

И.С. Явелов
ГКБ № 29, Москва

Ацетилсалициловая кислота и профилактика инсульта у больных группы высокого риска

ACETYLSALICYLIC ACID AND PREVENTION OF STROKE IN HIGH-RISK GROUP PATIENTS

I.S. Yavelov

City Clinical Hospital Twenty Nine, Moscow

The review characterizes the role of acetylsalicylic acid in the prevention of stroke in patients with clinical manifestations of atherosclerosis or a potential source of thromboembolism from the left-sided cardiac chambers. It analyzes approaches to preventing the most common complications associated with the use of acetylsalicylic acid.

Key words: stroke, acetylsalicylic acid, stroke, prevention.

Igor Semenovitch Yavelov: yavelov@yahoo.com

Среди антиагрегантов с доказанной клинической эффективностью несомненным лидером является ацетилсалициловая кислота (АСК), к достоинствам которой наряду с хорошо документированным положительным влиянием на частоту неблагоприятных исходов заболевания и предельной простотой использования можно отнести повсеместную доступность и низкую стоимость. Тем не менее даже это дешевое лекарственное средство, способное серьезно уменьшить опасность тромботических осложнений у различных категорий больных, применяется явно недостаточно [1–3].

Цель данного сообщения — напомнить врачам о пользе, которую может принести АСК в профилактике инсульта, а также способах снижения риска осложнений, возникающих при ее применении.

Профилактика некардиоэмболического ишемического инсульта у больных с клиническими проявлениями атеросклеротического заболевания сосудов. Атеросклероз — системное заболевание, обычно поражающее несколько сосудистых бассейнов. Поэтому у больного, перенесшего некардиоэмболический инсульт, помимо опасности рецидива, высока вероятность возникновения инфаркта миокарда, усугубления ишемии нижних конечностей и смерти от сосудистого нарушения [1–3]. Соответственно, хотя повторный инсульт угрожает таким больным в наибольшей степени, перенесенный некардиоэмболический инсульт можно рассматривать и как маркер повышенного риска любых сосудистых осложнений атеросклероза. При этом клинические проявления атеросклероза иной локализации свидетельствуют также и об опасности возникновения некардиоэмболического инсульта.

Поэтому неудивительно, что при использовании АСК и других антиагрегантов у больных с клинически выраженным атеросклеротическим заболеванием наблюдается снижение частоты тромботических осложнений в различных сосудистых бассейнах, включая инсульт. Так, при анализе индивидуальных данных 17 тыс. больных с атеросклеротическим заболеванием (перенесенный инфаркт миокарда, инсульт или транзиторная ишемическая атака — ТИА), включенных в 16 контролируемых исследований, применение АСК приводило к достоверному уменьшению суммы случаев инфаркта миокарда, инсульта и смерти от сосуди-

стого нарушения на 19% (табл. 1) [4]. При этом частота серьезных коронарных событий (сумма случаев смерти от коронарной болезни и инфаркта миокарда) достоверно уменьшилась на 20%, смертность от коронарной болезни — на 13%, а частота несмертельного инфаркта миокарда — на 31%. Достоверно снизилась и ежегодная частота инсультов (на 19%), как ишемических (на 22%), так и неуточненной этиологии (на 23%). В итоге отмечалась тенденция к снижению смертности от сосудистого нарушения (на 9%; $p=0,06$).

В исследованиях, посвященных вторичной профилактике инфаркта миокарда и ишемического инсульта/ТИА, применение АСК в равной степени предупреждало серьезные сосудистые события (сумма случаев инфаркта миокарда, инсульта и смертности от сосудистого нарушения) и серьезные коронарные события, включая несмертельный инфаркт миокарда (см. табл. 1). Вместе с тем достоверное уменьшение частоты случаев инсульта (за счет уменьшения частоты ишемического инсульта и инсульта неуточненной этиологии) отмечалось только в исследованиях по вторичной профилактике ишемического инсульта/ТИА, в то время как достоверное снижение смертности от коронарной болезни показали только исследования по вторичной профилактике инфаркта миокарда. Однако в работах, спланированных для вторичной профилактики ишемического инсульта/ТИА, отмечена тенденция к столь же выраженному снижению смертности от коронарной болезни, как у больных после инфаркта миокарда. При этом в исследованиях, спланированных для вторичной профилактики инфаркта миокарда, наблюдалась тенденция к уменьшению частоты инсульта, столь же выраженная, как у больных после перенесенного ишемического инсульта/ТИА. Отсутствие достоверности в том и другом случае, скорее всего, связано с более редким возникновением коронарных осложнений у пациентов, включенных в исследования по вторичной профилактике инсульта, и инсульта у больных, участвовавших в исследовании по вторичной профилактике инфаркта миокарда.

