а также, при необходимости, ангиохирургическое лечение для восстановления проходимости крупных сосудов головы и шеи [4–8]. Начинается ВПИ с первых-вторых суток после перенесенного инсульта и продолжается неограниченно долго, возможно пожизненно.

Антитромботическая терапия в восстановительном периоде ишемического инсульта – доказанная необходимость

Ведущим патогенетическим механизмом формирования инфаркта мозга, морфологического субстрата ишемического инсульта (ИИ) является тромбоз, склонность к которому после перенесенного инсульта ещё больше нарастает, поэтому основу ВПИ всех ишемических инсультов составляет антитромботическая терапия (АТТ). Данная терапия, как наиболее доказанная в медикаментозной профилактике ИИ (класс рекомендаций I, уровень доказательности А), включена в международные и национальные рекомендации по ведению больных с ИИ [7–9]. Многие из пациентов, перенесших инсульт имеют высокий риск развития других тяжелых сердечно-сосудистых (СС) событий (инфаркт мио-

карда, смерть), в профилактике которых АТТ также имеет большую доказательную базу.

Для адекватной АТТ в рамках ВПИ, перенесенные ИИ делят на две группы – кардиоэмболические и некардиоэмболические. При кардиоэмболическом инсульте рекомендован прием оральных антикоагулянтных средств (антагонистов витамина К, ингибиторов тромбина и ингибиторов Ха-фактора свертывания крови). При некардиоэмболическом инсульте, в эту группу входят все остальные патогенетические варианты ишемического инсульта и транзиторные ишемические атаки (ТИА) – назначают антиагрегантные препараты (ААП). Это разделение весьма важно, так как при кардиоэмболическом инсульте ААП малоэффективны, образуя тромбы в полостях сердца, более чувствительные к антикоагулянтной терапии [10], а на формирующиеся непосредственно в артериальных сосудах – пристеночные тромбы, индуцированные тромбоцитами [11, 12], в большей степени влияют ААП, которые имеют и второе название антитромбоцитарные.

ААП снижают агрегационную способность тромбоцитов, путем воздействия на различные ферментные системы и рецепторы тромбоцитов. В настоящее время, в рамках ВПИ в России применяются препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК), клопидогреля и дипиридамола. По данным крупных мета-анализов рандомизированных клинических исследований (РКИ) применение любого из ААП снижает риск развития ИИ и ТИА на 25–30% [13, 14]. В поисках лучших результатов продолжается разработка новых лекарственных средств с антиагрегантным эффектом. Но АСК, как наиболее изученная и чаще применяемая среди ААП, остается «золотым стандартом», с которым сравнивают эффекты других антитромботических средств [15, 16].

Ацетилсалициловая кислота – стандарт антиагрегантной терапии

Первые сообщения о том, что АСК обладает не только противовоспалительным, жаропонижающим, но и антитромботическим эффектами появились в 40–50-х годах прошлого века. В 1971 году J.R.Vane опубликовал исследование о механизме действия АСК [17], которое заключается в её способности ингибировать образование

простагландинов и тромбосана A2 из арахидоновой кислоты и, таким образом, снижать риск внутрисосудистого тромбообразования.

В последующем появилось множество исследований, доказывающих эффективность применения АСК в профилактике как тяжелых СС заболеваний, включая ИИ, так и ТИА: The Canadian Cooperative Study (1978), A Danish Cooperative Study (1983), AICLA (1983), ESPS-1 (1987), ISIS-2 (1988), UK-TIA (1991), SALT (1991), Dutch TIA Trial Study (1991), CAST (1997), IST (1997) и др.

Возможные проблемы, возникающие в процессе лечения АСК и пути их преодоления

При профилактическом лечении ААП, в том числе и АСК, могут возникнуть проблемы, противоположных направлений: отсутствие необходимой дезагрегантной эффективности или чрезмерная антиагрегантная активность с развитием геморрагических осложнений.

Проблема низкой антитромботической эффективности

В литературе обсуждаются два основных пути преодоления неэффективности АСК: замена её на другой ААП и применение комбинированной терапии с добавлением к АСК лекарственных средств с иным механизмом действия на систему гемостаза.

Как показали крупные РКИ (ESPS-2, 1997, MATCH, 2004, CHARISMA, 2005, PRoFESS, 2008, BAT, 2008, и др.) комбинированная терапия превосходит монотерапию АСК в снижении риска развития инсульта, но одновременно приводит к повышению риска геморрагических осложнений более чем в два раза [18–22]. В целях безопасности, предпочтение в АТТ отдается монотерапии, комбинированная терапия показана пациентам с высоким риском развития раннего повторного ИИ, при наличии сочетанной сосудистой патологии, сопровождающейся гиперагрегационным синдромом, при необходимости быстрой нормализации системы гемостаза [4].

