

А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина

# ПРОФИЛАКТИКА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ



Под редакцией академика РАН  
З.А. Суслиной



РЕСС

Москва, 2014



**А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина**

**ПРОФИЛАКТИКА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА  
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

Под редакцией академика РАН

З.А. Суслиной

**МОСКВА, ИМА-ПРЕСС,  
2014**

УДК 616.831-005.1-085.27(083.131)

ББК 56.12

Ф 78

*Рецензент: доктор медицинских наук, профессор Евгений Алексеевич Широков*

**Фонякин А.В., Гераскина Л.А.**

Ф 78 Профилактика ишемического инсульта. Рекомендации по антитромботической терапии / Под ред. З.А. Суслиной – М. : ИМА-ПРЕСС, 2014. – 72 с.

Рекомендации посвящены актуальной проблеме современной медицины – профилактике ишемического инсульта. В первой части рекомендаций отражены основные принципы антитромботической терапии в первичной профилактике инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний. Во второй части представлены стратегические принципы антитромботической терапии у больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку. При работе над изданием использованы отечественные и мировые рекомендации по лечению и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, данные международных исследований, выполненных в соответствии с принципами доказательной медицины, зарубежных руководств, отражающих превентивные аспекты ангионеврологии. Издание подготовлено сотрудниками ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (директор – академик РАН, профессор З.А. Суслина).

Рекомендации адресованы широкому кругу врачей различных специальностей – неврологам, кардиологам, терапевтам, врачам общей практики, сердечно-сосудистым и эндоваскулярным хирургам.

*Книга издана при содействии фармацевтической компании  
ООО «Берингер Ингельхайм»*

ISBN 978-5904356-22-4

© Фонякин А.В., Гераскина Л.А., Суслина З.А., 2014

# ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	<b>4</b>
<b>ПРЕДИСЛОВИЕ</b> .....	<b>5</b>
<b>ЧАСТЬ I. АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ИНСУЛЬТА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ</b> .....	<b>7</b>
1.1. Антитромботическая терапия у пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний .....	7
1.2. Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий .....	9
1.3. Антитромботическая терапия при патологии клапанов сердца .....	31
1.4. Антитромботическая терапия при атероме проксимального отдела дуги аорты, открытом овальном окне и аневризме межпредсердной перегородки .....	35
1.5. Антитромботическая терапия при остром коронарном синдроме .....	37
1.6. Антитромботическая терапия при систолической дисфункции левого желудочка .....	40
1.7. Антитромботическая терапия при асимптомном каротидном стенозе .....	41
1.8. Антитромботическая терапия при каротидной эндалтерэктомии и транслюминальной баллонной ангиопластике со стентированием сонных артерий.....	41
<b>ЧАСТЬ II. АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ ИЛИ ТРАНЗИТОРНУЮ ИШЕМИЧЕСКУЮ АТАКУ</b> .....	<b>45</b>
2.1. Антитромботическая терапия при кардиоэмболическом инсульте .....	46
2.2. Антитромботическая терапия при некардиоэмболическом инсульте (атеротромботический, лакунарный, гемодинамический, криптогенный, прочие подтипы) .....	55
2.3. Антитромботическая терапия при диссекции сонных и позвоночных артерий.....	60
2.4. Антитромботическая терапия в профилактике системных тромбозов после геморрагического инсульта .....	61
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	<b>65</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ</b> .....	<b>68</b>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВК	антагонисты витамина К
АГ	артериальная гипертония
АМПП	аневризма межпредсердной перегородки
АСК	ацетилсалициловая кислота
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМ	инфаркт миокарда
ИЭ	инфекционный эндокардит
КМК	кальцификация митрального кольца
КЭИ	кардиоэмболический инсульт
КЭЭ	каротидная эндартерэктомия
ЛЖ	левый желудочек
МВ	медленное высвобождение
МНО	международное нормализованное отношение
НОАК	новые пероральные антикоагулянты
ОКС	острый коронарный синдром
ООО	открытое овальное окно
ОР	относительный риск
ПМК	пролапс митрального клапана
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ТИА	транзиторная ишемическая атака
ТФ	тканевой фактор
ФП	фибрилляция предсердий
ФР	фактор риска
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ	чрескожное коронарное вмешательство

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Сосудистые заболевания головного мозга являются актуальной медицинской и социальной проблемой. Инсульт во всем мире ежегодно поражает от 5,6 до 6,6 млн человек и уносит 4,6 млн жизней. Смертность от инсульта уступает лишь смертности от заболеваний сердца и опухолей всех локализаций и достигает в экономически развитых странах 11-12%. Примерно каждые 1,5 мин в российской популяции у кого-то впервые развивается инсульт, укорачивающий продолжительность ожидаемой жизни мужчин на 1,62-3,41 года, женщин – на 1,07-3,02 года. Цереброваскулярные заболевания наносят огромный ущерб экономике, учитывая расходы на лечение, медицинскую реабилитацию, потери в сфере производства. Помимо высокой летальности, характеризующей острый инсульт, у 2/3 пациентов сохраняются остаточные явления нарушения мозгового кровообращения и от 15 до 30% больных остаются стойкими инвалидами.

Международный опыт показывает, что снижение смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) достигается в результате реализации координированного комплекса мер, основными из которых являются повышение информированности населения о факторах риска сосудистых заболеваний и об их профилактике, внедрение эффективных превентивных программ и совершенствование системы медицинской помощи при инсульте.

Первичная профилактика инсульта в первую очередь должна осуществляться на государственном уровне и требует общественных усилий, направленных на уменьшение вероятности появления у человека факторов риска (ФР), которые могут привести к развитию заболевания. Четырехкратное преимущество первичной профилактики по сравнению со вторичной становится 12-кратным при учете сохраненных лет жизни.

Первичная профилактика особенно важна ввиду того, что более 77% всех инсультов являются первичными. Имеется опыт снижения частоты инсульта на 40% за 20-летний период наблюдения (Великобритания) благодаря внедрению превентивной терапии и популяционному снижению воздействия ФР. Поэтому идентификация лиц с повышенным риском инсульта, разработка индивидуальных профилактических программ являются основой предупреждения развития острых нарушений мозгового кровообращения.

Вторичная профилактика представляет собой комплекс вмешательств, направленных на то, чтобы замедлить или остановить развитие заболевания и, соответственно, предполагает выявление лиц с ранними стадиями заболевания и проведение соответствующих профилактических и лечебных мероприятий. Под вторичной профилактикой подразумевается также предотвращение кардиальных нарушений у пациентов, перенесших инсульт. Однонаправленная тенденция к значительному возрастанию риска повторного инсульта и

инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов с ССЗ обусловлена мультифокальным характером атеросклеротического процесса.

Антитромботическая терапия имеет широкую сферу применения в ангионеврологии и является одним из ведущих стратегических направлений первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта. В настоящем издании рассматриваются ключевые направления антитромботического лечения больных с разнообразными ФР ишемического инсульта и пациентов, перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА).

# АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ИНСУЛЬТА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Первичная профилактика инсульта является частью глобальной стратегии предупреждения болезней системы кровообращения, так как церебральные и коронарные осложнения имеют сходные сосудистые ФР, а пациенты с ишемическим инсультом отличаются повышенной угрозой развития ИМ, и наоборот. Это объясняет, почему в большинстве проспективных наблюдений в качестве суммарной конечной точки выступает комбинация ишемического инсульта, ИМ и сосудистой смерти.

Современная концепция гетерогенности ишемического инсульта базируется на представлении о многообразии причин и механизмов развития острого очагового ишемического повреждения мозга. Инсульт является исходом многих различных по характеру патологических состояний системы кровообращения, включая заболевания сердца, сосудов и крови, а непосредственным механизмом развития цереброваскулярных осложнений являются тромбозы и тромбоемболии. Поэтому антитромботическая терапия может считаться наиболее важным стратегическим направлением первичной профилактики ишемического инсульта.

## 1.1. Анти тромботическая терапия у пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний

Первичная профилактика инсульта преимущественно основывается на применении ацетилсалициловой кислоты (АСК), эффективность которой изучалась в ряде крупных рандомизированных исследований, объединивших в общей сложности 55 580 человек (в основном мужчин) без сердечно-сосудистой патологии. Было продемонстрировано достоверное снижение относительного риска (ОР) ИМ на 32%. При этом не наблюдалось существенного влияния на частоту сосудистой смерти, риск несмертельного инсульта, ишемического инсульта, но отмечена тенденция к увеличению частоты геморрагического инсульта. Клиническое исследование WHS («Здоровье женщин») включило 39 876 женщин в возрасте 45 лет и старше, не имевших в анамнезе коронарного или цереброваскулярного заболевания, онкологической и другой серьезной патологии. Через 10 лет на фоне ежедневного приема АСК (100 мг/сут) не было отмечено снижения риска ИМ, но уменьшился ОР инсульта на 17%. Это произошло за счет 24%-го уменьшения риска ишемического

инсульта на фоне аналогичного статистически значимого увеличения на 24% риска геморрагического инсульта. При дальнейшем анализе оказалось, что профилактическое действие АСК в отношении риска ишемического инсульта проявляется у женщин в возрасте 65 лет и старше при наличии артериальной гипертензии (АГ), гиперлипидемии, сахарного диабета, а также при 10-летнем риске коронарной смерти и ИМ не менее чем 10%. Причина различной гендерной эффективности АСК, заключающейся в способности предупреждать ИМ у мужчин (но не у женщин) и инфаркт мозга у женщин (но не у мужчин), окончательно не установлена.

Таким образом, основываясь на результатах перечисленных исследований, широкое использование АСК в рамках первичной профилактики у здоровых лиц является дискуссионным. Низкие дозы АСК (75-150 мг) могут быть полезными у мужчин старше 55 лет и у женщин старше 65 лет в случае умеренного сердечно-сосудистого риска, оцененного с помощью шкалы SCORE (см. приложение), то есть 5% и более смертельных осложнений от ССЗ в ближайшее десятилетие. Целесообразность назначения других антиагрегантов как в монотерапии, так и в сочетании с АСК для первичной профилактики в специально спланированных исследованиях не изучалась.

Терапия пероральными антикоагулянтами также имеет существенное значение в комплексе необходимых мероприятий по профилактике и лечению ССЗ. Следует отметить, что эффективность пероральных антикоагулянтов в первичной профилактике ишемического инсульта у больных без потенциального кардиального источника церебральной эмболии в специально спланированных клинических исследованиях не оценивалась. С другой стороны, в ряде испытаний, посвященных первичной профилактике осложнений доказанного атеросклероза различной локализации, применение варфарина способствовало снижению частоты смертельных коронарных осложнений, но существенно не влияло на частоту инсульта и сопровождалось увеличением риска геморрагических осложнений. Поэтому современными руководствами по первичной профилактике инсульта при отсутствии потенциального кардиального источника эмболических осложнений применение пероральных антикоагулянтов не рекомендуется.

## **Рекомендации**

- 1. Использование АСК для профилактики всех сердечно-сосудистых событий рекомендуется для лиц, у которых 10-летний кардиоваскулярный риск, оцененный с помощью шкалы SCORE, составляет  $\geq 5\%$ .**
- 2. АСК в небольших дозировках (75-150 мг в день) может быть полезна для профилактики первого инсульта у женщин и первого ИМ у мужчин, у которых сердечно-сосудистый риск превышает вероятность геморрагических осложнений.**

3. **Тромбоцитарные антиагреганты не рекомендуются для профилактики первого инсульта при низком риске сердечно-сосудистых осложнений (<5% по шкале SCORE).**
4. **Терапия пероральными антикоагулянтами не рекомендуется для профилактики инсульта при отсутствии потенциального кардиального источника эмболических осложнений.**

## 1.2. Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) относится к наиболее распространенным видам нарушений ритма сердца. Ее частота в общей популяции составляет 1-2%. В Европе ФП страдают более 6 млн человек, и на фоне старения населения ее распространенность в ближайшие 50 лет по меньшей мере удвоится. В популяционных исследованиях установлено, что распространенность заболевания составляет менее 1% у лиц моложе 40 лет и более 6% у больных старше 60 лет. По данным Фремингемского исследования, заболеваемость ФП с поправкой на возраст за 30-летний период наблюдения существенно увеличилась, что свидетельствует о возрастающей роли ФП в структуре заболеваемости населения.

ФП нередко обусловлена гипертензивным ремоделированием сердца, ишемической болезнью сердца (ИБС) и клапанными пороками, однако у значительной части пациентов признаков органического поражения сердца обнаружить не удастся. В этом случае ФП определяется как «изолированная» или «идиопатическая». Термин «неклапанная» ФП включает в себя не только идиопатический вариант аритмии, но применяется шире, кроме случаев, когда аритмия возникает на фоне ревматического митрального стеноза или протезированного митрального клапана. При «неклапанной» ФП может иметь место изолированная митральная недостаточность, имплантированное кольцо митрального клапана, кальциноз митрального кольца без стенозирования левого атриоventрикулярного отверстия, аортальный порок сердца и протезированный аортальный клапан. Термин «клапанная» ФП употребляется при ревматическом митральном стенозе и протезе митрального клапана (механическом или биологическом).

### 1.2.1. Неклапанная ФП

Риск инсульта и системных тромбоэмболий у больных с неклапанной ФП связан с различными патофизиологическими механизмами. Причиной тромбоэмболических осложнений в большинстве случаев является тромбоз левого предсердия, а чаще – его ушка. ФП приводит к расширению полости левого предсердия и нарушению его сократительной функции. Отсутствие полноценной систолы предсердий и пассивное опорожнение ушка левого предсердия

только за счет сокращения прилежащей стенки левого желудочка (ЛЖ) сопровождается замедлением кровотока в ушке левого предсердия. Кроме того, ФП характеризуется активацией системы свертывания крови и агрегацией эритроцитов. Нарушается также функция эндотелия, о чем свидетельствует повышение в крови уровня маркера повреждения эндотелия – фактора фон Виллебранда.

Инициация антитромботической терапии при ФП основана на результатах оценки ФР инсульта и других тромбоэмболических осложнений. Идентификация клинических факторов, ассоциированных с риском инсульта, привела к разработке различных шкал по определению вероятности его развития. Наиболее простой и адаптированной к реальной жизни представляется шкала CHADS<sub>2</sub>, в основе которой лежит оценка ФР у больных с неклапанной ФП. За наличие каждого ФР больному присваиваются баллы. Значимость наличия хронической сердечной недостаточности (ХСН), АГ, возраста 75 лет и старше, сахарного диабета оценивается в 1 балл, перенесенный инсульт/ТИА – в 2 балла. Пользуясь данной схемой легко подсчитать сумму баллов у каждого конкретного больного и определить риск инсульта (см. приложение). Если сумма баллов равна нулю, то абсолютный риск инсульта составляет в среднем 1,9% в год. Польза от проведения антитромботической терапии в этом случае может быть незначительной и нивелироваться возрастающим риском серьезных геморрагических осложнений. В случае если сумма баллов по шкале CHADS<sub>2</sub> составляет 1 и более баллов, усредненный ежегодный риск инсульта увеличивается до 2,8% и более, и польза от проведения базисной антитромботической терапии начинает превышать риски геморрагических осложнений.

Несмотря на то что шкала CHADS<sub>2</sub> является простой, большинство специалистов в настоящее время признают, что она не включает многие распространенные ФР. Кроме того, шкала CHADS<sub>2</sub> была разработана с учетом ФР, выявленных в первых, проведенных два десятилетия назад, исследованиях по профилактике инсульта у пациентов с ФП, не получавших антагонисты витамина К (АВК). В эти исследования были включены менее 10% пациентов, прошедших скрининговое обследование, и многие факторы ФР были определены недостаточно отчетливо или не были систематически описаны. Например, заболевания сосудов (не включенные в шкалу CHADS<sub>2</sub>) являются независимым ФР инсульта при ФП. Риск инсульта выше у женщин, а также увеличивается у лиц в возрасте ≥65 лет и дополнительно возрастает в возрасте ≥75 лет.

В связи с этим в 2010 году шкала CHADS<sub>2</sub> подверглась модификации, и в неё был добавлен ряд новых ФР инсульта. Новая шкала оценки риска инсульта получила название CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc с выделением больших и малых ФР (см. приложение). К большим ФР, оцениваемым в 2 балла, относятся инсульт/ТИА или тромбоэмболии различных локализаций в анамнезе и возраст ≥75 лет. Малые ФР, прибавляющие 1 балл, включают возраст 65-74 года, АГ, сахарный диабет,

сердечную недостаточность, наличие сосудистого заболевания (перенесенный ИМ, атеросклероз аорты, заболевание периферических артерий, включая реваскуляризацию, ампутацию или ангиографические признаки стенозирования артерий), женский пол.

При принятии решения о профилактике тромбоэмболических осложнений необходимо оценить соотношение риска инсульта и риска серьезного кровотечения, особенно внутримозгового, которое является самым опасным осложнением антикоагулянтной терапии с высокой частотой инвалидизации и смертельного исхода. В настоящее время у больных пожилого возраста, несмотря на проводимое лечение АВК, частота внутримозговых кровотечений значительно ниже, чем в прошлые годы, и составляет от 0,1 до 0,6%. Это может быть следствием снижения интенсивности антикоагуляции, более тщательного подбора дозы АВК и улучшения контроля артериального давления. Частота внутримозговых кровотечений увеличивается при значении международного нормализованного отношения (МНО) более 3,5-4,0, в то время как в диапазоне МНО 2,0-3,0 риск кровотечений не выше, чем при более низких значениях. Риск крупных кровотечений при лечении АСК и АВК сопоставим, особенно у пожилых людей. Опасность падений как ФР кровотечений, вероятно, преувеличена, так как подсчитано, что пациенту необходимо упасть более 300 раз в год, чтобы риск внутримозгового кровотечения перевесил пользу пероральных антикоагулянтов в профилактике инсульта.

До недавнего времени оценка риска кровотечения основывалась на сложных формулах с расчетными ФР и/или ФР, выявленными при изучении пациентов, принимавших антикоагулянты, необязательно в связи с наличием ФП. Современные клинические рекомендации предлагают использовать простую шкалу оценки риска кровотечений HAS-BLED (см. приложение), которая была валидирована в нескольких независимых когортах и хорошо коррелирует с риском внутримозговых кровотечений. Следует отметить, что при одинаковом количестве баллов по шкале HAS-BLED частота внутримозговых и других крупных кровотечений у больных, получавших АСК, была такой же, как и у лиц, принимавших варфарин.

Оценка риска кровотечения рекомендуется у всех пациентов с ФП. Пациенты с количеством баллов по шкале HAS-BLED  $\geq 3$  требуют осторожного подхода, регулярного наблюдения и проведения мероприятий по коррекции потенциально обратимых ФР кровотечений. Шкала HAS-BLED сама по себе не должна использоваться для отказа от терапии пероральными антикоагулянтами, но она позволяет врачам обоснованно оценивать риск кровотечений (а не полагаться на догадки) и, что более важно, заставляет задуматься о корректируемых ФР кровотечений: например, неконтролируемая АГ, сопутствующее применение АСК/нестероидных противовоспалительных препаратов, лабильное МНО и др. Недавно были проанализированы возможности использования

шкал  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc}$  и HAS-BLED при принятии практических решений по профилактике тромбоэмболических осложнений при неклапанной ФП. По данным совокупного клинического преимущества (баланс между ишемическим инсультом и внутримозжечковым кровоизлиянием) у больных с большим количеством баллов по шкале HAS-BLED клиническое преимущество варфарина было даже выше. Это указывает на то, что у лиц с более высоким риском кровотечений на фоне варфарина ожидается значительно большее абсолютное снижение риска инсульта, что перевешивает небольшой абсолютный прирост частоты крупных кровотечений. Скорректированное совокупное клиническое преимущество антикоагулянтов было отмечено почти у всех пациентов с ФП, за исключением лиц с низким риском ишемического инсульта ( $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc} = 0$ ) и умеренным/высоким риском кровотечения.