При использовании АСК во вторичной профилактике ишемического инсульта/ТИА отмечено увеличение частоты внутримозговых кровотечений (с 0,14 до 0,32% в год; $p=0,03$) и крупных внечерепных (в основном желудочно-кишечных) кровотечений (с 0,06 до 0,25% в год; $p=0,01$).

Таблица 1. АСК во вторичной профилактике сосудистых осложнений (метаанализ индивидуальных данных рандомизированных клинических исследований [1])

Неблагоприятный исход	вторичная профилактика инфаркта миокарда, инсульта/ТИА (n=17 000)	Изменение ежегодной частоты, % вторичная профилактика после инфаркта миокарда (n=10 859)	вторичная профилактика после инсульта/ТИА (n=6 170)
Инфаркт миокарда, инсульт или смерть от сердечно-сосудистого заболевания	-19 (от -13 до -25)	-21 (от -13 до -28)	-23 (от -7 до -25)
Инфаркт миокарда или смерть от коронарной болезни:	-20 (от -12 до -27)	-20 (от -11 до -27)	-21 (от -5 до -34)
несмертельный инфаркт миокарда	-31 (от -20 до -40)	-29 (от -17 до -40)	-36 (от -14 до -52)
смерть от коронарной болезни	-13 (от -2 до -22)	-13 (от -1 до -24)	-13 (от -31 до +11)
Инсульт:	-19 (от -8 до -29)	-26 (от -46 до +1)	-17 (от -4 до -28)
ишемический	-22 (от -1 до -39)	-65 (от -93 до +183)	-21 (от 0 до -40)
с неизвестной причиной (возможно, ишемический)	-23 (от -9 до -34)	-26 (от -46 до +2)	-22 (от -9 до -32)
геморрагический	+67 (от -3 до +290)	-26 (от -83 до +327)	+190 (от 106 до 344)
Смерть от сосудистого нарушения	-9 (от 0 до -18)	-13 (от -1 до -23)	-2 (от -17 до +16)
Крупное внечерепное кровотечение	+269 (от 125 до 576)	Нет данных	+269 (от 125 до 576)

Примечание. В скобках указан 95% доверительный интервал; жирным шрифтом выделено статистически значимое изменение ежегодной частоты неблагоприятных исходов при применении АСК.

Данные об абсолютной частоте неблагоприятных исходов в исследованиях по вторичной профилактике ишемического инсульта/ТИА представлены в табл. 2. При оценке соотношения пользы и риска применения АСК у данной категории больных следует учесть следующие обстоятельства:

- у больных с более высоким риском повторного инсульта и других сосудистых осложнений число предотвращенных исходов ожидается больше;
- защитное действие АСК в отношении ишемического инсульта превосходит риск внутричерепного кровотечения, так что общая частота инсультов при применении АСК достоверно снижается;
- внечерепное кровотечение — в большинстве случаев обратимое событие (если только не является массивным, не вовлекает жизненно важные органы и не происходит в условиях, когда оказание неотложной помощи невозможно), в то время как инсульт или инфаркт миокарда — потенциально инвалидизирующие заболевания с необратимой потерей ткани;
- существуют подходы с доказанной эффективностью, позволяющие уменьшить частоту кровотечений при применении АСК.

Профилактика кардиоэмболического ишемического инсульта. Основные причины кардиоэмболического инсульта — мерцательная аритмия, наличие протезов клапанов сердца, а также недавно образовавшийся тромб в полости левого желудочка (например, при недавно перенесенном инфаркте миокарда). Наибольшей и наиболее хорошо документированной профилактической эффективностью в указанных ситуациях обладают антикоагулянты. При этом, поскольку речь идет о длительной (во многих случаях пожизненной) профилактике, преимущество имеет пероральный прием препаратов. В настоящее время практически возможно применение только антагонистов витамина К (АВК), польза от которых намного превосходит риск серьезных геморрагических осложнений [5—12].

