

А.Н. Кузнецов, О.И. Виноградов, Н.В. Рыбалко

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова», Москва

## Современные подходы к антитромботической терапии у больных с кардиоэмболическим инсультом

*Частота кардиогенной эмболии среди всех ишемических инсультов достигает 38%. Кардиоэмболические инсульты отличаются большей выраженностью неврологического дефицита, высоким риском развития повторного острого нарушения мозгового кровообращения и летального исхода. Данный обзор посвящен вопросам этиопатогенеза формирования тромбов в полостях сердца, современным критериям верификации кардиоэмболических инсультов, результатам исследований новых оральных антикоагулянтов и новейшим рекомендациям по назначению антитромботической терапии с целью профилактики инсульта. Особое внимание уделено подходам к вторичной профилактике у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, так как именно мерцательная аритмия является наиболее частой причиной развития кардиоэмболического инсульта.*

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, кардиоэмболический инсульт, первичная и вторичная профилактика, дабигатран.

**Контакты:** Олег Иванович Виноградов [olvinog@mail.ru](mailto:olvinog@mail.ru)

**Для ссылки:** Кузнецов АН, Виноградов ОИ, Рыбалко НВ. Современные подходы к антитромботической терапии у больных с кардиоэмболическим инсультом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;(спецвыпуск 2):28–39.

### *Current approaches to antithrombotic therapy in patients with cardioembolic stroke*

A.N. Kuznetsov, O.I. Vinogradov, N.V. Rybalko

N.I. Pirogov National Medical Surgical Center, Moscow

*The rate of cardiogenic embolism among all ischemic strokes is as high as 38%. Cardioembolic strokes are characterized by the higher magnitude of neurological deficit, the high risk of recurrent acute stroke, and a lethal outcome. This review deals with the etiopathogenesis of thrombus formation in the heart chambers, with current criteria for the verification of cardioembolic strokes, with the results of trials of new oral anticoagulants, and latest guidelines for antithrombotic therapy to prevent stroke. Special focus is given to secondary stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation since it is atrial fibrillation that is the most common cause of cardioembolic stroke.*

**Key words:** ischemic stroke, cardioembolic stroke, primary and secondary prevention, dabigatran.

**Contact:** Oleg Ivanovich Vinogradov [olvinog@mail.ru](mailto:olvinog@mail.ru)

**For references:** [Kuznetsov AN, Vinogradov OI, Rybalko NV. Current approaches to antithrombotic therapy in patients with cardioembolic stroke. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2013;(S2):28–39.]

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/2310-1342-2013-2356>

Согласно классификации TOAST (Trial of Org in Acute Stroke Treatment), выделяют 5 патогенетических подтипов ишемического инсульта (ИИ): кардиоэмболический, атеротромботический, лакунарный, инсульт с установленной редкой этиологией и инсульт с неустановленной этиологией [1].

Кардиоэмболический патогенетический подтип ИИ диагностируют у пациентов с окклюзией церебральных артерий вследствие кардиогенной эмболии [2]. По данным разных авторов, частота кардиогенной эмболии среди всех ИИ составляет от 14 до 38% [3–5]. Внедрение в рутинную клиническую практику таких методов исследования, как трансэзофагеальная и чреспищеводная эхокардиография (ЭхоКГ), а также холтеровское мониторирование ЭКГ, позволило чаще верифицировать потенциальные источники кардиальной эмболии, что привело к увеличению доли больных с кардиоэмболическим инсультом [6].

Актуальность проведения адекватной вторичной профилактики у данной категории больных обусловлена тем, что в полостях сердца формируются тромбы боль-

ших размеров и в случае их отрыва происходит закупорка магистральных церебральных артерий, это в свою очередь приводит к формированию крупных инфарктов головного мозга и повышению уровня инвалидизации и летальности [7, 8]. Так, по данным L.R. Caplan [9], смертность у пациентов с кардиоэмболическим инсультом на догоспитальном этапе составляет 27,3%, в то время как у больных лакунарным инфарктом головного мозга – 0,8% ( $p < 0,001$ ).

В статье освещены вопросы этиопатогенеза формирования эмболов в сердце, представлены современные критерии верификации кардиоэмболических инсультов, а также существующая в настоящее время доказательная база по назначению антитромботической терапии с целью профилактики повторных инсультов на основе выявления источника кардиогенной эмболии.

### **Этиопатогенез кардиоэмболического инсульта**

Известно более 30 потенциальных источников кардиогенной эмболии. Согласно классификации J.P. Hanna

Таблица 1. Классификация потенциальных источников кардиоэмболии [10]

<p><b>1. Левые камеры сердца</b></p> <p><b>а. Левый желудочек:</b>                      фокальная патология движений стенки миокарда                      ИМ                      желудочковая аневризма                      миксома и другие опухоли                      глобальная патология движений стенки миокарда                      кардиомиопатия</p> <p><b>б. Левое предсердие:</b>                      фокальная патология движений стенки миокарда                      миксома и другие опухоли                      аневризма межпредсердной перегородки                      глобальная патология движений стенки миокарда                      мерцательная аритмия                      синдром слабости синусового узла                      дилатированное левое предсердие</p>	<p><b>2. Клапаны сердца</b></p> <p><b>а. Клапаны аорты:</b>                      кальцинированный аортальный стеноз</p> <p><b>б. Митральный клапан:</b>                      митральный стеноз и недостаточность                      пролапс митрального клапана                      кальцификация митрального кольца                      трабекулы митрального клапана</p> <p><b>в. Искусственные клапаны сердца в аортальной и митральной позиции</b></p> <p><b>г. Все виды клапанов в левых отделах сердца:</b>                      эндокардит</p> <p><b>3. Парадоксальная эмболия</b>                      открытое овальное окно                      дефект межжелудочковой перегородки                      дефект межпредсердной перегородки</p>
--	--

и А.А. Furlan (1995) [10], в зависимости от локализации выделяют следующие кардиоэмболические источники:

- I. Сформированные в камерах сердца.
- II. Сформированные на клапанах сердца.
- III. Появившееся в результате парадоксальной эмболии.

В табл. 1 приведена классификация кардиоэмболических источников.

Наиболее частой причиной кардиогенной эмболии является фибрилляция предсердий – ФП (45% всех кардиоэмболических инсультов), при которой в ушке левого предсердия формируются тромбы, а при фрагментации их происходит пассаж эмболического материала в церебральные артерии [11]. Среди других причин кардиоэмболического инсульта можно выделить: инфаркт миокарда – ИМ (15% случаев), аневризмы желудочка (10%), ревматическое поражение клапанов сердца (10%), искусственные клапаны сердца (10%), другие более редкие причины (10%) [10].

Традиционно считается, что процесс тромбообразования развивается в результате наличия триады предрасполагающих условий, выявленных Р. Вирховым более 100 лет назад: стаз крови, повреждение клеток эндотелия и гиперкоагуляционный статус.