*Антагонисты витамина К.* Эффективность медикаментозных режимов профилактики инсульта при неклапанной ФП с использованием различных антитромботических препаратов изучена в 33 рандомизированных исследованиях (плацебоконтролируемых и сравнительных), включивших более 60 000 пациентов. Наибольшая польза наблюдалась на фоне контролируемого приема АВК варфарина, что привело к снижению ОР инсульта на 68% и ежегодной частоты инсульта с 4,5% в группе контроля до 1,4% у пациентов, получавших варфарин. В конечном итоге это привело к уменьшению общей смертности на 26% по сравнению с плацебо. Из всех АВК предпочтение отдают производным кумарина (варфарин, аценокумарол), которые по сравнению с производными индандиона имеют преимущества в фармакокинетике, обеспечивая более предсказуемый и относительно стабильный антикоагуляционный эффект при длительном приеме. Важнейшим условием эффективности и безопасности терапии АВК оказалось поддержание уровня МНО в пределах 2,0-3,0, что следует рассматривать в качестве целевого. Именно при устойчивом поддержании гипокоагуляции в этом диапазоне можно ожидать минимизации рисков ишемического инсульта и внутримозжечкового кровоизлияния. Применение варфарина считается относительно безопасным: ежегодная частота больших кровотечений составила 1,3% в сравнении с 1% при использовании плацебо или АСК.

В повседневной клинической практике АВК зачастую не назначаются в силу различных причин субъективного и объективного характера. Узкое терапевтическое окно, многочисленные нежелательные взаимодействия с лекарственными препаратами и пищевыми продуктами, обусловленные генетическими вариациями  $\text{CYP450}$ , непредсказуемый ответ на стартовую дозировку, необходимость в частом мониторинге крови для достижения терапевтического диапазона МНО и предотвращения токсического эффекта, наличие противопоказаний к лечению варфарином либо нечувствительности к нему вследствие генетического полиморфизма являются основными причинами

существенного ограничения клинического применения варфарина. Более того, при лечении варфарином у ряда больных сложно удерживать МНО в терапевтическом диапазоне. По данным метаанализа клинических исследований, среднее время, в течение которого МНО поддерживалось в целевом диапазоне, составляло лишь 55% времени периода наблюдения. Согласно современным рекомендациям сохранение МНО в целевом диапазоне менее 60% времени является недостаточным для обеспечения адекватного антикоагулянтного контроля.

*Тромбоцитарные антиагреганты.* Польза антиагрегантов (главным образом АСК) в профилактике тромбоэмболических осложнений у больных с ФП изучена в ряде рандомизированных клинических исследований. В исследованиях по первичной профилактике при ФП было показано, что АСК по сравнению с плацебо снижает ОР инсульта на 22%. Наименьший профилактический эффект АСК был обнаружен у лиц старше 75 лет.

АВК (варфарин) по эффективности достоверно превосходил АСК, дополнительно снижая ОР инсульта на 39%. В исследовании ВАФТА при условии достижения целевого значения МНО 2,0-3,0 продемонстрировано преимущество варфарина перед АСК (75 мг в сутки) в отношении комбинации случаев смертельного или инвалидизирующего инсульта, клинически значимых системных тромбоэмболий и внутричерепных кровотечений (снижение ОР составило 52%). При этом достоверной разницы в частоте крупных кровотечений между группами выявлено не было.

Поиск других альтернативных варфарину режимов антитромбоцитарной терапии при ФП был осуществлен в двух контролируемых сравнительных испытаниях: ACTIVE W, в котором оценивалась эффективность комбинированной терапии клопидогрелом (75 мг/сут) и АСК (75-100 мг/сутки) против варфарина (МНО 2,0-3,0), и ACTIVE A, где аналогичная комбинированная антитромбоцитарная терапия сравнивалась с монотерапией АСК (75-100 мг/сутки). В первом исследовании лечение варфарином оказалось значительно эффективнее. При этом среди пациентов, получавших варфарин, частота больших кровотечений была несколько меньше по сравнению с комбинированной антитромбоцитарной терапией. Во втором исследовании, включившем больных с противопоказаниями к приему варфарина, эффективность комбинированной терапии клопидогрелом и АСК перед монотерапией АСК в профилактике тромбоэмболических событий была выше. Однако комбинированное лечение сопровождалось статистически значимым повышением риска крупных и малых кровотечений. Существенно увеличивался риск развития желудочно-кишечных кровотечений ( $p < 0,001$ ) и внутричерепных кровоизлияний ( $p = 0,006$ ) при небольшом абсолютном риске этих осложнений (2,0% против 1,6%).

Возможности антитромботической терапии при неклапанной ФП существенно расширились с разработкой и внедрением в клиническую практику

новых пероральных антикоагулянтов (НОАК). В РФ по показаниям профилактики инсульта и системных тромбоэмболий при неклапанной ФП зарегистрированы прямой ингибитор тромбина дабигатрана этексилат и прямые ингибиторы фактора Ха ривароксабан и апиксабан. В отличие от АВК, которые блокируют образование нескольких активных витамин К-зависимых факторов свертывания крови (факторы II, VII, IX и Ха), новые препараты блокируют активность одного этапа коагуляции. Во всех исследованиях НОАК продемонстрирована как минимум сравнимая с варфарином эффективность в отношении профилактики инсульта и артериальных тромбоэмболий, преимущество в безопасности в виде уменьшения риска внутримозговых кровотечений, а также дополнительное снижение общей смертности.

*Дабигатрана этексилат.* Первым пероральным антикоагулянтом, доказавшим свою эффективность и безопасность в предотвращении инсульта, системных тромбоэмболических осложнений и смертельных исходов при неклапанной ФП и получившим одобрение к свободному клиническому применению, был дабигатрана этексилат (далее – дабигатран). Дабигатран является селективным конкурентным прямым ингибитором тромбина обратимого действия и назначается перорально в виде пролекарства дабигатрана этексилата, который после всасывания под действием эстераз плазмы быстро превращается в активный дабигатран. Дабигатран связывается с активным сайтом молекулы тромбина гидрофобными связями, благодаря чему становится невозможным превращение фибриногена в фибрин, т.е. блокируется заключительный этап каскада коагуляции и образование тромба. Антитромботический эффект дабигатрана носит линейный дозозависимый и обратимый характер, что позволяет использовать препарат в фиксированной дозе на всем протяжении лечения и исключает потребность в рутинном лабораторном контроле терапии, что выгодно отличает его от варфарина и других АВК. Дабигатран практически не связывается с белками плазмы крови, что позволяет в urgentных ситуациях ускорить его элиминацию с помощью гемодиализа.

Дабигатран выводится в неизменном виде преимущественно почками (85%), поэтому у лиц с умеренным и тяжелым нарушением функции почек происходит увеличение концентрации препарата в крови и удлинение времени его полувыведения. Исходя из соображений безопасности у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин применение дабигатрана не рекомендуется.

В исследование RE-LY (2009), построенное на гипотезе «непревосходства», были включены 18 113 пациентов с неклапанной ФП, умеренным и высоким риском инсульта. Не включались пациенты с любым гемодинамически значимым пороком и протезированными клапанами сердца. Больным в случайном порядке вслепую назначали дабигатран в фиксированных дозах (по 110 или 150 мг 2 раза в день) или открыто подбирали дозу варфарина,

поддерживая МНО в целевом диапазоне (2,0-3,0). Медиана длительности наблюдения составила 2 года. Первичной конечной точкой эффективности являлась суммарная частота ишемического, геморрагического инсультов и артериальных тромбозов, а первичной конечной точкой безопасности – суммарная частота больших и имеющих клиническое значение кровотечений.

Частота первичной конечной точки составила 1,69% за год в группе варфарина, 1,53% – в группе пациентов, получавших дабигатран 110 мг 2 раза в сутки ( $p<0,001$ ), и 1,11% за год – в группе получавших дабигатран в дозе 150 мг ( $p<0,001$  по гипотезе «непревосходства»). Частота больших кровотечений в год составила 3,36% в группе варфарина в сравнении с 2,71% на фоне 110 мг дабигатрана 2 раза в день ( $p=0,003$ ) и 3,11% на фоне 150 мг дабигатрана 2 раза в день ( $p=0,31$ ), а частота геморрагических инсультов была соответственно 0,38%, 0,12% ( $p<0,001$ ) и 0,10% ( $p<0,001$ ). Уровень смертности за год составил 4,13% в группе варфарина в сравнении с 3,75% ( $p=0,13$ ) в группе дабигатрана 110 мг и 3,64% ( $p=0,051$ ) в группе дабигатрана 150 мг. У пациентов с ФП применение дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в день ассоциировалось с числом инсультов и системных эмболий, аналогичным их числу в группе варфарина. При этом больших кровотечений было меньше. По сравнению с варфарином применение дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день ассоциировалось с более низкой частотой инсультов или системных эмболий (по гипотезе «превосходства» и «непревосходства») и с аналогичной частотой больших кровотечений.

При оценке эффективности дабигатрана в зависимости от степени риска развития инсульта было выделено три группы больных: с 1 баллом, с 2 баллами и с 3 и более баллами по шкале CHADS<sub>2</sub>. Частота развития инсультов и системных эмболий была в этих группах соответственно 1,05%, 1,38% и 2,38%. Дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки по своей эффективности был не хуже варфарина во всех группах риска. В дозе 150 мг 2 раза в сутки дабигатран превосходил по эффективности варфарин во всех группах, но наиболее очевидным его преимущество было среди пациентов с высоким риском развития тромбозов и эмболий.

Было отмечено значительное снижение частоты геморрагического инсульта: в группе, получавшей дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки, ОР был ниже на 73%, а в группе, получавшей его в дозе 110 мг 2 раза в сутки, – на 89% по сравнению с варфарином. Помимо этого на фоне приема меньшей дозы дабигатрана было отмечено значимое снижение сосудистой и общей смертности на 37 и 30% соответственно. При одинаковой эффективности дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки значительно реже, чем варфарин или дабигатран в более высокой дозировке, вызывал большие кровотечения (2,74, 4,15 и 4,15% в год соответственно). В группе дабигатрана 150 мг 2 раза в сутки было отмечено статистически значимое преимущество перед варфарином в снижении частоты ишемических инсультов: 0,92 и 1,2% соответственно.

Количество случаев ИМ, развившихся в процессе лечения, было большим и в группах дабигатран-110/дабигатран-150/варфарин составило 86/89/63, соответственно. Согласно пилотной публикации результатов исследования RE-LY в группе дабигатрана-110 имелась лишь тенденция к их увеличению ( $p=0,07$ ), а в группе дабигатрана-150 число случаев ИМ оказалось достоверно больше ( $p=0,048$ ), чем в группе варфарина. При последующем дополнительном анализе материала исследования были выявлены ранее не учтённые (установленные по динамике электрокардиограммы) случаи ИМ, вследствие чего после пересчета отмеченная в первоначальном анализе статистически значимая разница исчезла. Тем не менее мнение большинства экспертов таково, что данный факт нуждается в дополнительной проверке в продолжающихся исследованиях и регистрах с применением дабигатрана и его следует учитывать при необходимости назначения антикоагулянтов пациентам с ФП, недавно перенесшим острый коронарный синдром (ОКС). Беспокойство по поводу несколько большего числа ИМ на фоне назначения дабигатрана стало поводом для проведения подробного анализа, который не выявил дополнительных случаев новых госпитализаций по поводу стенокардии или коронарной реваскуляризации у пациентов, получавших дабигатран. При этом показатели сосудистой смертности и совокупное клиническое преимущество свидетельствовали в пользу дабигатрана. Поэтому заключение об увеличении риска ИМ при лечении дабигатраном является некорректным. Известно, что варфарин является эффективным средством профилактики повторных коронарных событий и сосудистой смерти у пациентов, перенесших ИМ. Поэтому несколько большее (статистически незначимое) число случаев ИМ, отмеченное на фоне терапии дабигатраном, может быть объяснено лишь не столь высокой кардиопротективной эффективностью дабигатрана в сравнении с варфарином.

Специально выполненный субанализ в подгруппах пациентов в зависимости от опыта приёма варфарина до включения в исследование, адекватности гипокоагуляции в группе варфарина (анализ результатов с учетом времени нахождения МНО в границах терапевтического диапазона), а также суммы баллов по шкале CHADS<sub>2</sub> не обнаружили каких-либо существенных отличий от основных результатов исследования RE-LY. Результаты постмаркетинговых наблюдений (RELY-ABLE), включая данные 2012-2013 гг., не содержат указаний на увеличение риска ИМ.

*Ривароксабан.* Еще одним прямым пероральным антикоагулянтом, зарегистрированным к клиническому применению по показаниям профилактики инсульта и системных тромбоэмболий при неклапанной ФП, стал прямой ингибитор фактора Ха ривароксабан. При приеме внутрь приблизительно 2/3 от назначенной дозы ривароксабана подвергается метаболизму и в дальнейшем выводится равными частями с мочой и через кишечник. Оставшаяся треть дозы выво-

дится посредством прямой почечной экскреции в неизмененном виде. Препарат метаболизируется с участием системы CYP450, что обуславливает необходимость контроля пищевых и лекарственных взаимодействий, а также ограниченное назначение препарата пациентам с печеночной недостаточностью.

В многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование ROCKET AF (2011), в котором проводилось сравнение ривароксабана и варфарина, включались пациенты с ФП и умеренным или высоким риском инсульта, либо имеющие по меньшей мере два ФР: сердечную недостаточность или фракцию выброса ЛЖ  $\leq 35\%$ , АГ, возраст старше 75 лет, сахарный диабет. По условиям протокола доля больных, имевших только два из вышеперечисленных ФР, была ограничена до 10%. В исследование не включали пациентов с гемодинамически значимым митральным стенозом и протезами клапанов сердца, внутрисердечным кровотечением в анамнезе, перенесших инвалидизирующий инсульт в ближайшие 3 мес., любой инсульт в ближайшие 2 нед. или ТИА в ближайшие 3 сут, а также больных с клиренсом креатинина  $< 30$  мл/мин и клинически значимыми заболеваниями печени. Рандомизация больных проводилась в группу варфарина с целевым диапазоном МНО от 2,0 до 3,0 и группу ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз/сут или 15 мг 1 раз/сут для больных с клиренсом креатинина от 30 до 49 мл/мин. Первичной конечной точкой эффективности являлась суммарная частота ишемического, геморрагического инсультов и артериальных тромбоэмболий, а первичной конечной точкой безопасности – суммарная частота больших и имеющих клиническое значение кровотечений.

В исследование были включены 14 264 пациента с ФП. Медиана длительности исследования составила 590 дней, а медиана периода наблюдения 707 дней. Средний возраст больных был 73 года, средний балл по шкале CHADS<sub>2</sub> – 3,5. Опыт приёма АВК до включения в исследование имели 62,4% больных, а инсульт/ТИА или артериальную тромбоэмболию до включения в исследование перенесли 55% пациентов. Время нахождения МНО в границах терапевтического диапазона в группе варфарина составило 55%. Анализ первичной конечной точки эффективности был выполнен у всех больных, получивших хотя бы одну дозу препарата и не имевших грубых отклонений от протокола. При этом были учтены все события, случившиеся в период приёма препарата и первых двух дней после его отмены.

Суммарная частота инсульта и артериальных тромбоэмболий в группах ривароксабана и варфарина составила 1,7 и 2,2 на 100 пациенто/лет соответственно (ОР 0,79; значение критерия  $p$  для эквивалентности  $< 0,001$ ). При аналогичном анализе вне зависимости от приверженности к протоколу исследования суммарная частота инсульта и артериальных тромбоэмболий в группах ривароксабана и варфарина составила 1,7 и 2,2 на 100 пациенто/лет соответственно (ОР 0,79; значения критерия  $p$  для преимущества в группе ри-

вароксабана 0,02). Таким образом, при анализе «на лечении» (on-treatment) было продемонстрировано преимущество ривароксабана перед варфарином по эффективности.

При анализе «по намерению лечить» (intention-to-treat), когда неблагоприятные исходы учитывались вплоть до уведомления о прекращении исследования, суммарная частота инсульта и артериальных тромбоэмболий в группах ривароксабана и варфарина составила 2,1 и 2,4 на 100 пациенто/лет, соответственно (ОР 0,88; значения критерия  $p$  для преимущества в группе ривароксабана 0,12, для эквивалентности с варфарином  $< 0,001$ ). Таким образом, при анализе «по намерению лечить» ривароксабан оказался сопоставимым с варфарином по эффективности. Отдельный анализ первичной конечной точки, ограниченный только периодом приёма сравниваемых лекарств, указывал на преимущество ривароксабана: суммарная частота инсульта и артериальных тромбоэмболий составила соответственно 1,7 и 2,2 на 100 пациенто/лет (ОР 0,79;  $p=0,02$ ). Однако анализ событий в период после прекращения приёма препаратов не обнаружил преимуществ ривароксабана (частота событий 4,7 и 4,3 на 100 пациенто/лет соответственно;  $p=0,58$ ). Следует отметить, что прекращение лечения в группе ривароксабана (с переходом на АВК) сопровождалось большей частотой тромботических событий, возникших в ближайший месяц (9 против 4).

Частота первичной конечной точки безопасности оказалась одинаковой в группах ривароксабана и варфарина и составила 14,9 и 14,5% в год соответственно (ОР=1,03;  $p=0,44$ ). Частота больших кровотечений также оказалась одинаковой: 3,6 и 3,4% в год соответственно ( $p=0,58$ ). Вместе с тем частота внутричерепных кровотечений была ниже в группе ривароксабана: 0,5 и 0,7% в год соответственно (ОР 0,67;  $p=0,02$ ). С другой стороны, крупные кровотечения из желудочно-кишечного тракта чаще отмечались в группе ривароксабана (3,2 и 2,2% в год соответственно;  $p<0,001$ ). Анализ подгрупп, сформированных по возрасту, полу, величине клиренса креатинина, количеству ФР, имевшегося опыта приёма АВК, перенесенного ИМ, не выявил существенных отличий от основных результатов исследования. Таким образом, результаты исследования ROCKET AF указывают, что эффективность ривароксабана, принимаемого 1 раз/сут в фиксированной дозе (20 мг для пациентов с нормальной функцией почек и 15 мг для больных с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин), не хуже варфарина в отношении профилактики инсульта и артериальной тромбоэмболии при сопоставимой частоте крупных кровотечений. Анализ структуры кровотечений показал преимущество ривароксабана в отношении внутричерепных и смертельных кровотечений. Однако в группе ривароксабана отмечалось больше крупных кровотечений из желудочно-кишечного тракта и кровотечений, требующих гемотрансфузий. Частота значимого снижения гематокрита также была выше среди больных, принимавших ривароксабан.

*Апиксабан* представляет собой прямой ингибитор фактора Ха, обратимо и селективно блокирующий активный центр фермента. Апиксабан быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимальная концентрация достигается в течение 3-4 ч после перорального приема. Приблизительно 25% принятой дозы выводится в виде метаболитов, большая часть – через кишечник. Почечная экскреция апиксабана составляет приблизительно 27% от его общего клиренса. Препарат, также как и ривароксабан, метаболизируется с участием системы CYP450, что ограничивает его применение у пациентов с печеночной недостаточностью.