При мерцательной аритмии возможность применения АСК рассматривают в случаях, когда невозможно использо-

вать АВК, а также если у больного отсутствуют факторы риска артериальных тромбоэмболических осложнений, входящих в состав индекса оценки риска CHADS2 [5, 6, 12—14]. Если у больного без инсульта или ТИА в анамнезе сумма баллов по шкале CHADS2 составляет 1, современные рекомендации предусматривают возможность выбора между АСК и АВК. Однако факты, полученные в последние годы, свидетельствуют о большей эффективности АВК и у больных этой категории [15]. В целом эффективность АСК в профилактике артериальных тромбоэмболических осложнений у больных мерцательной аритмией ниже, чем эффективность АВК, и, кроме того, заметно хуже документирована. При метаанализе 7 контролируемых клинических исследований, включивших 3990 пациентов, установлено, что АСК уменьшает риск развития инсульта на 19%, но в отличие от АВК не снижает уровень смертности [8]. При этом достоверный результат был получен только в 1 клиническом испытании при использовании дозы препарата 325 мг/сут [16]. Поэтому, хотя современные рекомендации предусматривают возможность применения низких доз АСК (75—81 мг/сут), следует учитывать, что эти соображения основаны на стремлении уменьшить частоту геморрагических осложнений и экстраполяции данных об эффективности подобных доз АСК при других заболеваниях, в то время как доказательства их действенности при мерцательной аритмии отсутствуют [12, 14].

У пациентов с механическими протезами клапанов сердца АСК может использоваться в добавление к АВК, особенно у больных, имеющих клинические проявления атеросклероза, когда нет чрезмерно высокого риска кровотечений [7, 11].

После недавно перенесенного инфаркта миокарда у больных группы высокого риска тромбоэмболических осложнений специалисты склоняются к назначению сочетания АВК и низких доз АСК, а не монотерапии АВК [9]. Однако следует учитывать, что при совместном применении этих лекарственных средств возрастает не только эффективность профилактики, но и риск кровотечений [17—19].

Таблица 2. АСК во вторичной профилактике сосудистых осложнений у больных, перенесших инсульт или ТИА (метаанализ индивидуальных данных рандомизированных клинических исследований [1])

Неблагоприятный исход	Частота событий в год, %		p
	контрольная группа	на фоне приема АСК	
Инфаркт миокарда, инсульт или смерть от сердечно-сосудистого заболевания	8,06	6,78	0,001
Инфаркт миокарда или смерть от коронарной болезни: несмертельный инфаркт миокарда смерть от коронарной болезни	2,98	2,41	0,01
	1,24	0,79	0,003
	1,59	1,44	0,3
Инсульт: ишемический с неизвестной причиной (возможно, ишемический) геморрагический смерть от сосудистого нарушения	4,68	3,90	0,01
	1,66	1,32	0,05
	4,53	3,58	0,001
	0,14	0,32	0,03
	2,96	2,96	0,8
Крупное внечерепное (в основном желудочно-кишечное) кровотечение	0,06	0,25	0,01

Предупреждение осложнений при применении АСК. Наиболее частым осложнением являются кровотечения, в основном желудочно-кишечные. Частота кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), связанных с приемом АСК, невысока (1—2 случая на 1 тыс. пациентов в год) [20]. Однако при наличии предрасполагающих факторов (пожилой возраст, курение, диспепсия, неосложненная и особенно осложненная язва, одновременное использование нестероидных противовоспалительных препаратов) риск подобных осложнений заметно возрастает [21—23]. Соответственно, защита желудка — насущная задача при длительном приеме АСК.

В целом частота внутричерепных кровотечений при применении АСК незначительна (менее 1 случая на 1 тыс. пациентов в год), но она выше у пожилых пациентов, при наличии артериальной гипертензии, а также у больных с цереброваскулярным заболеванием. В настоящее время представляется, что наиболее действенный способ профилактики внутричерепных кровотечений — поддержание нормального АД [24]. Кроме того, не исключено, что определенную пользу может принести применение более низких доз АСК [25].