В последние годы появились данные о целесообразности, эффективности и безопасности применения коротких курсов комбинированной терапии после острого сосудистого события, как в кардиологии, так и неврологии. В обзорной статье по АСК [16] С. Севастьянова акцентирует внимание на результаты современного крупного (с участием 56 440 пациентов, перенесших острый коронарный синдром) шведского проспективного обсервационного исследования по оценке влияния продолжительности двойной антитромбоцитарной терапии (АСК+ клопидогрел) на рецидив ишемических событий и кровотечений. Курс двойной терапии менее 3 месяцев ассоциировался с меньшим риском смерти, инсульта или повторного инфаркта миокарда (45 случаев на 1000 человеко-лет) по сравнению с приемом комбинированной терапии более трех месяцев (65 событий на 1000 человеко-лет), рассчитанная частота кровотечений составила восемь и одиннадцать событий на 1000 пациенто-лет соответственно [23]. Представленные данные очень четко отражают преобладание пользы от проводимой АТТ, по сравнению с её риском.

Возможно, что короткий курс комбинированной терапии, может быть полезным на ранних этапах постинсультного периода и не только у пациентов с тяжелым инсультом. Так в многоцентровом РКИ CHANCE, проведенном в Китае, комбинации «клопидогрел + АСК» или «плацебо + АСК» применяли после пересечения ТИА или малого ИИ на протяжении 90 дней, начиная с первых суток заболевания. В первой группе ИИ развился у 8,2% пациентов, во второй – у 11,7% ($p < 0,001$), частота развития геморрагического инсульта была одинаковой в обеих группах и составила 0,3% [24]. Последующий перевод пациента с приема двух препаратов на монотерапию, а также длительность их применения, должны решаться индивиду-

ально с учетом степени риска повторных СС событий, сопутствующих заболеваний, риска кровотечений. Также индивидуально и персонализировано строится программа восстановления больных [25].

Следует отметить, что на снижение эффективности АСК влияют такие факторы, как курение и избыточный вес. Последний фактор, по данным D. Cox et al., предрасполагает к невосприимчивости пациентов к АСК [26]. Эти данные свидетельствуют о значении модификации образа жизни и реабилитационной двигательной активности в улучшении эффективности медикаментозной терапии при проведении ВПИ.

Проблема геморрагических осложнений

На фоне приема АСК могут появляться различные кровотечения: кожные, носовые, из десен, желудочно-кишечные, маточные, из мочевого пузыря, внутримозговые. Чаще всего они не тяжелые, микроциркуляторного типа, проходят самостоятельно, но могут быть и значительными, угрожающие жизни, требующие переливания эритроцитарной массы или хирургического вмешательства. Частота тяжелых геморрагических осложнений (ГО), по данным разных исследований, не превышает 3–3,5%. Не следует думать, что ГО свойственны только АСК. Анализ результатов РКИ CAPRIE (1996) показывает, что профиль безопасности клопидогреля и АСК незначительно отличаются друг от друга [6]. Частота всех кровотечений, в этом исследовании, на фоне приема АСК составила 9,28%, на фоне клопидогреля – 9,27%, внутримозговые кровоизлияния сформировались у 0,49% и 0,35% пациентов соответственно, желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) имели место у 2,66% больных, получавших АСК и у 1,99% – в группе лечившихся клопидогрелем. Показатели исследования C. Varenhorst et al. [23] также указывают на преобладание ЖКК (76,1%) среди выявленных геморрагических осложнений АТТ.

Для профилактики ГО не следует назначать АСК при наличии противопоказаний (повышенная склонность к кровотечениям, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки). Перед началом лечения необходимо соотносить риск и пользу от АТТ у конкретного пациента. Для этого рекомендуется использование шкал, позволяющих оценить риск повторного инсульта (шкала ESRS), специальные шкалы существуют для пациентов с фибрилляцией предсердий (CHA2DS2-VASc) и перенесших ТИА (ADCD2). Одновременно проводится оценка риска геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED.

С целью снижения риска геморрагических событий, большое значение придается применяемым дозам АСК. При сравнительном анализе различных доз АСК (от 50 до 1500 мг в день) доказана адекватность применения низких доз АСК [13, 27, 28]. Аналогичные результаты были показаны в РКИ CURRENT-OASIS 7 [29], в котором сравнивали действие высоких (300–325 мг) и низких (75–100 мг) доз АСК у больных с острым коронарным синдромом. Достоверных различий в риске СС смерти, инфаркта миокарда или инсульта между изучаемыми группами выявлено не было – 4,2% и 4,4% соответственно. Но месячный курс терапии высокими дозами АСК приводил к двукратному повышению частоты ЖКК по сравнению с низкими дозами – 0,4% против 0,2% ($p=0,04$). В настоящее время для профилактики ССЗ рекомендуется применять самые низкие эффективные дозы АСК – 75 или 81 мг/сут [15].