Апиксабан был изучен в рандомизированном двойном слепом исследовании ARISTOTLE (2011), в котором сравнивался с варфарином в отношении профилактики инсульта и артериальных тромбоемболий у больных с ФП или трепетанием предсердий. В исследование был включен 18 201 пациент с ФП или трепетанием предсердий, имевший по меньшей мере один из нижеперечисленных ФР: возраст не менее 75 лет, инсульт/ТИА или артериальная тромбоемболия в анамнезе, клиника недостаточности кровообращения в предшествующие 3 месяца или величина фракции выброса ЛЖ  $\leq 40\%$ , сахарный диабет, АГ. В исследование не включали пациентов с умеренным или тяжелым митральным стенозом, протезами клапанов сердца, внутричерепным кровоотечением в анамнезе, в первую неделю после ишемического инсульта, а также принимавших АСК в дозе, превышающей 165 мг/сут, или комбинацию АСК с клопидогрелом. Кроме того, в исследование не включали больных с клиренсом креатинина  $< 25$  мл/мин, выраженной печеночной недостаточностью. Апиксабан назначался в дозе 5 мг 2 раза/сут. Пациентам, у которых имелись по меньшей мере два из следующих признаков: возраст  $\geq 80$  лет, масса тела  $\leq 60$  кг, креатинин сыворотки  $\geq 133$  мкмоль/л, доза апиксабана уменьшалась до 2,5 мг 2 раза/сут. Целевое значение МНО в группе варфарина составляло 2,0-3,0. Первичной конечной точкой эффективности считали суммарную частоту любого инсульта и артериальных тромбоемболий. Вторичной конечной точкой эффективности была смерть от всех причин. Первичной конечной точкой безопасности были большие кровотечения. Медиана длительности наблюдения за пациентами, вошедшими в исследование ARISTOTLE, составила 1,8 года. Средняя сумма баллов по шкале CHADS<sub>2</sub> была 2,1, около 57% больных имели в прошлом опыт приёма АВК, 19% ранее перенесли инсульт/ТИА или артериальную тромбоемболию, около 31% при включении принимали АСК. В группе варфарина среднее время нахождения МНО в границах терапевтического диапазона составило 64%.

Частота развития первичной конечной точки эффективности за период наблюдения в группе апиксабана оказалась достоверно ниже, чем у больных, принимавших варфарин: 1,27% против 1,6% в год соответственно (ОР 0,79;

$p=0,01$ ). Кроме того, частота геморрагического инсульта также была ниже в группе апиксабана: 0,24% против 0,47% в год соответственно (ОР 0,51;  $p<0,001$ ). Частота случаев смерти от всех причин оказалась достоверно ниже в группе апиксабана: 3,52% против 3,94% в год соответственно ( $p=0,047$ ). По частоте ишемического инсульта и инсульта неуточнённой этиологии разницы в группах апиксабана и варфарина не выявлено: 0,97 и 1,05% в год соответственно (ОР 0,92;  $p=0,42$ ). Достоверных различий по частоте ИМ между группами апиксабана и варфарина также не было. Апиксабан обнаружил преимущество перед варфарином в отношении частоты геморрагических осложнений. Частота первичной конечной точки безопасности в группах апиксабана и варфарина составила 2,13 и 3,09% в год соответственно (ОР 0,69;  $p<0,001$ ). Анализ структуры кровотечений показал снижение ОР внутричерепных кровотечений на 58% ( $p<0,001$ ). Частота желудочно-кишечных кровотечений оказалась одинаковой в группах апиксабана и варфарина и составляла 0,76 и 0,86% в год соответственно (ОР 0,89;  $p=0,37$ ). Преимущества апиксабана перед варфарином в отношении первичной конечной точки эффективности сохранялись и при анализе подгрупп, сформированных по основным клиническим характеристикам. При анализе первичной конечной точки безопасности в большинстве подгрупп были получены результаты, близкие к полученным в исследовании в целом. Исключением оказались пациенты с сахарным диабетом, у которых нивелировались преимущества апиксабана в сравнении с варфарином, а также пациенты с умеренной и тяжёлой почечной недостаточностью, у которых преимущества апиксабана в отношении снижения риска крупных кровотечений были выражены в наибольшей степени.

Таким образом, НОАК имеют ряд преимуществ перед варфарином по эффективности и/или безопасности. В отношении снижения совокупной частоты инсульта и артериальных тромбоэмболий дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут и апиксабан 5 мг 2 раза/сут превосходят варфарин, а эффективность дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза/сут и ривароксабана 20-15 мг 1 раз/сут сравнима с варфарином. Преимущество перед варфарином в отношении снижения ОР ишемического инсульта/инсульта неуточнённой этиологии отмечено только у дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут. При учете совокупной частоты крупных кровотечений безопасность дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут и ривароксабана сравнима с варфарином, а апиксабана и дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза/сут имеет преимущество перед варфарином.

Общим ограничением к использованию дабигатрана, ривароксабана и апиксабана является наличие протезов клапанов сердца, гемодинамически значимых пороков сердца (как минимум митрального стеноза), геморрагического инсульта в анамнезе (для апиксабана и ривароксабана), недавно перенесенного ишемического инсульта. Кроме того, следует учитывать, что эти лекарственные средства не сопоставлялись с варфарином у больных с ФП и

высоким риском кровотечений, тяжелой почечной недостаточностью, выраженным нарушением функции печени, ОКС. Кроме того, не было специально спланированных исследований с использованием монотерапии НОАК у больных со стабильными проявлениями коронарного и/или каротидного атеросклероза. По данным исследований RE-LY, ROCKET AF и ARISTOTLE, существенного увеличения частоты коронарных осложнений при замене варфарина на новые препараты не произошло.

Очевидно, небольшой период полувыведения НОАК предъявляет более строгие требования к приверженности лечению, поскольку последствия пропуска очередных доз могут быть более угрожающими, чем при применении варфарина. Кроме того, отсутствие широко доступных и достаточно надежных методов контроля содержания препаратов в крови и/или их антикоагулянтного действия, а также проверенных способов быстрого устранения эффекта может создать проблемы при сомнениях в адекватной приверженности лечению, наличии условий для передозировки, возникновении серьезных непрекращающихся кровотечений, необходимости срочных инвазивных вмешательств или срочного использования других антитромботических препаратов (парентерального введения антикоагулянтов или фибринолитиков). Очевидно, реальная значимость всех этих аспектов будет уточняться после начала широкого использования НОАК.

### **Рекомендации**

1. Для пациентов с неклапанной ФП, имеющих низкий риск инсульта (счет по шкале  $CHA_2DS_2VASc=0$ ), антитромботическая терапия либо не рекомендуется (что более предпочтительно), либо используется АСК в дозировке 75-325 мг/сут.
2. Для пациентов с неклапанной ФП, имеющих средний риск инсульта (счет по шкале  $CHA_2DS_2VASc=1$ ), рекомендуется терапия пероральными антикоагулянтами (что более предпочтительно), либо АСК в дозировке 75-325 мг/сут или комбинированная терапия АСК 100 мг/сут и клопидогрелом 75 мг/сут (при условии низких рисков кровотечений).
3. Для пациентов с неклапанной ФП, имеющих высокий риск инсульта (счет по шкале  $CHA_2DS_2VASc \geq 2$ ), при отсутствии противопоказаний рекомендуется терапия пероральными антикоагулянтами, имеющая преимущество перед монотерапией АСК или комбинированной терапией АСК и клопидогрелом. В качестве пероральных антикоагулянтов используется АВК варфарин в подобранной дозировке (МНО 2,0-3,0), дабигатран, ривароксабан, апиксабан. Дабигатран 150 мг дважды в день по сравнению с варфарином более эффективен в отношении профилактики ишемического инсульта.

4. Если пациенту с неклапанной ФП рекомендуется прием пероральных антикоагулянтов, но варфарин не приемлем из-за трудностей поддержания терапевтического уровня антикоагуляции, наличия побочных эффектов или невозможности контролировать МНО, рекомендуется один из НОАК: прямой ингибитор тромбина дабигатран или пероральный ингибитор фактора Ха (ривароксабан, апиксабан).
5. В случаях, когда используется дабигатран, у большинства больных доза 150 мг 2 раза в сутки предпочтительнее дозы 110 мг 2 раза в сутки. Доза 110 мг 2 раза в сутки рекомендуется в следующих ситуациях: возраст  $\geq 80$  лет; высокий риск кровотечения (количество баллов по шкале HAS-BLED  $\geq 3$ ); одновременный прием препаратов, вступающих в лекарственное взаимодействие (например, верапамил, амиодарон); умеренная почечная недостаточность (клиренс креатинина 30-49 мл/мин).
6. В случаях, когда рассматривается применение ривароксабана, у большинства больных доза 20 мг ежедневно предпочтительнее дозы 15 мг 1 раз/сут. Доза 15 мг 1 раз/сут рекомендуется в следующих ситуациях: высокий риск кровотечения (количество баллов по шкале HAS-BLED  $\geq 3$ ); умеренная почечная недостаточность (клиренс креатинина 30-49 мл/мин).
7. В случаях, когда рассматривается применение апиксабана, у большинства больных доза 5 мг 2 раза/сут предпочтительна. Доза 2,5 мг 2 раза/сут рекомендуется в следующих ситуациях: возраст  $\geq 80$  лет, вес  $\leq 60$  кг или концентрация креатинина в плазме крови  $\geq 1,5$  мг/дл.
8. Новые пероральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан и апиксабан) не рекомендуются у больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин).

### 1.2.2. Неклапанная ФП и стабильная коронарная патология

Приблизительно треть пациентов с ФП имеет стабильную коронарную патологию: стабильная стенокардия или постинфарктный кардиосклероз при отсутствии в течение последнего года реваскуляризационных процедур (чрескожное коронарное вмешательство – ЧКВ, аортокоронарное шунтирование) либо госпитализации по поводу ОКС. При умеренном и высоком риске инсульта возникает необходимость назначения пероральных антикоагулянтов на фоне проводимой антитромбоцитарной терапии. Для оценки эффективности и безопасности двойной антитромботической терапии были проведены исследования среди пациентов со стабильными формами ИБС и ФП, получающих комбинированную терапию варфарином (МНО 2,0-3,0) и АСК (100 мг) по сравнению с монотерапией антикоагулянтами. Во всех исследованиях в группах

комбинированной терапии было показано увеличение риска кровотечений в 1,5-2 раза при сопоставимом риске ишемического инсульта.

Эффективность монотерапии НОАК у пациентов со стабильными формами ИБС и неклапанной ФП специально не оценивалась. В исследования RE-LY, ROCKET AF и ARISTOTLE включалось небольшое (около 15% в каждом исследовании) число пациентов, ранее перенесших ИМ. В одном из субанализов исследования RE-LY в когорте пациентов со стабильными формами ИБС (стабильная стенокардия, предшествующий ИМ) не было обнаружено статистически значимых отличий по эффективности и безопасности терапии обеими дозировками дабигатрана по сравнению с варфарином. Сопоставимые результаты были получены и при сравнении с подгруппой больных без анамнестических указаний на ИБС. Более того, воздействие дабигатрана (обе дозировки) и варфарина на композитную конечную точку (ОКС, ЧКВ, коронарное шунтирование, остановка сердца и сердечная смерть) было идентично. Тем не менее субанализ, незапланированный заранее в дизайне исследования, имеет ограниченное значение, обусловленное различием пациентов по другим факторам риска. Так, больные с предшествующей ИБС чаще принимали тромбоцитарные антиагреганты (АСК, клопидогрел), что могло позитивно повлиять на коронарный прогноз. Однако добавление тромбоцитарных антиагрегантов к дабигатрану приводило к увеличению риска геморрагических осложнений и не сопровождалось дополнительной эффективностью в предупреждении всех тромбоэмболических нарушений. Поэтому «самодостаточность» монотерапии НОАК в предупреждении коронарных осложнений у пациентов с хроническими формами ИБС, включая перенесенный ИМ, и неклапанной ФП в настоящее время неизвестна.

## **Рекомендации**

- 1. Для пациентов с неклапанной ФП и стабильными формами ИБС (отсутствие острых коронарных событий и процедур коронарной реваскуляризации в течение последнего года) при необходимости приема пероральных антикоагулянтов рекомендуется монотерапия АВК варфарином в подобранной дозировке (МНО 2,0-3,0).**
- 2. Если пациенту с неклапанной ФП и стабильными формами ИБС рекомендуется прием пероральных антикоагулянтов, но варфарин не приемлем из-за трудностей поддержания терапевтического уровня антикоагуляции, наличия побочных эффектов или невозможности контролировать МНО, рекомендуется один из НОАК: прямой ингибитор тромбина дабигатран или ингибитор фактора Ха (ривароксабан, апиксабан). При низком риске кровотечений (HAS-BLED  $\leq 2$ ) может осуществляться комбинированная терапия НОАК с антитромбоцитарными средствами (АСК 75-100 мг/сут, клопидогрел 75 мг/сут).**

### 1.2.3. Неклапанная ФП и коронарное стентирование (с недавним ОКС или без такового)

При выполнении коронарного стентирования у больных с ФП для профилактики тромбоза стента необходима тройная антитромботическая терапия с использованием АСК в дозе 75-100 мг/сут, клопидогрела в дозе 75 мг/сут и варфарина с целевым МНО 2,0-2,5, длительность которой зависит от типа установленного стента и обстоятельств, связанных с выполнением инвазивного вмешательства (стабильное течение ИБС, ОКС, риск кровотечений у конкретного больного). Частота крупных кровотечений на фоне тройной антитромботической терапии составляет 2,6-4,6% за 30 дней и увеличивается до 7,4-10,3% за 12 месяцев. Таким образом, представляется, что данный подход характеризуется приемлемым соотношением пользы и риска при условии, что лечение будет продолжаться недолго (например, в течение 4 недель). Поэтому больным с высоким риском кровотечений рекомендуется имплантировать голометаллические стенты, что позволяет уменьшить продолжительность использования трех антитромботических препаратов до 2-4 недель.

#### Рекомендации

1. Для пациентов с неклапанной ФП и высоким риском системных тромбозов ( $CHA_2DS_2VASc \geq 2$ ) в течение первого месяца после установки голометаллического интракоронарного стента или первых 3-6 мес. после установки стента с лекарственным покрытием рекомендована тройная терапия: варфарин (МНО 2,0-3,0), АСК 100 мг и клопидогрел 75 мг. После первоначального периода тройной антитромботической терапии и до 1 года после установки стента рекомендуется продолжить прием двух препаратов: варфарина и тромбоцитарного антиагреганта (АСК либо клопидогрел).
2. Для пациентов с неклапанной ФП и низким или умеренным риском системных тромбозов ( $CHA_2DS_2VASc = 0-1$ ) в течение первых 12 мес. после установки интракоронарного стента (голометаллического или с лекарственным покрытием) рекомендуется двойная антитромбоцитарная терапия (АСК 100 мг и клопидогрел 75 мг).
3. По прошествии 12 мес. после коронарного стентирования пациенты лечатся как при стабильных формах ИБС с учетом риска системных тромбозов, оцененного по шкале  $CHA_2DS_2VASc$ , с помощью тромбоцитарных антиагрегантов (АСК или клопидогрел) либо монотерапии варфарином в подобранной дозировке (МНО 2,0-3,0).

#### 1.2.4. Неклапанная ФП и ОКС без коронарного стентирования

Особенностей антитромботического лечения в ранние сроки ОКС у больных с ФП нет. Оно включает сочетание АСК, препаратов, блокирующих рецепторы P2Y<sub>12</sub> тромбоцитов к аденозиндифосфату (начиная с ранних сроков заболевания и на протяжении 1 года), и краткосрочное (вплоть до 1 недели) парентеральное введение антикоагулянтов. У ряда больных имеются показания к тромболитической терапии и реваскуляризации миокарда. В последующий год для предупреждения кардиоэмболических и повторных атеротромботических коронарных осложнений показано сочетание АСК и АВК с целевым МНО 2,0-3,0. Продление тройной антитромботической терапии, включающей АСК, клопидогрел и АВК, на длительный срок в случаях, когда не выполнялось коронарное стентирование, представляется малооправданным, поскольку подобный поход сопряжен с существенным увеличением риска крупных кровотечений.

#### Рекомендации

1. Для пациентов с неклапанной ФП, умеренным и высоким риском системных тромбоэмболий ( $CHA_2DS_2VASc \geq 1$  и более), перенесших ОКС и не подвергшихся коронарному стентированию, в течение первых 12 мес. рекомендуется терапия варфарином (МНО 2,0-3,0) в сочетании с одним тромбоцитарным антиагрегантом (АСК 100 мг либо клопидогрел 75 мг) либо с помощью трех препаратов (варфарин, АСК и клопидогрел).
2. Для пациентов с неклапанной ФП и низким риском системных тромбоэмболий ( $CHA_2DS_2VASc=0$ ) предпочтительной является комбинированная антитромбоцитарная терапия (АСК и клопидогрел) либо варфарином в сочетании с одним антиагрегантом.
3. По прошествии 12 мес. после ОКС пациенты лечатся как при стабильных формах ИБС – с помощью монотерапии варфарином в подобранной дозировке (МНО 2,0-3,0).

#### 1.2.5. Неклапанная ФП и ОКС у больных, принимающих НОАК

Увеличение во всем мире числа больных, принимающих НОАК при неклапанной ФП, создает новую проблему выбора тактики антитромботической терапии при развитии у таких пациентов ОКС. Специальных исследований, посвященных данному вопросу, не проводилось, известны лишь результаты плацебо-контролируемых сравнительных исследований, где оценивалась эффективность и безопасность применения НОАК при ОКС и синусовом ритме. В одном из них (RE-DEEM, 2011) в нескольких группах у больных с ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST изучали эффективность и безопасность добавления дабигатрана в дозировках 50, 75, 110 и 150 мг дважды в день к стандартной комбинированной антитромбоцитарной терапии (АСК с клопидогрелом или другими прои-

водными тиенопиридина) по сравнению с добавлением плацебо к аналогичной антитромбоцитарной терапии. Половине пациентов было выполнено ЧКВ. Комбинированная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ и ишемический инсульт) во всех группах, включая плацебо, регистрировалась с близкой частотой. При этом частота кардиоваскулярной смерти и всех случаев смерти при включении в схему терапии дабигатрана 110 и 150 мг была ниже в 2 раза по сравнению с плацебо. Однако в группах дабигатрана отмечено дозозависимое увеличение риска различных геморрагических осложнений, преимущественно малых и клинически незначимых.

Ривароксабан в дозах 2,5 и 5 мг 2 раза в день в сочетании с двойной антитромбоцитарной терапией (АСК и клопидогрел/тиклопидин), осуществляемой в течение года после ОКС, уменьшал риск комбинированной конечной точки (кардиоваскулярная смерть, ИМ и инсульт), но увеличивал риск всех больших и интракраниальных кровотечений (ATLAS, 2009). При этом дозировка 5 мг дважды в день из-за более высокого риска кровотечений признана клинически нецелесообразной. В настоящее время (декабрь 2013) лечение ривароксабаном 2,5 мг дважды в день в комбинации со стандартной комбинированной антиагрегантной терапией (АСК и клопидогрел) одобрено Европейским медицинским агентством для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных с ОКС. Американское агентство по пищевым продуктам и лекарственным препаратам (FDA) не рекомендовало использование ривароксабана при ОКС вплоть до предоставления дополнительной информации о безопасности тройной антитромботической терапии. В настоящее время не известно, снижает ли ривароксабан в дозе 2,5 мг дважды в день риск инсульта при ФП, тем более что риск ишемического инсульта у больных с синусовым ритмом при добавлении ривароксабана к комбинированной антитромбоцитарной терапии не уменьшался. Аписабан в дозировке 5 мг дважды в день при добавлении к комбинированной антитромбоцитарной терапии у больных с ОКС и синусовым ритмом также достоверно увеличивал частоту больших и интракраниальных кровотечений без существенного снижения количества ишемических осложнений, включая инсульт (APPAISE, 2009).