Основным патогенетическим фактором является циркуляторный стаз, вызванный фокальной или глобальной акинезией или дискинезией миокарда, который ведет к активации каскада коагуляции с образованием фибринового (красного) тромба [10]. Образуются так называемые тромбы медленных потоков, формирование которых характерно для венозного русла (в венах нижних конечностей). Так, у пациентов с мерцательной аритмией стагнация крови в ушке левого предсердия приводит к тромбообразованию с последующими тромбоэмболическими осложнениями.

Дополнительным фактором являются эндотелиальные изменения, которые представляют собой «почву» для запуска каскадов коагуляции, активации тромбоцитов и их адгезии. Например, после ИМ поверхность эндотелия оголяется до базальной мембраны на несколько суток, в результате чего циркулирующая кровь подвергается действию лежащего в основе базальной пластинки коллагена II типа, что вызывает

активацию и адгезию тромбоцитов [12]. Изучались также эндокардиальные поверхности сердца при дилатационной кардиомиопатии и желудочковых аневризмах. При аутопсии у лиц с дилатационной кардиомиопатией наличие множественных пятнистых областей фиброза на месте эндотелия в левом желудочке обнаружено в 57% случаев [13]. У пациентов с левожелудочковыми аневризмами установлено два типа эндокардиальной патологии. При типе I имеется обширный эндокардиальный фиброэластоз, ассоциирующийся с маленькими тромбами или их отсутствием. При типе II либо выявляется незначительный фиброэластоз, либо его может не быть. В этом случае эндотелиальная поверхность содержит организованный тромб, который плотно соединен с тонкой стенкой аневризмы. Со временем тромб вызывает изменение нормальной конфигурации полости желудочка [14].

Наиболее спорным компонентом триады является наличие гиперкоагуляционного состояния. Однако локальная гиперкоагуляция также способствует образованию тромба. Резидуальный тромб, как и поверхность свежего тромба, высокотромбогенен [15]. Тромб создает внутрисполостные неровности, ведущие к возникновению регионов повышенной турбулентности и последующему повышению режущей нагрузки, что способствует активации и агрегации тромбоцитов. Установлено, что отложение тромбоцитов на резидуальном тромбе в 2–4 раза выше, чем на глубоко поврежденной сосудистой стенке [16]. Кроме того, фибрин-связанный тромбин, расположенный на поверхности резидуального тромба, подвергается действию циркулирующей крови, вызывая активацию как тромбоцитов, так и каскадов коагуляции. Однако фибрин-связанный тромбин отличается от свободного циркулирующего тромбина некоторыми клинически важными свойствами. Во-первых, связанный тромбин не является легко доступным для большинства комплексов гепарина – антитромбина III. Во-вторых, полимер фибрин II, образующийся из фибриногена с помощью активированного тромбина, является натуральным ингибитором тромбина. В-третьих, активированные пластинки освобождают тромбоцитарный фактор IV, натуральный ингибитор гепарина. Эти факторы могут ограничивать эффективность гепарина в предупреждении дальнейшего накопления тромба.

Гепарины и гепариноиды с низкой молекулярной массой могут являться приемлемой альтернативой гепарину в ситуациях с сохраняющимся тромбом вследствие их миниатюрного размера и отсутствия эндогенных ингибиторов [10].

После образования тромба взаимодействие гидравлических сил потока крови и адгезивных сил тромба определяет риск последующей эмболизации. Так, левожелудочковые тромбы при остром ИМ, которые по данным ЭхоКГ выступают в полость желудочка и являются мобильными, имеют высокую склонность к системной эмболизации [17], тогда как хронические левожелудочковые аневризмы содержат тромбы, которые редко эмболизируют [18]. Таким образом, свежие тромбы более эмбологенны вследствие их рыхлости и мобильности, а тромбы внутри хронических желудочковых аневризм менее склонны к эмболизации по трем основным причинам: во-первых, тромб имеет широкое прикрепление к стенке желудочка; во-вторых, отсутствие контрактильных волокон внутри аневризмы предупреждает движение тромба в просвет желудочка и нарушение его прикрепления; в-третьих, тромб вследствие его расположения внутри аневризмы изолирован от гидравлических сил внутри просвета желудочка [19].

При заболеваниях клапанов сердца эмболы обычно состоят из белого (фибрин-тромбоцитарного) тромба или кальцификатов. Активация тромбоцитов обусловлена турбулентным потоком, возникающим при прохождении крови через деформированные выходные отверстия камер сердца, это так называемые тромбы быстрых потоков. Формирование белого тромба характерно и для других участков сердечно-сосудистой системы с быстрым потоком (например, в области каротидной атеросклеротической бляшки, стенозирующей просвет артерии). Размер белых тромбоэмболов обычно меньше, чем красных, что предопределяет особенности клинической картины заболевания [4, 5].

Прохождение крови из камеры сердца сквозь ее выходное отверстие зависит от площади поперечного сечения отверстия, гибкости лепестков клапана и правильности его поверхности. Клапанный стеноз связан с прогрессивной комиссуральной адгезией и дистрофической кальцификацией лепестков клапана. Прогрессивная обструкция отверстия клапана ведет к увеличенной турбулентности. Хотя турбулентность низкой интенсивности имеет место и в нормальных клапанах, особенно при увеличенном сердечном выбросе, интенсивность турбулентности заметно возрастает в потоке крови дистальнее стенозированного клапана. В областях повышенной турбулентности и режущего напряжения происходит активация тромбоцитов, а турбулентность в отверстии клапана в свою очередь прямо зависит от величины формирующегося тромба [4].

Паттерн потока в области стенозированного клапана состоит из центрального потока, окруженного кольцевым вихревым движением, образующимся между стенками путей оттока и основным течением. Эти вихревые движения позволяют элементам крови оставаться в контакте с клапанными поверхностями дольше, чем в регионах ламинарного потока. Поэтому тромбоциты, активирующиеся в турбулентном потоке, имеют пролонгированный контакт с дистрофическими клапанными поверхностями, что приводит к их адгезии, дальнейшей активации и образованию тромба [4].

Клапанная недостаточность ведет к пролонгированному пребыванию крови в области клапана. Если структуры

клапана поражены, то тромбоциты длительно подвергаются воздействию тромбогенной ткани. Клапанная недостаточность часто сочетается со стенозом, что обуславливает дальнейшую эскалацию риска активации тромбоцитов и образования тромба. Клапанные поверхности имеют особое значение в процессе образования тромба. Наиболее высокотромбогенна поверхность искусственных клапанов сердца. Несмотря на нормальную динамику потока, при контакте с искусственными поверхностями происходит активация тромбоцитов и каскадов коагуляции. Ряд авторов считает, что у пациентов с механическими искусственными клапанами сердца также имеет место эмболия пузырьками газа, которые образуются вследствие кавитации при открытии и закрытии клапанов [20, 21].

