

БИБЛИОТЕКА  
НАЦИОНАЛЬНОГО МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКОГО  
ЦЕНТРА ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

# **АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ**

## **Руководство для врачей**

*Под редакцией академика РАМН Шевченко Ю.Л.*

*Авторский коллектив:*

*Кузнецов А.Н., доктор медицинских наук*

*Лядов К.В., профессор*

*Суслина З.А., профессор*

*Яхно Н.Н., профессор, член-корреспондент РАМН*

*Рецензент – Федин А.И., профессор*



При подготовке методических рекомендаций использованы, главным образом, европейские рекомендации по лечению инсульта (European Stroke Initiative — EUSI, Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft — DSG, Neurologischen Klinik der Universität Heidelberg), результаты ряда рандомизированных контролируемых исследований. Кроме того, учтены рекомендации American Stroke Association — ASA, а также продемонстрированы различия в европейском и американском подходах.

Следует подчеркнуть, что предлагаемые в настоящее время подходы к антитромботической терапии при ишемическом инсульте пока в недостаточной степени учитывают особенности патогенеза инсульта в различных клинических ситуациях. Так, например, предлагаются единые подходы к профилактике кардиоэмболического инсульта без учета вида потенциального кардиального источника эмболии. Как известно, кардиальные источники, связанные с патологией камер сердца, продуцируют красные (фибрин-зависимые богатые эритроцитами) тромбы, которые хорошо контролируются антикоагулянтами, а клапанные источники вызывают формирование белых (фибрин-тромбоцитарных) тромбов, контролируемых антитромбоцитарными средствами. В некоторых случаях такие источники существуют. В связи с этим нет никакого сомнения в том, что существующие рекомендации в дальнейшем будут подвергаться пересмотру. В частности, большее внимание будет уделено комбинированной антитромботической терапии (антикоагулянты плюс антитромбоцитарные препараты или различные комбинации антитромбоцитарных средств). Однако представляется необходимым уже сейчас вооружить практических врачей существующими протоколами антитромботической терапии, базирующимися на результатах доказательной медицины. Уровень доказанности (таблица 1) указан далее в квадратных скобках после соответствующей рекомендации.

Ишемический инсульт — это острое нарушение регионального кровообращения мозга с появлением очагового неврологического дефицита, который может быть обратимым (но не менее 24 часов) или постоянно сохраняющимся. При остаточном структурном ишемическом повреждении мозга говорят об ишемическом инфаркте.

Согласно широко распространенной классификации TOAST Stroke Subtype Classification различают атеротромботический (ранее отдельно рассматривались вариант артерио-артериальной эмболии и вариант инсульта вследствие грубого стеноза или окклюзии магистральной артерии головного мозга), кардиоэмболический, микроангиопатический (лакунарный) инсульт и более редкие причины, такие как диссекция, врожденные аномалии, коагулопатии и другие.

**Таблица 1.** КРИТЕРИИ УРОВНЯ ДОКАЗАННОСТИ РЕКОМЕНДАЦИИ

Уровни:	Источники:
Уровень I. Самый высокий уровень доказанности	а) первичная конечная точка рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) с адекватным размером выборки; б) мета-анализ количественно выделяющихся РКИ.
Уровень II. Промежуточный уровень доказанности	а) небольшие рандомизированные исследования; б) заранее определенные вторичные конечные точки крупных РКИ.
Уровень III. Низкий уровень доказанности	а) проспективные серии клинических случаев с текущим или анамнестическим контролем; б) post-hoc анализы крупных РКИ.
Уровень IV. Неопределенный уровень доказанности	а) небольшие неконтролируемые серии клинических случаев; б) общее соглашение, несмотря на отсутствие данных.

## ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Использование ранней тромболитической терапии при ишемическом инсульте базируется на концепции, что быстрое (в течение нескольких часов) восстановление циркуляции в аффектированном бассейне при реканализации окклюзированной интракраниальной артерии сохраняет обратимо поврежденную ткань мозга в зоне ишемической «полутени» (penumbra).

Тромболитики (фибринолитики) переводят пламиноген из неактивного состояния в активное — плазмин, а плазмин разрушает фибрин. Современные тромболитики третьего поколения (tPA — тканевой активатор пламиногена — препарат Аклизе) отличаются от ранее созданных

препаратов преимущественным фибринолитическим действием и очень слабым влиянием на фибриноген плазмы.

Используются два варианта тромболитической терапии — внутривенный (системный) и внутриартериальный (локальный) тромболизис.

Восемь крупных рандомизированных контролируемых исследований были посвящены изучению эффективности и безопасности внутривенного тромболизиса с помощью тПА (2889 пациентов). В целом, наблюдалось значительное сокращение числа пациентов с неблагоприятными функциональными исходами (смерть или инвалидизация). Выполнение тромболизиса в первые 3 часа после начала инсульта оказалось наиболее эффективным и безопасным (использование в первые 90 минут имеет еще более высокую эффективность). Общий анализ данных относительно использования тПА внутри 6-часового «окна» показывает, что тромболизис эффективен по крайней мере в течение 4,5 часов, а потенциально — вплоть до 6 часов после начала инсульта.

Тромболитическую терапию следует проводить только в том случае, если диагноз поставлен врачом, специализирующимся в области ведения больных инсультом, и КТ головного мозга оценивалась врачом, имеющим опыт интерпретации результатов нейровизуализации. Ранние признаки инфаркта на КТ: гиперденсная артерия; плохая дифференцировка серого (кора и базальные ганглии) и белого вещества; ранняя гиподенсность; локальный отек с компрессией наружных (сглаженность борозд) и внутренних (масс-эффект) ликворопроводящих путей.

Поскольку использование тромболитических препаратов сопровождается риском обширного кровотечения, потенциальные достоинства и возможные риски тромболизиса должны обсуждаться с пациентом и его семьей до начала лечения всегда, когда это возможно.

Внутривенное введение тПА за пределами 3-часового «окна» следует рассматривать как экспериментальную терапию и проводить согласно установленному протоколу в рамках клинического испытания в многопрофильном центре с обязательным мониторингом лечения и оценкой безопасности. Тромболизис не следует использовать, если время дебюта инсульта нельзя определить точно (это также относится к пациентам, у которых симптомы инсульта обнаружены при пробуждении).

Установлено, что внутривенное введение стрептокиназы сопровождается неприемлемым риском геморрагических церебральных и соматических осложнений, а также смерти, связанной с кровоизлиянием.

Рандомизированное контролируемое исследование показало, что внутриартериальная тромболитическая терапия окклюзии проксимального отдела средней мозговой артерии с помощью про-урокиназы улучшает исход. Это лечение безопасно и эффективно в течение 6 часов после начала инсульта, но требует выполнения суперселективной ангиографии и поэтому доступно только в специализированных центрах. Внутриартериальное лечение острой базилярной окклюзии с помощью урокиназы или tPA часто применяется в специализированных центрах, но не являлось предметом рандомизированных контролируемых исследований.