Современная позиция такова, что при ОКС, развившемся у больных с неклапанной ФП на фоне приема НОАК, необходимо произвести их отмену. Относительно небольшой период полувыведения этих препаратов (до 12 часов) позволяет осуществить быстрый переход на лечение низкомолекулярными гепаринами и начать двойную антитромбоцитарную терапию. Больные получают лечение в соответствии с рекомендациями, представленными выше (п. 1.2.3 и п. 1.2.4), в том числе с использованием варфарина. По прошествии 12 мес. от развития ОКС больные продолжают лечиться как при стабильных формах ИБС, при этом вопрос о сроках и целесообразности возобновления терапии НОАК на сегодняшний день не решен. Это обусловлено тем, что неизвестно, как моноте-

рапия НОАК при хронической ИБС и неклапанной ФП повлияет на коронарный прогноз, а комбинация НОАК с тромбоцитарными антиагрегантами доказано увеличивает риск геморрагических осложнений. При наличии противопоказаний к использованию АВК после ОКС и после завершения терапии низкомолекулярными гепаринами целесообразно возобновить терапию НОАК в комбинации с тромбоцитарными антиагрегантами с учетом рисков тромботических и геморрагических осложнений. При наличии противопоказаний к использованию АВК по прошествии 12 мес. после ОКС может быть продолжена длительная терапия НОАК, в том числе в комбинации с антитромбоцитарными антиагрегантами (АСК либо клопидогрел) с учетом риска геморрагических осложнений.

### **Рекомендации**

- 1. Для пациентов с неклапанной ФП, перенесших ОКС на фоне приема НОАК, рекомендуется отменить НОАК и начать неотложное антитромботическое лечение в соответствии с основными принципами с учетом выполнения ЧКВ и типа установленного коронарного стента (пп. 1.2.3 и 1.2.4).**
- 2. По прошествии 12 мес. после ОКС пациенты лечатся, как при стабильных формах ИБС – с помощью монотерапии варфарином в подобранной дозировке (МНО 2,0-3,0).**
- 3. При наличии противопоказаний к приему варфарина может быть возобновлена терапия НОАК, в том числе в комбинации с тромбоцитарными антиагрегантами, с учетом риска кровотечений, тромбоэмболических и атеротромботических осложнений.**

### **1.2.6. Неклапанное трепетание предсердий**

Большинство больных с хроническим трепетанием предсердий имеют периоды ФП. Наличие тромбоза левого предсердия либо его ушка по данным трансэзофагеальной эхокардиографии выявляется от 1% до 21% больных. По данным клинических наблюдений, около 7% больных с трепетанием предсердий переносят системные тромбоэмболии. Эффективность антикоагулянтной терапии для пациентов с трепетанием предсердий специально не оценивалась, но, так как они часто имеют сосуществующую ФП, назначение антитромботической терапии больным с трепетанием предсердий осуществляется на основании правил, выработанных для пациентов с неклапанной ФП.

### **Рекомендации**

- 1. Для пациентов с неклапанным трепетанием предсердий показана для антитромботической терапии соответствующим таковым при неклапанной ФП.**

### 1.2.7. Неклапанная ФП и кардиоверсия

Хорошо известно, что у больных, подвергшихся кардиоверсии, повышается риск тромбоэмболических осложнений. Антикоагулянтная терапия является обязательной перед плановой кардиоверсией, если ФП сохраняется более 48 часов или её длительность неизвестна. Профилактика тромбообразования обязательна как перед электрической, так и перед медикаментозной кардиоверсией у больных с длительностью ФП более 48 часов. Результаты когортных исследований указывают, что лечение АВК (МНО 2,0-3,0) следует продолжать в течение по крайней мере 3-х недель до кардиоверсии и по крайней мере в течение 4-х недель после кардиоверсии, учитывая риск тромбоэмболий, связанный с дисфункцией левого предсердия и его ушка (так называемое «оглушение предсердий»). При наличии ФР инсульта лечение АВК следует продолжать неопределённо долго (пожизненно) даже при сохранении синусового ритма после кардиоверсии.

Если длительность эпизода ФП составляет менее 48 часов, кардиоверсию можно выполнить в неотложном порядке под прикрытием внутривенного введения нефракционированного гепарина с последующей инфузией нефракционированного или подкожным введением низкомолекулярного гепарина. У больных с умеренным и высоким риском тромбоэмболических осложнений лечение пероральными антикоагулянтами начинают после кардиоверсии и продолжают пожизненно. Начатое лечение с помощью нефракционированного или низкомолекулярного гепарина продолжают как минимум 5 суток от начала подбора дозы АВК и получения близких значений МНО, находящихся в терапевтическом диапазоне (2,0-3,0) при двух последовательных определениях с интервалом примерно в сутки. При отсутствии у пациента дополнительных ФР тромбоэмболических осложнений назначать пероральные антикоагулянты не следует.

У пациентов с длительностью ФП более 48 часов в сочетании с острой ишемией миокарда или нестабильной гемодинамикой (нестабильная стенокардия, ИМ, отек легких или кардиогенный шок) следует провести неотложную кардиоверсию. Перед восстановлением ритма начинают вводить нефракционированный или низкомолекулярный гепарин. После кардиоверсии назначают АВК, а лечение гепарином продолжают до тех пор, пока не будут достигнуты терапевтические значения МНО (2,0-3,0).

Период обязательной трёхнедельной гипокоагуляции перед кардиоверсией может быть сокращен, если при чреспищеводной эхокардиографии в левом предсердии или его ушке не будет выявлен тромб или спонтанное эхоконтрастирование высокой степени. Кардиоверсия под контролем чреспищеводной эхокардиографии может служить альтернативой 3-недельной гипокоагуляции перед восстановлением ритма, а также применяться в тех случаях, когда состояние больного требует проведения быстрой кардиоверсии, антикоагулянтная терапия невозможна (отказ пациента или высокий риск кровотечений) или име-

ется высокая вероятность наличия тромба в левом предсердии или его ушке. Если при чреспищеводной эхокардиографии тромб в левом предсердии и ушке левого предсердия не обнаружен, может быть проведена кардиоверсия. В последующем следует продолжать использование АВК (если доза была подобрана до кардиоверсии) или вводить гепарин до тех пор, пока не будет достигнуто целевое МНО на фоне начатого приема АВК.

При наличии тромба в левом предсердии или его ушке следует проводить лечение АВК (МНО 2,0-3,0) и повторить чреспищеводную эхокардиографию. В случае растворения тромба может быть проведена кардиоверсия, после которой назначают пожизненную терапию пероральными антикоагулянтами. Если тромб сохраняется, учитывая высокий риск тромбоэмболий на фоне кардиоверсии, можно отказаться от восстановления синусового ритма в пользу контроля частоты сокращений желудочков, особенно если удастся контролировать симптомы ФП.

В настоящее время НОАК рассматриваются в качестве альтернативы варфарину при подготовке к кардиоверсии и дальнейшей терапии. Так, за период проведения исследования RE-LY у 1270 пациентов с ФП было выполнено 1983 кардиоверсии, в группах дабигатран-110/дабигатран-150/варфарин – по 647/672/664 процедур соответственно. Длительность приёма антикоагулянта в сравниваемых группах до выполнения кардиоверсии у 76,4/79,2/85,5% больных соответственно составляла не менее трёх недель. Чреспищеводное эхокардиографическое исследование непосредственно перед кардиоверсией было выполнено у 25,5/24,1/13,3% больных, при этом тромбоз левого предсердия или его ушка был найден в 1,8/1,2/1,1% случаев, а частота инсульта и тромбоэмболий в течение 30 дней после кардиоверсии составила 0,8/0,3/0,6% соответственно. Субанализ данных исследования ARISTOTLE показал, что пациенты, подвергшиеся кардиоверсии на фоне терапии апиксабаном (n=286) и варфарином (n=291), не имели тромбоэмболических осложнений в первые 90 дней. Сходные результаты получены и в исследовании ROCKET AF, где число случаев инсульта или системных тромбоэмболий в группе варфарина и ривароксабана на протяжении 2 лет наблюдения было одинаковым среди пациентов, перенесших электрическую и фармакологическую кардиоверсию, а также катетерную абляцию устьев легочных вен.

Таким образом, при плановой кардиоверсии у больных с неклапанной ФП, предполагающей как минимум 3-недельное предварительное использование антикоагулянтов в качестве перорального антикоагулянта наряду с варфарином могут использоваться НОАК. У больных, получающих НОАК для профилактики кардиоэмболических осложнений, в случае возникновения пароксизма ФП, требующего восстановления синусового ритма, проведение кардиоверсии возможно на фоне продолжающейся терапии НОАК без дополнительного использования других антикоагулянтов.

## Рекомендации

1. Для пациентов с ФП длительностью более 48 часов или неизвестной продолжительностью приступа, запланированных для электрической либо фармакологической кардиоверсии, терапевтическая антикоагуляция рекомендуется не менее чем за 3 недели до кардиоверсии. Применяется подобранная дозировка варфарина (МНО 2,0-3,0), или низкомолекулярные гепарины (в полной лечебной дозировке), или НОАК (дабигатран, ривароксабан и апиксабан).
2. Альтернативой длительной антикоагуляции перед кардиоверсией служит исключение наличия тромба в левом предсердии и его ушке с помощью чреспищеводной эхокардиографии на фоне предварительно созданного терапевтического уровня антикоагуляции. При отсутствии тромба в левом предсердии и его ушке (по результатам чреспищеводной эхокардиографии) необходимо немедленно провести кардиоверсию на фоне продолжающегося использования гепарина. При наличии тромба нужно продолжить антикоагуляцию с помощью варфарина (МНО 2,0-3,0) либо НОАК вплоть до его исчезновения.
3. Терапию варфарином (МНО 2,0-3,0) либо НОАК следует продолжать по меньшей мере в течение 4 недель после кардиоверсии.
4. По истечении 4 недель после успешного восстановления синусового ритма решение о долгосрочной антитромботической терапии принимается на основании общих рекомендаций. При умеренном или высоком риске инсульта ( $CHA_2DS_2VASc \geq 1$ ) должно быть принято решение о продолжении терапии пероральными антикоагулянтами (варфарин, дабигатран, ривароксабан, апиксабан).

## 1.3. Антитромботическая терапия при патологии клапанов сердца

Тромбоэмболические осложнения при клапанной патологии сердца часто приводят к необратимым последствиям, включая инвалидизацию и фатальные исходы. Антитромботическая терапия способна уменьшить риск тромбоэмболий, но при этом возрастает вероятность геморрагических осложнений. Рекомендации по антитромботической терапии при клапанных нарушениях базируются на оптимальном балансе между пользой и риском с учетом наибольшей клинической эффективности от лечения.

### 1.3.1. Ревматический порок митрального клапана

Ревматический порок митрального клапана (преимущественно изолированный или сочетанный митральный стеноз) среди всех форм клапанной патологии сопряжен с наибольшим риском тромбоэмболических осложнений. По данным различных исследований, при отсутствии антитромботической терапии у 9-27% пациентов с ревматическим митральным стенозом имеются указания на системные эмболии. Характеристиками, усиливающими риск эмболических осложнений, называются пожилой возраст, гиперкоагуляционное состояние, ФП, тромбоз левого предсердия и выраженная аортальная регургитация. В ряде исследований продемонстрирована прямая связь между увеличением размера левого предсердия и наличием в нем тромба либо спонтанного эхоконтрастирования.

Рандомизированных плацебоконтролируемых исследований по оценке эффективности антитромботической терапии в рамках первичной профилактики инсульта при ревматическом митральном стенозе не проводилось, однако в ряде наблюдательных исследований отмечено трехкратное уменьшение абсолютного риска тромбоэмболий на фоне терапии АВК варфарином. Также показано, что непрерывное лечение АВК у большинства больных способствует исчезновению тромбоза левого предсердия.

### Рекомендации

1. Пациентам с ревматическим митральным пороком (изолированным или сочетанным стенозом), синусовым ритмом и переднезадним размером левого предсердия менее 55 мм (М-режим) антитромботическая терапия для профилактики первого инсульта не требуется.
2. Пациентам с ревматическим митральным пороком (изолированным или сочетанным стенозом), синусовым ритмом, переднезадним размером левого предсердия 55 мм и более (М-режим) рекомендуется терапия варфарином в подобранной дозировке (МНО 2,0-3,0).

3. Пациентам с ревматическим митральным пороком (изолированным или сочетанным стенозом), наличием ФП и/или признаков тромбоза левого предсердия вне зависимости от размера левого предсердия рекомендуется терапия варфарином в подобранной дозировке (МНО 2,0-3,0).

### 1.3.2. Пролапс митрального клапана и нитеобразные волокна митрального клапана

Пролапс митрального клапана (ПМК) относится к наиболее распространенным врожденным клапанным аномалиям. В ряде наблюдательных исследований показано, что в течение жизни лица с ПМК имеют добавочный риск инсульта или ТИА. Тем не менее остается неясным, действительно ли лица с ПМК подвержены повышенному риску тромбоэмболических осложнений? Та же ситуация отмечена и в отношении нитеобразных волокон митрального клапана (разрастания Ламбла). Неясно, насколько при данных аномалиях может быть клинически эффективной терапия антитромботическими препаратами с учетом повышения риска геморрагических осложнений. Вероятно, пациенты с ПМК и митральными нитеобразными волокнами, не перенесшие системных тромбоэмболических осложнений, необъяснимых ТИА, либо ишемического инсульта, не имеющие других клапанных нарушений и ФП, могут вестись согласно общим правилам первичной профилактики инсульта.

#### Рекомендации

1. Пациентам с ПМК и нитеобразными волокнами митрального клапана без наличия дополнительных показаний антитромботическая терапия не рекомендуется.

### 1.3.3. Кальцификация митрального и аортального кольца

Кальцификация митрального кольца (КМК) является одним из потенциальных источников кардиогенной эмболии. Показано, что риск ишемического инсульта при КМК при прочих равных условиях в 2 раза выше, чем при отсутствии данной патологии. Имеются указания на прямую связь между выраженностью КМК и риском инсульта. В связи с этим существует мнение, что в качестве эмболического субстрата выступают кальцифицированные частицы и антитромботическая терапия может быть необоснованной. Кроме того, специально спланированных исследований по оценке эффективности антитромботической терапии у больных с КМК не проводилось. Поэтому пациенты с КМК, не перенесшие тромбоэмболических нарушений, ведутся согласно общим правилам первичной профилактики инсульта. Аналогичное мнение сложилось и в отношении кальцификации аортального кольца, связь которого с эмболическими осложнениями не установлена.

## **Рекомендации**

- 1. Пациентам с кальцификацией митрального и аортального кольца без наличия дополнительных показаний антитромботическая терапия не рекомендуется.**

### **1.3.4. Инфекционный эндокардит естественного клапана**

Инфекционный эндокардит (ИЭ) относится к серьезным заболеваниям, смертность при котором преимущественно обусловлена системными эмболическими осложнениями вследствие отрыва клапанных вегетаций. Большинство эмболических осложнений, обусловленных поражением митрального и аортального клапанов, происходит с вовлечением центральной нервной системы. Риск эмболизации находится в прямой зависимости от размера вегетаций и типа возбудителя (например, золотистый стафилококк значительно увеличивает риск).

Антибиотики являются наиболее важным аспектом медикаментозной терапии ИЭ, приводя к уменьшению инцидентности эмболии. Использование антикоагулянтов при ИЭ первоначально позиционировалось в качестве механизма, улучшающего проникновение антибиотика в инфицированные вегетации. Однако при дальнейшем анализе выяснилось, что антикоагулянты не снижают риск эмболических осложнений, но существенно повышают частоту внутримозговых кровоизлияний. Назначение АСК в сочетании с антибактериальной терапией при ИЭ также не сопровождалось дополнительным снижением риска церебральных и системных эмболий.

## **Рекомендации**

- 1. Пациентам с ИЭ антитромботическая терапия в рамках первичной профилактики инсульта не рекомендуется.**

### **1.3.5. Инфекционный эндокардит протезированного клапана**

Риск тромбоемболических осложнений при эндокардите протезированного клапана выше, чем при ИЭ естественного клапана. Антибактериальная терапия является основой профилактики эмболизации; задержка начала данного лечения существенно увеличивает риски кардиоэмболического инсульта. Польза от продолженного антитромботического лечения при эндокардите протезированного клапана показана только в одном небольшом наблюдении, хотя при этом не получено доказательств уменьшения размеров вегетаций. В большинстве других, более крупных исследований продемонстрировано, что риск геморрагических осложнений, связанный с продолжением антикоагулянтной терапии, значительно превышает пользу от снижения эмболических событий. В итоге мнение экспертов сводится к тому, что продолжение антикоагулянтной терапии при эндокардите протезированного клапана является,

по-существу, компромиссом между потенциальной пользой от продолжения лечения и риском серьезных кровотечений, включая интракраниальные кровоизлияния. Эмболические осложнения при эндокардите протезированного клапана могут быть как следствием отрыва вегетаций, так и, напротив, не быть связанными с инфекционным поражением клапана.

## **Рекомендации**

- 1. Пациентам с эндокардитом протезированного клапана предшествующая АВК должна быть приостановлена на время до исключения поражения центральной нервной системы и принятия решения о необходимости в инвазивных процедурах. При стабилизации состояния больного и отсутствии противопоказаний, включая неврологические осложнения (внутричерепные кровоизлияния), терапия АВК может быть возобновлена.**

### **1.3.6. Небактериальный эндокардит**

Развитие небактериального эндокардита обычно связано с наличием тяжелых хронических заболеваний, таких как хронические лейкозы, хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет, злокачественные опухоли, системная красная волчанка, синдром Труссо, антифосфолипидный синдром. Асептические вегетации, как правило, небольшие (2-4 мм) и плотно спаяны со створками. Эмболические осложнения являются нередкими среди пациентов с небактериальным эндокардитом, из них в половине случаев поражается головной мозг, зачастую в виде геморрагического инфаркта. Поскольку с небактериальным эндокардитом ассоциируется системное протромботическое состояние, неясно, являются ли все окклюзии артерий головного мозга эмболическими или представляют собой локальный тромбоз. Существует согласованное мнение, что главным принципом ведения больных является лечение основного заболевания. Антикоагулянтная терапия может быть рекомендована при сочетании небактериального эндокардита с системными заболеваниями (например, синдром Труссо) в условиях диссеминированной внутрисосудистой коагуляции.

### **1.3.7. Биопротезированные клапаны сердца**

В первые 3 месяца после имплантации биопротезированных клапанов сердца сохраняется высокий риск тромбоэмболических осложнений, особенно после установки клапана в митральной позиции. Поскольку риск системных тромбоэмболических нарушений варьирует в зависимости от заменяемого клапана, тактика антитромботической терапии после имплантации биопротезированного аортального и митрального клапанов различается.

## **Рекомендации**

1. Пациентам, имеющим синусовый ритм, при отсутствии дополнительных показаний к назначению АВК, после установки аортального биопротезированного клапана рекомендуется длительная терапия АСК (100 мг/день).
2. Пациентам в первые 3 месяца после установки митрального биопротезированного клапана рекомендуется терапия АВК в подобранной дозе (МНО 2,0-3,0). Спустя 3 месяца после операции рекомендуется длительная терапия АСК (50-100 мг/день).

### **1.3.8. Механические протезы клапанов сердца**

Неоспоримые доказательства пользы терапии антикоагулянтами при механических протезированных клапанах сердца исходят из результатов целого ряда исследований, включая обсервационные и рандомизированные контролируемые испытания и их метаанализ. Назначение варфарина в подобранной дозировке приводит к снижению ОР тромбоэмболических осложнений на 80% и тромбоза протезированных клапанов – на 90%. Несмотря на то что имеются указания на повышение риска геморрагических осложнений, клиническая эффективность антикоагулянтной терапии не подвергается сомнению. НОАК не рекомендуются в качестве альтернативы варфарину у пациентов с механическими клапанными протезами. В исследовании RE-ALIGN проводилось сравнение результатов лечения дабигатраном и варфарином у пациентов с механическими протезами клапанов сердца. В 2013 году исследование было досрочно прекращено из-за более высокой частоты тромботических, тромбоэмболических и геморрагических осложнений на фоне терапии дабигатраном в дозировках 150 и 300 мг 2 раза в сут.

