

Aspiriin ja isheemilise insuldi sekundaarne preventatsioon

Janika Kõrv, Mai Roose – TÜ närvikliinik

aspiriin, isheemiline insult, sekundaarne preventatsioon

Aspiriin on ravimina kasutusel juba üle saja aasta – seega võib tekkida mõte, kas siis tõesti pole saajandi jooksul leitud midagi tõhusamat. Selgub, et tegemist on igihalja ravimiga. Madala hinna ja suhteliselt väheste hemorraagiliste tüsistuste tõttu jääb aspiriin esmavaliku ravimiks patsientidele, kes on läbi teinud isheemilise insuldi või transitoorse isheemilise ataki. Aspiriin on mõõdukalt tõhus ravim insuldi sekundaarseks preventatsiooniks. Seda võib väita, toetudes suurtel patsiendirühmadel korraldatud põhjalike teaduslike ravimiuuringute tulemustele.

62aastasel paremakäelisel mehel tekkis äkki kõnehäire ja parema kehapoole nõrkus. Varem oli tal diagnoositud kõrgvererõhk, kuid ravimeid ta regulaarselt ei tarvitanud ning suitsetas paki sigarette päevas. Uuringul haigla vastuvõtuosakonnas 6 tundi hiljem leiti tal osaline motoorne afaasia ja mõõdukas parempoolne spastiline hemiparees. Kompuutertomograafilisel (KT) uuringul värskeid isheemilisi muutusi ei tuvastatud – isheemiline kolle ei olnud veel välja kujunenud. Doppleri ultraheliuuringul tuli esile mõlema seesmise unearteri 40% stenoos ja ebastabiilseid, trombogeenseid aterosklerootilisi naaste ei visualiseerunud. Patsiendil diagnoositi ateroskleroosi foonil vasaku keskmise ajuarteri varustusosalal tekkinud infarkt paremapoolse hemipareesi ja osalise motoorse afaasiaga.

Kirjeldatuga sarnaste haigusjuhtudega on tuttav iga insuldihaigeid raviv arst. Ei ole ka midagi erilist selles, et tegemist on töövõimelises eas mehega, kes vererõhuravimeid regulaarselt ei tarvita ja suitsetab. Uuringud on näidanud, et insuldi haigestumusnäitajad Eestis püsivad jätkuvalt suured (1, 2). Aasta jooksul haigestub esmasesse insuldi keskmiselt 230 isikut 100 000 inimese kohta, kusjuures võrreldes teiste riikidega on haigestumus eriti suur just nooremates vanuserühmades (s.t vanuserühmas 45–54 a). Umbes 30% haigestunutest sureb esimese kuu jooksul (1, 2). Rasket puuet

tekitava neuroloogilise defitsiidi tõttu on insult üks sagedasem invaliidisuse põhjustaja kogu maailmas ning insuldihaige ravi ja taastusraviga seotud kulutused on märkimisväärsed.

Umbes 80%-l insuldijuhitudest on tegemist selle isheemilise alaliigi – ajuinfarktiga. Ajuinfarkti kordusrisk on suur: umbes 13% esimesel aastal ja edasi 4% aastas 4 aasta jooksul, kuid suur on ka teiste veresoonehaiguste tekkerisk ning ligi pooled insuldiga patsiendid surevad hiljem südame isheemiatõve tõttu (3).

Kõige sagedasemaks isheemilise insuldi põhjuseks on nii suurte kui väikeste ajuarterite ateroskleroos. Keskmiselt 20%-l ajuinfarkti juhtudest võib põhjuseks olla suurte arterite ateroskleroos, millega kaasneva tromboosi tõttu tekib arteri stenoos või oklusioon, kuid aju isheemia võib esile kutsuda niisamuti aterosklerootilisest naastust distaalsemasse ajuarterisse lähtunud embol (4). Ka aordi proksimaalse osa ateroskleroos võib olla aterogeensete embolite lähtekohaks. Subkortikaalsete, nn lakunaarsete infarktide (ligi 25% juhtudest) põhjuseks on väikeste, ajukudet läbivate arterite mikroateroomid, lipohüalinoos ja oklusioonid. Umbes 30%-l juhtudest on tegemist krüptogeense ajuinfarktiga, s.t uuringutega ei suudeta tuvastada isheemia põhjust. Angiograafilised uuringud on seda tüüpi ajuinfarktide korral näidanud, et suurem osa oklusioonidest

taandub mõne päevaga, mistõttu oletatakse, et neil juhtudel on põhjuseks transitoorne emboolia või tromboos. Ülejäänud 20%-l isheemilise insuldi juhtudest on põhjuseks südamest lähtunud embolid ning umbes 5%-l juhtudest tekib ajuinfarkt seoses muude harva esinevate põhjustega, nt trombofilia, vaskuliidid, arteri dissektsioon (4).