Известно, что частота крупных кровотечений связана с дозой АСК — она наименьшая при применении низких доз и растет по мере их увеличения [20, 25]. При этом клиническая эффективность АСК не зависит от дозы (напротив, при использовании низких доз ожидается большая польза от применения препарата) [20, 26—28]. Соответственно, для уменьшения риска кровотечений рекомендуют использовать минимальные эффективные дозы АСК (при вторичной профилактике некардиоэмболического инсульта это 50 мг/сут, хотя не исключается эффективность и дозы 30 мг/сут) [13, 20, 29, 30]. Однако полностью устранить геморрагические осложнения за счет уменьшения дозы АСК нельзя — даже при использовании минимальных эффективных доз риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ увеличивается в 2—4 раза, что сопряжено с основным фармакологическим действием АСК (угнетение циклооксигеназы и нарушение заживления слизистой оболочки желудка) [21, 30]. Поэтому необходимы дополнительные меры по защите желудка. Наиболее действенным из них является применение

ингибиторов протонного насоса. Так, в 3 небольших контролируемых исследованиях у больных с состоявшимся язвенным кровотечением, возникшим на фоне приема АСК, было показано, что возобновление лечения АСК в низких дозах (80—100 мг/сут) в сочетании с эзомепразолом (20 мг 1—2 раза в сутки) или лансопразолом (30 мг/сут) достаточно безопасно. Повторные кровотечения в течение 1—2 лет отмечались в единичных случаях [31—33]. При этом обязательным условием являлось заживление язвы, подтвержденное при гастроскопии (противоязвенное лечение как минимум 6—8 нед с обязательной эрадикацией *Helicobacter pylori*). В незавершенном достаточно крупном (3627 больных) контролируемом исследовании COGENT добавление омепразола в дозе 20 мг/сут к сочетанию АСК и клопидогрела достоверно снижало риск желудочных осложнений, включая кровотечения из верхних отделов ЖКТ на 45% за 1 год [34].

На практике частота повреждения верхних отделов ЖКТ при использовании АСК может быть очень высокой. Так, по данным исследования FAMOUS у 404 больных за 3 мес регулярного приема АСК (более 90% случаев на фоне приема в дозе 75 мг/сут) язвы желудка выявлены при гастроскопии у 15% больных, язвы в двенадцатиперстной кишке — у 8,5%, а эрозивный эзофагит — у 19% [35]. Очевидно, это во многом обусловлено наличием факторов риска подобных осложнений — почти 1/4 больных курили, алкоголь употребляли 70%, изжога исходно отмечалась у 30%, боль в эпигастрии — почти у 20%, при гастроскопии эрозии слизистой оболочки, а также наличие *Helicobacter pylori* отмечались практически у каждого 3-го пациента.

Эти и другие факты стали основой для рекомендации широко использовать ингибиторы протонного насоса при приеме АСК у больных с повышенным риском желудочно-кишечных осложнений [21]. Не исключено, что в этой ситуации могут быть полезными и H₂-блокаторы. Так, в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании FAMOUS применение фамотидина в дозе 20 мг 2 раза в сутки в течение 3 мес у больных без исходного поражения верхних отделов ЖКТ позволяло существенно уменьшить частоту образования язв в желудке, двенадцатиперстной кишке и эрозивного эзофагита, выявленных при повторной гастроскопии [35]. Однако способность фамотидина преду-

ТРОМБО АСС®

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА 50/100 мг

Против инфаркта и инсульта!



Тромбо АСС всем:

- ♦ у кого болит сердце
- ♦ у кого атеросклероз
- ♦ кто перенес инфаркт или инсульт
- ♦ кому за сорок

Тромбо АСС имеет

специально разработанную кардиологическую дозировку

Таблетка Тромбо АСС покрыта

кишечнорастворимой оболочкой и не повреждает слизистую желудка

Тромбо АСС доступен каждому

LANNACHER

преждать клинически выраженные осложнения нуждается в дальнейшем изучении.

Очевидно, дополнительную пользу может принести применение особых лекарственных форм АСК, в частности покрытых кишечнорастворимой оболочкой, благодаря которой всасывание лекарственного вещества происходит не в желудке, а в кишечнике. Хотя нет строгих доказательств того, что применение этих форм препарата способствует снижению частоты кровотечений из верхних отделов ЖКТ, при повторных гастроскопиях показано, что они реже провоцируют возникновение повреждения слизистой оболочки желудка — начального этапа образования язвы [21, 36–40]. Кроме того, преимущество данного подхода состоит в отсутствии необходимости приема дополнительных лекарственных средств.