## **Рекомендации**

1. Пациентам с механическим аортальным клапаном рекомендуется длительная терапия АВК в подобранной дозе (МНО 2,0-3,0).
2. Пациентам с механическим митральным клапаном рекомендуется длительная терапия АВК в подобранной дозе (МНО 2,5-3,5).
3. Пациентам одновременно с механическим аортальным и митральным клапанами рекомендуется длительная терапия АВК в подобранной дозе (МНО 2,5-3,5).

### **1.4. Антитромботическая терапия при атероме проксимального отдела дуги аорты, открытом овальном окне и аневризме межпредсердной перегородки**

Наличие атеросклеротической бляшки, превышающей 4 мм (атерома), в проксимальном отделе дуги аорты, по данным ряда проспективных наблюдений

ний, ассоциируется с повышенным риском инсульта. В одном из исследований сравнивалось два режима антитромботической терапии – АСК и варфарином – и было показано, что на фоне назначения антикоагулянтов частота развития комбинированной конечной точки, включая ИМ, инсульт и сердечно-сосудистую смертность, была существенно ниже. Однако в другом испытании назначение антитромботической терапии при атероме аорты не приводило к статистически значимому снижению риска эмболических осложнений, но увеличивало частоту геморрагических осложнений. В целом на сегодня отсутствуют убедительные доказательства снижения риска первого инсульта на фоне антитромботической терапии при атероме проксимального отдела дуги аорты.

Открытое овальное окно (ООО) представляет собой клапанное сообщение между предсердиями, обеспечивающее в эмбриональном периоде прохождение артериальной крови в левое предсердие из правого, минуя нефункционирующие сосуды легких. У большинства людей после рождения овальное окно закрывается на 1-2 году жизни, однако у 27-30% лиц в популяции оно остается открытым. Незаращение овального окна у взрослых является отражением нормального эмбриогенеза межпредсердной перегородки, при этом наличие клапана над овальной ямкой препятствует сбросу крови справа налево, поскольку давление в левом предсердии больше, чем в правом. Учитывая относительно широкую распространенность ООО у здоровых лиц, его наличие расценивается не как патология, а как вариант нормального строения сердца.

Аневризма межпредсердной перегородки (АМПП) протекает клинически асимптомно и представляет собой выбухание части перегородки в полость левого или правого предсердия не менее чем на 10 мм. Данная аномалия является в основном врожденной и может присутствовать в качестве изолированного признака.

ООО и АМПП обнаруживаются в среднем у 40% пациентов, перенесших инсульт неуточненной этиологии, и рассматриваются в качестве потенциальных источников кардиогенной эмболии. Описаны тромбозы АМПП и случаи парадоксальной эмболии через ООО. Тем не менее данные аномалии относятся к дискутабельным ФР первого инсульта. В ряде недавних исследований было показано, что после уравнивания по возрасту и сопутствующей патологии ООО не ассоциировалось с повышенным риском ишемического инсульта. Вероятно, риск инсульта у больных с ООО и АМПП обусловлен не собственно наличием данных аномалий, а размерами шунтирующего отверстия и типом аневризматического выбухания межпредсердной перегородки, гиперкоагуляцией и другими коморбидными состояниями.

## **Рекомендации**

- 1. Пациентам с атеромой проксимального отдела аорты, асимптомным открытым овальным окном и аневризмой межпредсердной**

**перегородки без наличия дополнительных показаний антитромботическая терапия не рекомендуется.**

## **1.5. Антитромботическая терапия при остром коронарном синдроме**

В данном разделе проанализирована антитромботическая терапия у пациентов с нестабильной стенокардией, острым ИМ как с подъемом, так и без подъема сегмента *ST*. Особенности терапии будут рассмотрены не только с точки зрения уменьшения всех сердечно-сосудистых рисков, но и снижения риска первого инсульта.

### **1.5.1. Комбинированная антитромбоцитарная терапия**

В течение первого года после ОКС современным стандартом лечения является комбинированная антитромбоцитарная терапия АСК и клопидогрелом. Эта комбинация впервые была изучена в исследовании CURE (2001), включившем 12 562 больных, перенесших ИМ без подъема сегмента *ST*. Клопидогрел на 3-12 мес. (в среднем на 9 мес.) добавляли к терапии АСК при ОКС без стойких подъемов сегмента *ST* на ЭКГ. За этот срок суммарный риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений, несмертельного ИМ и инсульта на фоне комбинированной антитромбоцитарной терапии достоверно уменьшился на 20%. На сегодняшний день комбинированное использование АСК и клопидогрела показано всем больным с ОКС (как с подъемом, так и без подъема сегмента *ST*) длительностью до 1 года при отсутствии повышенного риска кровотечений.

Разработка новых тромбоцитарных антиагрегантов расширила спектр препаратов, рекомендуемых больным после ОКС. Одним из первых в клиническую практику был внедрен прасугрел – новый тиенопиридиновый антиагрегант, характеризующийся быстрым и более устойчивым подавлением агрегации тромбоцитов по сравнению с клопидогрелом. На сегодняшний день получены результаты рандомизированного сравнительного двойного слепого исследования TRITON-TIMI 38 (2007), включившего 13 608 больных с ОКС, подвергшихся ЧКВ. Применение прасугрела в комбинации с АСК 75 мг/сут по сравнению с клопидогрелом в комбинации с АСК 75 мг/сут сопровождалось статистически значимым снижением частоты ишемических осложнений, но более высокой частотой развития тяжелых и смертельных кровотечений. Результаты дополнительного анализа показали, что в целом частота нефатальных ИМ и инсульта, а также крупных кровотечений при лечении прасугрелом была выше в подгруппе больных с ранее перенесенными инсультами или ТИА. Эта подгруппа пациентов была единственной, в которой прасугрел уступил по эффективности клопидогрелу.

Следующим среди новых тромбоцитарных антиагрегантов был тикагрелор – нетиенопиридиновый обратимый блокатор рецепторов аденозиндифосфата *P2Y<sub>12</sub>* с прямым механизмом действия, которое приводит к более быстрому, вы-

раженному и стойкому подавлению активности *P2Y12* по сравнению с приемом клопидогрела. Сравнение эффективности тикагрелора и клопидогрела (в обеих группах в комбинации с АСК 75 мг) в предупреждении сердечно-сосудистых событий выполнено в многоцентровом двойном слепом рандомизированном испытании у больных с ОКС (PLATO, 2009). У 60% пациентов выполнено ЧКВ с установкой стента. Через 12 месяцев комpositитная конечная точка, включавшая смерть от всех причин, ИМ или инсульт, имела место у 9,8% больных, получавших тикагрелор, и у 11,7% больных, получавших клопидогрел ( $p < 0,001$ ). При этом лечение тикагрелором не сопровождалось увеличением частоты развития всех тяжелых кровотечений, не связанных с выполнением инвазивных вмешательств. Заранее запланированный анализ вторичных конечных точек продемонстрировал достоверные различия в частоте ИМ (5,5% в группе тикагрелора и 6,9% в группе клопидогрела,  $p = 0,005$ ), а также случаев смерти от сосудистых причин (4,0% против 5,1% соответственно,  $p = 0,001$ ). Однако частота инсульта была сопоставимой в обеих группах: у 1,5% и 1,3% больных соответственно.

### **Рекомендации**

- 1. Пациентам в течение первого года после ОКС, не подвергшимся чрескожным коронарным вмешательствам, рекомендуется комбинированная антитромбоцитарная терапия клопидогрелом 75 мг/сут в сочетании с АСК 75-100 мг/сут либо тикагрелором 90 мг дважды в день в сочетании с АСК 75-100 мг/сут.**
- 2. Пациентам в течение первого года после ОКС, подвергшимся чрескожным коронарным вмешательствам с установкой стента, рекомендуется комбинированная антитромбоцитарная терапия клопидогрелом 75 мг/сут в сочетании с АСК 75-100 мг/сут, либо тикагрелором 90 мг дважды в день в сочетании с АСК 75-100 мг/сут, либо прасугрелом 10 мг/сут в сочетании с АСК 75-100 мг/сут.**

#### **1.5.2. Острый передний ИМ и тромб ЛЖ, либо риск тромбоза ЛЖ**

Пациенты с обширным передним ИМ имеют высокий риск тромбообразования в полости ЛЖ с последующими системными тромбоэмболическими осложнениями. Обсервационные исследования, выполненные до широкого внедрения тромболитической терапии и ЧКВ, продемонстрировали высокую частоту тромбообразования (от 20 до 50%) в полости ЛЖ при остром ИМ. В более поздних наблюдениях признаки тромба ЛЖ при остром переднем ИМ были обнаружены у 15% больных и у 27% пациентов – в случае снижения фракции выброса ЛЖ менее 40%. Предикторами тромбоза ЛЖ считаются локальное нарушение сократимости ЛЖ, снижение фракции выброса ЛЖ до  $\leq 35\%$ , апикальная аневризма.

В одном из метаанализов (1993) проведена оценка влияния терапии антикоагулянтами на частоту тромбоза ЛЖ и системные эмболии при трансмуральном переднем ИМ. Антикоагуляция с помощью АВК варфарина позволила существенно уменьшить риски тромбоза ЛЖ и инцидентность тромбоэмболических осложнений, развившихся при тромбозе ЛЖ у 11% больных, а при отсутствии тромбоза – только у 2% пациентов. Позже была показана польза от добавления малых доз АСК к терапии варфарином при обширном переднем ИМ в отсутствие коронарного стентирования, что позволило дополнительно уменьшить риски тромбоэмболических осложнений при несущественном увеличении риска больших кровотечений.

Экстраполяция полученных ранее данных на современный уровень оказания медицинской помощи, когда большинство пациентов с обширным передним ИМ подвергаются стентированию, представляет определенные сложности. С одной стороны, комбинированная антитромбоцитарная терапия лучше, чем варфарин, предотвращает тромбоз стента. С другой стороны, неясно, будет ли комбинация двух антиагрегантов эффективнее варфарина предотвращать тромбоз ЛЖ. Прямых сравнительных испытаний не проводилось, поэтому рекомендации базируются на косвенном сопоставлении клинической эффективности различных режимов антитромботической терапии, полученных в разных исследованиях.

### **Рекомендации**

- 1. Пациентам с передним ИМ и тромбом ЛЖ либо с высоким риском его развития (фракция выброса <40%, переднеапикальное нарушение сократимости ЛЖ), не подвергшимся чрескожным коронарным вмешательствам, рекомендуется варфарин (МНО 2,0-3,0) в сочетании с АСК 75-100 мг/сут в течение первых 3-х месяцев. Далее рекомендуется прекратить терапию варфарином и следующие 9 месяцев осуществлять комбинированную антитромбоцитарную терапию (см. п. 1.6.2.). По окончании 12-ти месяцев рекомендуется длительная терапия одним из тромбоцитарных антиагрегантов (АСК или клопидогрел).**
- 2. Пациентам с передним ИМ и тромбом ЛЖ либо высоким риском его развития, подвергшимся чрескожному коронарному вмешательству с установкой голометаллического стента, в течение первого месяца после ИМ рекомендуется тройная терапия варфарином (МНО 2,0-3,0) в сочетании с АСК 75-100 мг/сут и клопидогрелом 75 мг/сут. Далее в течение 2-х месяцев рекомендуется продолжить терапию варфарином и одним антиагрегантом. По прошествии 3-х месяцев и вплоть до года продолжить комбинированную антитромбоцитарную терапию (см. п. 1.6.2.). По окончании 12-ти месяцев рекомендуется терапия одним из тромбоцитарных антиагрегантов (АСК или клопидогрел).**

3. Пациентам с передним ИМ и тромбом ЛЖ либо с высоким риском его развития, подвергшимся чрескожному коронарному вмешательству с установкой стента с лекарственным покрытием, в течение первых 3–6 месяцев после ИМ рекомендуется тройная терапия варфарином (МНО 2,0–3,0) в сочетании с АСК 75–100 мг/сут и клопидогрелом 75 мг/сут. Далее рекомендуется закончить терапию варфарином и вплоть до года после ИМ продолжить комбинированную антитромбоцитарную терапию (см. п. 1.6.2.). По прошествии 12-ти месяцев рекомендуется длительная терапия одним из тромбоцитарных антиагрегантов (АСК или клопидогрел).

## 1.6. Антитромботическая терапия при систолической дисфункции левого желудочка

Приблизительно 70% пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ и ХСН имеют ИБС. У остальных 30% больных систолическая ХСН обусловлена неишемической этиологией: гипертоническим ремоделированием сердца, клапанной патологией, дилатационной кардиомиопатией, кардиомиопатией такотсубо, миокардитом. При этом у большинства пациентов коронарная патология отсутствует, поэтому риск ИМ у них ниже, чем у больных с ишемической дисфункцией ЛЖ, и вопросы, связанные с проведением антитромботической терапии, обусловлены прежде всего риском ишемического инсульта и системных тромбоэмболий. В результате метаанализа четырех рандомизированных испытаний, где оценивалась эффективность терапии варфарином (МНО 2,0–3,0) и АСК у пациентов с симптомной ХСН (ишемической и неишемической этиологии) и фракцией выброса ЛЖ <35%, не выявлено существенных различий по показателям общей смертности и частоты ИМ. Более того, в ряде исследований не получено различий, как при проведении антитромботической терапии, так и без таковой. Тем не менее частота ишемического инсульта на фоне терапии варфарином была более низкой. Однако данные результаты получены при дополнительном анализе в основном в когорте пациентов с ишемической дисфункцией ЛЖ. К сожалению, сравнительных исследований оценки эффективности и безопасности различных режимов антитромботической терапии при ишемической и неишемической систолической ХСН не проводилось. Рекомендации базируются на косвенных доказательствах эффективности антикоагулянтной терапии, полученных в ходе исследований пациентов с острым ИМ и тромбозом ЛЖ. Тем более что частота системных эмболий при неишемической кардиомиопатии, осложненной острым тромбозом ЛЖ, сходна и составляет около 10%.

### Рекомендации

1. Пациентам с систолической дисфункцией ЛЖ и синусовым ритмом, без коронарной патологии и тромба в ЛЖ антитромботическая те-

рапия не требуется. При наличии дополнительных факторов высокого риска инсульта и низкого риска кровотечений может быть использован варфарин в подобранной дозировке (МНО 2,0-3,0).

2. Пациентам с систолической дисфункцией ЛЖ и синусовым ритмом, без коронарной патологии и с наличием острого тромба в ЛЖ (например, кардиомиопатия такотсубо) рекомендуется терапия варфарином (МНО 2,0-3,0) по крайней мере в течение 3-х месяцев.
3. Пациентам с систолической дисфункцией ЛЖ и установленной коронарной патологией антитромботическая терапия проводится согласно рекомендациям для больных со стабильной ИБС (см. п. 1.2.2).

### **1.7. Анти тромботическая терапия при асимптомном каротидном стенозе**

Асимптомный каротидный стеноз может присутствовать у пациентов как с симптомным, так и с асимптомным поражением коронарного и периферического сосудистого русла. Частота выявления асимптомного гемодинамически значимого каротидного стеноза (60% и более просвета артерии) колеблется от 0,2% у мужчин моложе 50 лет до 7,5% у мужчин старше 80 лет. В недавних обсервационных исследованиях показано, что в среднем частота инсульта у больных с асимптомным стенозом, получающих оптимальную медикаментозную терапию, включающую статины, составляет менее 1% в год.

Контролируемых исследований целесообразности использования АСК при асимптомном каротидном атеросклерозе в рамках профилактики инсульта специально спланировано не было. Однако использование АСК в сравнительной оценке эффективности хирургического и консервативного лечения сопровождалось отчетливым снижением риска ИМ по сравнению с больными, не получавшими антиагрегантную терапию, что позволило рекомендовать назначение АСК при бессимптомном атеросклеротическом поражении сонных артерий.

#### **Рекомендации**

1. Пациентам с асимптомным каротидным стенозом рекомендуется длительное применение АСК 75-100 мг/сут.

### **1.8. Анти тромботическая терапия при каротидной эндартерэктомии и транслюминальной баллонной ангиопластике со стентированием сонных артерий**

Анти тромботическая терапия пациентов с асимптомным каротидным стенозом, подвергшихся каротидной эндартерэктомии (КЭЭ), во многом сходна с лечением пациентов с симптомным каротидным стенозом (вне зависимости от КЭЭ). В настоящее время доступны результаты 6 рандомизированных

контролируемых исследований, в которых проводилось сравнение терапии тромбоцитарными антиагрегантами (АСК и дипиридамолом медленного высвобождения – МВ) и плацебо у пациентов с симптомным и асимптомным каротидным стенозом, перенесших КЭЭ и наблюдавшихся впоследствии 3 и более месяцев. Время начала антиагрегантной терапии составило 12 часов до выполнения операции и продолжалось в течение всего периода проспективного наблюдения длительностью от 6 до 54 мес. Лечение ассоциировалось с существенным снижением ОР инсульта ( $OR=0,58$ ). Также отмечено уменьшение сосудистой смертности и нефатального ИМ. При оценке исходов при использовании различных дозировок АСК (81, 325, 650 и 1300 мг) обнаружено, что комбинированный риск инсульта, ИМ и сосудистой смерти по итогам проспективного наблюдения был наименьшим при лечении низкими дозами АСК (81 и 325 мг). При этом также ниже был риск геморрагических осложнений.

Исследований, оценивающих эффективность терапии клопидогрелом после выполнения КЭЭ, не проводилось, однако его эффективность в комбинации с АСК против монотерапии АСК (150 мг) была изучена. С помощью транскраниальной доплерографии фиксировались микроэмболические сигналы на стороне прооперированной артерии. В первые 3 часа после хирургического вмешательства наличие микроэмболизации было существенно ниже в группе комбинированной антитромбоцитарной терапии. При этом увеличения серьезных кровотечений, в том числе потребовавших переливания крови, не отмечено. По окончании эндотелизации раневой поверхности (около 1 месяца) антитромбоцитарная терапия продолжается неопределенно долго (пожизненно) с целью снижения рисков всех сердечно-сосудистых осложнений согласно принципам ведения больных с каротидным стенозом в рамках вторичной профилактики (см. часть II; п. 2.2.3).

Оценке эффективности антитромботической терапии в пери- и постоперационном периоде транслюминальной баллонной ангиопластики со стентированием сонных артерий было посвящено одно рандомизированное контролируемое сравнительное исследование, в котором лечение АСК 75 мг в сочетании с предоперационным 24-часовым введением нефракционированного гепарина сравнивалось с терапией АСК 75 мг и клопидогрелом 75 мг, назначенной за 3 дня до операции. Если до начала процедуры стентирования оставалось 6-12 часов, клопидогрел назначался в первоначальной нагрузочной дозе 300 мг. Комбинированная антитромбоцитарная терапия ассоциировалась с существенным снижением риска неврологических осложнений (0% против 25%) без дополнительного увеличения геморрагических осложнений. По данным других неконтролируемых исследований, оптимальными дозировками являются для АСК 75-325 мг и для клопидогрела 75 мг/сут, которые назначаются одновременно по крайней мере не позже 3-х дней до запланированного каротидного стентирования. В случаях ургентного стен-

тирования первая доза клопидогрела составляет 300 мг. Двойная антитромбоцитарная терапия должна быть продолжена в течение не менее 1 месяца, предпочтительнее – 3 месяца, так как для полной эндотелизации стента в среднем требуется от 28 до 96 дней.

Пациентам, получающим АВК (ФП, механические протезы клапанов, митральный стеноз и т.д.), за 5-6 дней до планируемой КЭЭ или стентирования сонных артерий для уменьшения риска интраоперационных кровотечений рекомендовано отменить варфарин, чтобы в день проведения операции показатель МНО был нормальным. С учетом повышающегося в связи с отменой АВК риска тромбоэмболических осложнений целесообразно на время прекращения пероральной антикоагулянтной терапии осуществить лечение с помощью нефракционированного либо низкомолекулярных гепаринов.