Kirjeldatud patsiendil ei olnud südame rütmihäireid, EKG-uuring oli normi piires ja ei leitud ka südame klapiriket, seega ei olnud tõenäoliselt ajuinfarkti põhjuseks kardiogeensed embolid. Unearterite stenoos oli patsiendil alla 50%, mis ei mõjusta oluliselt ajuverevoolu, ning trombogeenseid ateroskleroosilisi naaste ei ilmnunud. Sellistel juhtudel karotiidset endarterektomiat tavaliselt ei tehta (5). Järelikult, suurte veresoonte ateroskleroos ei olnud sel haigusjuhul määrava tähendusega. Vereliigidid olid normi piires, antifosfolipiidsündroomi kahtlust ei olnud. Oletada võib, et kirjeldatud haigusjuhul oli tegemist lakunaarse infarkti diagnoosiga, mille põhjuseks võis olla trombootiline oklusioon väikestes ajusisestes arterites arotromboosi tõttu. Selle poolt räägib ka riskiteguri, ravimata arteriaalse hüpertensiooni esinemine anamneesis.

Tromboosi tekkimisel on võtmeroll trombotsüütidel, tuumadeta rakkudel, mida varem peeti vere hüübimises passiivseteks osalejateks. Kaasajal on seisukohad oluliselt muutunud, trombotsüüdid on humoraalsete tegurite aktiivsed sünteesijad, soodustades trombi formeerumist ja põletiku teket (6). Ateroskleroosilise naastu haavandumise korral puutuvad inaktiivsed trombotsüüdid kokku subendoteliaalse kollageeni ja von Willebrandi teguriga, tekib adhesioon (7). Subendoteliaalselt vabanenud proteiinid ühinevad spetsiaalsete glükoproteiini (GP) retseptoritega trombotsüütide pinnal, selle tulemusena aktiveeruvad omakorda GPIIb/IIIa retseptorid. Ergastatud, muutunud kujuga trombotsüütide GPIIb/IIIa retseptorid seovad nüüd fibrinogeeni ja teisi adhesioonimolekule. Fibrinogeen ühineb uute trombotsüütide retseptoritega, mis viib püsiva kolmemõõtmelise fibrinogeensidemetega ühendatud agregaadid moodustumiseni.

Seda protsessi nimetatakse trombotsüütide agregatsiooniks. Trombotsüüdid ergastuvad ka teiste retseptorite kaudu. Adenosiindifosfaat (ADP), trombiin ja tromboksaan A2 vabanevad trombotsüütide tromboosi piirkonnas ning nende ühinedes trombotsüütide vastavate retseptoritega lisanduvad mitmed trombotsüütide aktivaatorid, k.a tromboksaan A2, ning aktivatsioonisignaali võimendub veelgi (6, 7).

Ka ateroskleroosilise naastu progresseerumisel on trombotsüütidel oma osa. Ateroskleroosilises naastus tekib sageli väikesi alasid, kus esineb endoteeli düsfunktsioon ja erosioon. Sellest tingitud trombotsüütide adhesioonile võib järgneda trombotsüütide aktivatsioon ning mikrotrombide moodustumine. Samas käivitub monotsüütide ja silelihasrakkude migratsioon ning proliferatsioon naastus (6).

Trombotsüütide tähtsus kardiovaskulaarsete haiguste patogeneesis avastati juhuslikult. Tõestades aspiriini ohutust südamele, leiti müokardiinfarkti haigestumuse vähenemine (8). Aspiriini toimemehhanismi väljaselgitamine oli avastus, mille eest sir John Vane'ile anti Nobeli auhind.

Aspiriini antitrombootiline toime põhineb tsüklooksügenaaside pärssimisel endoteelis ja trombotsüütides, kutsudes esile tromboksaan A2 pöördumatu defitsiidi. Trombotsüüdid ei ole võimelised tsüklooksügenaasi tootma, mistõttu aspiriini toime kestab kogu trombotsüütide eluea (umbes 7–10 päeva).