Таким образом, защита желудка у принимающих АСК больных, особенно актуальная в случаях, когда имеются фа-

кторы риска осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, представляет собой комплексную задачу, которая решается применением минимальных эффективных доз препарата и добавлением ингибиторов протонного насоса у пациентов с повышенным риском язвообразования. Не исключена также польза от применения таблеток АСК, покрытых кишечнорастворимой оболочкой*.

Итак, АСК — простое и общедоступное средство снижения риска некардиоэмболического и некоторых вариантов кардиоэмболического инсульта. При надлежащем внимании к безопасности лечения польза от применения АСК у больных с повышенным риском атеротромботических и тромбоемболических осложнений заметно превосходит риск возникновения кровотечений.

*Наиболее известный в России и проверенный временем препарат этой группы — Тромбо АСС в таблетках по 50 и 100 мг, покрытых кишечнорастворимой оболочкой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bhatt D.L., Steg G., Ohman E.M. et al., for the REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006;295:180–9.
2. Steg G., Bhatt D.L., Wilson P.W.F. et al., for the REACH Registry Investigators. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007;297:1197–206.
3. Alberts M.J., Bhatt D.L., Mas J.-L. et al., for the REACH Registry Investigators. Three-year follow up and event rates in the international reduction of atherothrombosis for coronary health registry. *Eur Heart J* 2009; doi: 10.1093/eurheartj/ehp355.
4. Antithrombotic TrialistsX (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849–60.
5. Adams R.J., Albers G., Alberts M.J. et al. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2008;39:1647–52.
6. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457–507.
7. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). 2008 Focused Update Incorporated into the ACC/AHA 2006 Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *JACC* 2008;52:e1–142.
8. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–67.
9. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2008;29:2909–45.
10. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the management of patients With ST-elevation myocardial infarction. a report of the American college of Cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *JACC* 2008;51:210–47.
11. Salem D.N., O'Gara P.T., Madias C., Pauker S.G. Valvular and structural heart disease. American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:593–629.
12. Singer D.E., Albers G.W., Dalen J.E. et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133:546–592.
13. Albers G.W., Amarencu P., Easton J.D. et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:630–669.
14. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the European society of Cardiology committee for practice guidelines (Writing committee to revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation). *JACC* 2006;48:854–906.
15. Healey J., Hart R.G., Pogue J. et al. Risks and benefits of oral anticoagulation compared with clopidogrel plus aspirin in patients with atrial fibrillation according to stroke risk the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE-W). *Stroke* 2008;39:1482–6.
16. Stroke prevention in atrial fibrillation study. Final results. *Circulation* 1991;84:527–39.
17. Hurlen M., Abdelnoor M., Smith P. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347:969–74.
18. Dentali F., Douketis J.D., Lim W., Crowther M. Combined aspirin — oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease. A meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2007;167:117–24.
19. Andreotti F., Testa L., Biondi-Zoccai G.G.L., Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25 307 patients. *Eur Heart J* 2006; 27:519–26.
20. Patrono C., Baigent C., Hirsh J., Roth G. Antiplatelet drugs. American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:199–233.
21. 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. *Circulation* 2008;118:1894–909.
22. Lanas A., Garcia-Rodriguez L.A., Arroyo M.T. et al., on behalf of the investigators of the Asociacion Espanola de Gastroenterologia (AEG). Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006;55:1731–8.
23. Patrono C., Garcia-Rodriguez L.A., Landolfi R., Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005;353:2373–83.
24. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al., for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755–62.
25. Serebruany V.L., Steinhubl S.R., Berger P.B. et al. Analysis of Risk of bleeding complication after different doses of aspirin in 192036 patients enrolled in 31 Randomized Controlled Trials. *Am J Cardiol* 2005;95:1218–22.
26. Steinhubl S.R., Bhatt D.L., Brennan D.M. et al., on behalf of the CHARISMA Investigators aspirin to prevent cardiovascular disease: the association of aspirin dose and clopidogrel with thrombosis and bleeding. *Ann Intern Med* 2009;150:379–86.
27. Peters R.J.G., Mehta S.R., Fox K.A.A. et al. for the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. Observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Study. *Circulation* 2003;108:1682–7.
28. 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.

29. Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs 283 mg a day) in patients after transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991;325:1261—6.

30. Diener H.C., Cunha L., Forbes C. et al. European stroke prevention study: II. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1—13.