После КЭЭ необходимо возобновить длительную терапию АВК, доведя показатель МНО до целевых значений с последующей отменой гепарина. При этом в стандартной ситуации потребности в антитромбоцитарной терапии нет. В случае выполнения каротидного стентирования также можно возобновить терапию АВК с подбором МНО до целевых дооперационных значений и продолжить двойную антитромбоцитарную терапию в течение не менее 1 месяца. В дальнейшем рекомендуется долгосрочная монотерапия АВК в подобранной дозировке в зависимости от кардиальной патологии (ФП, клапанные протезы).

## **Рекомендации**

- 1. Пациентам с каротидным стенозом после выполнения каротидной эндартерэктомии рекомендуется долгосрочная терапия тромбоцитарными антиагрегантами: АСК 75-100 мг/день, клопидогрел 75 мг/день, дипиридамолом МВ 200 мг плюс АСК 25 мг дважды в день. Терапия клопидогрелом и дипиридамолом МВ плюс АСК может быть предпочтительнее монотерапии АСК.**
- 2. Транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием сонных артерий должна быть выполнена на фоне комбинированной антитромбоцитарной терапии с помощью АСК 75-325 мг и клопидогрела 75 мг. Терапия должна быть начата по крайней мере за 3 дня до стентирования и продолжена по крайней мере в течение 3-х месяцев (но не менее 1 месяца) после выполнения эндоваскулярной процедуры. По прошествии этого срока больные переводятся на длительную монотерапию тромбоцитарными антиагрегантами.**
- 3. Пациентам с каротидным стенозом, принимающим по кардиальным показаниям пероральные антикоагулянты, после выполнения каротидной эндартерэктомии необходимо возобновить монотерапию АВК, доведя показатель МНО до целевых предоперационных значений. При этом потребности в антитромбоцитарной терапии нет.**

4. Пациентам с каротидным стенозом, принимающим по кардиальным показаниям пероральные антикоагулянты, после выполнения транслюминальной баллонной ангиопластики со стентированием сонных артерий возобновляется терапия АВК с подбором МНО до целевых дооперационных значений на фоне комбинированной антитромбоцитарной терапии в течение не менее 1 месяца. В дальнейшем рекомендуется долгосрочная терапия АВК в подобранной дозировке.

## АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ ИЛИ ТРАНЗИТОРНУЮ ИШЕМИЧЕСКУЮ АТАКУ

Антитромботическая терапия является ключевым звеном терапии больных, перенесших ишемический инсульт или ТИА. При назначении антитромботических средств выбор препарата необходимо осуществлять с учетом этиологического разнообразия основных факторов внутрисосудистого или внутрисердечного тромбообразования. К ним можно отнести патологию крупных артерий головы, включая экстракраниальные и интракраниальные артерии, эмбологенную кардиальную патологию и заболевания мелких артерий мозга. При поражении артерий крупного калибра (около 25-30% всех ишемических инсультов) имеет место атеротромботический процесс на фоне активации тромбоцитарного звена гемостаза с формированием тромба на атеросклеротической бляшке. При патологии сердца, являющейся причиной кардиоэмболического инсульта (КЭИ), в основном происходит образование фибриново-эритроцитарных сгустков в полостях и на клапанах сердца. И, наконец, поражение мелких артерий с формированием, как правило, лакунарных инфарктов головного мозга (25-30% всех случаев ишемического инсульта) также ассоциируется с активацией тромботических процессов. Такое деление ишемических инсультов на подтипы широко применяется в контролируемых испытаниях, выполняемых в рамках вторичной профилактики острых нарушений мозгового кровообращения.

С целью профилактики повторного ишемического инсульта в терапевтической практике используется широкий спектр антитромботических препаратов, включающих две основные группы: пероральные антикоагулянты и тромбоцитарные антиагреганты. Выбор того или иного класса средств зависит от ряда факторов: наиболее вероятный состав эмбола/тромба, окклюзирующего приводящий сосуд, риск повторного церебрального инсульта, наличие коморбидных состояний, переносимость и наличие противопоказаний к применению того ли иного лекарства. В целом все пациенты, перенесшие ишемический инсульт или ТИА, должны получать антитромботическую терапию.

### **Рекомендации**

- 1. Антитромботическая терапия показана всем больным, перенесшим ишемический инсульт либо ТИА.**

2. **Больным, которым не показана терапия антикоагулянтами, необходимо назначать тромбоцитарные антиагреганты.**

## **2.1. Антитромботическая терапия при кардиоэмболическом инсульте**

КЭИ, на долю которого приходится около 30% среди всех ишемических инсультов, является следствием разнообразных заболеваний сердца, классифицируемых как патология клапанов и камер сердца, а также нарушения, предрасполагающие к парадоксальной эмболии. На сегодняшний день описано более 20 потенциальных причин КЭИ: постоянная и пароксизмальная ФП, острый ИМ, постинфарктные аневризмы и тромбы в полости ЛЖ, ревматические пороки сердца, протезированные клапаны сердца, инфекционный и асептический эндокардит, ПМК с миксоматозной дегенерацией створок, КМК, сенильный (кальцифицирующий) аортальный стеноз, дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатия, миокардиты, опухоли сердца, АМПП, атерома аорты, аневризма синусов Вальсальвы, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, ООС, нитеобразные волокна митрального клапана, паразитарные поражения сердца, сифилитический мезоартит и др. Каждая из перечисленных нозологий характеризуется разнообразием состава тромба/эмбола, что может повлиять на выбор антитромботического средства.

### **2.1.1. Неклапанная ФП**

Многочисленные исследования показали преимущество АВК варфарина над плацебо и АСК у пациентов с неклапанной ФП. Результаты недавних метаанализов, включивших более 28 000 больных, продемонстрировали, что варфарин приводит к снижению ОР инсульта на 64% против плацебо, в то время как АСК сопровождается только 22%-ным снижением риска. При прямом сравнении варфарина с антиагрегантами обнаружено, что ОР инсульта в группе лечения варфарином был ниже на 39%, однако немного увеличивался риск геморрагических осложнений без дополнительного влияния на показатели общей смертности. Результаты исследования EAFT (1993), посвященного вторичной профилактике инсульта при неревматической ФП, также свидетельствовали в пользу лечения варфарином, а не АСК, так как риск инсульта по сравнению с плацебо в первом случае был снижен на 66%, а во втором – только на 14%. Приоритетное значение варфарина было продемонстрировано и в исследовании ВАФТА, в которое были включены 973 пациента старше 75 лет.

Комбинированная антитромбоцитарная терапия по результативности профилактики повторных ишемических инсультов при неклапанной ФП заняла промежуточные позиции между варфарином и АСК (ACTIVE W, ACTIVE A). При

этом частота геморрагических осложнений была сопоставима с таковой при лечении варфарином.

Для пациентов с ФП, перенесших ишемический инсульт либо ТИА на фоне адекватной антикоагуляции, отсутствуют доказательства пользы от интенсификации терапии АВК (увеличение МНО свыше 3,0) либо добавления антитромбоцитарных препаратов. Более того, данная стратегия ассоциируется с повышением риска кровотечений.

В сравнительных исследованиях НОАК при ФП (RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE), был проведен субанализ их эффективности и безопасности среди пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе. В исследование RE-LY были включены 3623 пациента с ишемическим инсультом или ТИА, перенесенными до рандомизации. Суммарная частота инсульта и системных тромбоэмболий в данной подгруппе была выше по сравнению с общей когортой включенных пациентов: 2,38% против 1,22% ежегодно. При этом отмечена сопоставимая частота развития неблагоприятных событий для групп, получавших варфарин (2,78% в год), дабигатран 150 мг/дважды в день (2,07% в год) и дабигатран 110 мг/дважды в день (2,32% в год). В отношении первичной конечной точки (инсульт, тромбоэмболии) для обеих дозировок дабигатрана была получена тенденция к преимуществу по сравнению с варфарином. Частота больших кровотечений, включая внутричерепные, по сравнению с варфарином была статистически значимо ниже при лечении дабигатраном 110 мг/дважды в день и сопоставима при лечении дабигатраном 150 мг/дважды в день.

В исследовании ROCKET AF 55% пациентов до рандомизации имели в анамнезе указания на перенесенный ишемический инсульт либо ТИА. В данной подгруппе частота инсульта и системных эмболий при лечении ривароксабаном и варфарином не имела статистически значимых различий и составила 4,8% и 4,9% в год соответственно. Риск геморрагических осложнений был незначительно меньше в группе ривароксабана (3,5% в год) по сравнению с группой больных, получающих варфарин (3,9% в год).

В исследовании ARISTOTLE были включены 3436 больных, ранее перенесших инсульт или ТИА. Частота первичной конечной точки (инсульт, тромбоэмболии) в группе апиксабана составила 2,5% в год, в группе варфарина – 3,3% в год (различие статистически незначимо). Большие кровотечения фиксировались при лечении апиксабаном с частотой 2,8% в год, варфарином – 3,9% в год, при этом различие было статистически значимым.

Следует отметить, что частота внутричерепных кровотечений, включая эпидуральные, субдуральные, субарахноидальные и особенно внутримозговые кровоизлияния, при использовании НОАК в рамках первичной и вторичной профилактики была существенно ниже, что определяет их преимущество при высоком риске внутричерепных кровотечений. Возможное объяснение этого феномена, по мнению специалистов, лежит в механизме действия НОАК.

Как известно, в веществе головного мозга содержится большое количество тканевого фактора (ТФ). Он является трансмембранным рецептором для фактора VII, именно комплекс ТФ-VIIa инициирует активацию каскада коагуляции. Фактор VII является витамин К-зависимым, и его содержание снижается на фоне терапии варфарином, вследствие чего уменьшается количество рецепторов для ТФ и подавляется образование комплекса ТФ-VIIa, а следовательно, и инициация каскада свертывания крови. Дабигатран, ривароксабан и апиксабан в отличие от варфарина ингибируют тромбин либо Ха фактор, но не влияют на образование комплекса ТФ-VIIa и тем самым сохраняют естественные гемостатические механизмы в мозговой ткани, что, возможно, снижает риск внутримозговых кровотечений.

Существуют противоречивые мнения о том, когда после ишемического инсульта больным с ФП необходимо начинать либо возобновлять терапию АВК или НОАК. Принятие решения о сроках базируется на оценке величины инфаркта мозга и риска геморрагических осложнений. Начало терапии НОАК проводится по аналогии с принципами назначения АВК, основываясь на правиле 1-3-6-12 дня. Так, после ТИА антикоагулянтная терапия может начинаться незамедлительно, после малого инсульта – на 3 день, при средней величине инфаркта мозга – на 6 день, при большом инфаркте мозга – по окончании 2-3 недель. У пациентов с обширным мозговым поражением и плохо контролируемой АГ отсрочка начала пероральной антикоагулянтной терапии может быть больше. Необходимо подчеркнуть, что в исследовании RE-LY назначение дабигатрана происходило не ранее чем через 14 дней от момента развития ишемического инсульта.

## **Рекомендации**

- 1. Для пациентов с неклапанной ФП, перенесших ишемический инсульт или ТИА, при отсутствии противопоказаний рекомендуется длительная терапия пероральными антикоагулянтами, имеющая преимущество перед монотерапией АСК или комбинированной терапией АСК и клопидогрелом. В качестве пероральных антикоагулянтов используется варфарин в подобранной дозировке (МНО 2,0-3,0), дабигатран, ривароксабан, апиксабан. Дабигатран 150 мг дважды в день по сравнению с варфарином может быть эффективнее в профилактике повторного ишемического инсульта.**
- 2. Для пациентов с неклапанной ФП, перенесших ишемический инсульт или ТИА, имеющих высокий риск внутричерепных кровотечений (плохо контролируемая АГ, амилоидная ангиопатия, лейкоареоз, аневризмы интракраниальных артерий), НОАК в долгосрочной терапии могут иметь преимущество перед варфарином.**

## 2.1.2. Неклапанная ФП и атеротромбоз брахиоцефальных и интракраниальных артерий

Известно, что антитромбоцитарные средства имеют преимущество в профилактике повторного инсульта при атеротромбозе экстра/интракраниальных артерий, тогда как АВК – при неклапанной ФП, ревматических митральных пороках и протезированных клапанах. В то же время эти патологические состояния могут сочетаться, особенно у пожилых больных, что обосновывает одновременное применение двух антитромботических средств. Однако до настоящего момента исследований, оценивающих соотношение риск/польза от подобных комбинаций при сочетанной сердечной и сосудистой патологии, не проводилось. С другой стороны, имеются сведения об увеличении в 2-3 раза и более ОР геморрагических осложнений, особенно гастроинтестинальных кровотечений, при одновременном использовании АСК и АВК. Поэтому считается, что при атеротромботических нарушениях длительная антиагрегантная терапия нецелесообразна для пациентов, находящихся на лечении АВК, за исключением сосудистого стентирования или развития ОКС. Необходимо отметить, что варфарин не уступает по эффективности антитромбоцитарным препаратам в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с некардиоэмболическим инсультом (SPIRIT, WASID), однако сопровождается увеличением риска геморрагических осложнений, что ограничивает его рутинное применение у пациентов синусовым ритмом. В то же время при сочетании неклапанной ФП и атеротромботических нарушений монотерапия варфарином является средством выбора с учетом множественной направленности действия АВК. Тем не менее можно предположить, что комбинированная терапия окажется полезной в случае развития атеротромботического ишемического инсульта у пациентов, получающих в связи с кардиальной патологией адекватную терапию АВК. Исследований НОАК при атеросклеротических изменениях артерий головы не проводилось, однако при неклапанной ФП, высоком риске тромбозэмболических и атеротромботических нарушений и противопоказаниях к назначению АВК НОАК могут быть использованы в комбинации с тромбоцитарными антиагрегантами.

### Рекомендации

1. Для пациентов с неклапанной ФП и атеротромбозом брахиоцефальных и интракраниальных артерий, перенесших ишемический инсульт или ТИА, при отсутствии противопоказаний рекомендуется длительная терапия АВК в подобранной дозировке (МНО 2,0-3,0), имеющая преимущество перед монотерапией АСК или комбинированной терапией АСК и клопидогрелом.

### 2.1.3. Острый ИМ и тромб ЛЖ

Инсульт или системная эмболия при неосложненном ИМ развиваются нечасто, но в случаях ИМ, осложнившихся тромбозом ЛЖ, встречаются у 12% пациентов. Частота тромбообразования выше при ИМ передней стенки (по сравнению с поражением нижней стенки) и может достигать 20% среди пациентов с обширным передне-верхушечным ИМ. Вероятность эмболии наиболее высока в течение периода активного формирования тромба – в первые 1-3 месяца, хотя риск эмболии остается существенным даже после окончания острой фазы ИМ при сохраняющейся дисфункции ЛЖ, сердечной недостаточности или ФП. С целью профилактики повторного ишемического инсульта и коронарных осложнений у пациентов с острым ИМ в течение не менее 3 месяцев рекомендуется одновременное использование АСК и АВК варфарина.

#### Рекомендации

1. Пациентов с ишемическим инсультом или ТИА, развившимися на фоне острого ИМ, осложненного тромбозом ЛЖ, необходимо лечить варфарином в подобранной дозировке (МНО 2,0-3,0) в сочетании с тромбоцитарными антиагрегантами в течение не менее 3 месяцев. По прошествии 3 месяцев и до 1 года должна быть продолжена комбинированная антитромбоцитарная терапия. В последующем продолжается длительная терапия АСК либо клопидогрелом.

### 2.1.4. Патология естественных клапанов сердца

Антиромботическая терапия может уменьшить, но не исключить вероятность развития повторного инсульта и системных тромбоэмболических осложнений у пациентов с клапанным поражением сердца. Как и во всех случаях применения антиромботической терапии, риск тромбоэмболии при клапанном поражении должен соизмеряться с риском ятрогенных кровотечений.

*Ревматический порок митрального клапана.* Повторные церебральные эмболические осложнения возникают у 30-65% пациентов с ревматическим пороком митрального клапана (преимущественно изолированным либо сочетанным митральным стенозом). От 60 до 65% этих повторных событий отмечаются в течение первого года, большая часть – в течение 6 месяцев после первого инсульта. В многочисленных наблюдательных исследованиях обнаружена эффективность длительной антикоагулянтной терапии в снижении риска системной эмболии, связанной с ревматическим митральным стенозом. У пациентов с предсердным тромбозом, идентифицированным посредством чреспищеводной эхокардиографии, показана действенность АВК в отношении исчезновения тромба. Поэтому для пациентов с ишемическим инсультом и ревматическим митральным стенозом, вне зависимости от наличия ФП, реко-

мендуется длительная терапия варфарином. Целевой уровень МНО составляет 2,5 (диапазон 2,0-3,0). Антитромбоцитарные препараты не должны рутинно добавляться к варфарину во избежание дополнительного риска кровотечений.

*Пролапс митрального клапана.* ПМК является самой частой формой клапанной патологии среди взрослых. Как правило, это сердечное нарушение не опасно, но иногда может сопровождаться клинической симптоматикой и серьезными осложнениями. В литературе есть сведения о тромбоэмболических инсультах у пациентов с ПМК, у которых иного эмбологенного источника не было обнаружено. Рандомизированных исследований эффективности антитромботической терапии в этой специфической группе пациентов на сегодняшний день нет, поэтому для профилактики повторного инсульта используются, как правило, антитромбоцитарные препараты.

*Кальцификация митрального кольца.* КМК представляет собой дегенеративное поражение фиброзного кольца, ассоциирующееся с предрасположенностью к ИЭ, нарушениям сердечного ритма и эмболическим осложнениям. При аутопсии у пациентов с КМК, перенесших ишемический инсульт, обнаруживались тромбы в участках грубого кальциноза ткани кольца. Кроме тромбоэмболии возможна эмболия фиброкальцинированным материалом митрального кольца. Относительная частота кальцифицированной и тромботической эмболизации неизвестна, поэтому нет достаточных оснований считать, что антикоагулянтная терапия может во всех случаях оказывать эффективную профилактику эмболии, и показания для антитромботической терапии определяются сопутствующими условиями. Так, если митральное поражение умеренное или эмболическое событие наиболее вероятно идентифицировано как кальцификатное и риск осложнений от терапии АВК может превысить ожидаемую пользу, назначаются антитромбоцитарные препараты. Однако в случае повторных эмболических осложнений на фоне проводимой антитромбоцитарной терапии целесообразно начинать лечение АВК. Аналогичное решение принимается при наличии ФП или выраженной митральной регургитации. В случае повторных эмболических эпизодов идентифицированными кальцификатными эмболами (верифицированными с помощью компьютерно-томографического исследования головы) у больных, принимающих варфарин, рассматривается вопрос о хирургической замене клапана.

*Патология аортального клапана.* Реальность системной эмболии при изолированной патологии аортального клапана (ревматический либо дегенеративный аортальный стеноз) доказана прижизненным и посмертным обнаружением микротромбов или кальцинированных эмболов, наиболее часто в сердце и почках. Кальцинированные микроэмболы из кальцифицированного стенозированного аортального кольца или с измененных створок визуализировались также в артериях сетчатки глаза. Тем не менее при отсутствии сопутствующего поражения митрального клапана или ФП системная эмболия

у пациентов с патологией аортального клапана – явление крайне редкое. Рандомизированных исследований по оценке различных режимов антитромботической терапии у больных с инсультом и поражением аортального клапана не проводилось, поэтому руководства по профилактике повторного ишемического инсульта рекомендуют назначение антитромбоцитарных препаратов в связи с меньшим риском геморрагических осложнений.