При проведении АТТ требуется обязательный контроль АД, что является профилактикой ГО, особенно внутримозговых. Опасным является, как относительно высокая исходная артериальная гипертензия, даже без тенденции к её дальнейшему повышению [22], так и постепенное повышение АД (свыше 130/81 мм рт. ст.) на фоне проводимой АТТ [30]. Четкой зависимости возникновения кровотечений другой локализаций (не внутримоз-

репной) от роста АД в этой работе не показано [30]. Указанная зависимость между уровнем АД и возможностью развития внутричерепных кровоизлияний на фоне проведения АТТ подчеркивает необходимость комплексного подхода к ВПИ с обязательным контролем АД и назначением, при необходимости антигипертензивной терапии даже у лиц, не страдающих артериальной гипертензией.

Повысить риск ГО могут дополнительно получаемые больным лекарственные препараты, оказывающие воздействие на систему свертывания крови. Прежде всего, это касается анальгетических препаратов из группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), имеющих те же точки приложения, что и АСК. Некоторые из препаратов указанной группы способствуют повышению АД, что небезопасно для возможного развития ГО на фоне АТТ. В последние годы обращено внимание на способность антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина повышать риск кровоизлияний. Одним из механизмов объясняющих этот побочный эффект является способность серотонина стимулировать образование желудочного сока, что может повысить риск ЖКК [31].

Проблема гастроэнтеропатий

При использовании АСК развивается ряд побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в виде как незначительных диспепсических явлений (изжога, тошнота, дискомфорт, боль в эпигастриальной области, вздутие живота, расстройство стула), так и эрозивно-язвенных поражений, сопровождающихся ЖКК, которые получили название гастро- дуодено- энтеропатии, ассоциированные с приемом НПВС [32, 33]. Развитие этих побочных действий является одной из причин отказа пациентов от приема АСК.

Особенности «НПВС-гастроэнтеропатии»: множественный характер эрозивно-язвенного поражения желудка с преимущественной локализацией в антральном отделе, малосимптомное течение, высокий риск ЖКК, четкая связь с приемом НПВС и относительно быстрое заживление после их отмены [34,35].

На фоне приема АСК риск поражения верхних отделов ЖКТ возрастает в 2–4 раза [36], риск язвенных кровотечений повышается в 3,1 раза [34]. D.W. Taylor et al. отмечают, что незначительные диспепсические явления у пациентов, принимающих АСК, варьирует от 5,2 до 40 % [37]. Весьма важно отметить, что большая часть гастроэнтеропатий формируются спустя несколько месяцев после приема АСК, чаще через 12 месяцев лечения и при приеме непокрытой формы АСК [38,39].

Повреждение слизистой оболочки желудка и кишечника обусловлено тем, что АСК ингибирует фермент циклооксигеназу (ЦОГ) не только тромбоцитов, но и эндотелия сосудов. Таким образом, блокируются защитные и репаративные действия ряда простагландинов и формируются местные микроциркуляторные расстройства в слизистой оболочке [32, 35, 40]. Эффекты АСК на ЦОГ тромбоцитов и сосудистой стенки дозозависимые. Низкие дозы ингибируют только ЦОГ тромбоцитов, высокие дозы – ингибируют как ЦОГ тромбоцитов, так и сосудистой стенки, следовательно, применение низких доз АСК это профилактика желудочно-кишечных осложнений. Изучая побочные эффекты низких и высоких доз АСК, назначаемых пациентам, перенесшим каротидную эндартерэктомию D.W. Taylor et al. пришли к выводу, что тяжелые поражения верхних отделов ЖКТ встречаются относительно редко и связаны, прежде всего, с высокой дозой препарата [37].

Другим путем преодоления проблемы гастроэнтеропатии явилось создание чадящих слизистую оболочку желудка модифицированных форм АСК: кишечнорастворимой, покрытой специальной пленкой, всасывающейся

в тонком кишечнике и буферной формы – в состав которой включено невсасывающееся антацидное средство (буфер) для безопасной адсорбции АСК в желудке. Снижение гастротоксического эффекта обеих специальных форм АСК объясняется ослаблением прямого раздражающего действия кислоты на слизистую оболочку желудка [41–43]. И если в первом случае это связано с удлинением времени пребывания активного вещества в желудочно-кишечном тракте, всасывание происходит в кишечнике, то во втором – за счет ускорения его всасывания в желудке. В России зарегистрировано несколько кишечнорастворимых форм АСК («ТромбоАСС», «Аспирин Кардио» и др) и одна буферная – «Кардиомагнил».