## Рекомендации

- Пациентам с супратенториальной ишемией, которые находятся в 3-часовом «терапевтическом окне» и соответствуют критериям, представленным в таблице 2, следует выполнять внутривенный тромболитизис с помощью tPA (таблица 3) [уровень I].
- У пациентов, находящихся в 6-часовом «терапевтическом окне», показания к тромболитизису уточняются посредством специального МР-исследования (МРТ в диффузионном и перфузионном режиме, МР-ангиография) или, в качестве альтернативы, с помощью перфузионной КТ и КТ-ангиографии. Тромболитизис выполняется в том случае, если имеется окклюзия артерии основания мозга и зона перфузионных нарушений, по крайней мере, на 1/3 превышает по размеру зону диффузионных нарушений<sup>1</sup> [уровень IV].
- При окклюзии средней мозговой артерии в отдельных случаях (например, после недавно выполненных операций) используется интраартериальный тромболитизис. Вероятно, возможно использование про-урокиназы или tPA в течение 6-часового «терапевтического окна» (таблица 4) [уровень II].
- Пациенты с окклюзией основной артерии лечатся с помощью комбинации системного (внутривенного) введения препарата abciximab и локального тром-

<sup>1</sup> American Stroke Association не рекомендует выполнять внутривенный (системный) тромболитизис за пределами 3-часового «терапевтического окна».

болизиса с помощью tPA. «Терапевтическое окно» для внутриаrтериального тромболизиса при окклюзии основной артерии может превышать 6 часов, если нет резкого клинического ухудшения. Такой метод лечения используется только как экспериментальная терапия (таблица 5) [уровень IV].

- Другие тромболитики (стрептокиназа, анкрод) не используются.
- В течение 24 часов после тромболизиса нельзя назначать ни антиромбоцитарные препараты, ни гепарин или гепариноиды.

**Таблица 2.** ПАРАМЕТРЫ, ПОЗВОЛЯЮЩИЕ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ВНУТРИВЕННЫЙ ТРОМБОЛИЗИС

Диагноз ишемического инсульта, который привел к отчетливому неврологическому дефициту.
Симптомы спонтанно не редуцируются.
Симптомы не минимальны.
С осторожностью у пациентов с тяжелым неврологическим дефицитом (значение по шкале NIHSS >22), а также при нарушении сознания (возможно, является противопоказанием).
Симптомы не должны быть подозрительными в отношении субарахноидального кровоизлияния.
Появление симптомов должно быть в течение последних 3–6 часов.
Отсутствие черепно-мозговой травмы или инсульта в течение последних 3 месяцев.
Отсутствие инфаркта миокарда в течение последних 3 месяцев.
Отсутствие желудочно-кишечного или урогенитального кровотечения в течение последних 3 недель.
Отсутствие большой операции в течение последних 2 недель.
Отсутствие артериальной пункции в некомпримируемом месте в течение последних 7 дней.
Отсутствие внутримозгового кровотечения в анамнезе.
Отсутствие внутримозгового кровотечения в анамнезе.
Артериальное давление, при необходимости с использованием антигипертензивной терапии, должно быть снижено до менее чем 185 мм Hg (систолическое АД) и 110 мм Hg (диастолическое АД).
Отсутствие указаний на острое кровотечение или острую травму.
Отсутствие приема пероральных антикоагулянтов; допустимо при международном нормализованном отношении $\leq 1,5$ .
Если в последние 48 часов использовался гепарин, то активированное частичное тромбопластиновое время должно быть нормальным.
Количество тромбоцитов $\geq 100\ 000$ /мкл.
Глюкоза крови $\geq 50$ мг/дл (2,7 ммоль/л).
Отсутствие судорожного припадка с постиктальным парезом.
Отсутствие мультилобулярного инфаркта на КТ (ранние признаки $< 1/3$ полушария).
Пациент или его семья понимают пользу и риск терапии.

Перед началом тромболизиса выполняются только те исследования, которые необходимы для проведения коррекции жизненно важных параметров, а также для определения показаний и противопоказаний к проведению тромболизиса, остальные исследования выполняются во время или после тромболизиса.

**Таблица 3.** ЛЕЧЕБНЫЙ ПРОТОКОЛ ВНУТРИВЕННОГО ТРОМБОЛИЗИСА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ rtPA

Инфузия 0,9 мг/кг rtPA (максимально 90 мг) в течение 60 минут.
10% — болюсно в течение одной минуты.
Лечение пациентов в Stroke Unit (нейрососудистом отделении) или в отделении интенсивной терапии.
Неврологическое обследование (включая шкалу NIHSS) через один час, затем каждые 8 часов в течение первых дней.
Если у пациента появляются сильные головные боли, острый подъем артериального давления, тошнота и рвота, инфузия должна быть остановлена (если она еще продолжается) и должна быть выполнена неотложная КТ.
Измерение артериального давления каждые 15 минут в первые 2 часа, затем каждые 30 минут в последующие 6 часов и затем каждый час в течение первого дня.
Интервал измерения артериального давления укорачивается, если артериальное давление становится выше 180 мм Hg (систолическое АД) на 105 мм Hg (диастолическое АД). В этом случае назначаются антигипертензивные средства (по схеме).
Постановка желудочного зонда, катетера мочевого пузыря и интраартериальная катетеризация откладываются.

**Таблица 4.** ЛЕЧЕБНЫЙ ПРОТОКОЛ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОГО ТРОМБОЛИЗИСА

Выполняется длительная локальная инфузия тромболитиков (rtPA или урокиназа) максимально в течение 2 часов под ангиографическим контролем.
Урокиназа — около 1 000 000 IU, rtPA — 30 мг.
Механическая деструкция тромба опасна эмболизацией дистальных отделов аффецированного артериального бассейна.

**Таблица 5.** ЛЕЧЕБНЫЙ ПРОТОКОЛ ТРОМБОЛИЗИСА ПРИ ОККЛЮЗИИ ОСНОВНОЙ АРТЕРИИ

Выполняется комбинация внутривенного введения abciximab (болюсно — 0,25 мг/кг, затем 0,125 мкг/кг/мин ( $\leq 10$ мкг/мин) в течение 12 часов) и локального введения rtPA (через микрокатетер 20 мг/ч, максимальная доза — 40 мг).
Контрольная церебральная ангиография выполняется через микрокатетер каждые 15 минут.
Гепарин используется только для промывания катетера 500 IU/ч, максимально — 2000 IU.
При наличии стеноза основной артерии выполняется ангиопластика со стентированием.
После стентирования используется клопидогрель 75 мг в сутки (в течение 12 месяцев) и аспирин 100 мг в сутки.