### **Рекомендации**

- 1. Для пациентов с ишемическим инсультом или ТИА, имеющих ревматический митральный порок (стеноз) как с ФП, так и без таковой, рекомендуется долгосрочная терапия варфарином в подобранной дозировке (МНО 2,0-3,0).**
- 2. Тромбоцитарные антиагреганты в повседневной практике не следует добавлять к варфарину из-за высокого риска геморрагических осложнений.**
- 3. Для пациентов с ишемическим инсультом или ТИА, патологией естественного аортального клапана, неревматической патологией митрального клапана, ПМК, КМК, не имеющих ФП, терапия тромبوцитарными антиагрегантами предпочтительна.**

#### **2.1.5. Протезированные клапаны сердца**

Сравнительное рандомизированное исследование комбинированной терапии АСК и варфарином против монотерапии варфарином у больных с протезированными сердечными клапанами в рамках вторичной профилактики инсульта обнаружило значительно меньшее число эмболических событий в группе двойной терапии, но сопровождалось увеличением частоты геморрагических осложнений. В другом исследовании дополнительное назначение АСК в дозе 100 мг в день к варфарину (МНО от 3,0 до 4,5) так же повышало эффективность этой комбинации по сравнению с монотерапией варфарином. Подобная комбинация АСК в низкой дозировке и варфарина (на уровне высокого МНО) приводила к снижению смертности от разных причин, смертности от сердечно-сосудистых причин, инсульта и в то же время сопровождалось значительным увеличением малых кровотечений. Частота серьезных кровотечений, включая кровоизлияние в мозг, также была выше в группе комбинированной терапии, однако различия не достигли уровня статистической значимости.

Биопротезированные клапаны сердца ассоциируются с более низкой частотой тромбоемболических осложнений, чем механические клапаны, и в первичной профилактике не требуют назначения пероральных антикоагулянтов (см. часть I; п. 1.3.7). Однако после перенесенного ишемического инсульта или ТИА длительная терапия АВК является предпочтительной.

## Рекомендации

1. Пациентам с ишемическим инсультом/ТИА и с механическими протезированными клапанами сердца рекомендуется лечение варфарином с целевым уровнем МНО 3,0 (2,5-3,5).
2. Пациентам с ишемическим инсультом/ТИА и с механическими протезированными клапанами, перенесшим повторный инсульт или ТИА на фоне адекватной гипокоагуляции, достигнутой с помощью варфарина (МНО 2,5-3,5), рекомендуется добавить АСК 75-100 мг/сутки, если отсутствуют указания на повышенный риск кровотечений (данные анамнеза, сосудистые аномалии и т.д.).
3. Для пациентов с биопротезированными клапанами, перенесшими ишемический инсульт/ТИА при отсутствии других источников тромбоэмболических осложнений, рекомендуется терапия варфарином с целевым уровнем МНО 2,5 (2,0-3,0).

### 2.1.6. Кардиомиопатии

При нарушении систолической функции ЛЖ создаются условия для относительного стаза крови в полости ЛЖ и активации коагуляционного процесса, что повышает риск тромбоэмболических осложнений. Причиной кардиомиопатии могут быть как ишемия или ИМ вследствие поражения коронарных артерий, так и неишемические процессы, обусловленные генетическими или приобретенными дефектами структуры клеток миокарда или его метаболизма. Среди пациентов с неишемической кардиомиопатией инсульт развивается с той же частотой, что и при кардиомиопатии, формирующейся на фоне ИБС.

На сегодняшний день отсутствуют результаты завершенных клинических испытаний, доказывающих преимущество антикоагулянтной терапии перед антитромбоцитарной в рамках вторичной профилактики инсульта при кардиомиопатиях. Известно, что варфарин и АСК имели преимущество в предупреждении повторных инсультов по сравнению с плацебо. При этом варфарин уменьшал ОР повторного инсульта на 40-55%, а АСК – на 20%. Поэтому существует согласованная позиция, допускающая индивидуализацию антитромботического лечения в зависимости от клинической ситуации. В качестве антитромбоцитарной терапии могут быть равноценно использованы АСК, клопидогрел и дипиридамо́л МВ в комбинации с АСК.

## Рекомендации

1. У пациентов с инсультом или ТИА с синусовым ритмом и кардиомиопатией (фракция выброса ЛЖ  $\leq 30\%$ ) преимущественная польза лечения варфарином не установлена.

2. Варфарин в подобранной дозировке (МНО 2,0-3,0), АСК 75-150 мг, клопидогрел 75 мг, комбинация АСК (25 мг 2 раза в день) с дипиридамолом МВ (200 мг 2 раза в день) могут быть одинаковы по эффективности во вторичной профилактике инсульта у пациентов с кардиомиопатиями.

### 2.1.7. Открытое овальное окно

Среди пациентов, перенесших ишемический инсульт, ассоциированный с ООК, и не имеющих других значимых ФР, риск повторного инсульта составляет от 1 до 2% в год. В одном из проспективных исследований не было обнаружено достоверных различий по частоте повторных нарушений мозгового кровообращения среди пациентов с ООК и без такового, не имевших существенных различий по другим ФР. Не получено также различий в частоте наступления повторных инсультов в группах лечения АСК и варфарином. С учетом известного возрастания риска кровотечений при приеме варфарина и отсутствия дополнительной пользы его назначения по сравнению с АСК, убедительных данных за назначение АВК больным с ООК в настоящее время не имеется. Исходя из имеющейся к настоящему времени информации, пациенты с ишемическим инсультом, ассоциированным с ООК, должны получать тромбоцитарные антиагреганты в соответствии с общими рекомендациями по антиромботической терапии для больных с некардиоэмболическим инсультом (см. раздел 2.2).

### Рекомендации

1. Для пациентов, перенесших ишемический инсульт/ТИА, ассоциированный с ООК, предпочтительна терапия тромбоцитарными антиагрегантами (АСК 75-150 мг, клопидогрел 75 мг, комбинация АСК 25 мг 2 раза в день с дипиридамолом МВ 200 мг 2 раза в день).
2. На сегодняшний день не имеется достаточных данных, свидетельствующих о преимуществе или эквивалентности терапии антикоагулянтами перед тромбоцитарными антиагрегантами в профилактике повторного инсульта у больных с ООК.

### 2.1.8. Другие причины КЭИ

При другой кардиальной патологии, ассоциирующейся с эмболическими осложнениями, включая ИЭ, асептический эндокардит, атерому дуги аорты, АМПП и т.д., препаратом выбора являются тромбоцитарные антиагреганты. Убедительных доказательств преимущественной пользы от назначения АВК при перечисленных нарушениях в настоящее время не получено. Ряд исследований продолжается.

## 2.2. Антитромботическая терапия при некардиоэмболическом ишемическом инсульте (атеротромботический, лакунарный, гемодинамический, криптогенный, прочие подтипы)

В результате многочисленных исследований установлено, что риск повторного некардиоэмболического инсульта способны снижать антитромбоцитарные препараты. Результаты метаанализа данных рандомизированных исследований, сравнивших антиагрегантную терапию с плацебо у 18 270 пациентов, перенесших инсульт или ТИА, показали, что антиагрегантная терапия приводит к снижению ОР нефатального инсульта на 28% и снижению ОР фатального инсульта на 16%. В то же время ни в одном исследовании, посвященном профилактике повторных нарушений мозгового кровообращения у пациентов с некардиоэмболическими подтипами инсульта, включая криптогенный инсульт, не продемонстрировано преимуществ АВК (варфарин) перед АСК. Более того, ряд сравнительных исследований (SPIRIT, WASID) был прерван из соображений безопасности в связи с увеличением геморрагических осложнений на фоне использования антикоагулянтной терапии. Таким образом, препаратами выбора для профилактики некардиоэмболического инсульта, за исключением специально обговоренных ситуаций, являются тромбоцитарные антиагреганты.

### 2.2.1. Антитромбоцитарные препараты

АСК относится к наиболее изученным антитромбоцитарным средствам, используемым во вторичной профилактике некардиоэмболического инсульта. Прием АСК снижает риск сосудистых событий в широком диапазоне терапевтической дозировки (50-1300 мг в сутки), хотя высокие дозы (более 150 мг) увеличивают риск побочных явлений (язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, кровотечения). Полагают, что, вероятно, нецелесообразно в качестве длительной базисной терапии использовать дозировки АСК свыше 150 мг, так как это не приносит дополнительной пользы, а риск геморрагических осложнений может увеличиться.

*Дипиридамо*л за более чем 30-летнюю историю изучения во вторичной профилактике некардиоэмболического инсульта не продемонстрировал преимущества перед АСК при использовании форм как с быстрым высвобождением, так и с медленным. Однако при непереносимости АСК дипиридамо

МВ 200 мг два раза в день может рассматриваться как равноценная замена.

*Тиклопидин* оценивался в 3 рандомизированных испытаниях пациентов, перенесших ишемический инсульт или ТИА. По сравнению с плацебо тиклопидин в дозе 250 мг дважды в день приводил к снижению ОР повторного инсульта. По сравнению с АСК применение тиклопидина у пациентов с недавно

перенесенным малым инсультом ассоциировалось со снижением ОР возникновения инсульта на протяжении 3-летнего наблюдения на 21%, а также с дополнительным снижением риска наступления конечных событий (инсульт, ИМ, смерть, обусловленная сосудистой патологией) на 9%. И, наконец, в третьем исследовании, включившем больных, недавно перенесших некардиоэмболический ишемический инсульт и получавших тиклопидин или АСК, на протяжении 2 лет наблюдения не было выявлено различий по риску наступления комбинации событий (инсульт, ИМ, смерть из-за сосудистой патологии). Частота геморрагических осложнений оказалась сопоставимой с таковой при приеме АСК. Однако в группе тиклопидина отмечались частые побочные эффекты: диарея (приблизительно в 12%), другие желудочно-кишечные симптомы и сыпь, что в настоящее время ограничивает широкое применение препарата.

*Клопидогрел* изучался в ряде клинических исследований, посвященных вторичной профилактике ССЗ. В крупном многоцентровом исследовании CAPRIE (1996) у пациентов с факторами высокого риска ССЗ клопидогрел был более эффективен, чем АСК, в уменьшении ОР комбинации ишемического инсульта, ИМ и сосудистой смерти на 8,7%. Частота развития сосудистых осложнений составила 5,3% у пациентов, получавших клопидогрел, в сравнении с 5,8% у пациентов, получавших АСК ( $p=0,043$ ). Однако по данным субанализа у больных с инсультом в анамнезе влияние клопидогрела было не столь убедительным: частота комбинированной конечной точки составила 7,2% по сравнению с 7,7% в группе АСК ( $p=0,26$ ). У больных с ИМ при лечении клопидогрелом частота повторных осложнений составила 5,0%, а при лечении АСК – 4,8%. И только в подгруппе больных с периферическим атеросклерозом лечение клопидогрелом по сравнению с АСК сопровождалось дополнительным снижением ОР сердечно-сосудистых осложнений на 23,8%. Частота всех побочных явлений при приеме клопидогрела не превышала таковую при лечении АСК, при этом нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались чаще при приеме АСК, а кожные высыпания и диарея – при лечении клопидогрелом.

На сегодняшний день список тромبوцитарных антиагрегантов, нашедших свое применение в отечественной ангионеврологии, исчерпывается вышеперечисленными средствами. Однако в мировой практике их перечень значительно шире. Попытки поиска новых антитромбоцитарных препаратов обусловлены известной ограниченностью эффективности имеющихся средств. В ряде случаев это связано с таким феноменом, как «резистентность», под которым понимают, с одной стороны, неспособность препарата предотвратить тромботический эпизод, а с другой – недостаточное подавление функции тромбоцитов на фоне приема антиагрегантов по результатам различных лабораторных тестов. В настоящий момент известно еще несколько антитромбоцитарных препаратов, прошедших испытания в рамках вторичной

профилактики инсульта: трифлузал, цилостазол и сарпогрелат. Ни в одном сравнительном исследовании не было получено какого-либо преимущества перед АСК. Данные средства в РФ пока не зарегистрированы.

Другим перспективным направлением антитромбоцитарной терапии является комбинированное использование двух или трех хорошо изученных препаратов.

*Комбинация АСК с клопидогрелом* впервые была изучена в исследовании CURE (2001), включившим 12 562 больных, перенесших острый ИМ без подъема сегмента *ST*. Клопидогрел на 3-12 мес. (в среднем на 9 мес.) добавляли к терапии АСК при ОКС без стойкого подъема сегмента *ST* на ЭКГ. За этот срок суммарный риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений, несмертельного ИМ и инсульта на фоне комбинированной антитромбоцитарной терапии достоверно уменьшился на 20% (см. часть I; п. 1.5.1).

Наибольшее число закончившихся испытаний посвящено изучению эффективности комбинированной антитромбоцитарной терапии при стабильных проявлениях атеротромбоза. В исследовании CHARISMA (2006), включившем 15 603 пациента с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, комбинированная терапия клопидогрелом и АСК не обнаружила преимущества перед монотерапией АСК. В ходе двухлетнего наблюдения частота серьезных сердечно-сосудистых событий составила 6,8% для комбинированной терапии и 7,3% для монотерапии АСК. Вместе с тем в подгруппе больных с предшествующим ишемическим инсультом комбинированное лечение сопровождалось уменьшением ОР повторного инсульта на 22% с небольшим увеличением умеренных кровотечений: 2,1 против 1,3% случаев.

В исследовании MATCH (2004) оценивали эффективность комбинации АСК с клопидогрелом по сравнению с монотерапией клопидогрелом у 7599 пациентов, перенесших в предшествующие 3 месяца некардиоэмболический инсульт или ТИА. После 2,5-летнего наблюдения не было отмечено существенного различия между группами по частоте ИМ, ишемического инсульта, смерти от сосудистых причин. Кроме того, в группе комбинированной терапии зарегистрировано увеличение случаев жизнеугрожающих кровотечений: 2,6% против 1,3% в группе монотерапии. Таким образом, отсутствие пользы от длительного приема АСК в сочетании с клопидогрелом наряду с увеличением риска геморрагических осложнений ограничивает применение комбинации клопидогрела и АСК в рутинной практике за исключением ОКС и недавнего сосудистого (коронарного или каротидного) стентирования.

*Комбинация АСК с дипиридамолом* MB. Ни в одном из проведенных исследований лечение дипиридамолом быстрого высвобождения (от 150 до 300 мг в сутки) в сочетании с АСК (от 150 до 1300 мг в сутки) не показало преимущества перед монотерапией АСК, но сопровождалось худшей переносимостью. Напротив, в испытаниях ESPS2 (1996) и ESPRIT (2006) эффективность комби-

нированной терапии дипиридамом MB (400 мг в сутки) в сочетании с АСК (50 мг в сутки) была достоверно выше, чем монотерапии АСК (50 мг в сутки). В исследовании ESPS2 комбинированное лечение при сравнении с плацебо сопровождалось снижением ОР повторного инсульта на 37%, а в сравнении с АСК (75 мг в сутки) – на 18%. Частота геморрагических осложнений была одинакова во всех группах. Более того, по данным метаанализа этих исследований, ОР комбинированной конечной точки, включая инсульт, ИМ и смерть от сосудистых событий, также был достоверно ниже в группах комбинированной терапии, несмотря на существующие опасения, что у «коронарных» пациентов с развитой коллатеральной сетью дипиридабол может вызывать «синдром обкрадывания», обусловленный его коронародилатирующим действием.

*Комбинация АСК с дипиридамом MB против клопидогрела.* В исследовании PRoFESS (2008) проводилось сравнение эффективности комбинации АСК и дипиридамола MB против монотерапии клопидогрелом в отношении риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, перенесших некардиоэмболический инсульт или ТИА. В ходе 2,4-летнего наблюдения повторный инсульт развивался в изучаемых группах с одинаковой частотой (около 9% пациентов). То же самое можно сказать и в отношении комбинации инсульта, ИМ и смерти, зарегистрированных у 13% пациентов в обеих группах.

## **2.2.2. Выбор антитромбоцитарного препарата для профилактики некардиоэмболического инсульта**

На сегодняшний день АСК является основой профилактики артериального тромбоза у пациентов с ишемическим инсультом и ТИА. Оптимальная доза АСК при этом составляет 75-150 мг/сут. В качестве альтернативы возможно назначение клопидогрела или тиклопидина. Тиклопидин опережает АСК в профилактике повторного инсульта, но нежелательные эффекты в виде тромбоцитопенической пурпуры и желудочно-кишечных расстройств ограничивают его использование в рутинной практике. Клопидогрел хорошо переносится, имеет преимущество перед АСК при мультифокальном атеросклерозе, сахарном диабете, является незаменимым при непереносимости АСК (аллергия, гастроинтестинальные расстройства). Исследования, сравнивающие клопидогрел с плацебо, отсутствуют. Комбинация АСК с дипиридамом MB по сравнению с АСК более эффективна после ишемического некардиоэмболического инсульта.

Рациональная комбинация двух антитромбоцитарных средств (за исключением дипиридамола MB в сочетании с АСК) имеет определенные преимущества при нестабильных проявлениях атеротромбоза, то есть у пациентов с высокой вероятностью повторных атеротромботических осложнений, превышающей риск кровотечений. Сочетание клопидогрела с АСК предпочтительно у больных с ОКС, ИМ или недавним коронарным либо каротидным стенти-

рованием, но в типичных ситуациях не рекомендуется из-за отсутствия клинической эффективности в связи с повышением риска геморрагических осложнений. Другие варианты комбинированной антитромбоцитарной терапии находятся в стадии изучения.

### **Рекомендации**

1. Для пациентов с некардиоэмболическим инсультом/ТИА использование тромбоцитарных антиагрегантов предпочтительнее, чем пероральных антикоагулянтов, и рекомендуется для снижения риска повторного инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений.
2. АСК 75-150 мг/день, комбинация АСК 25 мг с дипиридамолом МВ 200 мг дважды в день и клопидогрел 75 мг/день приемлемы для первоначальной терапии. Терапия клопидогрелом или дипиридамолом МВ плюс АСК может быть предпочтительнее монотерапии АСК. При непереносимости АСК рекомендуется клопидогрел.
3. Выбор препарата должен быть осуществлен индивидуально с учетом сопутствующих факторов риска, цены, переносимости и других клинических характеристик.
4. Добавление АСК к клопидогрелу увеличивает риск геморрагических осложнений и в обычной практике для вторичной профилактики инсульта не рекомендуется.
5. Для пациентов, перенесших повторный инсульт на фоне приема АСК, нет доказательств пользы от увеличения дозировки АСК, или замены на другой тромбоцитарный антиагрегант, либо комбинации двух средств.

### **2.2.3. Каротидная эндартерэктомия и ангиопластика со стентированием**

Антитромботическая терапия пациентов с некардиоэмболическим инсультом и каротидным стенозом, подвергшихся КЭЭ или каротидному стентированию, не имеет отличий от тактики ведения пациентов после КЭЭ или стентирования при асимптомном каротидном стенозе (см. часть I; раздел 1.8).

### **Рекомендации**

1. Пациентам с некардиоэмболическим инсультом и каротидным стенозом после выполнения каротидной эндартерэктомии рекомендуется долгосрочная терапия тромбоцитарными антиагрегантами: АСК 75-100 мг/день, клопидогрел 75 мг/день, дипиридамолом МВ 200 мг плюс АСК 25 мг дважды в день. Терапия клопидогрелом или дипиридамолом МВ плюс АСК может быть предпочтительнее монотерапии АСК.