Tsüklooksügenaasid on ensüümid, mis katalüüsivad vasoaktiivsete eikosanoidide moodustumist arahidoonhapest. Tsüklooksügenaas-1 (COX-1) on seotud tromboksaan A2 moodustumisega trombotsüütides. See on aktiivne aine, mis lisaks trombotsüütide ergastamisele kutsub esile vasokonstriksiooni ja silelihaste proliferatsiooni. Tromboksaani tootmine on suurenenud nii ebastabiilse stenokardia, perifeersete arterite haiguste kui ka aju isheemia korral. COX-2 vastutab seevastu prostatsükliini biosünteesi eest. Prostatsükliin on aine veresoone seinas, mis

inhibeerib trombotsüüte, see on vasodilataator ja veresoonte silelihasrakkude proliferatsiooni pärssija ning seda produtseeritakse kompensaatorsealt vastuseks tromboksaan A2 sünteesile ägeda isheemia korral. Väikestes annustes inhibeerib aspiriini selektiivselt tromboksaan A2 moodustumist ilma prostatsükliini biosünteesi pärssimata (9).

Aspiriini pärssiv toime on võrreldes toimega COX-2-le suurem COX-1-le. Kuna teised mittesteroidsed põletikuvastased ained inhibeerivad mõlemat mitteselektiivselt, siis neil kardiovaskulaarset profülaktilist toimet ei ole (9).

Kuidas korraldada eespool kirjeldatud patsiendi ravi insuldi ägedas staadiumis?

Trombolüüs? Kuigi trombolüüs rekombinantse koe plasminogeeni aktivaatoriga (alteplaa) on efektiivne ja hästi talutav (10), on peale ajalise piirangu (ravi peab algama 3 tunni jooksul pärast haigestumist) veel mõningaid vastunäidustusi. See ravimeetod sobib praegu ja tõenäoliselt ka tulevikus umbes 5–10%-le patsientidest ning ka meie patsiendile on see meetod ajalise piirangu tõttu vastunäidustatud.

Kas võiksim kasutada antitrombootilist ravi? Aspiriini toimet ajuinfarkti ägedas staadiumis (ägedaks perioodiks peetakse ühte kuud alates esmassümptomite tekkest) on uuritud kahes suures kontrollrühmaga kliinilises randomiseeritud uuringus: IST (*International Stroke Trial*) (11) ja CAST (*Chinese Acute Stroke Trial*) (12). Kokku osales uuringutes umbes 40 000 patsienti, kellel ajuinfarkti sümptomite tekkest oli möödunud kuni 48 tundi: IST uuringus oli aspiriini annus 300 mg, CAST uuringus 160 mg, mõlemas uuringus oli platseeborühm, kellele esimeste nädalate jooksul aspiriini ei antud (13). Uuringute kombineeritud analüüs näitas, et aspiriini vähendas oluliselt nii ajuinfarktide kordusriski ägedas staadiumis kui ka surmajuhtude tekkesagedust. Seejuures suurenes mõnevõrra hemorraagiliste insultide või ajuinfarktide hemorraagilise transformatsiooni ning ekstrakraniaalsete suurte hemorraagiade risk. Kokkuvõttes hoidis aspiriini ägedas staadiumis ära

9 kordusinsulti või surmajuhtumit 1000 ravitud haige kohta, mis võrreldes kontrollrühmaga on statistiliselt oluline tulemus (13). Umbes 22% patsientidest valiti uuringusse ilma eelneva KT-uuringuta. Ilmnes, et hemorraagilise insuldiga patsientidel, kellel aspiriini ravi alustati KT vastust teadmata, kordusinsuldi või surma risk ei suurenenud (13). Siiski ei soovitata hemorraagilise insuldiga patsientidel aspiriini kasutada (14). Soodsalt mõjub ravi ka kaugprognoosile – kuus kuud pärast ajuinfarkti osutus aspiriiniiga ravitud patsientide toimetulekuvõime igapäevaelus oluliselt paremaks ja ka surmajuhtumeid oli vähem kui kontrollgrupi patsientide hulgas.