При инфекционном эндокардите возможно развитие широкого спектра неврологических осложнений: инфаркта головного мозга, паренхиматозной и субарахноидальной геморрагии, микотической аневризмы, сосудистой энцефалопатии, внутримозгового абсцесса, менингита и менингоэнцефалита. Причинами неврологических расстройств являются асептическая и септическая эмболия фрагментами клапанных вегетаций с формированием инфаркта мозга и его возможной геморрагической трансформацией, развитием эрозивного артериита, являющегося причиной ранней церебральной геморрагии и образования микотических аневризм, инициацией инфекционно-воспалительного процесса в головном мозге.

Необходимыми компонентами парадоксальной эмболии являются эмболы в центральной венозной системе и право-левый кардиальный шунт (открытое овальное окно, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок). Открытое овальное окно при аутопсии обнаруживается у 30% индивидуумов в возрасте от 20 до 50 лет, а возможность шунтирования существует в течение каждого кардиального цикла [4].

Таким образом, камеры сердца являются источником большинства кардиогенных эмболий. Эмбологенный субстрат при заболеваниях данной группы формируется на участках эндотелиального повреждения, в области циркуляторного стаза, вызванного акинезией или дискинезией стенки левого желудочка. Формирующиеся тромбы, как правило, содержат большое количество агрегированных и гемолизированных эритроцитов и небольшое количество тромбоцитов, расположенных среди фибрина. Эмболы, формирующиеся при клапанной патологии, более разнообразны по составу, чем эмболы, формирующиеся при патологии камер сердца. Они могут быть представлены вегетациями, фрагментами измененных створок клапанов, белыми тромбоцитарно-фибринозными массами без примеси элементов красной крови, кальцифицированными частицами пораженного участка клапана [3].

#### Критерии диагностики кардиоэмболического инсульта

Согласно классификации TOAST [1], критериями диагностики кардиоэмболического инсульта являются:

1. Наличие кардиального источника эмболии высокого или среднего риска (табл. 2).
2. Повреждение коры головного мозга, мозжечка или субкортикальный полушарный инфаркт >1,5 см в диаметре по данным компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной (МРТ) томографии.

Таблица 2. Классификация источников кардиогенной эмболии высокого и среднего риска [22]

Источники высокого риска	Источники среднего риска
Механические искусственные клапаны сердца Митральный стеноз и ФП ФП (кроме одиночной) Тромб ушка левого предсердия Синдром слабости синусового узла ИМ, давностью <4 нед Тромб левого желудочка Дилатационная кардиомиопатия Акинезия сегмента левого желудочка Миксома предсердия Инфекционный эндокардит	Пропалс митрального клапана Кальцификация митрального кольца Митральный стеноз без ФП Турбулентность в левом предсердии Аневризма межпредсердной перегородки Открытое овальное окно Трепетание предсердий Одиночное трепетание предсердий Биологические искусственные клапаны сердца Небактериальный эндокардит Застойная сердечная недостаточность Гипокинезия сегмента левого желудочка ИМ, давностью >4, но <6 мес

3. Предшествующие транзиторная ишемическая атака (ТИА) или ИИ в >1 артериальном бассейне.

4. Исключение потенциальной артериоартериальной эмболии.

5. ИИ у пациентов с верифицированным источником среднего риска кардиальной эмболии при отсутствии других причин расцениваются как кардиоэмболический патогенетический подтип.

**Методы верификации потенциальных источников кардиогенной эмболии**

ЭКГ и холтеровское мониторирование позволяют выявить потенциально эмбологенные виды нарушения ритма сердца, в первую очередь мерцательную аритмию. Хотя есть некоторые разногласия в том, какие типы кардиальных аритмий ассоциируются с системной эмболией, исследования пациентов с эмболическим инсультом показали, что при длительном мониторинге у 44% больных имеются перманентные или эпизодические предсердные аритмии, известные как причины церебральной эмболии, и только 45% из них обнаруживаются на ЭКГ покоя [22].

ЭхоКГ является основным методом диагностики потенциальных кардиальных источников тромбоза эмболии. Она широко используется при обследовании пациентов с эмболическим инсультом для обнаружения скрытых кардиальных источников тромбоза без явного заболевания сердца и для анатомической верификации источников эмболии у лиц с диагностированным заболеванием сердца. В зависимости от типа и расположения датчика различают два основных вида ЭхоКГ – трансторакальную и трансэзофагеальную. По данным А. Delcker и Н.С. Diener [23], трансторакальная ЭхоКГ способна обнаружить потенциальный кардиальный источник церебральной эмболии у 10–14% больных и только у 1,5% пациентов без клинических признаков заболевания сердца, по данным других авторов, – только у пациентов с клиническими проявлениями поражения сердца [24]. Трансэзофагеальная ЭхоКГ является значительно более чувствительным методом диагностики, особенно в отношении бессимптомных форм заболеваний сердца. Чреспищеводная ЭхоКГ позволяет выявить источник эмболов более чем у 40% пациентов с ИИ, из которых 27% не имеют клинических признаков поражения сердца [24].

**Клиническая картина**

Существует ряд клинических признаков, характерных для кардиоэмболического инсульта, однако каждый из них

в отдельности недостаточно специфичен и чувствителен, и только их сочетание позволяет предположить эмболический генез инсульта.

К таким признакам относятся:

- внезапное появление максимального неврологического дефицита (<5 мин) в дебюте с быстрым его регрессом (считается максимально устойчивым признаком);
- изменение уровня сознания, судороги, головная боль, рвота в дебюте;
- появление неврологической симптоматики, связанной с поражением бассейна задних ветвей левой средней мозговой артерии или бассейна левой задней мозговой артерии (сенсорная или глобальная афазия, идеомоторная апраксия, правосторонняя гомонимная гемианопсия); системная эмболия в анамнезе; наличие кардиальных симптомов [4].

**Антитромботическая терапия у пациентов с установленным источником кардиогенной эмболии  
Неклапанная фибрилляция предсердий**

Неклапанная ФП – наиболее частая причина кардиоэмболического инсульта [25]. Около 1% населения страдает ФП, и ее распространенность растет в связи со старением населения, достигая 5% у пациентов старше 65 лет и 10% у пациентов старше 80 лет [26]. ФП повышает риск развития инсульта в 4–5 раз у пациентов всех возрастных групп, являясь причиной 10–15% всех случаев ИИ; у пациентов старше 80 лет ФП регистрируется примерно в 25% случаев [27].