2. Пациентам с некардиоэмболическим инсультом и каротидным стенозом транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием сонных артерий должна выполняться на фоне комбинированной антитромбоцитарной терапии с помощью АСК 75-325 мг и клопидогрела 75 мг. Терапия должна быть начата по крайней мере за 3 дня до стентирования и продолжена по крайней мере в течение 3-х месяцев (но не менее 1 месяца) после выполнения эндоваскулярной процедуры. В дальнейшем продолжается лечение одним из тромбоцитарных антиагрегантов.
3. Пациентам с каротидным стенозом, принимающим по кардиальным показаниям пероральные антикоагулянты, после выполнения каротидной эндартерэктомии необходимо возобновить/начать долгосрочную монотерапию АВК, доведя показатель МНО до целевых значений. При этом потребности в антитромбоцитарной терапии нет.
4. Пациентам с каротидным стенозом, принимающим по кардиальным показаниям пероральные антикоагулянты, после выполнения транслюминальной баллонной ангиопластики со стентированием сонных артерий возобновляется/начинается терапия АВК с подбором МНО до целевых значений на фоне комбинированной антитромбоцитарной терапии в течение не менее 1 месяца. В дальнейшем рекомендуется долгосрочная терапия АВК в подобранной дозировке.

### 2.3. Антитромботическая терапия при диссекции сонных и позвоночных артерий

Диссекция сонных и позвоночных артерий является нередкой причиной инсульта, особенно у пациентов молодого возраста. Артериальная диссекция может быть следствием травмы головы и шеи, но в половине случаев развивается спонтанно или после тривиальных воздействий (контактные виды спорта, переразгибание шеи, подъем тяжестей, манипуляции на шее). Известен ряд заболеваний, считающихся ФР спонтанных диссекций. К ним относят фибромускулярную дисплазию, синдром Марфана, дисплазию костной ткани и врожденные нарушения формирования соединительной ткани.

Оптимальная стратегия предотвращения инсульта у пациентов с артериальной диссекцией противоречива и базируется на данных, полученных при использовании антикоагулянтов, тромбоцитарных антиагрегантов, ангиопластики со стентированием или без него, либо консервативного наблюдения без медикаментозной терапии. Систематический обзор исследований (2003), включивший 327 пациентов с каротидной диссекцией, продемонстрировал, что повторный ишемический инсульт развивался со сходной частотой при приеме антикоагулянтов (1,7% пациентов), антиагрегантов (3,8% пациентов) и при отсутствии антитромботической терапии (3,6% больных). В более

позднем исследовании также не обнаружено различий в частоте повторного инсульта на фоне терапии антикоагулянтами и антиагрегантами: 0,5% против 0% больных соответственно. При этом большие кровотечения развивались с более высокой частотой (2,0% против 1,0%), чем повторные инсульты.

После диссекции просвет артерии у большинства больных восстанавливается и риск повторного инсульта минимизируется. В этом случае проведение антитромботической терапии целесообразно ограничить первыми 3-6 месяцами. В случае отсутствия восстановления проходимости артерии антитромботическая терапия может быть продолжена.

Хотя большинство ишемических инсультов вследствие диссекции брахиоцефальных артерий являются результатом ранних тромбоемболий, небольшая часть церебральных осложнений может возникать вследствие гемодинамических нарушений. Прогноз в данной ситуации может быть неблагоприятным, и интервенционные процедуры по реваскуляризации (стентирование, шунтирование) могут принести пользу, хотя проспективные исследования в настоящее время не состоялись. Данные о специфических особенностях антитромботического лечения больных с диссекциями интракраниальных артерий отсутствуют.

### **Рекомендации**

- 1. Пациентам с ишемическим инсультом/ТИА и диссекцией экстракраниальных отделов сонной или позвоночной артерии рекомендуется антитромботическая терапия в течение первых 3-6 месяцев после инсульта.**
- 2. Преимущественная эффективность лечения с помощью антикоагулянтов либо тромбоцитарных антиагрегантов при экстракраниальной диссекции сонной или позвоночной артерии не установлена.**
- 3. Пациентам с ишемическим инсультом/ТИА при экстракраниальной диссекции сонной или позвоночной артерии, перенесшим повторный инсульт на фоне антитромботической терапии, может быть показана эндоваскулярная терапия (стентирование).**

## **2.4. Антитромботическая терапия в профилактике системных тромбоемболий после геморрагического инсульта**

Одной из наиболее сложных проблем для клиницистов является осуществление антитромботической терапии у пациентов, перенесших интракраниальное кровоизлияние. Считается, что при принятии решения необходимо учитывать тип кровоизлияния, ФР повторных геморрагий, потребность в начале антитромботической терапии. Несомненно, что при выборе последующей тактики ведения больных следует взвешивать риски тромбоемболических осложнений и повторных кровоизлияний.

Наибольшее число исследований или описаний клинических случаев включало пациентов, перенесших внутримозговое, субарахноидальное либо субдуральное кровоизлияние на фоне приема антикоагулянтов в связи с ФП либо механическими клапанами сердца. Продемонстрировано, что у 30-40% больных в течение первых 12-36 часов после начала внутримозгового кровоизлияния кровотечение продолжается, и этот срок может быть более длительным на фоне приема антикоагулянтов. Подобные продолжающиеся кровоизлияния могут вызвать дополнительное неврологическое ухудшение. Повышенное МНО независимо ассоциировалось с наибольшим объемом гематомы после уравнивания по другим ФР, включая возраст, пол, применение антиагрегантов, локализацию гематомы и время до выполнения первого сканирования головного мозга. В острой ситуации у пациентов с кровоизлиянием и повышенным МНО в первую очередь необходимо нормализовать данный показатель, что может быть достигнуто с помощью концентрата протромбинового комплекса, витамина К и/или свежезамороженной плазмы. Концентрат протромбинового комплекса способен нормализовать МНО в течение 15 минут и поэтому имеет предпочтение перед свежезамороженной плазмой крови. Витамин К следует использовать одновременно с перечисленными средствами для пролонгации коагуляционного эффекта.

С другой стороны, восстановление коагуляции может увеличивать риски тромбоэмболических осложнений, поэтому вопрос возобновления антикоагулянтной терапии рано или поздно будет рассматриваться. В настоящее время продолжительность периода, свободного от антитромботической терапии, у пациентов с высоким риском артериальных и венозных тромбоэмболий остается малоизученной. В ряде небольших исследований у больных с ФП или протезированными клапанами сердца прекращение приема варфарина после интракраниальных кровоизлияний составляло от 7 до 20 дней. При этом эмболические осложнения во время прерывания лечения варфарином по данным одних наблюдений не регистрировались, по данным других – достигали 2,1-4,8%. Наибольший риск системных эмболий наблюдался у пациентов с ФП, протезированными клапанами сердца и наличием в анамнезе ишемического инсульта или ТИА.

Соотношение риска повторных интракраниальных геморрагий и ишемических осложнений должно быть учтено при решении вопроса о необходимости и сроках рестарта антитромботической терапии. Одним из неблагоприятных прогностических факторов повторных кровоизлияний при возобновлении антикоагулянтной терапии является лобарный тип внутримозговой гематомы, косвенно указывающий на наличие амилоидной церебральной ангиопатии. По результатам одного из исследований категорически не рекомендуется возвращаться к терапии варфарином у больных с ФП, перенесших лобарное внутримозговое кровоизлияние. В качестве других ФР первых или повторных интракраниаль-

ных геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии называют пожилой возраст, АГ, необходимость в гемодиализе, МНО  $\geq 3,0$ , лейкоареоз и признаки церебральных микрокровоизлияний по данным магнитно-резонансной томографии. В одном из исследований показано, что риск интракраниальных кровоизлияний у пациентов, получавших антикоагулянты и имевших нейровизуализационные признаки микрокровоизлияний, составил 9,3% против 1,3% у больных без признаков микрокровоизлияний при прочих равных условиях.

При наличии жизненно важной необходимости раннего возобновления терапии антикоагулянтами (подвижный тромб левого предсердия или протезированного клапана, флотирующий тромб вен нижних конечностей) наиболее безопасно применять вводимый внутривенно нефракционированный гепарин (до увеличения активированного частичного тромбопластинового времени в 1,5-2 раза от нормы) либо подкожно-низкомолекулярные гепарины. Подкожное введение нефракционированного гепарина не рекомендуется из-за непредсказуемого процесса всасывания препарата из подкожно-жировой клетчатки и увеличения риска кровотечений. Спустя 7-10 дней при отсутствии клинических и/или инструментальных признаков продолжающегося кровотечения больного можно переводить на варфарин.

Опыт применения НОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) для профилактики тромбоэмболических осложнений при неклапанной ФП у пациентов в ранние сроки геморрагического инсульта отсутствует. По аналогии с использованием АВК после геморрагического инсульта, НОАК могут быть назначены либо возобновлены спустя 10-14 дней после внутримозгового кровоизлияния в случае высокого риска тромбоэмболических осложнений и низкого риска повторных геморрагических нарушений. Однако это – теория. В инструкции к применению дабигатрана одним из противопоказаний является геморрагический инсульт, перенесенный в течение ближайших 6 месяцев, а в исследования ROCKET AF и ARISTOTLE пациенты, ранее перенесшие геморрагический инсульт, не включались. С другой стороны, продемонстрировано, что лечение с помощью дабигатрана и прямых ингибиторов Ха фактора по сравнению с варфарином ассоциируется с существенно более низким риском внутримозговых кровоизлияний. Вероятно, это положительное свойство НОАК открывает новые перспективы их долгосрочного клинического применения при неклапанной ФП и наличии в анамнезе внутрисердечных кровоизлияний.

Геморрагическая трансформация инфаркта мозга, возникающая вследствие различных причин, также может ограничить применение антитромботической терапии. Вместе с тем геморрагическая трансформация часто бывает асимптомной или малосимптомной, мало прогрессирует и является нередким событием. По данным нескольких наблюдательных исследований, целесообразно продолжить начатую при ишемическом инсульте антитромботическую

терапию даже при наличии геморрагической трансформации инфаркта мозга до тех пор, пока имеются показания для ее проведения и у больного не происходит неврологического ухудшения, обусловленного геморрагической трансформацией. Каждый случай должен быть рассмотрен индивидуально с учетом объема геморрагической трансформации, состояния пациента и веских показаний для антикоагулянтной терапии.

### **Рекомендации**

1. Для пациентов, перенесших внутримозговое, субарахноидальное или субдуральное кровоизлияние, в течение острого периода рекомендуется прекратить всю антитромботическую терапию по крайней мере на 1-2 недели и немедленно устранить обусловленную варфарином гипокоагуляцию с помощью свежезамороженной плазмы или концентрата протромбинового комплекса в комбинации с витамином К.
2. Решение о возобновлении антитромботической терапии после внутричерепного кровоизлияния зависит от соотношения рисков артериальных или венозных тромбозов, повторных кровоизлияний и от состояния пациента. Пациентам со сравнительно низким риском системных эмболий (например, неклапанная ФП без предшествующих ишемических инсультов) и высокой вероятностью наличия амилоидной ангиопатии (например, пожилые пациенты с лобарным кровоизлиянием) или очень тяжелым неврологическим поражением для профилактики ишемического инсульта могут быть назначены тромбоцитарные антиагреганты. Пациентам с высоким риском тромбозов осложнений возможно возобновление терапии варфарином, начиная с 7-10 дня после интракраниального кровоизлияния.
3. Пациентам с геморрагическим инфарктом головного мозга может быть начата либо продолжена терапия антиагрегантами или антикоагулянтами в зависимости от инструментальных характеристик церебрального поражения, клинической симптоматики и наличия установленных показаний для антитромботического лечения.
4. Для пациентов, перенесших интракраниальное кровоизлияние не менее 6 месяцев назад и имеющих неклапанную ФП с умеренным и высоким риском тромбозов осложнений ( $CHA_2DS_2VASc \geq 1$ ), НОАК для длительной терапии могут быть предпочтительнее варфарина в связи со свойственным им более низким риском внутричерепных кровотечений.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

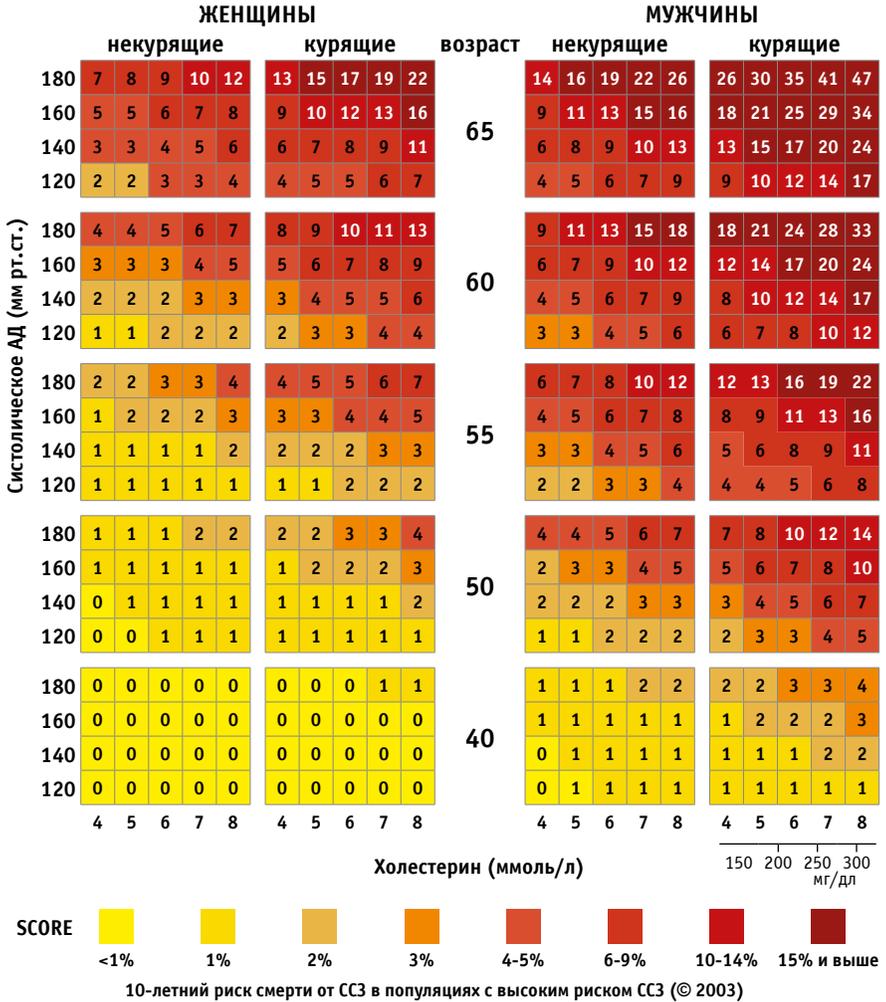
1. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. М., 2012.
2. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 288 с.
3. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 6 (Приложение 2); 3-64.
4. Суслина З.А., Фоякин А.В., Гераскина Л.А., Шандалин В.А. Кардионеврология: справочное руководство с обзором клинических исследований / под ред. З.А. Суслиной и А.В. Фоякина. М.: ИМА-ПРЕСС, 2011. 264 с.
5. Фоякин А.В., Гераскина Л.А. Профилактика ишемического инсульта: практические рекомендации / под ред. З.А. Суслиной. М.: Спецкнига, 2012. 40 с.
6. Суслина З.А., Танащян М.М., Домашенко М.А. Анти тромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. 224 с.
7. Явелов И.С. Профилактика кардиоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий: что мы знаем о новых пероральных антикоагулянтах: сб. ст. и тезисов II Национального конгресса «Кардионеврология» / под редакцией З.А. Суслиной, М.А. Пирадова, А.В. Фоякина. М.: МАИ-ПРИНТ, 2012. С. 34-43.
8. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians. Evidencebased clinical practice guidelines. CHEST, 2012; 141 (2) (Suppl): 7S-801S.
9. Armstrong M.J., Gronseth G., Anderson D.C. et al. Summary of evidencebased guideline: Periprocedural management of antithrombotic medications in patients with ischemic cerebrovascular disease. Report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 2013; 80: 2065-2069.
10. Brott T.G., Halperin J.L., Abbara S. et al. Guidelines on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. J Am Coll Cardiol. 2011; 57: e16-e94.
11. Camm A.J., Lip G.Y.H., De Caterina R. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J. 2012; 33: 2719-2747.
12. Furie K.L., Goldstein L.B., Albers G.W. et al. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: a science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke, 2012; 43: 3442-3453.
13. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J. et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke, 2011; 42: 227-276.
14. Goldstein L.B., Bushnell Ch.D., Adams R.J. et al. Guidelines for the primary prevention of stroke. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke, 2011; 42: 517-584.

15. Greenland Ph., Alpert J.S., Beller G.A. et al. 2010 ACCF/AHA Guidelines for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: Executive summary. *JACC*, 2010; 56: 2182-2199.
16. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. European heart rhythm association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Europace*, 2013; 15: 625-651.
17. Hemphill III J.C., Anderson C., Becker K. et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2010; 41: 2108-2129.
18. Hohnloser S.H., Idgren J., Yang S. et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of LongTerm Anticoagulation Therapy) Trial. *Circulation*, 2012; 125: 669-676.
19. Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke*, 2013; 44: 870-947.
20. Liapis C.D., Bell P.R.F., Mikhailidis D. et al. ESVS Guidelines. Invasive treatment forKcarotid stenosis: indications, techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009; 37: S1-S19.
21. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D. et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012; 366: 919.
22. Meier B., Frank B., Wahl1 A., Diener H.C. Secondary stroke prevention: patent foramen ovale, aortic plaque and carotid stenosis. *Eur Heart J*, 2012; 33: 705-713.
23. Oldgren J., Budaj A., Granger Ch.B. et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, doubleblind, phase II trial. *Eur Heart J*, 2011; 32: 2781-2789.
24. Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J*, 2012; 33: 1635-1701.
25. The European Stroke Organization (ESO) Executive committee and the ESO writing committee: Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attacks 2008. *Cerebrovasc Dis*, 2008; 25: 457-507.
26. Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*, 2012; 33: 2451-2496.



# ПРИЛОЖЕНИЕ

## Шкала SCORE



## Шкала CHADS<sub>2</sub>

Факторы риска	Баллы
Хроническая сердечная недостаточность	1
Артериальная гипертензия	1
Возраст ≥75 лет	1
Сахарный диабет	1
Инсульт или ТИА (транзиторная ишемическая атака)	2

## Шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc

Факторы риска	Баллы
Хроническая сердечная недостаточность	1
Артериальная гипертензия	1
Возраст $\geq 75$ лет	2
Сахарный диабет	1
Ишемический инсульт, преходящие нарушения мозгового кровообращения, системные эмболии в анамнезе	2
Поражение артерий <ul style="list-style-type: none"><li>• Инфаркт миокарда</li><li>• Аортокоронарное шунтирование в анамнезе</li><li>• Заболевания периферических артерий</li></ul>	1
Возраст 65-74 года	1
Женский пол (за исключением женщин <65 лет без других факторов риска, кроме женского пола)	1

Сумма баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc  $\geq 2$  указывает на высокий риск тромбозэмболических осложнений

## Шкала HAS-BLED

Факторы риска	Баллы
Артериальная гипертензия	1
Нарушение функции печени или почек (по 1 баллу за каждое)	1 или 2
Инсульт в анамнезе	1
Кровотечение в анамнезе	1
Лабильное МНО	1
Возраст $\geq 65$ лет	1
Некоторые лекарства или алкоголь (по 1 баллу за каждое)	1

Сумма баллов по шкале HAS-BLED  $\geq 3$  указывает на высокий риск развития кровотечений



Научное издание  
**Фонякин** Андрей Викторович  
**Гераскина** Людмила Александровна

ПРОФИЛАКТИКА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА  
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ  
Под редакцией академика РАН З.А. Суслиной

Подписано в печать 20.03.2014. Формат 62х94/16

Печ. л. 6,0. Бумага мелованная матовая 90 г/м<sup>2</sup>

Тираж 5000 экз.

Заказ № 256

Отпечатано в типографии «Деком»  
ООО «ИМА-ПРЕСС». 119 049, Москва, ул. Житная, д. 14, стр. 1





9 785904 356224