Eelnevat arvestades tuleks meie patsiendi puhul alustada ravi aspiriini annuses 160–300 mg päevas kas suu kaudu või düsfaagia korral rektaalselt 48 tunni jooksul pärast sümptomite teket.

Uuringud näitavad, et aspiriini toime ägedas staadiumis on seostatav varase sekundaarse preventsiioniga ning tõenäoliselt ei toimi aspiriini kui spetsiifiline ägeda haigusperioodi ravim, hoolimata sellest et esimestel insuldijärgsetel nädalatel on trombotsüütide aktivatsioon ja tromboksaani biosüntees suurenenud (15). Patsientidel, kes on eelnevalt olnud aspiriini ravil, ei ole kaugtulemused paremad kui aspiriini mittetarvitajatel. Võimalik, et uuringutes kasutatavad annused on olnud liiga väikesed. Kui insult tekib hoolimata eelnevast aspiriini ravist, peaksid ka aspiriini annused olema suuremad, neil juhtudel trombotsüütide agregatsiooni tase võib olla kõrgem. Samas ei pruugi ka aspiriini suuremad annused trombotsüütide agregatsiooni ning aktivatsiooni pidurdada. Siin võiksid olla kombinatsioonid teiste antitrombootiliste ravimitega tõhusad, kuid koostoime korral võib olla suurem ka veritsuste risk (15).

Ägedas staadiumis tehtud uuringute järgi toimib aspiriini kõigi ajuinfarkti alaliikide puhul ühetaoliselt ega ole erinev ka kodade virvendusarütmiaiga patsientidel (11, 12).

Ajuinfarkti käsitluses on oluline koht sekundaarse preventsiioniga varasel alustamisel.

Aastal 2002 avaldati kontrollrühmaga randomiseeritud kliiniliste uuringute metaanalüüs, mis hõlmas kokku 195 antitrombootilise ravi uuringut, milles osales enam kui 140 000 kardiovaskulaarse haigestumise suure riskiga patsienti. Ilmnes, et antitrombootiline ravi oli tõhus umbes veerandil uuringus osalenud suure vaskulaarse riskiga patsientidest (16). Umbes 20 000 patsiendil oli anamneesis insult või transitoorne isheemiline atakk (TIA) ning selles rühmas vähenes raskete vaskulaarsete atakkide risk antitrombootiliste ravimitega oluliselt – 22%. Umbes 10 000-l ajuinfarktiga või TIA läbi teinud patsiendil vähendas aspiriin korduvate vaskulaarsete atakkide riski 17% ehk selleks, et ära hoida üks raske vaskulaarne atakk aastas, tuleks ravida 100 patsienti (6).

Patsiendile tuleb soovitada

- elustiili muudatusi – näiteks kirjeldatud patsiendile suitsetamisest loobumist;
- adekvaatset riskitegurite kontrolli ja ravi, konkreetsel patsiendil vererõhu regulaarset jälgimist;
- korduva ajuinfarkti vältimiseks tuleks valida õige ravim, võttes arvesse ajuinfarkti võimalikku patogeneesi.

Milline aspiriini annus valida sekundaarseks preventiooniks? See on küsimus, mida on arutatud aastaid ning erinevates uuringutes on katsetatud mitmesuguseid annuseid alates 30 mg-st kuni 1500 mg-ni. (6). Aspiriin annuses kuni 100 mg peaks olema küllaldane, et pärssida tromboksaan A2 teket. Kuna tsüklooksügenaasi inhibitsioon on pöördumatu, siis on 30–50 mg päevaannuse pärssiv toime kumulatiivne ja 7–10 päeva pärast pidurdub tromboksaan A2 teke peaaegu täielikult (6). Prostaglandiinid kaitsevad mao limaskestast. Tsüklooksügenaasi pärssimine võib prostaglandiinide produktsiooni vähendada, seetõttu on väiksem aspiriini annus soodsam ka gastrointestinaalsete verejooksude tekke riski vähendamise aspektist (6).

Aspiriini erinevate annuste efektiivsuse võrdlemine näitas, et aspiriin annuses 75–150 mg on niisama efektiivne kui 500–1500 mg päevas (16). Alla 75 mg annuse mõjusust vajab veel tõestamist (6).