Для оценки риска развития инсульта у пациентов с неклапанной ФП эксперты АНА рекомендуют применять шкалу CHADS<sub>2</sub>, для пациентов с общим количеством баллов, равным 1, рекомендована дополнительная оценка риска по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (табл. 3). Пациентам с суммой баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥2 рекомендуется принимать пероральные антикоагулянты; с суммой баллов, равной 1, – или пероральные антикоагулянты, или аспирин в дозе 81–325 мг/сут (пероральные антикоагулянты предпочтительнее); с суммой баллов, равной 0, – или аспирин 81–325 мг/сут, или воздержаться от антитромботической терапии (последнее предпочтительнее). Оценку кровотечений необходимо проводить по шкале HAS-BLED (табл. 4).

Терапия пероральными антикоагулянтами является высокоэффективной и снижает риск возникновения инсульта у пациентов с ФП [28]. Многие десятилетия с этой целью использовали антагонисты витамина К (АВК) – препараты непрямого действия, влияющие на витамин К-зависи-



мый синтез факторов свертывания крови в печени путем ингибирования эпоксидредуктазы витамина К. Одним из механизмов их действия является также влияние на противосвертывающие функции крови посредством ограничения карбоксилирования естественных антикоагулянтов крови – протеинов С и S. В конце 80-х – начале 90-х годов было проведено несколько исследований, посвященных сравнению эффективности антикоагулянтной терапии и плацебо [9, 19]. Метаанализ этих исследований показал, что применение соответствующих доз антикоагулянтов (целевое МНО 2,5) является высокоэффективным средством первичной и вторичной профилактики системной эмболии, при этом относительный риск снижается на 68% по сравнению с плацебо [24, 27, 29]. Адекватная антикоагулянтная терапия привела к снижению относительного риска развития инсульта на 52% по сравнению с использованием аспирина [23, 30]. Однако в реальной клинической практике регулярно принимают варфарин не более 50% пациентов, которым он необходим, из них менее 50% больных имеют целевые значения МНО 2–3 [15].

Хорошо известно, что терапия варфарином ассоциируется с высоким риском развития геморрагических событий, требует регулярного контроля МНО и коррекции дозы с узким коридором оптимального терапевтического действия. Это послужило поводом для исследования возможностей альтернативной терапии у пациентов с ФП. Новые пероральные антикоагулянты представлены прямыми ингибиторами тромбина (дабигатрана этексилат) и прямыми ингибиторами фактора Ха (апиксабан, ривароксабан) [31]. Пролонгированная стабильная фармакокинетика и фармакодинамика препаратов этих групп устраняют необходимость в постоянном мониторинге состояния свертывающей системы крови и титрации дозы. Другие важные преимущества этих препаратов заключаются в том, что их назначают в фиксированной дозе и антикоагулянтный эффект достигается достаточно быстро.

**Дабигатрана этексилат** – предшественник активной формы дабигатрана. После приема внутрь дабигатрана этексилат быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте и путем гидролиза, катализируемого эстеразами плазмы крови, превращается в активный дабигатран. Дабигатран является мощным конкурентным обратимым прямым ингибитором тромбина. Так как в процессе каскада коагуляции тромбин (сериновая протеаза) превращает фибриноген в фибрин, то угнетение его активности препятствует полимеризации фибрина и образованию тромба. Дабигатран ингибирует свободный тромбин и тромбин в составе тромба. Биодоступность препарата составляет 6,5%, период полувыведе-

Таблица 3. Шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

Факторы риска	Баллы
ХСН	1
Артериальная гипертония	1
Возраст ≥75	2
Сахарный диабет	1
Инсульт, ТИА, системные эмболии	2
Поражение артерий: ИМ АКШ в анамнезе заболевания периферических артерий	1
Возраст 65–74 года	1
Женский пол (за исключением женщин <65 лет без других факторов риска, кроме женского пола)	1

**Примечание.** АКШ – аортокоронарное шунтирование, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 4. Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLED

Факторы риска	Баллы
Артериальная гипертония	1
Нарушение функций печени или почек (по 1 баллу за каждое)	1 или 2
Инсульт	1
Кровотечение	1
Лабильное МНО	1
Возраст ≥ 65 лет	1
Некоторые лекарства или алкоголь	1 или 2

**Примечание.** МНО – международное нормализованное отношение.

ния – от 12 до 17 ч. Дабигатрана этексилат и дабигатран не метаболизируются с участием системы цитохрома P450 и не влияют *in vitro* на ферменты цитохрома P450 у человека, поэтому перекрестного взаимодействия лекарственных средств при совместном применении с дабигатраном не отмечалось. Транспорт препарата из верхних отделов желудочно-кишечного тракта в плазму крови зависит от системы Р-гликопротеина, вследствие этого одновременное назначение дабигатрана с ингибиторами или индукторами Р-гликопротеина требует осторожности. Благодаря стабильной фармакодинамике и фармакокинетике дабигатрана не требуется постоянного лабораторного мониторинга. 80% препарата экскретируется почками, поэтому при нарушении функции почек его фармакокинетика значительно изменяется [32]. Пациентам старше 80 лет дабигатран рекомендован в дозе 110 мг 2 раза в сутки. При наличии повышенного риска развития кровотечений (клиренс креатинина – КК 30–49 мл/мин; одновременное применение с ингибиторами или индукторами системы Р-гликопротеина; HAS-BLED ≥3 баллов) по решению лечащего врача препарат также может быть назначен в дозе 110 мг 2 раза в сутки. При КК <30 мл/мин назначение дабигатрана не рекомендовано.

Сравнительная эффективность дабигатрана и варфарина у 18 113 пациентов с неклапанной ФП была оценена в открытом рандомизированном исследовании RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) [33]. *Критерии включения* — как минимум одна из следующих характеристик: инсульт или ТИА в анамнезе; фракция выброса левого желудочка <40%; ХСН II стадии и выше по NYHA в течении 6 мес до обследования; возраст  $\geq 75$  лет или от 65 до 74 лет в сочетании с сахарным диабетом, артериальной гипертензией или ишемической болезнью сердца. Исключали пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, острым инсультом (до 14 сут с момента развития), тяжелым инсультом (давностью до 6 мес), высоким риском кровотечения (КК <30 мл/мин), активными формами тяжелых заболеваний печени.

Дабигатран назначали дважды в день в фиксированной дозе 110 или 150 мг, доза варфарина (1; 3 и 5 мг) корректировалась в соответствии с МНО (от 2 до 3).

*Первичной конечной точкой исследования* являлась оценка частоты развития инсульта (включая геморрагический) и системных тромбоэмболических осложнений.

*Вторичные конечные точки* — общая смертность, частота инсульта (включая геморрагический), системные эмболии, тромбоэмболия легочных артерий, ИМ и сердечно-сосудистая смертность (в том числе от геморрагических осложнений).

*Безопасность* оценивалась по частоте случаев клинически значимых кровотечений.