## РАННЯЯ ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА (ПЕРВЫЕ 48 ЧАСОВ ОТ НАЧАЛА ИНСУЛЬТА)

Проведение ранней антикоагулянтной терапии при ишемическом инсульте (начало в течение 48 часов) с целью снижения риска повторного инсульта (ранняя вторичная профилактика) остается предметом дискуссии.

**Прямые антикоагулянты** инактивируют факторы свертывания крови. Имея высокую афинность к антитромбину III, гепарин (известен с 1916 года) вызывает инактивацию тромбина (фактор IIa) в результате одновременного связывания с антитромбином III и тромбином, что значительно ускоряет образование комплекса, в котором оба компонента инактивируются. В результате подавляется переход фибриногена в фибрин, увеличивается время свертывания и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). Препарат подавляет также Ха, IXa и другие факторы свертывания крови. Гепарин обладает также противовоспалительным, антиатерогенным, противогипоксическим, болеутоляющим, сосудорасширяющим и ранозаживляющим действием.

Остается спорным вопрос, обеспечивает ли ранняя антикоагулянтная терапия после ишемического инсульта реальную защиту от ранней повторной эмболии, или она создает неприемлемый риск геморрагии. Ни терапевтическая, ни профилактическая эффективность гепарина после ишемического инсульта не были доказаны. Совокупные данные ряда исследований показали средний риск раннего повторного инсульта — 7,2% для пациентов с поздно начатой антикоагулянтной терапией или без таковой и 3,5% для пациентов, введение гепарина которым было начато немедленно после кардиоэмболического инсульта, но различие не было статистически значимым. Rothrock J.F. et al. (1989) обнаружили одинаково низкую частоту ранней повторной эмболизации (2%) и церебральной геморрагии (2%) у пациентов, получавших антикоагулянты в течение 96 часов после начала кардиоэмболического инсульта, и у пациентов, не получавших антикоагулянты в течение 2 недель после инсульта. Наиболее правильный путь в настоящее время — оценка потенциальной пользы и по-

тенциального риска гепаринизации в каждом конкретном случае. Факторы, которые необходимо принимать в расчет, это: достоверность диагноза, риск раннего рецидива, риск геморрагического инфаркта, риск экстрацеребрального кровотечения и риск гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

Пациенты, перенесшие инсульт, обладают особым риском развития геморрагических осложнений при проведении антитромботической терапии. По данным ряда исследований, при ранней антикоагуляции гепарином церебральная гематома развивалась у 1,5% пациентов, а большие экстрацеребральные кровотечения — у 3,7%. Результаты проспективных исследований показывают, что вероятность крупных геморрагий в два раза выше у пациентов, получающих антикоагулянты после транзиторной ишемической атаки или инсульта, чем у больных с инфарктом миокарда. Предполагают, что частая и в большинстве случаев клинически немая геморрагическая трансформация ишемического очага может проявиться при антикоагуляции клиническим ухудшением.

Гепарин не следует назначать пациентам с риском развития геморрагии, особенно церебральной. Предиктором геморрагической трансформации церебрального инфаркта в настоящее время считают его размер. Риск кровотечения увеличивается приблизительно в 5 раз, если объем инфаркта превышает 50 мм<sup>3</sup>, и он увеличивается в 20 раз при наличии масс-эффекта. Раннюю гиподенсность при КТ также считают предиктором геморрагической трансформации инфаркта. Таким образом, до начала антикоагулянтной терапии необходимо выполнение нейровизуализирующего исследования для исключения церебральной геморрагии и определения размера инфаркта. Пациенты с тяжелым инсультом (NIHSS >20) также не должны получать гепарин. Абсолютным противопоказанием к назначению гепарина является также неконтролируемая артериальная гипертензия.

У некоторых пациентов гепарин на 7–10 день лечения способен вызывать тромбоцитарную дисфункцию (повышение агрегации тромбоцитов, тромбоцитопению (1/3 пациентов, у большинства из них — в легкой форме) и иногда с артериальными тромбозами). Тромбоцитарная дисфункция может быть обусловлена иммунной реактивностью против гепарин-тромбоцитарных комплексов или прямым нарушением метаболизма арахидоновой кислоты.

При развитии тромбоцитарной дисфункции гепаринотерапия обычно прекращается и назначается альтернативная антикоагулянтная терапия, поскольку отличить доброкачественное снижение содержания тромбоцитов от тяжелой тромбоцитопении с возможным летальным исходом на основании клинических и лабораторных критериев в настоящее время не представляется возможным. Длительная терапия гепарином чревата развитием остеопороза. Также может иметь место синдром отмены.

Ранняя антикоагуляция для вторичной профилактики после эмболического инсульта может быть предпринята после оценки ее пользы и риска на основе следующих признаков: а) наличие доказанного кардиального источника церебральной эмболии; б) наличие факторов, ассоциированных с увеличенным риском ранней повторной эмболии; в) отсутствие факторов, ассоциированных с увеличенным риском геморрагических осложнений. При несоблюдении этих условий рекомендуется начинать антикоагулянтную терапию через 14 дней после инсульта во избежание кровоизлияния в область инфаркта.

Таким образом, в настоящее время, широкое использование гепарина не рекомендуется. В то же время, согласно большинству европейских рекомендаций, внутривенный гепарин может быть показан в ряде клинических ситуаций<sup>1</sup> (таблица 6).

**Таблица 6.** Показания к использованию внутривенного гепарина при ишемическом инсульте

Кардиальные источники эмболии с высоким риском рецидива (искусственные клапаны сердца, мерцательная аритмия, инфаркт миокарда с внутрисердечным тромбом)
Коагулопатии
Диссекция мозговых артерий
Симптомные экстра- или интракраниальные стенозы
Тромбоз венозных синусов
Рецидивирующие ТИА (до выяснения причины)
Прогрессирующий инсульт ствола (до клинической стабилизации)

Гепарин целесообразно вводить в виде непрерывной инфузии. Это снижает риск развития серьезных геморрагий. При непрерывной инфузии гепарина

<sup>1</sup> American Stroke Association не рекомендует использовать гепарин как средство ранней вторичной профилактики.

большие геморрагические осложнения имели 5,3% пациентов, а при интермиттирующих внутривенных инъекциях — 11,8%. Начинают лечение обычно с болюсного внутривенного введения 5000 или 10 000 ЕД гепарина, а затем переходят на постоянную инфузию (примерно 15–20 ЕД/кг/ч). Скорость внутривенного введения препарата подбирают индивидуально, регулируя ее по величине активированного частичного тромбопластинового времени. АЧТВ — это время образования свертка крови после добавления фосфолипида к рекальцифицированной плазме, которая была преинкубирована с инертными частицами, вызывающими контактную активацию внутреннего механизма свертывания (в норме составляет 22–36 секунд). Оно позволяет оценить начальную стадию коагуляции — образование тромбопластина — и составить представление о внутреннем пути плазменного гемостаза. При лечении гепарином необходимо обеспечить увеличение АЧТВ в 2–3 раза по сравнению с его исходным значением. АЧТВ определяют через каждые 4–6 часов вливания гепарина, пока не достигнут стабилизации данного показателя на требуемом уровне в 2–3 последовательных анализах. После этого АЧТВ достаточно контролировать 1 раз в сутки. Два раза в неделю необходимо исследовать формулу крови. Адекватное и длительное лечение гепарином в строгом соответствии с изложенными рекомендациями обеспечить весьма сложно.