Kas aspiriin on efektiivne ka kardioemboolilise ajuinfarkti korral? On teada, et antikoagulantravi varfariiniga on oluliselt tõhusam kui aspiriiniga, vähendamaks kordusinsuldi riski kodade mittereumaatilise virvendusarütmia patsientidel, kes on läbi teinud kardioemboolilise TIA või kerge ajuinfarkti (5). Hemorraagiliste tüsistuste risk oli varfariinirühmas suurem. Seega, aspiriin on suhteliselt ohutu, kuid võrreldes varfariiniga vähem efektiivne alternatiivravim kodade virvendusarütmia patsientidele, kellele antikoagulantravi on vastunäidustatud, näiteks patsientidele, kellel on diagnoositud hiljutised mao-sooletrakti veritsused, dementsus (5).

Ka unearterite suure (>70%) stenoosiga patsientidel, kes on läbi teinud samapoolse ajuinfarkti või TIA, kasutatakse aspiriinravi korduva insuldi vältimisel, kuid see ei ole nii tõhus kui kardioidne endarterektomia (5).

Kas aspiriiniga kaasneb ohte? Uuringute metaanalüüs (17) näitas, et aspiriini kasutamine vähemalt ühe kuu jooksul toob kaasa annusest sõltumatu intrakraniaalsete hemorraagiade riski vähese suurenemise. Randomiseeritud uuringud aspiriini erinevate annustega on seda kinnitanud (6). Ka tõsiste ekstrakraniaalsete hemorraagiade riski suurenemist aspiriinravi korral ei mõjusta aspiriini erinevad annused (16).

Uuringutulemuste metaanalüüs näitas, et võrreldes platseeboga suurendab aspiriin mao-sooletrakti veritsuste riski 70%, mis on sõltumatu annusest ja ka tableti koostistest (kaetud, puhverdatud või nn tavaline aspiriinitablett) (18). Samas tuleneb aspiriini erinevaid doose võrdlevatest uuringutest, et gastrointestinaalsete hemorraagiade risk on mõnevõrra korrelatsiooniravimi annusega: keskmiste annuste korral (75–325 mg päevas) on kõrvaltoimeid vähem kui suurte annuste (500–1500 mg) korral. Väikeste annuste korral erinevusi ei ole leitud. Gastro-

intestinaaltrakti ülemist osa puudutavate kõrvaltoimete risk on annusest sõltuv (19). On uuritud ka kõrvaltoimete tekke riski olenevalt aspiriinitableti koostisest ja leitud, et mao-sooletraktile toime mõju erinevusi ei esine (19).

Kas aspiriinil on konkurente? Kui aspiriin on vastunäidustatud või ei vähenda TIA sagedust, siis oleks otstarbekas kombineerida aspiriini pikatoimelise dipüridamooliga (5). Dipüridamool toimib trombotsüüdile aspiriinist erinevalt, suurendades tsüklilise adenosinmonofosfaadi ja tsüklilise guanosiinmonofosfaadi taset ja pärssides adensiini metabolismi. Dipüridamool ei ole Eestis registreeritud. Efektiivseks antitrombootiliseks preparaadiks on ka klopidooreel, mis toimib kui trombotsüütide ADP retseptorite antagonist. Ravim on aspiriinist mõõdukalt määral tõhusam, ka gastrointestinaalsete veritsuste risk on oluliselt väiksem. Suure kardiovaskulaarse haigestumise riskiga patsientidel tuleks kaaluda klopidooreeli kasutamist. Toimemehhanismide erinevuse tõttu on tõhusam kasutada aspiriini koos klopidooreeliga.

Kui palju maksab antitrombootiline ravi? Aspiriin on odav ravim, olenevalt ravimvormist (tavaline, kaetud või puhverdatud tablett), annuse suurusest (Eestis 100 või 150 mg) ja apteegist maksab aspiriinravi ligikaudu 137–207 krooni aastas. Klopidooreeli hind on

oluliselt kõrgem – kuuaegse ravi maksumus on ligikaudu 800 krooni, seega aasta kestva ravi maksumus 9600 krooni.

Kokkuvõte

Madala hinna ja suhteliselt väheste hemorraagiliste tüsistuste tõttu jääb aspiriin esmavaliku ravimiks patsientidele, kes on läbi teinud isheemilise insuldi või TIA.