«Кардиомагнил»: вопросы эффективности и безопасности в сравнении с другими формами АСК

Ускоренное всасывание «Кардиомагнила» из желудка приводит к быстрому и активному дезагрегантному эффекту препарата. Это было показано в одноцентровом рандомизированном исследовании, в котором сравнивали дезагрегантную активность двух препаратов АСК («Тромбо АСС» и «Кардиомагнил») у 60 больных со стабильной СС патологией [39]. Недельный прием обоих препаратов приводил к снижению агрегации тромбоцитов, но на фоне приема Кардиомагнила активность тромбоцитов оказалась достоверно ниже, чем в группе больных, принимающих «Тромбо АСС». Уровень в сыворотке крови тромбосана В2 (метаболита тромбосана А2, выработку которого блокирует АСК) в группе принимавшей «Кардиомагнил» был на 54,4 % ниже по сравнению с исходным и на 34,7 % - по сравнению с больными, принимавшими «Тромбо АСС», у которых его уменьшение составило только 19,6 % от исходного уровня [39]. Кроме того, в данном исследовании была продемонстрирована меньшая степень резистентности к буферной форме АСК по сравнению с кишечнорастворимой формой – в 1,8 раза.

Сравнительный анализ основных и побочных эффектов различных форм АСК, проведенный З. С. Баркаган и Е.Ф. Котовщиковой [44] показал, что три препарата АСК (простая форма в дозе 150 мг/сут., «ТромбоАСС» 100 мг/сут. и «Кардиомагнил» 75 мг/сут.) вызывали сходное подавление агрегации тромбоцитов у 379 пациентов с повышенной агрегацией тромбоцитов на фоне различных заболеваний. Желудочно-кишечные нарушения (боли в эпигастрии, тошнота, изжога), у принимавших на протяжении 3 месяцев эти лекарственные средства пациентов, выявлялись с частотой 48,9%, 13,9% и 5,3% соответственно. Различия между показателями в группе, леченных простой формой АСК и в группах, получающих защищающий слизистую желудка формам, были достоверны $p < 0,005$.

А. Л. Верткин с соавт. провели исследование по оценке безопасности и эффективности специальных форм АСК: «Кардиомагнил форте», содержащей 150 мг АСК и 30,4 мг магния гидроксида и «Тромбо АСС» с дозой АСК 50 и 100 мг у пациентов с ИБС. Особенностью данного исследования является то, что все 80 пациентов имели высокий риск развития НПВС-гастроэнтеропатии (возраст старше 65 лет, язвенная болезнь в анамнезе, НК II–III по НУНА, выраженный атеросклероз периферических артерий и сахарный диабет). До начала 3-х месячного лечения всем больным было проведено эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ. Ни в одном случае применение специальных лекарственных форм АСК не привело к ЖКК или язвенному поражению ЖКТ на фоне лечения. В 9 (22,5%) случаях в группе получающих «Кардиомагнил форте» и в 26 (65%) случаях в группе получающих «Тромбо АСС» были отмечены эрозивные поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. На фоне лечения «Кардиомагнилом форте» суммарная длительность диспепсических явлений была ниже – $22,7 \pm 3,1$ дня

против 33,1±7,5 дней в группе пациентов, получающих «Тромбо АСС» [45].

Целью исследования Э. П. Яковенко с соавт. [32] было также сравнительное изучение влияния двух форм АСК (Тромбо АСС 100 мг и «Кардиомагнил» 150 мг) на морфо-функциональное состояние слизистой оболочки желудка. В исследование были включены 132 пациента с СС патологией, длительно (не менее года) принимающих препараты АСК. Эпизоды желудочной диспепсии возникали значительно реже у больных, принимавших «Кардиомагнил», чем у получавших «ТромбоАСС» (30 и 55 % соответственно, $p < 0,05$). В группе, принимавших «Кардиомагнил», была также отмечена меньшая частота эрозий и язв, чем в группе, использующих Тромбо АСС (16,2 и 23,4 % для эрозий; 4,4 и 10,9 % для язв соответственно), однако эти различия были статистически не достоверными ($p > 0,05$).

Модифицированные препараты АСК хотя и привели к снижению частоты желудочно-кишечных осложнений, но они полностью не лишены этих побочных эффектов [33, 43]. При развитии осложнений со стороны ЖКТ пациентам назначают гастропротективную терапию, которая определяется тяжестью побочных явлений. Так в Японии для лечения легких форм гастропатий пациентам назначают антагонисты H₂-рецепторов, ингибиторы протонной помпы используются для лечения более тяжелых осложнений, таких как язвы или кровотечения [43]. В связи с чем, потому какой из гастропротекторов был назначен пациентам, японские исследователи могли косвенно оце-

нить тяжесть осложнений на фоне приема разных форм АСК (кишечнорастворимой 100 мг или буферной – 81 мг). Назначение ингибиторов протонной помпы потребовалось у 25,4% пациентов, принимающих кишечнорастворимую форму и у 14,4% , принимающих буферную форму АСК [46].

Заключение

Указанные исследования опровергают представление о том, что лидирующими в снижении гастропатий является кишечнорастворимые формы [42, 47]. В настоящее время появляется все больше сообщений о том, что при применении низких доз АСК, как в кишечнорастворимой, так и буферной формах, нет значимых различий в риске гастроинтестинальных осложнений, возможно, они в меньшей степени выражены на фоне приема буферных форм АСК [32, 39, 43–46].