При кардиоэмболическом инсульте переход с внутривенной гепаринотерапии на пероральные антикоагулянты осуществляется через 2–4 недели после дебюта инсульта (при ТИА — тотчас). В случае артериальной диссекции внутривенное введение гепарина продолжается в течение 4 недель, затем назначают пероральные антикоагулянты в течение 6 месяцев. При наличии грубых экстракраниальных стенозов внутривенная гепаринотерапия продолжается до хирургического лечения, то есть 4 недели.

**Низкомолекулярные (4000–6500 дальтон) фракции гепарина** (созданы в 1980 году в Европе) действуют преимущественно через угнетение Ха фактора свертывания крови. Их преимуществами перед нефракционированными гепаринами являются: более высокая противотромботическая эффективность вследствие большего периода полувыведения; более простое дозирование (1–2 подкожные инъекции в сутки без необходимости в большинстве случаев

контроля АЧТВ); более низкая частота геморрагических осложнений вследствие отсутствия значимого ингибирования тромбина (фактор IIa); меньшее влияние на функцию тромбоцитов; для их элиминации не требуется участие ретикулоэндотелиальной системы. В настоящее время в нашей стране используется целый ряд низкомолекулярных гепаринов (Фраксипарин® , Фрагмин® , Клексан® ).

Рандомизированные контролируемые исследования различных низкомолекулярных гепаринов не продемонстрировали пользу лечения. Если наблюдалось некоторое улучшение в показателях исхода или уменьшение показателя рецидивирования инсульта, то почти всегда это уравновешивалось повышением числа геморрагических осложнений.

Поэтому использование низкомолекулярных гепаринов направлено, исходя из имеющихся данных, только на профилактику тромбоза глубоких вен нижних конечностей и возможной тромбоэмболии легочной артерии и должно проводиться у лежачих пациентов.

**Аспирин** 100–300 мг в сутки — препарат выбора для ранней вторичной профилактики ишемического инсульта у всех пациентов. По данным двух крупных рандомизированных контролируемых исследований (IST, CAST), назначение аспирина в первые 48 часов после начала инсульта снижает смертность и риск повторного инсульта. Другие антитромбоцитарные препараты в первые 48 часов не назначаются.

## Рекомендации

- Аспирин (100–300 мг в сутки) может быть назначен в первые 48 часов после начала ишемического инсульта [уровень I].
- Если планируется тромболитическая терапия, аспирин назначать не следует.
- Аспирин нельзя назначать в течение 24 часов после тромболитической терапии.
- Не имеется рекомендаций для широкого использования гепарина, низкомолекулярных гепаринов или гепариноидов после ишемического инсульта [уровень I].
- Гепарин в полной дозе может использоваться, когда имеются специфические показания (таблица 5) [уровень IV].

## **ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА (БОЛЕЕ 48 ЧАСОВ ОТ НАЧАЛА ИНСУЛЬТА)**

При выборе схемы вторичной профилактики необходимо учитывать патогенетический подтип ишемического инсульта.

### **Отсутствие кардиальных источников эмболии и каротидных стенозов высокой степени**

В этом случае используются **антитромбоцитарные препараты (антиагреганты)**. Мета-анализ 287 исследований (Antiplatelet Trialists Collaboration, 2002) продемонстрировал относительные уменьшения (на 25%) серьезных сосудистых событий (несмертельный инфаркт миокарда, несмертельный инсульт или сосудистая смерть) при проведении антитромбоцитарной терапии у пациентов с ишемическим инсультом или ТИА в анамнезе: при лечении 1000 пациентов в течение 2 лет было предупреждено 36 событий у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе, и эта польза существенно перевешивает абсолютный риск обширных экстракраниальных кровотечений.

Использование пероральных антикоагулянтов не целесообразно, поскольку, по данным исследований WARSS и SPIRIT, они не имеют преимуществ в эффективности, но существенно уступают в безопасности.

На сегодняшний день «золотым стандартом» остаются препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК, **аспирин**). История их применения насчитывает уже более 100 лет. С 1899 года АСК применялась в качестве обезболивающего, жаропонижающего и противовоспалительного средства. Второе рождение препарата связано с открытием у АСК антиагрегационных свойств, сделанным в конце 1960-х годов, и выяснением механизма этого действия в 1971 году.

Большинство фармакологических эффектов АСК связаны с ингибированием фермента циклооксигеназы (ЦОГ). ЦОГ является катализатором одного из этапов метаболизма арахидоновой кислоты, являющейся составной частью фосфолипидов мембран различных клеток, в том числе тромбоцитов и эндотелия сосудов. После стимуляции клетки (например, повреждением)

арахидоновая кислота высвобождается из мембранных фосфолипидов и превращается в результате каскада ферментативных реакций во множество активных соединений. Эти превращения идут по двум путям: циклооксигеназному (катализатор — циклооксигеназа, основные продукты — простаноиды, включая простациклин и тромбоксан А<sub>2</sub>) и липоксигеназному (катализатор — липоксигеназа, основные продукты — лейкотриены). ЦОГ существует в виде, по крайней мере, двух изомеров: ЦОГ-1 оказывает влияние на целостность слизистой оболочки, функцию тромбоцитов и почечный кровоток; ЦОГ-2 контролирует продукцию простациклина в эндотелии сосудов и других простагландинов при воспалительных состояниях. В дозах более 300 мг АСК подавляет оба изомера ЦОГ, а в низких дозах — воздействует, в основном, на ЦОГ-1 тромбоцитов. Тромбоксан А<sub>2</sub>, синтезирующийся, главным образом, тромбоцитами, способствует агрегации тромбоцитов и обладает сосудосуживающими свойствами. Простациклин, образующийся, в основном, клетками эндотелия сосудов, напротив, подавляет агрегацию тромбоцитов и вызывает расширение сосудов. АСК подавляет синтез как тромбоксана, так и простациклина, однако синтез тромбоксана ингибируется более эффективно, чем синтез простациклина, вследствие большей чувствительности ЦОГ тромбоцитов к влиянию АСК.