Средний возраст пациентов составил  $71,6 \pm 8,7$  года, соотношение мужчины/женщины — 64/36%. Общее время наблюдения — 2 года, при этом только 20 пациентов выбыли из исследования (не по медицинским показаниям). Риск инсульта у включенных в исследование пациентов был в целом умеренно высоким (оценка по шкале CHADS<sub>2</sub>:  $2,1 \pm 1,1$  балла). В анамнезе у 20% пациентов имелся инсульт, у 32% — ХСН, у 23% — сахарный диабет 2-го типа. Около половины пациентов, включенных в исследование, получали варфарин до рандомизации.

Частота достижения *первичной конечной точки* в группе дабигатрана 110 мг составила 1,53% в год, дабигатрана 150 мг — 1,11% в год, варфарина — 1,69% в год.

По сравнению с варфарином риск развития геморрагического инсульта был ниже в группе дабигатрана 110 мг 2 раза в день (RR 0,31; 95% CI 0,17–0,56) и дабигатрана 150 мг 2 раза в день (RR 0,26; 95% CI 0,14–0,49).

Результаты исследования показали, что по клинической эффективности **дабигатрана этексилат в дозе 150 мг 2 раза в день** (6,91% в год) превосходил варфарин (7,09% в год; RR 0,91; 95% CI 0,82–1,00), в дозе 110 мг 2 раза в день достоверно не уступал варфарину (7,09% в год; RR 0,91; 95% CI 0,82–1,00) в профилактике инсульта, системной эмболии и смерти у пациентов с ФП.

Анализ **безопасности** показал, что частота клинически значимых **геморрагических осложнений** была ниже у пациентов, получавших дабигатран 110 мг 2 раза в день, по сравнению с пациентами, леченными варфарином, и составила соответственно 2,71 и 3,36% в год (относительное снижение риска 0,8; 95% CI 0,69–0,93). При этом дабигатран в дозе 150 мг продемонстрировал меньшую, но статистически незначимую по сравнению с варфарином частоту развития геморрагических осложнений — 3,11% в год.

Лечение дабигатрана этексилатом в дозе 110 мг 2 раза в сутки по сравнению с хорошо контролируемой терапией варфарином приводило к относительному снижению риска развития больших кровотечений на 20% ( $p=0,003$ ).

Частота гастроинтестинальных кровотечений была выше при применении дабигатрана 150 мг 2 раза в день (1,51% в год), чем при применении варфарина (1,02% в год) или дабигатрана 110 мг 2 раза в день (1,12% в год,  $p<0,05$ ). Частота жизнеугрожающих кровотечений и субдуральных гематом была выше в группе варфарина (1,80 и 0,74%), чем в группе дабигатрана 110 мг 2 раза в день (1,22 и 0,23% соответственно) или дабигатрана 150 мг 2 раза в день (1,45 и 0,3% соответственно).

При анализе первых результатов исследования RE-LY была выявлена большая частота развития ИМ в группе дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день по сравнению с варфарином (0,74 и 0,53% в год соответственно; RR 1,38; 95% CI 1,00–1,91). Однако после завершения исследования и расширенного анализа всех случаев развития ИМ достоверной разницы в частоте возникновения ИМ в группах дабигатрана 150 мг 2 раза в день и варфарина не выявлено [34, 35]. При проведении post-hoc-анализа окончательных результатов исследования статистически достоверной разницы в частоте развития ИМ в группах дабигатрана и варфарина не установлено [36, 37].

Для оценки эффективности дабигатрана этексилата с целью вторичной профилактики ИИ была выделена подгруппа из 3623 пациентов с ИИ или ТИА в анамнезе [38, 39]. Дабигатрана этексилат назначали не ранее чем через 2 нед после первого ИИ. У пациентов, получавших дабигатрана этексилат 150 мг 2 раза в сутки, риск развития повторного инсульта (или системной эмболии) составил 2,07% в год, при приеме дабигатрана этексилата 110 мг 2 раза в сутки — 2,32% в год, а при приеме варфарина — 2,78% в год. Дабигатран в обеих дозах имел преимущество перед варфарином в первичной конечной точке (RR 0,34 и 0,65 соответственно). Геморрагические осложнения регистрировались реже при приеме дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в день и были сопоставимы в группах варфарина и дабигатрана в дозе 150 мг/сут.

На сегодняшний день дабигатрана этексилат в дозе 150 мг 2 раза в сутки является единственным препаратом, который превосходит варфарин по снижению частоты ИИ у пациентов с неклапанной ФП. Согласно данным исследования RE-LY, частота ИИ была достоверно ниже в группе дабигатрана 150 мг 2 раза в день по сравнению с группой варфарина. Снижение относительного риска развития ИИ составило 25%, частота ишемических событий для группы дабигатрана 150 мг и группы варфарина — 0,92 и 1,2% соответственно ( $p=0,03$ ). Следует также отметить, снижение относительного риска сердечно-сосудистой смерти на 15% в группе дабигатрана 150 мг по сравнению с группой варфарина.

**Ривароксабан** — прямой ингибитор фактора Ха. Биодоступность его составляет около 70%, период полувыведения — от 5 до 9 ч. Ривароксабан также обладает стабильной фармакокинетикой и не требует постоянного гемокоагуляционного мониторинга; 1/3 препарата выводится печенью, 2/3 — почками в виде активных метаболитов. При снижении функции печени экскреция препарата может быть нарушена, поэтому пациентам с КК 30–49 мл/мин ривароксабан следует назначать в дозе 15 мг 1 раз в день, а при КК <30 мл/мин лечение препаратом не рекомендовано. Мета-

болизм ривароксабана опосредован ферментами системы CYP450, а также системы Р-гликопротеина. В связи с этим одновременное применение ривароксабана с препаратами, ингибирующими CYP450 и/или Р-гликопротеин (например, кетоконазол), может привести к снижению почечного и печеночного клиренса препарата и существенно увеличить его системное воздействие.

Эффективность ривароксабана и варфарина у пациентов с неклапанной мерцательной аритмией была оценена в рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании ROCKET AF (Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation) [15]. 14 264 пациента с неклапанной мерцательной аритмией и умеренным или высоким риском развития инсульта (3,5 балла по шкале CHADS<sub>2</sub>) получали ривароксабан 20 мг/сут (или 15 мг/сут при КК <50 мл/мин) либо варфарин (целевое МНО 2,0–3,0). Около 55% пациентов имели ИИ, ТИА или эпизод системной эмболии в анамнезе. Длительность наблюдения – 707 дней.

*Первичной конечной точкой* являлись частота инсульта (ИИ и геморрагического) и системные эмболии, частота которых в группе ривароксабана составила 1,7% в год, а в группе варфарина – 2,2% в год (HR 0,79; 95% CI 0,66–0,96; p<0,001). Однако при более детальном анализе выборки пациентов, полностью завершивших исследование, первичной конечной точкой достигли 2,1% получавших ривароксабан и 2,4% получавших варфарин (HR 0,88; 95% CI 0,74–1,03; p<0,001, достоверно не хуже).