Таким образом, ацетилсалициловая кислота остается наиболее часто применяемым лекарственным средством в антитромботической терапии вторичной профилактики некардиоэмболического ишемического инсульта. Для уменьшения побочных эффектов созданы модифицированные формы лекарственного препарата (кишечнорастворимые и буферные). Кардиомагнил в состав, которого кроме ацетилсалициловой кислоты в качестве буфера входит магния гидроксид, показал эффективность и безопасность во вторичной профилактике различных сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемический инсульт.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Профилактика острых нарушений мозгового кровообращения // Профилактика хронических неинфекционных заболеваний. Рекомендации. Авторский коллектив. Москва, 2013. с. 80–88.
2. Скорцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В. Вторичная профилактика инсульта. М.: ПАГРИ, 2002. 120 с.
3. Hackam D.G., Spence J.D. Combining Multiple Approaches for the Secondary Prevention of Vascular Events After Stroke // Stroke. 2007; 38: 1881–1885.
4. Кисляк О.А. Принципы вторичной профилактики инсульта у больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку // Consilium medicum, 2008; №7: 53–58.
5. Рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками. Европейская организация по борьбе с инсультом. Редакция 2008. 104 с.
6. Рекомендации по профилактике инсульта у пациентов с инсультом и транзиторной ишемической атакой: руководство АНА/ААА 2014 г. Автор обзора Галина Милохина. Medicine review 2014; 4–5 (32–33) Кардиология. с. 4–13.
7. Bushnell C., McCullough L., Awad I. et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Women A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2014; 45: 1545–1588.
8. Goldstein L.B., Rothwell P.M. Достижения в области профилактики и организации оказания медицинской помощи при инсульте в 2009 году Российское издание Stroke 2010; 2/3:15–22.
9. Challa V. Атеросклероз шейных и внутричерепных сосудов // Сосудистые заболевания головного мозга /Перевод с англ./ Под ред. Акад. РАМН Е.И. Гусева, проф. А.Б. Гехт / Руководство для врачей: 6 изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 21–46.
10. Стаховская Л.В., Мешкова К.С., Шеховцова К.В., Скорцова В.И. Дифференцированная вторичная профилактика инсульта: дополнение к рекомендациям. Consilium medicum. Прил.: Неврология. 2009; 1: 16–18.
11. 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.
12. Antithrombotic Trialists' Collaboration, Baigent C., Blackwell L. et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009; 373 (9678): 1849–1860.
13. Gaglia M., Clavijo L. Cardiovascular Pharmacology Core Reviews: Aspirin. J Cardiovasc Pharmacol ther 2013; 18: 505–513.
14. Ацетилсалициловая кислота: современный взгляд на место препарата в профилактике сердечно-сосудистых событий. Автор обзора Светлана Севостьянова. Medicine review Кардиология. 2014, 3 (31): 26–32.
15. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nat New Biol. 1971 Jun 23;231 (25): 232–5.
16. Sacco R.L., Adams R., Albers G. et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. Stroke 2006;37: 577–617.
17. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM et al. MATCH investigators. 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, 364: 331–37.
18. Deepak L Bhatt, MD, Keith AA et al. for the CHARISMA Investigators Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. N Engl J Med, 2006, 354: 1706–1717. April 20, 2006. DOI: 10.1056/NEJMoa060989
19. Sacco R.L., Diener H., Yusuf S. et al., for the PROFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. N Engl J Med. 2008; 359: 1238–1251.
20. Toyoda K., Yasaka M., Iwade K., Nagata K., et al. The Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study Group. Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: a prospective multicenter observational study. Stroke 2008; 39: 1740–1745.
21. Varenhorst C, Jensen K, Jernberg T, et al. Duration of dual antiplatelet treatment with clopidogrel and aspirin in patients with acute coronary syndrome. Eur Heart J. 2014; 35: 969–978. doi: 10.1093/eurheartj/ehu438.
22. Yongjun Wang, Yilong Wang, Xingquan Zhao et al. for the CHANCE Investigators. Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. N Engl J Med, 2013, 369: 11–19 July 4, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1215340.
23. Cox D., Maree A.O., Dooley M., Conroy R., Byrne M.F., Fitzgerald D. J., Effect of Enteric Coating on Antiplatelet Activity of Low-Dose Aspirin in Healthy Volunteers. Stroke. 2006; 37: 2153–2158.
24. Serebruany VL, Steinhilber SR, Berger PB, Malinin AI, Baggish JS, Bhatt DL, Topol EJ. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192 036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. Am J Cardiol. 2005;95: 1218–1222.
25. Berger J., Brown D., Becker R. Low-dose aspirin in patients with stable cardiovascular disease: a meta-analysis. Am J Med 2008; 121:43–49.
26. Mehta S., Tanguay J., Eikelboom J. et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. Lancet. 2010; 376 (9748): 1233–1243.
27. Toyoda K., Yasaka M., Uchiyama S., Nagao T. et al. Blood pressure levels and bleeding events during antithrombotic therapy: the Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study. Stroke 2010; 41: 1440–1444.