Образуя в процессе ацетилирования ковалентную связь с ЦОГ, АСК необратимо блокирует активность фермента, поэтому возобновление действия ЦОГ возможно только путем синтеза новых порций ЦОГ, что и происходит во всех тканях, кроме тромбоцитов. Причиной является отсутствие ядра в тромбоцитах, а следовательно — способности синтезировать белки. Таким образом, тромбоциты теряют способность продуцировать тромбоксан до конца своей жизни (в среднем 7–10 дней). В отличие от тромбоцитов клетки эндотелия кровеносных сосудов способны ресинтезировать ЦОГ, поэтому недостаток простациклина быстро компенсируется. Даже при употреблении высоких доз АСК активность ЦОГ эндотелия и синтез простациклина в значительной мере восстанавливается в течение 3–6 часов.

Анализировалось применение АСК в различных дозах. В конце 1980-х годов была показана эффективность АСК в дозах 300–1500 мг в сутки для вторичной профилактики цереброваскулярных событий (редукция риска

повторного инсульта, инфаркта миокарда и сосудистой смерти — 20–25%) и доза АСК 300 мг в сутки считалась стандартной. Однако результаты исследований последнего десятилетия показали эффективность и целесообразность применения и более низких доз. Антиагрегационный эффект развивается даже при приеме 3,2 мг АСК несколько раз в день, но не сразу, а при регулярном приеме препарата в течение 1–3 недель. Это объясняется накоплением эффекта ацетилирования (кумулятивный эффект), когда при ежедневном приеме все новые и новые порции тромбоцитов «выходят из строя» вплоть до полной блокады агрегации тромбоцитов. Таким образом, 20 мг препарата через несколько дней регулярного приема дают такой же подавляющий эффект, как однократное введение 300 мг и более. Период полужизни АСК в плазме крови составляет всего 20 минут, но процесс ацетилирования ЦОГ происходит, главным образом, уже в портальной системе, поэтому эффект АСК не зависит от ее содержания в системной циркуляции.

Первое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором оценивалась эффективность вторичного профилактического действия низких доз аспирина, было проведено в шведском исследовании SALT на 1360 больных с церебральными ишемическими событиями в анамнезе. Было показано, что длительное (в среднем 32 месяца) лечение аспирином в дозе 75 мг в сутки статистически достоверно снижало частоту ишемических инсультов и смертельных исходов на 18%.

Прямое сравнение эффективности низких и средних доз аспирина в профилактике повторных сосудистых катастроф было проведено в Нидерландах (The Dutch TIA Trial Study Group), в котором больные с транзиторной ишемической атакой или малым ишемическим инсультом в анамнезе в течение в среднем 2,6 лет принимали аспирин в суточной дозе 30 мг (1555 больных) или 283 мг (1576 больных). В обеих группах частота сосудистой смерти, несмертельных инсультов и несмертельных инфарктов миокарда была почти одинакова: 14,7% у больных, получавших 30 мг аспирина, против 15,2% у больных, получавших 283 мг аспирина. При этом прием 30 мг аспирина вызывал меньшее количество побочных геморрагических и желудочно-кишечных эффектов.

Преимуществами приема малых доз аспирина является отсутствие значимого влияния на общий уровень синтеза простациклина в организме с

сохранением его антиагрегационного и сосудорасширяющего действия, а также лучшей переносимостью препарата и меньшей частотой и выраженностью побочных явлений.

Эффективность и безопасность аспирина изучалась во многих рандомизированных контролируемых исследованиях. Мета-анализ 7 таких исследований применения антитромбоцитарных препаратов у пациентов с ТИА (вторичная профилактика) показал значительную редукцию риска (на 40–90%) повторных ТИА, инсульта или смерти. Мета-анализ клинических испытаний, проведенный в рамках Сотрудничества по испытаниям антитромбоцитарных препаратов (1994), объединил 18 рандомизированных контролируемых исследований продолжительностью не менее месяца, в которых участвовало 11 707 пациентов, имеющих в анамнезе ТИА, малый или большой инсульт, нестабильную стенокардию или инфаркт миокарда. Результаты мета-анализа показали, что длительное (в среднем около 3 лет) применение аспирина в дозах от 30 до 1500 мг в сутки статистически достоверно снижало риск повторных нефатальных сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда или инсульт, на 22%, а сосудистую смертность — на 15%. Частота несмертельных инсультов снижалась на 23%. Суммарный риск развития первичного или повторного инсульта и смертельного инсульта при лечении аспирином больных, имеющих атеросклеротическое заболевание сосудов мозга, снижается примерно на 25%, что является статистически и клинически значимым результатом.

Побочные эффекты АСК представлены в таблице 7.

ТАБЛИЦА 7. Побочные эффекты аспирина

Дозозависимые:	Независимые от дозы:
дискомфорт в желудке (гастропатия)	аллергические реакции
ульцерогенный	бронхообструкция
кровотечения	синдром Рея
гиперурикемия	
задержка родов	
нефротоксичность	
гепатотоксичность	

Большая часть дозозависимых побочных эффектов развивается при длительном приеме АСК в суточной дозе более 1000 мг. Наиболее частыми при приеме небольших доз АСК являются желудочно-кишечные побочные эффекты. Они чаще проявляются раздражением слизистой оболочки желудка, приводящим к появлению изжоги, чувства тяжести и боли в эпигастрии, тошноты, рвоты. В основе лежит местное повреждающее действие, а также системные эффекты, обусловленные подавлением ЦОГ. Нередко клинические симптомы поражения желудка отсутствуют, и первым проявлением оказывается желудочно-кишечное кровотечение. Частым является желудочно-кишечное микрокровоотечение. Даже при приеме АСК 75 мг в сутки возникает повышение внутрижелудочных потерь крови. Существует опасность развития и других геморрагических осложнений (геморрагический инсульт, посттравматические гематомы, повторные носовые кровотечения и т. д.). Однако снижение риска тромбообразования гораздо более важно, чем наблюдаемое повышение частоты кровотечений. Безопасность длительного лечения аспирином повышается при использовании низких доз препарата (50–100 мг в сутки) и специальных кишечнорастворимых форм (Тромбо АСС, Аспирин Кардио).

Однако аспирин ингибирует только один путь адгезии и агрегации тромбоцитов и не оказывает влияния на ряд других видов агрегации (агрегацию, вызываемую АДФ, тромбином или коллагеном). Перспективной и быстроразвивающейся группой являются блокаторы АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. В настоящее время к использованию рекомендуется **клопидогрель** (Плавикс) 75 мг в сутки однократно, длительно. Препарат блокирует взаимодействие АДФ с соответствующими тромбоцитарными рецепторами и таким образом препятствует связыванию фибриногена с IIb/IIIa рецепторами тромбоцитов, тормозя агрегацию и адгезию тромбоцитов, потенцированную не только АДФ, но и другими факторами (арахидоновая кислота, коллаген, тромбин и др.). То есть препарат блокирует агрегацию тромбоцитов на ее конечной стадии независимо от факторов, индуцирующих агрегацию. Препарат также обладает реопозитивным действием — снижает вязкость крови и уменьшает содержание фибриногена. Препарат быстро всасывается, биодоступ-

ность составляет 50%. Подавление агрегации начинается через 2 часа после приема нагрузочной дозы 300 мг. Максимальное ингибирование агрегации достигается через 8 дней при приеме 75 мг в день.