*Первичной конечной точкой безопасности* было клинически значимое кровотечение, которое встречалось в 14,9% случаев в группе ривароксабана и в 14,5% случаев в группе варфарина (HR 1,03; 95% CI 0,96–1,11; p=0,44). В группе ривароксабана зарегистрировано меньшее число случаев внутричерепных кровоизлияний (0,5% против 0,7%; p=0,02) и кровотечений со значимыми последствиями (0,2% против 0,5%; p=0,003).

В то же время крупные кровотечения из желудочно-кишечного тракта чаще отмечались в группе ривароксабана (3,2 и 2,2% в год соответственно; p<0,001). Субанализы в подгруппах пациентов, сформированных по возрасту, полу, функциональному состоянию почек, количеству факторов риска, предшествующей терапии АВК, перенесенному ИМ, не выявили существенных отличий от основных результатов исследования.

Таким образом, ривароксабан в дозе 20 мг не уступает по эффективности в профилактике инсульта и системных эмболий варфарину, а безопасность применения данных препаратов в отношении возникновения клинически значимых геморрагических событий примерно одинакова.

**Апиксабан** – прямой ингибитор фактора Ха. Его биодоступность составляет 50%, период полувыведения – от 8 до 15 ч. Препарат отличается стабильной фармакокинетикой и при применении в фиксированной дозе не требует гемостазиологического мониторинга. Апиксабан выводится почками (около 25% в неизменном виде) и в большей степени с калом (около 50% в неизменном виде). Пациентам с умеренным снижением функции почек апиксабан назначают в сниженной дозе – 2,5 мг 2 раза в день. При КК <30 мл/мин препарат не используют.

Метаболизм апиксабана также зависит от системы CYP450 и Р-гликопротеина. В связи с этим одновременное его применение с препаратами, ингибирующими CYP450 и/или

Р-гликопротеин, может привести к снижению почечного и печеночного клиренса и увеличить системное воздействие.

В рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment) [21] оценивали эффективность и безопасность апиксабана по сравнению с аспирином у 5599 пациентов с неклапанной мерцательной аритмией и ≥1 факторами риска развития инсульта. Антикоагулянтную терапию не проводили из-за наличия противопоказаний или каких-либо предпочтений пациента. Доза апиксабана составляла 5 мг дважды в день (94% пациентов) или 2,5 мг дважды в день (6%). Низкую дозу назначали пациентам старше 80 лет с массой тела 60 кг и уровнем креатинина сыворотки крови ≥1,5 мг/дл. Доза аспирина у пациентов второй группы составляла 81 мг (у 64%), 162 мг (у 27%), 243 мг (у 2%) или 324 мг (у 7%).

Эффективность апиксабана как средства вторичной профилактики инсульта превышала таковую аспирина (1 и 2,3% в год соответственно; HR 0,43; 95% CI 0,28–0,65; NNT=67; RRR=57%), а частота кровотечений у пациентов двух групп была примерно одинаковой (1,4 и 1,2% в год соответственно; HR 1,13; 95% CI 0,74–1,75).

ARISTOLE – рандомизированное клиническое исследование III фазы [40], посвященное сравнению эффективности апиксабана и варфарина для профилактики инсульта (ИИ и геморрагического) или системной эмболии у пациентов с мерцательной аритмией и дополнительным фактором риска развития инсульта (возраст ≥75 лет, первичный инсульт, ТИА или системные эмболии в анамнезе, сердечная недостаточность в последние 3 мес или фракция выброса левого желудочка ≤40%, сахарный диабет или артериальная гипертензия).

В группе апиксабана пациенты получали дозу 5 мг дважды в день. При наличии >2 дополнительных критериев (возраст ≥80, масса тела ≤60 кг, уровень креатинина >1,5 мг) дозу препарата снижали до 2,5 мг дважды в день. В группе варфарина пациенты получали препарат ежедневно, доза корректировалась для поддержания МНО от 2,0 до 3,0. Дополнительно пациентам обеих групп назначали аспирин до 162 мг при необходимости.

За 1,8 года обследован 18 201 пациент. В группе апиксабана инсульт или системная эмболия развивались в 1,27% случаев; в группе варфарина – в 1,60% (HR 0,79; 95% CI 0,66–0,95). Вторичными конечными точками были смертность (3,52% против 3,94%; HR 0,89; 95% CI 0,80–0,99; p=0,047) и клинически значимые кровотечения (2,13% против 3,09%; HR 0,69; 95% CI 0,60–0,80; p<0,001).

На сегодняшний день нет опубликованных исследований, в которых бы сравнивались эффективность и безопасность дабигатрана, апиксабана и ривароксабана. Существуют только исследования, в которых эти препараты сопоставляли с варфарином [41].

Рекомендации по применению антитромботической терапии с целью вторичной профилактики инсульта у пациентов с неклапанной мерцательной аритмией представлены в табл. 5.

Принципиальным вопросом остается время начала терапии новыми оральными антикоагулянтами у больных, перенесших кардиоэмболический инсульт. Согласно критериям включения в указанные выше исследования, с момента острого церебрального сосудистого события до начала те-

Таблица 5. *Рекомендации АНА-АSА по применению антитромботической терапии с целью вторичной профилактики инсульта у пациентов с неклапанной мерцательной аритмией*