Aspiriin on mõõdukalt tõhus ravim insuldi sekundaarseks preventiooniks. Ajuinfarkti ägedas staadiumis või TIA järel tuleks võimalikult varakult alustada aspiriinravi annustes 160–300 mg päevas. Kui äge staadium on möödas, jätkatakse ravi väiksemate annustega (75–150 mg päevas). Aspiriini talumatuse või resistentsuse korral aspiriinravi suhtes võib kasutada ka alternatiivseid ravimeid, paraku piirab nende laiemat tarvitamist kõrgem hind. Kodade virvendusarütmia patsiendid, kellele antikoagulantravi ei sobi, peaksid tarvitama aspiriini annuses 300 mg päevas. Korduvate ajuinfarktide riski tõhusamaks vähendamiseks oleks vajalik kliinilistes uuringutes hinnata erinevate ravimikombinatsioonide efektiivsust aterosklerootiliste haiguste preventioonis.

Artikli valmimist on toetanud ETF (uurimistoetus nr 5537).

Kirjandus

1. Kõrv J, Roose M, Kaasik A-E. Changed incidence and case fatality of first-ever stroke between 1970 and 1993 in Tartu, Estonia. *Stroke* 1996;27:199–203.
2. Vibo R, Kõrv J, Roose M. First year results of the third stroke registry in Tartu, Estonia. *Cerebrovascular diseases* 2003;16 (S4): 1.
3. Warlow CP, Dennis MS, van Gijn J, Hankey GJ, Sandercock PAG, Bamford JM, Wardlaw JM. *Stroke: a practical guide to management*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science; 2001:224–5, 653–62.
4. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Chest* 2001;119:300S–20S.
5. McCabe DJH, Brown M M. Prevention of ischaemic stroke – antiplatelets. *Br Med Bull* 2000;56:510–25.
6. Sudlow C, Hankey G. Antiplatelet drugs in the secondary prevention of stroke. *Practical Neurology* 2002;2:12–25.
7. Fitzgerald DJ. Vascular biology of thrombosis. The role of platelets – vessel wall adhesion. *Neurology* 2001;57:S1–S4.
8. Vane JR, Flower R, Botting RM. History of aspirin and its mechanism of action. *Stroke* 1990;21:12–23.
9. Catella-Lawson F. Vascular biology of thrombosis. Platelet-vessel wall interactions and aspirin effects. *Neurology* 2001;57:S5–S7.

10. Lindsberg PJ, Kaste M. Thrombolysis for acute stroke. *Curr Opin Neurology* 2003;16:73–80.
11. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1569–81.
12. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20 000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1641–9.
13. Chen Z, Sandercock P, Pan H, Counsell C, Collins R, Liu L, Xie J, Warlow C, Peto R. Indications for early aspirin use in acute ischaemic stroke. A combined analysis of 40 000 randomized patients from the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. *Stroke* 2000;31:1240–9.
14. Sandercock P, Gubitz G, Foley P, Counsell C. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2003*. Oxford: Update Software.
15. Pereira AC, Brown MM. Aspirin or heparin in acute stroke. *Br Med Bull* 2000;56:413–21.
16. 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.
17. He J, Whelton PK, Vu B, Klag MJ. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1998;280:1930–5.
18. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000;321:1183–7.
19. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S, de Abajo FJ. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications. Systematic review of epidemiologic studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:563–5.
20. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329–39.

Summary

Aspirin and secondary prevention of ischemic stroke

Incidence of stroke is high or increasing in many countries. No effective treatment has been found except for thrombolysis which decreases the disability after stroke. Thrombolytic therapy in the acute stage of stroke is limited due to its contraindications. The most effective method reducing the burden of stroke on the society is primary and secondary prevention. Ischemic stroke accounts for 80% of all stroke cases. Atherosclerosis of the arteries, supplying the brain is the most common cause of ischemic stroke. Pathogenesis of brain infarction is related to activation of platelets, formation of aggregants and thrombosis of the vessel.

Aspirin is the most widely used antiaggregative agent in the primary prevention of atherosclerotic diseases. Data based on clinical trials on the use of aspirin in primary and secondary prevention of ischemic stroke are given. It was found that treatment with aspirin is the most effective method for secondary prevention of ischemic stroke. The treatment should be started in the acute stage of brain infarction or after the first TIA. Aspirin is also effective in the patients with atrial fibrillation if treatment with anticoagulants is contraindicated.,

Janika.kovv@kliinikum.ee