Рандомизированное двойное-слепое клиническое исследование CAPRIE, в ходе которого производилось наблюдение за 19 185 больными с атеросклеротическими заболеваниями в течение в среднем 1,9 года, показало, что клопидогрель (75 мг в сутки) превосходит аспирин (325 мг в сутки) не только по эффективности во вторичной профилактике инфаркта миокарда, ишемического инсульта и сосудистой смерти (изучалась суммарная частота этих осложнений), но и по переносимости, реже вызывая желудочно-кишечные кровотечения. При лечении клопидогрелем относительное (по сравнению с лечением аспирином) снижение риска инфаркта миокарда или смерти от инфаркта миокарда составило 19,2%, сосудистой смерти — 7,6%, инсульта или смерти от инсульта — 5,2%; в целом относительное снижение риска составило 8,7%.

Клопидогрель рассматривается как препарат выбора для пациентов, имеющих противопоказания или неблагоприятные эффекты при приеме аспирина, он имеет большую эффективность для пациентов группы риска (то есть имеющих в анамнезе инсульт, заболевание периферических артерий, симптоматическую ИБС и/или сахарный диабет), а также — после операций и манипуляций на коронарных и мозговых сосудах.

Исследование CURE показало, что в комбинации с аспирином клопидогрель может в еще большей степени снизить риск ишемических осложнений, поэтому наиболее эффективным и безопасным является сочетаемое использование низких доз аспирина и клопидогреля.

Продолжает использоваться в качестве антитромбоцитарного средства **дипиридамол** (Персантин, Курантил). Точный механизм действия дипиридамола остается неясным. Он ингибирует фосфодиэстеразу, что сопровождается увеличением содержания аденозина, сосудорасширяющим и антиагрегантным эффектом. Для усиления антитромботического действия дипиридамол обычно используют в сочетании с аспирином или антикоагулянтами. По данным исследования ESPS-2 по эффективности снижения ТИА, инсультов и летальности при цереброваскулярной патологии (вторичная профилактика), дипиридамол-

ретард (200 мг, дважды в сутки) близок к аспирину (50 мг в сутки). Редукция риска инсульта по отношению к плацебо составила 16% и 18% соответственно. Частота геморрагических осложнений была выше при использовании аспирина. При совместном применении препаратов результативность лечения повышается (относительная редукция риска инсульта по отношению к плацебо — 37%, по отношению к аспирину — 23%). Комбинация низких доз аспирина (25 мг) и дипиридамола-ретард (200 мг) реализована в препарате Агренокс. При тяжелом стенозирующем атеросклерозе коронарных артерий и наличии значительного количества коллатералей дипиридамолом может вызывать синдром обкрадывания.

В настоящее время применяются также **селективные антагонисты IIb/IIIa тромбоцитарных рецепторов**, а также препараты, блокирующие другие гликопротеиновые рецепторы тромбоцитов (Ia, Ib, IIa и др.), с помощью которых происходит адгезия тромбоцитов к сосудистой стенке.

## Рекомендации

- Антитромбоцитарная терапия должна проводиться для профилактики рецидива инсульта, а также других сосудистых событий [уровень I]. Имеются три варианта лечения, которые могут рассматриваться как лечение первого выбора в зависимости от характеристик пациента.
- Аспирин в дозе 50–325 мг в сутки должен быть назначен для уменьшения риска рецидива инсульта<sup>1</sup> [уровень I].
- Клопидогрель более эффективен, чем аспирин, для профилактики сосудистых событий [уровень I]. Его следует использовать как препарат первого выбора при непереносимости аспирина или наличии резистентности к аспирину [уровень IV], в группе пациентов высокого риска [уровень III], а также у тех пациентов, которые перенесли ТИА или ишемический инсульт на фоне приема аспирина [уровень IV].
- Пациенты с ТИА или с ишемическим инсультом и нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда без зубца Q должны получать комбинацию клопидогреля 75 мг в сутки и аспирина 75 мг в сутки (до 12 месяцев) [уровень III].

<sup>1</sup> В американских рекомендациях предлагаются более высокие дозы аспирина (более 75 мг в сутки).

- Комбинация аспирина (50 мг в сутки) и дипиридамола-ретард (200 мг дважды в сутки) более эффективна, чем аспирин, для уменьшения риска рецидива инсульта<sup>1</sup> [уровень I].
- У пациентов, имеющих противопоказания к лечению аспирином или клопидогрелем, в качестве альтернативы можно использовать дипиридамол-ретард (200 мг 2 раза в сутки) [уровень II].
- Использование антитромбоцитарных препаратов дольше 4 лет после инсульта достаточно не изучено. Теоретически оно должно быть пожизненным.

### Потенциальные кардиальные источники эмболии

При наличии потенциальных кардиальных источников широко используются **непрямые (пероральные) антикоагулянты**. В клинической практике эти препараты применяются с начала 40-х годов XX века. Они вызывают нарушение синтеза протромбина. К непрямым антикоагулянтам относятся производные кумарина (варфарин, аценокумарол) и индандиона (фениндион). Варфарин является «золотым стандартом». В России он зарегистрирован только в 2002 году, ранее из производных кумарина был зарегистрирован только аценокумарол. В настоящее время в нашей стране большинство пациентов по-прежнему получают фенилин.

Антикоагулянты непрямого действия оказывают эффект путем непосредственного влияния на образование факторов свертывания крови в печени посредством ингибирования эпоксидредуктазы витамина К. Тем самым они блокируют синтез витамин К-зависимых плазменных факторов коагуляции II, VII, IX, X. Кроме того, эти препараты ограничивают активность протеинов С и S — регуляторных белков противосвертывающей системы.

Варфарин назначают в первые 2 дня по 10 мг в сутки. В дальнейшем дозу подбирают, исходя из значения МНО (INR) — международного нормализованного отношения (International Normalized Ratio), которое представляет собой отношение протромбинового времени пациента к среднему нормальному протромбиновому времени при использовании в обоих

<sup>1</sup> Американские авторы подвергают сомнению более высокую эффективность комбинации «аспирин плюс дипиридамол» по сравнению с одним аспирином.