Рекомендации	Уровень доказательности
Пациентам, перенесшим инсульт или ТИА, с пароксизмальной или постоянной формой мерцательной аритмии рекомендовано назначение пероральных антикоагулянтов (АВК) целевое МНО 2,5 (2,0–3,0)	Класс I, уровень доказательности А
Пациентам, перенесшим инсульт или ТИА, с пароксизмальной или постоянной формой мерцательной аритмии, которые не могут принимать пероральные антикоагулянты, рекомендован прием аспирина	Класс I, уровень доказательности А
Комбинация аспирина с клопидогрелем имеет сопоставимый с варфарином риск развития кровотечений и не рекомендуется пациентам с противопоказаниями к варфарину вследствие высокого риска геморрагических осложнений	Класс III, уровень доказательности В
Варфарин	Класс I, уровень доказательности А
Дабигатран	Класс I, уровень доказательности В
Апиксабан	Класс I, уровень доказательности В
Ривароксабан	Класс IIa, уровень доказательности В
Эти препараты могут применяться для первичной и вторичной профилактики инсульта у пациентов с неклапанной мерцательной аритмией. Выбор антитромботического препарата должен быть индивидуален и основываться на факторах риска, стоимости, переносимости лечения, предпочтениях пациента, потенциальных лекарственных взаимодействиях и других клинических характеристиках, включая время нахождения в целевом диапазоне МНО для больных, принимающих варфарин	
Дабигатран 150 мг 2 раза в день является эффективной альтернативой варфарину для первичной и вторичной профилактики инсульта у пациентов с неклапанной мерцательной аритмией, 1 дополнительным фактором риска и КК >30 мл/мин	Класс I, уровень доказательности В
Использование дабигатрана 75 мг 2 раза в день у пациентов с неклапанной мерцательной аритмией и одним дополнительным фактором риска с низким КК (15–30 мл/мин) может быть рассмотрено, но эффективность и безопасность такой терапии не установлены	Класс IIb, уровень доказательности С
Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (КК <15 мл/мин) назначение дабигатрана не рекомендуется	Класс III, уровень доказательности С
Апиксабан 5 мг 2 раза в день является эффективной альтернативой аспирину у пациентов с неклапанной мерцательной аритмией, которые не могут принимать АВК и у которых есть 1 дополнительный фактор риска и не более 1 из следующих характеристик: возраст ≥80 лет, масса тела ≤60 кг или уровень сывороточного креатинина ≥1,5 мг/дл	Класс I, уровень доказательности В
Хотя эффективность и безопасность не исследованы, апиксабан 2,5 мг 2 раза в день может быть рассмотрен в качестве альтернативы аспирину у пациентов с неклапанной мерцательной аритмией, которые не могут принимать АВК и у которых есть 1 дополнительный фактор риска и 2 и более из следующих критериев: возраст ≥80 лет, масса тела ≤60 кг или уровень сывороточного креатинина ≥1,5 мг/дл	Класс IIb, уровень доказательности С
Апиксабан 5 мг 2 раза в день является эффективной и безопасной альтернативой варфарину у пациентов с неклапанной мерцательной аритмией, которым показана терапия АВК, у которых есть не менее 1 дополнительного фактора риска и не более 1 из следующих характеристик: возраст ≥80 лет, масса тела ≤60 кг или уровень сывороточного креатинина ≥1,5 мг/дл	Класс I, уровень доказательности В
Хотя эффективность и безопасность не исследованы, апиксабан 2,5 мг 2 раза в день может быть рассмотрен как альтернатива варфарину у пациентов с неклапанной мерцательной аритмией, которым показана терапия АВК и у которых есть не менее 1 дополнительного фактора риска и 2 и более из следующих характеристик: возраст ≥80 лет, масса тела ≤60 кг или уровень сывороточного креатинина ≥1,5 мг/дл	Класс IIb, уровень доказательности С
Апиксабан не должен применяться у пациентов с КК <25 мл/мин	Класс III, уровень доказательности С
У пациентов с неклапанной мерцательной аритмией, у которых имеется умеренный и высокий риск развития инсульта (инсульт, ТИА или системная эмболия в анамнезе или 2 и более дополнительных факторов риска) ривароксабан 20 мг/сут может являться альтернативой варфарину	Класс IIa, уровень доказательности В
У пациентов с почечной недостаточностью и неклапанной мерцательной аритмией с умеренным и высоким риском развития инсульта (инсульт, ТИА или системная эмболия в анамнезе или 2 и более дополнительных факторов риска) с КК от 15 до 50 мл/мин возможно применение ривароксабана в дозе 15 мг/сут, однако ее эффективность и безопасность не установлены	Класс IIb, уровень доказательности С
Ривароксабан не должен использоваться при КК <15 мл/мин	Класс III, уровень доказательности С
Эффективность и безопасность комбинации дабигатрана, ривароксабана или апиксабана с антитромботическими препаратами не установлена	Класс IIb, уровень доказательности С



рапии должно было пройти не менее 14 дней. Однако в реальной клинической практике промедление с назначением вторичной профилактики у больного инсультом резко увеличивает риск развития повторной эмболии. По мнению Н.С. Diener и соавт. [38], время начала применения новых оральных антикоагулянтов в качестве вторичной профилактики кардиоэмболического инсульта у пациентов с мерцательной аритмией составляет:

- для ТИА – незамедлительно;
- для малого инсульта – 3–5 дней;
- для среднего инсульта – 5–7 дней;
- для тяжелого инсульта – спустя 2–4 нед.

### Острый инфаркт миокарда и тромб левого желудочка

Без проведения агрессивной реперфузионной терапии внутрисердечные тромбы формируются примерно у трети пациентов в первые 2 нед после переднего ИМ и даже чаще у пациентов с обширными инфарктами, захватывающими верхушку левого желудочка. В рандомизированных исследованиях, включавших пациентов с острым ИМ, неоднократно подтверждалась взаимосвязь эхокардиографически выявленного тромба в левом желудочке с церебральной эмболией. При отсутствии антикоагулянтной терапии клинически значимый инфаркт головного мозга встречается примерно у 10% пациентов с ИМ и тромбом левого желудочка [17, 26]. Риск эмболических осложнений наиболее велик в первые 3 мес – период активного формирования тромба, особенно в первые 10 дней после развития ИМ [42, 43].

За последние 20 лет было проведено 3 крупных рандомизированных исследования, включивших пациентов с острым нижним и передним ИМ, которым проводили гепаринотерапию с последующим переводом на терапию варфарином. Результаты исследований продемонстрировали, что использование антикоагулянтов у таких больных снижает инцидентность церебральной эмболии на 3–1% по сравнению с теми, кому антикоагулянты не назначали [44–46]. Различия были достоверно значимы во втором и третьем исследованиях.

Доказано, что прием антикоагулянтов у пациентов с выявленным тромбом левого желудочка снижает риск тромбообразования более чем на 50%. Риск повторного развития ИМ, инсульта или смертельного исхода значительно уменьшается при приеме оральных антикоагулянтов по сравнению с аспирином [47, 48].

Рекомендации по применению антитромботической терапии у пациентов с ИМ и визуализированным тромбом в левом желудочке представлены в табл. 6.

### Кардиомиопатия

Около 10% пациентов, перенесших ИИ, имеют фракцию выброса левого желудочка  $\leq 30\%$ . У пациентов с сердечной недостаточностью существуют четкие индикаторы для назначения антикоагулянтной терапии: предшествующее кардиоэмболическое событие; ФП; наличие недавно сформировавшегося левожелудочкового тромба [49]. По опубликованным данным, преимущества пероральной антикоагулянтной терапии у таких больных не превышают ее риска.

Исследование WATCH (Warfarin Antiplatelet Trial in Chronic Heart Failure) было посвящено сравнению вар-

фарина с аспирином или клопидогрелем, но было досрочно завершено. В другом исследовании WARCEF (Warfarin versus Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction) оценивали роль варфарина (целевое МНО от 2,5 до 3) и аспирина (325 мг/сут) в первичной и вторичной профилактике инсульта у пациентов с фракцией выброса  $<35\%$  без документированной ФП, механических протезированных клапанов сердца или других показаний для антикоагулянтной терапии. Исследование продолжается. Рекомендации по применению антитромботической терапии у пациентов с кардиомиопатией и сердечной недостаточностью представлены в табл. 6.