28. Andrade C., Sandarsh S., Chethan K.B., Nagesh K. S. Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71: 1565–1575.
29. Яковенко Э.П., Краснолобова Л.П., Яковенко А.В., Агафонова Н.А., и др. Влияние препаратов ацетилсалициловой кислоты на морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка у кардиологических пациентов пожилого возраста. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2013, Том 12, № 3 (71): 145–150.
30. Остроумова О.Д., Степура О.Б., Старкова В.П. Рациональная фармакотерапия при НПВП-гастропатиях и сердечно-сосудистых заболеваниях. Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология. 2014, №3: 24–28.
31. Зборовская И.А. Ревматические заболевания в практике врача. М.: МИА, 2011.
32. Карасева Г.А. НПВП-индуцированная гастропатия: от понимания механизмов развития к разработке стратегии профилактики и лечения. *Медицинские новости*. 2012 № 8: 21–26.
33. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS et al. ACCF / ACG / AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Oct 28;52 (18):1502–17.
34. Taylor D.W., Barnett H.J., Haynes R.B. et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. *ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators*. *Lancet*. 1999; 353 (9171): 2179–2184.
35. Булахова Е.Ю., Кореннова О.Ю., Козырева В.А., Курочкина С.Д. Антиагрегантная терапия больных с ишемической болезнью сердца. *Справочник поликлинического врача*. 2009; 9: 31–34.
36. Ломакин Н. В., Русанова А. В., Бурьяковская Л. И., Вершинина М. Г. Сравнение антиагрегантной эффективности разных форм ацетилсалициловой кислоты. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2014, Т. 13, №4 (78): 206–214.
37. Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res*. 2003 Jun 15; 110 (5–6): 255–8.
38. Clarke RJ, Mayo G, Price P, FitzGerald GA. Suppression of thromboxane A2 but not of systemic prostacyclin by controlled-release aspirin. *N Engl J Med*. 1991 Oct 17;325 (16):1137–41.
39. Kelly JP, Kaufman DW, Jungel JM et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet*. 1996;348 (9039): 1413–1416.
40. Takada M., Fukumoto K., Shibakawa M. Concomitant use of buffered and enteric-coated low-dose aspirin products and antiseptic drugs. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2004; 29: 183–187.
41. Баркаган З.С., Котовицкая Е.Ф. Сравнительный анализ основных и побочных эффектов различных форм ацетилсалициловой кислоты. *Клин фармакол тер*. 2004, 13 (3):1–4.
42. Вёрткин А.Л., Аристархова О.Ю., Адонина Е.В., Галкин И.В., Коцелапова Э.Ю. Безопасность и фармакоэкономическая эффективность применения различных препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ИБС. *ПМЖ*, 2009, Т. 17, № 9: 1–6.
43. Takada M., Fujumoto M., Hosomi K. Difference in risk of gastrointestinal complications between users of enteric-coated and buffered low-dose aspirin. *Intern J of Clin Pharmacol and Therapeutics*. 2014; 52: 3: 181–191.
44. Dammann H., Burkhardt F., Wolf N. Enteric coating of aspirin significantly decreases gastroduodenal mucosal lesions. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999; 13 (8): 1109–14.

REFERENCES:

1. Prevention of stroke // Prevention of chronic noninfectious diseases. Recommendation. Authors. Moscow, 2013, p. 80–88.
2. Skvortsova VI, Chazova IE, LV Stakhovskaya LV. Secondary prevention of stroke. М.: PAGRI, 2002, 120 p.
3. Hackam D.G., Spence J.D. Combining Multiple Approaches for the Secondary Prevention of Vascular Events After Stroke // *Stroke*. 2007; 38: 1881–1885.
4. Kislyak OA. Principles of secondary prevention of stroke in patients who have had a stroke or transient ischemic attack // *Consilium medicum*, 2008; №7: 53–58.
5. Guidelines for the management of patients with ischemic stroke and transient ischemic attacks. European Organisation for the fight against stroke. Revision 2008. 104 p.
6. Recommendations for the prevention of stroke of patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline AHA / ASA 2014. Author of the review Galina Milyuhina. *Medicine review* in 2014; 4–5 (32–33) Cardiology. from. 4–13.
7. Bushnell C., McCullough L., Awad I. et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Women A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 1545–1588.
8. Goldstein L.B., Rothwell P.M. Achievements in the field of prevention and organization of care for stroke in 2009, Russian edition of *Stroke* 2010;2/3:15–22.
9. Challa V. Atherosclerosis of cervical and intracranial vessels // *cerebrovascular diseases* / Translation from English. / Ed. Acad. RAMS Gusev EI, prof. Gecht AB / guideline for doctors: 6th ed. – М.: GEOTAR-Media, 2007 – P. 21–46.
10. Stakhovskaya LV, Meshkova KS, Shekhovtsova NV, Skvortsova VI. Differentiated secondary prevention of stroke: addition to the recommendations. *Consilium medicum*. App.: *Neurology*. 2009; 1: 16–18.
11. 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.
12. Antithrombotic Trialists' Collaboration, Baigent C., Blackwell L. et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009; 373 (9678): 1849–1860.
13. Gaglia M., Clavijo L. Cardiovascular Pharmacology Core Reviews: Aspirin. *J Cardiovasc Pharmacol ther* 2013; 18: 505–513.
14. Aspirin: a modern view on the place of the drug in the prevention of cardiovascular events. Author Svetlana Sevostyanova review. *Medicine review Cardiology*. 2014, 3 (31): 26–32.
15. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol*. 1971 Jun 23;231 (25): 232–5.
16. Sacco R.L., Adams R., Albers G. et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2006; 37: 577–617.
17. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM et al. MATCH investigators. 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, 364: 331–37.
18. Deepak LBhatt, MD, Keith AA et al. for the CHARISMA Investigators Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *N Engl J Med*, 2006, 354: 1706–1717. April 20, 2006. DOI: 10.1056/NEJMoa060989.
19. Sacco R.L., Diener H., Yusuf S. et al., for the PROFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1238–1251.
20. Toyoda K., Yasaka M., Iwade K., Nagata K., et al. The Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study Group. Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: a prospective multicenter observational study. *Stroke* 2008; 39: 1740–1745.
21. Varenhorst C, Jensenik K, Jernberg T, et al. Duration of dual antiplatelet treatment with clopidogrel and aspirin in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2014; 35: 969–978. doi: 10.1093/eurheartj/ehu438.
22. Yongjun Wang, Yilong Wang, Xingquan Zhao et al. for the CHANCE Investigators. Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*, 2013, 369: 11–19 July 4, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1215340.
23. Cox D., Maree A.O., Dooley M., Conroy R., Byrne M.F., Fitzgerald D. J., Effect of Enteric Coating on Antiplatelet Activity of Low-Dose Aspirin in Healthy Volunteers. *Stroke*. 2006; 37: 2153–2158.
24. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Baggish JS, Bhatt DL, Topol EJ. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192 036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol*. 2005;95:1218–1222.
25. Berger J., Brown D., Becker R. Low-dose aspirin in patients with stable cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2008; 121: 43–49.
26. Mehta S., Tanguay J., Eikelboom J. et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet*. 2010; 376 (9748): 1233–1243.
27. Toyoda K., Yasaka M., Uchiyama S., Nagao T. et al. Blood pressure levels and bleeding events during antithrombotic therapy: the Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study. *Stroke* 2010; 41: 1440–1444.
28. Andrade C., Sandarsh S., Chethan K.B., Nagesh K. S. Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71: 1565–1575.
29. Yakovenko EP, Krasnolobova LP, Yakovenko AV, Agafonova NA, et al. Effect of preparations of acetylsalicylic acid on morphofunctional state of gastric mucosa in elderly cardiac patients. *Heart: journal for practitioners*. 2013, Volume 12, number 3 (71): 145–150.
30. Ostroumova OD, Stepura OB, Starkova VP. Rational pharmacotherapy during NSAID gastropathy and cardiovascular diseases. The effective pharmacotherapy. *Cardiology and Angiology*. 2014, №3: 24–28.
31. Zborovskaya IA. Rheumatic diseases in the practice. М.: MIA 2011.
32. Karaseva GA. NSAID-induced gastropathy: from understanding the mechanisms of the development of strategies for prevention and treatment. *Medical News*. 2012 number 8: 21–26.

33. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS et al. ACCF / AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical ExpertConsensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Oct 28; 52 (18):1502–17.
34. Taylor D.W., Barnett H.J., Haynes R.B. et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. *ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators.* *Lancet.* 1999; 353 (9171): 2179–2184.
35. Bulakhova EJ, Korennova OJ, Kozyreva VA, Kurochkina SD. Antiplatelet therapy in patients with coronary heart disease. *Directory of outpatient physician.* 2009; 9: 31–34.
36. Lomakin NV, Rusanova AV, Buryachkovskaya LI, Vershinina MG. Comparison of antiplatelet efficacy of different forms of acetylsalicylic acid. *Heart: journal for practitioners.* 2014 T.13, №4 (78): 206–214.
37. Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res.* 2003 Jun 15; 110 (5–6): 255–8.
38. Clarke RJ, Mayo G, Price P, Fitzgerald GA. Suppression of thromboxane A2 but not of systemic prostacyclin by controlled-release aspirin. *N Engl J Med.* 1991 Oct 17; 325 (16): 1137–41.
39. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelson JM et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet.* 1996; 348 (9039): 1413–1416.
40. Takada M., Fukumoto K., Shibakawa M. Concomitant use of buffered and enteric-coated low-dose aspirin products and antisecretory drugs. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2004; 29: 183–187.
41. Barkagan ZS, Kotovshchikova EF. Comparative analysis of the major and side effects of various forms of acetylsalicylic acid. *Clinical Farmacol ter.* 2004, 13 (3): 1–4.
42. Vyortkin AL, Aristarkhova OJ, Adonina EV, Galkin IV, Kotselapova EY. Safety and pharmacoeconomic efficacy of various drugs of acetylsalicylic acid in patients with coronary artery disease. *RMJ,* 2009 T. 17, № 9: 1–6.
43. Takada M., Fujimoto M., Hosomi K. Difference in risk of gastrointestinal complications between users of enteric-coated and buffered low-dose aspirin. *Intern J of Clin Pharmacol and Therapeutics.* 2014; 52: 3: 181–191.
44. Dammann H., Burkhardt F., Wolf N. Enteric coating of aspirin significantly decreases gastroduodenal mucosal lesions. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999; 13 (8): 1109–14.

РЕЗЮМЕ

В представленной статье отражена необходимость проведения антитромботической терапии с целью вторичной профилактики инсульта, а также целесообразность знания основ этого лечения и их возможных осложнений специалистами по восстановительной терапии. Представлен обзор литературы о применении ацетилсалициловой кислоты во вторичной профилактике некардиоэмболического ишемического инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с нарушением мозгового кровообращения. Наряду с данными об эффективности такого лечения у больных, перенесших инсульт, отражены проблемы, нередко возникающие на фоне применения ацетилсалициловой кислоты, такие как низкая антитромботическая эффективность, фармакологическая резистентность, геморрагические осложнения и гастроэнтеропатия. Приведены, обсуждаемые в литературе, предположительные причины и механизмы возникновения указанных проблем. Показаны возможные пути их преодоления: комплексная оценка соматического статуса и степени риска кровотечения, коррекция дозы, оптимизация комбинированной терапии и сроков ее применения. С целью снижения риска поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта и желудочно-кишечных кровотечений на фоне антитромботической терапии, в последнее время все чаще используются модифицированные формы ацетилсалициловой кислоты, которым в обзоре уделено особое внимание. В статье отмечены различия в механизмах всасывания и сроках начала антитромботического эффекта между кишечнорастворимой и буферной формами ацетилсалициловой кислоты. Обсуждены вопросы эффективности и безопасности препарата буферной формы ацетилсалициловой кислоты – Кардиомагнила. Приведены результаты сравнительного анализа между применением Кардиомагнила и кишечнорастворимой формой ацетилсалициловой кислоты, который не показал значимых преимуществ какой-либо одной из модифицированных форм ацетилсалициловой кислоты.

Ключевые слова: вторичная профилактика инсульта; ацетилсалициловая кислота; возможные проблемы во время лечения; профилактика осложнений; Кардиомагнил.

ABSTRACT

The article reflects the need for antithrombotic therapy for secondary stroke prevention, as well as the usefulness of knowing the basics of this treatment and their possible complications by specialists in rehabilitation therapy. Presents a literature review on the use of acetylsalicylic acid in secondary prevention of non-cardiac ischemic stroke and other cardiovascular diseases associated with impaired cerebral circulation. Along with data about the effectiveness of such treatment in patients who have suffered a stroke, reveals the problems that often arise with the use of acetylsalicylic acid, such as low antithrombotic efficacy, pharmacological resistance, hemorrhagic complications and gastroenteropathy. Shows discussed in the literature, the presumed causes and mechanisms of occurrence of these problems. Shows the possible ways of overcoming them: a comprehensive assessment of somatic status and risk of bleeding, dose adjustment, optimization of combination therapy and timing of its application. To reduce the risk of injury of the upper gastrointestinal tract and of gastrointestinal bleeding on the background of antithrombotic therapy in recent years have increasingly used the modified form of acetylsalicylic acid, which in the review given special attention. The article highlighted the differences in the mechanisms of absorption and the timing of early antithrombotic effects between enteric-coated and buffered forms of aspirin. Discussed the efficacy and safety of the drug buffered form of acetylsalicylic acid – Kardiomagnil. The results of the comparative analysis between the use of Kardiomagnil and enteric-coated form of acetylsalicylic acid, which showed no significant advantages of any one of the modified forms of acetylsalicylic acid.

Keywords: secondary prevention of stroke; acetylsalicylic acid; possible problems during treatment; prevention of complications; Cardiomagnyl.

Контакты:

Стаховская Л.В. E-mail: lstakh@mail.ru

Гудкова В.В. E-mail: gudkova.valentina@gmail.com