31. Chuen K., Lam H.K., Chu R.M. et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002;346:2033—8.

32. Chan F.K., Ching J.Y., Hung L.C. et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med*

2005;352:238—44.

33. Lai K.C., Chu K.M., Hui W.M. et al. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:860—5.

34. Shelley Wood. COGENT: No CV events but significant GI benefits of PPI omeprazole. www.theHeart.org

35. Taha A.S., McCloskey C., Prasad R., Bezlyak V. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374:119—25.

36. Kelly J.P., Kaufman D.W., Jurgelon J.M. et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 1996;348:1413—6.

37. Derry S., Loke Y.K. Risk of gastrointestinal

haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000;321:1183—7.

38. Walker J., Robinson J., Stewart J., Jacob S. Does enteric-coated aspirin result in a lower incidence of gastrointestinal complications compared to normal aspirin? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2007;6:519—22.

39. De Abajo F.J., Garcia Rodriguez L.A. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose aspirin as plain and enteric-coated formulations. *BMC Clin Pharmacol* 2001;1:1.

40. McQuaid K.R., Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med* 2006;119:624—38.

41. Cox D., Maree A.O., Dooley M. et al. Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers. *Stroke* 2006;37:2153—8.

В.А. Парфенов

ММА им. И.М. Сеченова

Цитиколин в лечении инсульта и сосудистых когнитивных нарушений

CITICOLIN IN THE TREATMENT OF STROKE AND VASCULAR COGNITIVE DISORDERS

V.A. Parfenov

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Citicolin (ceraxon) is used as a neuroprotector in the treatment of acute stroke and vascular cognitive disorders. Experimental animal studies have demonstrated that citicolin reduces the extent of cerebral infarct and increases the degree of functional recovery. A few clinical trials have provided evidence for the efficacy of intravenous or oral citicolin used within the first 24 hours of ischemic stroke or cerebral hemorrhage in recovery of neurological functions. Citicolin is effective in memory and behavioral disorders in elderly patients with chronic cerebrovascular diseases. The use of citicolin has been found to be safe in stroke and vascular cognitive disorders.

Key words: stroke, ischemic stroke, cerebral hemorrhage, vascular cognitive disorders, citicolin.

Vladimir Anatolyevich Parfenov: vladimirparfenov@mail.ru

Лечение инсульта

Лечение инсульта наиболее эффективно в условиях специализированного отделения, поэтому во всех случаях его развития показана экстренная госпитализация больного [1—4]. При ведении больного инсультом необходимы тщательное наблюдение за его состоянием с целью выявления изменений, которые требуют коррекции (нарушение дыхания или сердечного ритма, значительное изменение АД и др.), а также предупреждение возможных осложнений (пневмонии, пролежней, контрактур и др.). Всем больным показан мониторинг АД, ЭКГ, температуры тела в течение не менее 24 ч с момента развития инсульта. У больных с тяжелым инсультом и/или нарушением глотания необходим контроль баланса жидкостей и электролитов.

Искусственная вентиляция легких показана больным инсультом с расстройством сознания при поражении ствола головного мозга, приводящего к нарушению самопроизвольного дыхания. Она также применяется в случае выраженного отека головного мозга для снижения внутричерепного давления.

В случае гипогликемии (уровень глюкозы в крови — <2,8 ммоль/л) показаны введение глюкозы и регулярный мониторинг за ее содержанием в крови. При значительной и стойкой гипергликемии (уровень глюкозы в крови >10 ммоль/л) введение инсулина улучшает исход заболевания, при этом необходим регулярный контроль уровня глюкозы в крови для коррекции дозы инсулина.

У больных с отеком головного мозга ограничивают прием гипотензивных растворов, устраняют гипоксию, гиперкапнию и гипертермию, которые могут усилить отек. Голову больного необходимо поднять на 20—30°, чтобы улучшить венозный отток крови, следует избегать назначения антигипертензивных средств, вызывающих расширение сосудов головного мозга. Для лечения отека головного мозга используют гипервентиляцию, осмотические диуретики, дренирование цереброспинальной жидкости или прибегают к хирургическому лечению. В настоящее время не доказано, что гипервентиляция, глюкокортикоиды или осмотические диуретики (глицерол, маннитол), снижая внутричерепное давление, улучшают исход инсульта [3, 4]. Маннитол обычно используют в дозе 0,25—0,5 г/кг массы