случаях человеческого мозгового тромбoplastина (так называемый препарат 67/40). Если применяются другие тромбoplastиновые реагенты, то производится перерасчет с использованием международного индекса чувствительности (International Sensitivity Index — ISI). Протромбиновое время или МНО определяют до начала лечения, на 2-й и 3-й день терапии, а затем (если нет существенных колебаний показателя) — 1 раз в неделю. Согласно Consensus ACCP (1995) для профилактики и лечения большинства тромбоземболических нарушений достаточно добиться МНО 2,0–3,0, что соответствует повышению протромбинового времени в 1,3–1,5 раза по сравнению с исходным. Раньше использовались более агрессивные режимы, в частности, у больных с механическими искусственными клапанами сердца (ИКС). Поддерживающая доза обычно составляет 2 мг в сутки. На фоне лечения гепарином варфарин следует назначать за 2–3 дня до его отмены. Препарат тяжело дозировать — отсутствует корреляция между суточной дозой и концентрацией в плазме. Имеется большое число побочных эффектов, в первую очередь — геморрагических. Частота больших или смертельных кровотечений составляет 0,3–2% в год. Риск кровотечения напрямую связан с интенсивностью антикоагуляции (при МНО 1,5–3,0 — частота клинически значимых кровотечений составляет не более 1 на 1000 дней).

Фениндион (Фенилин) назначают: в первый день — 120–180 мг внутрь в 3–4 приема, во второй день — 90–150 мг, затем по 30–60 мг в сутки в зависимости от МНО. Помимо побочных эффектов, присущих кумаринам, фениндион может вызывать аллергические реакции и угнетать кроветворение. Варфарин имеет преимущества перед фениндионом, которые заключаются в лучшей переносимости и более длительном полувыведении, что позволяет принимать варфарин один раз в сутки и поддерживать более постоянную концентрацию препарата в крови.

В многочисленных крупных рандомизированных контролируемых исследованиях варфарин продемонстрировал более высокую эффективность в отношении профилактики кардиоэмболического инсульта по сравнению с аспирином.

Наиболее подробно изучена антитромботическая терапия при мерцательной аритмии и ИКС. Продолжает дискутироваться вопрос об интенсивности пероральной антикоагуляции для первичной и вторичной профилактики артериальной эмболии у пациентов с клапанной мерцательной аритмией. Было показано, что при высоком риске эмболии у пациентов данной группы антикоагуляция с МНО 3,0–4,5 редуцировала риск тромбоемболии с 5,5 до 1 на 100 пациентов в год, однако сопровождалась высоким риском кровотечений. В настоящее время рекомендуются менее агрессивные режимы.

При исследовании вторичной профилактики инсульта пациенты с неклапанной мерцательной аритмией, перенесшие ТИА или малый инсульт, были рандомизированы к открытой антикоагулянтной терапии (МНО 2,5–4,0), аспирину (325 мг в сутки) или плацебо (исследование EAFT). Ежегодная частота повторных событий составила у пациентов, получающих антикоагулянты, — 8%, у пациентов, получающих аспирин, — 15% и 19% — в группе плацебо. Частота больших кровотечений была низкой и в группе с антикоагулянтами (2,8% в год), и в группе с аспирином (0,9% в год). Антикоагулянтная терапия (в том числе с МНО 2,0–3,0) показала большую эффективность, чем аспирин, поэтому пациентов с неклапанной мерцательной аритмией и свежими неврологическими симптомами целесообразно лечить пероральными антикоагулянтами.

В целях профилактики тромбоэмболических осложнений пациенты с ИКС должны получать непрямые антикоагулянты, поскольку они вдвое снижают частоту эмболии, а также снижают частоту инсультов со стойким неврологическим дефицитом. Вопрос об интенсивности антикоагулянтной терапии продолжает дискутироваться. По результатам одного из рандомизированных исследований, в котором пациенты с механическими ИКС получали пероральные антикоагулянты с МНО 2,0–3,0 и МНО 3,0–4,5, защита от эмболии была одинаковой в обеих группах, но частота геморрагических осложнений была выше в группе с большим МНО. Поэтому в настоящее время рекомендуются режимы антикоагуляции более низкой интенсивности. В исследовании, сравнивавшем использование варфарина с аспирином (100 мг в сутки) или без него после протезирования клапанов сердца, было

показано, что комбинированное лечение приводило к значимо меньшей частоте больших эмболий (1,9% в год против 8,5% в год) и не вызывало больших геморрагических осложнений. Показана также выраженная редукция риска эмболии у пациентов с механическими ИКС при совместном использовании варфарина и дипиридамола. Использование антитромбоцитарных средств одновременно с пероральной антикоагуляцией, вероятно, позволит снизить интенсивность варфаринотерапии<sup>1</sup>. Попытки лечения только антитромбоцитарными средствами сопровождаются неприемлемым риском эмболии и тромбоза клапана. Использование только антитромбоцитарных препаратов допустимо у детей с механическими искусственными клапанами вследствие их коагуляционно-фибринолитических отличий от взрослых, относительной редкости сопутствующей мерцательной аритмии, высокого сердечного выброса и более высокой частоты субклинической ишемии. Пациенты с современными биологическими ИКС должны получать пероральные антикоагулянты с МНО 2,0–3,0 в течение первых трех месяцев, после чего возможно прекращение антикоагулянтной терапии с переходом на аспирин при отсутствии мерцательной аритмии, расширения левого предсердия и системной тромбоэмболии в анамнезе.

В настоящее время активно изучается антитромботическая терапия в качестве средства первичной и вторичной профилактики у пациентов с открытым овальным окном. Пока не ясно, полезна ли в этом случае антикоагуляция. Пациентам без подтвержденного тромбоза глубоких вен или сопутствующей аневризмы перегородки предсердия, возможно, следует назначать аспирин. Необходимо также выяснить роль хирургического закрытия открытого овального окна. Поэтому имеющиеся рекомендации носят предварительный характер.

## Рекомендации

- Пероральная антикоагуляция (МНО 2,0–3,0) показана после кардиоэмболического инсульта (мерцательная аритмия или иные кардиальные источники

---

<sup>1</sup> В европейских рекомендациях не поддерживается мнение об эффективности сочетания пероральных антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов у пациентов с механическими искусственными клапанами сердца.

эмболии)<sup>1</sup> [уровень I]. Пероральная антикоагуляция нежелательна у пациентов с сопутствующими патологическими состояниями, такими как эпилепсия, выраженная деменция или желудочно-кишечные кровотечения. Нет точных сведений об оптимальном времени начала антикоагулянтной терапии после инсульта. Вероятно, при ТИА их можно назначать тотчас, при небольших инфарктах начало такой терапии возможно в течение первых 5 дней, при крупных инфарктах ее следует отложить на 2–4 недели.

- Пациенты с механическими искусственными клапанами сердца должны получать длительную антикоагуляционную терапию с целевым МНО не менее 2,0–3,06 [уровень II].
- При биологических искусственных клапанах сердца антикоагулянтная терапия с МНО 2,0–3,0 должна продолжаться в течение 3 месяцев [уровень II].
- При противопоказаниях к использованию пероральных антикоагулянтов следует использовать аспирин 300 мг в сутки [уровень I] и/или клопидогрель 75 мг в сутки [уровень IV].
- При открытом овальном окне малого или среднего размера (без интракардиальной тромба или аневризмы межпредсердной перегородки) и первом инсульте, вероятно, следует использовать аспирин 300 мг в сутки [уровень II]. При большом размере открытого овального окна и повторном инсульте — пероральные антикоагулянты с МНО 2,0–3,0. При наличии открытого овального окна и аневризмы межпредсердной перегородки, повторном инсульте и противопоказаниях к использованию антикоагулянтов — хирургическое лечение<sup>2</sup> [уровень IV].

## **Стенозы высокой степени магистральных артерий мозга**

Каротидная эндартерэктомия показана при симптомных стенозах внутренней сонной артерии более 70% (симптомы появились не более чем за 6 месяцев, неврологический дефицит не является тяжелым) при уровне риска периперационных осложнений менее 6%. При стенозах 50–69%

<sup>1</sup> В большинстве европейских рекомендаций предлагаются более жесткие режимы антикоагуляции.

<sup>2</sup> Американские авторы рекомендуют использовать у пациентов с открытым овальным окном только аспирин в соответствии с результатами исследования PICSS.

и дополнительных сосудистых факторах риска каротидная эндартерэктомия также может быть показана. Вероятно, ангиопластика со стентированием является хорошей альтернативой каротидной эндартерэктомии. Ожидаются результаты длительных исследований. В настоящее время данное вмешательство выполняется у пациентов с противопоказаниями к каротидной эндартерэктомии, при наличии стеноза в хирургически недоступном месте, при стенозе после облучения, а также при рестенозе после ранее выполненной каротидной эндартерэктомии. Пациенты должны принимать совместно клопидогрель и аспирин непосредственно до, во время и, по крайней мере, 1 месяц после стентирования. Каротидная эндартерэктомия или стентирование сосудов мозга могут выполняться при ТИА тотчас, а при ишемическом инсульте (персистирующих симптомах) спустя 4 недели.

## ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Мета-анализ пяти рандомизированных контролируемых исследований, сравнивавших использование аспирина с неиспользованием аспирина у 52 251 субъектов после наблюдения в среднем в течение 4,6 лет не обнаружил влияния на частоту инсульта. Нет доступных данных об использовании других антитромбоцитарных препаратов для первичной профилактики. Нет никаких доказательств, что аспирин полезен для пациентов с асимптомным стенозом внутренней сонной артерии, но эти пациенты имеют повышенный риск инфаркта миокарда, и в этом отношении существует консенсус относительно использования аспирина.

Еще около десяти лет назад оптимальная антитромботическая профилактика инсульта для пациентов с неклапанной мерцательной аритмией не была четко определена. Пять проспективных исследований первичной профилактики церебральной эмболии у пациентов с неревматической мерцательной аритмией показали эффективность пероральной антикоагулянтной терапии (МНО 1,5–3,5) по сравнению с плацебо. Ежегодная частота инсульта снижалась с 5% до 2%. Кроме того, изучалась сравнительная эффек-

тивность варфарина и аспирина в данной группе пациентов. В настоящее время оптимальной считают пероральную антикоагуляцию с МНО 2,0–3,0 для пациентов с мерцательной аритмией и наличием факторов высокого риска инсульта. Вероятно, у пациентов старше 75 лет целевое МНО должно быть ниже (1,6–2,5). Аспирин также считают эффективным, особенно у пациентов моложе 60 лет без клинических и эхографических факторов риска. Кроме того, аспирин рекомендуют использовать у пациентов с клапанной мерцательной аритмией, которые имеют противопоказания к лечению прямыми антикоагулянтами. У пациентов с острым началом мерцательной аритмии антикоагуляция не является необходимой до проведения кардиоверсии, но у пациентов с хронической мерцательной аритмией антикоагуляция должна начинаться за 3 недели до кардиоверсии и продолжаться еще 4 недели после восстановления нормального синусового ритма, поскольку восстановление нормального ритма может вести к выходу тромботического материала из левого предсердия. Пациенты с идиопатической мерцательной аритмией моложе 60 лет могут не принимать непрямые антикоагулянты, а пациентам старше 60 лет рекомендуют низкие дозы варфарина.

Подходы к антитромботической терапии при клапанной мерцательной аритмии, а также при искусственных клапанах сердца изложены в разделе, посвященном вторичной профилактике.

## Рекомендации

- Хотя аспирин не уменьшает риск инсульта у здоровых людей, он уменьшает риск инфаркта миокарда и может быть рекомендован субъектам с одним или более сосудистыми факторами риска [уровень I].
- Клопидогрель и дипиридамол не изучались у клинически здоровых людей, и поэтому они не могут быть рекомендованы для первичной профилактики инсульта.
- Асимптомные пациенты со стенозом внутренней сонной артерии более 50% должны получать аспирин, чтобы уменьшить риск инфаркта миокарда [уровень IV].
- Длительную пероральную антикоагулянтную терапию (целевое МНО 2,0–3,0) следует назначать всем пациентам с мерцательной аритмией при

высоком риске эмболии: возраст  $>75$  лет, или возраст  $>60$  лет плюс факторы риска, такие как высокое АД, левожелудочковая дисфункция, сахарный диабет [уровень I].

- Длительное использование аспирина (325 мг в сутки) или варфарина рекомендуется для пациентов с неклапанной мерцательной аритмией при умеренном риске эмболии: возраст 60–75 лет без дополнительных факторов риска [уровень I].

- У пациентов старше 75 лет, варфарин может быть использован с более низким МНО (целевое МНО 1,6–2,5) для уменьшения риска геморрагии [уровень III]. Пациентам с мерцательной аритмией, не способным получать пероральные антикоагулянты, следует назначать аспирин [уровень I].

- Для пациентов с неклапанной мерцательной аритмией при низком риске эмболии (возраст  $<60$  лет без дополнительных факторов риска) считается достаточным длительный прием аспирина (325 мг в сутки), возможно даже исключение медикаментозной терапии [уровень I].

- Пациенты с мерцательной аритмией, которые имеют ИКС, должны получать длительную антикоагуляцию с целевым МНО, базирующимся на типе протеза, но не меньше, чем 2,0–3,0 [уровень II].

### **Каротидная эндартерэктомия и эндоваскулярное лечение асимптомного стеноза сонной артерии**

Каротидная эндартерэктомия может быть рекомендована асимптомным пациентам со стенозом внутренней сонной артерии более 60%. Риск осложнений при этом должен быть менее 3%. Ангиопластика и стентирование обычно не рекомендуется пациентам с асимптомным стенозом сонной артерии.