### Болезни клапанов сердца

Антитромботическая терапия может уменьшить, но не нивелировать инцидентность инсультов или системных эмболий у пациентов с поражением клапанов сердца. Во всех ситуациях необходимо взвешивать риск развития кровотечения и возможную пользу от назначения антитромботической терапии.

#### Ревматическая болезнь митрального клапана

Рецидивирующая эмболия возникает у 30–65% пациентов с ревматической болезнью митрального клапана. Примерно у 60–65% этих больных кардиогенная эмболия развивается в течение первого года (в большинстве случаев в первые 6 мес после дебюта заболевания). Риск эмболии зависит от возраста и наличия ФП.

Митральная вальвулопластика, судя по всему, не снижает риска развития тромбоэмболии, в связи с чем выполнение данного вмешательства не исключает необходимости проведения антитромботической терапии. Хотя рандомизированные исследования и отсутствуют, результаты множества наблюдательных исследований позволяют констатировать, что антикоагулянтная терапия у больных с ревматическим поражением митрального клапана эффективно снижает риск кардиогенной тромбоэмболии.

Эффективность и безопасность комбинированной антикоагулянтной и антитромботической терапии у пациентов с ревматическим поражением митрального клапана не исследовались. Экстраполирование результатов схожих групп пациентов позволяет предположить, что такая комбинация увеличит риск геморрагических осложнений [50].

Рекомендации по применению антитромботической терапии у пациентов с ревматическим поражением митрального клапана также представлены в табл. 6.

#### Пролапс митрального клапана

Пролапс митрального клапана (ПМК) является самой частой формой клапанной патологии у взрослых. Его значение существенно возрастает при наличии утолщения митрального клапана ( $\geq 5$  мм) и митральной регургитации.

В большинстве случаев ПМК является асимптомным. Связь развития системной тромбоэмболии с ПМК можно предположить только в том случае, если исключены все другие возможные кардиоэмболические источники. Необходимо отметить, что в таком крупном проспективном исследовании, как им явилось Фрамингемское исследование, не обнаружено увеличения риска инсульта у пациентов с ПМК.

В настоящее время отсутствуют рандомизированные исследования, посвященные эффективности и безопасности антитромботической терапии у данной категории пациентов.

Таблица 6. *Рекомендации по антитромботической терапии у пациентов с кардиоэмболическим подтипом ИИ [53]*

Фактор риска	Рекомендации	Уровень доказательности
Острый ИМ и тромб левого желудочка	Пациентам с ИИ вследствие острого ИМ и выявленным по данным ЭхоКГ тромбом левого желудочка необходим прием оральных антикоагулянтов, целевое МНО – от 2,0 до 3,0 на период не менее 3 мес	Класс IIa, уровень доказательности В
Кардиомиопатия	У пациентов с ИИ или ТИА с синусовым ритмом и дилатационной кардиомиопатией, характеризующейся систолической дисфункцией (ФВЛЖ $\leq 35\%$ ), эффективность варфарина не установлена (МНО 2,0–3,0)	Класс IIb, уровень доказательности В
	Пациентам с предшествующим ИИ или ТИА и кардиомиопатией терапия варфарином (МНО 2,0–3,0), аспирином (81 мг/сут), клопидогрелем (75 мг/сут) или комбинация аспирина (25 мг 2 раза в день) + дипиридамола замедленного высвобождения (200 мг 2 раза в день) может быть назначена для профилактики ишемических событий	Класс IIb, уровень доказательности В
Ревматическая болезнь митрального клапана	У пациентов с ИИ или ТИА с ревматическим пороком митрального клапана, наличием или без ФП предпочтительна длительная терапия варфарином с целевыми МНО 2,5 (2,0–3,0)	Класс IIa, уровень доказательности С
	Антитромбоцитарную терапию не следует рутинно добавлять к варфарину чтобы избежать повышенного риска кровотечений	Класс III, уровень доказательности С
ПМК	Пациентам с ПМК, перенесшим ИИ или ТИА, можно длительно назначать антитромбоцитарную терапию	Класс IIa, уровень доказательности С
Митральная кольцевая кальцификация	Пациентам с ИИ или ТИА и кальцификацией кольца митрального клапана можно длительно назначать антитромбоцитарную терапию	Класс IIb, уровень доказательности С
Искусственные клапаны сердца	Пациентам с ИИ или ТИА, имеющим механический искусственный клапан сердца, рекомендовано назначение оральных антикоагулянтов с целевым МНО 3,0 (2,5–3,5)	Класс I, уровень доказательности В
	Пациентам с механическим искусственным клапаном сердца, которые несмотря на прием оральных антикоагулянтов, имеют в анамнезе ИИ или системную эмболию, рекомендованы дополнительное назначение аспирина 75–100 мг/сут и поддержание целевого МНО 3,0 (2,5–3,5)	Класс IIa, уровень доказательности В
	Пациентам с ИИ или ТИА в анамнезе, имеющим биологические искусственные клапаны сердца, можно назначать терапию варфарином (МНО 2,0–3,0)	Класс IIb, уровень доказательности С
Пациенты с ООС	Пациентам с ООС, имеющим ИИ или ТИА в анамнезе, с целью вторичной профилактики показана антитромбоцитарная терапия	Класс IIa, уровень доказательности В
	Варфарин рекомендован пациентам с ООС, имеющим высокий риск развития повторного инсульта (состояние гиперкоагуляции, наличие тромбоза в венозной системе)	Класс IIa, уровень доказательности С

**Примечание.** ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

#### Механические искусственные клапаны сердца

Хорошо известно, что пациентам со всеми типами механических искусственных клапанов сердца необходима антикоагулянтная терапия для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии.

Назначение варфарина по сравнению с двойной антитромботической терапией показало достоверное преимущество первого (частота тромбоэмболических событий составила 8–10% в группе антитромботической терапии по сравнению с 2% в группе варфарина) [51, 52]. Необходимо отметить, что инцидентность кровотечений была выше в группе пациентов, принимавших варфарин. Целевое МНО на фоне приема варфарина у таких больных должно составлять 2,5–3,5.

В другом исследовании показано, что назначение аспирина (100 мг/сут) дополнительно к варфарину (МНО 3,0–4,5) увеличивает эффективность терапии по сравнению с приемом только варфарина, но частота геморрагических осложнений также увеличивается. Комбинация оральных антикоагулянтов и аспирина (75–100 мг/сут) рекомендована пациентам с искусственными клапанами сердца, у которых, несмотря на антитромботическую терапию, развивается ИИ или системная эмболия [51].

В исследовании RE-ALIGN [39] участвовало 160 пациентов, которым выполняли хирургическую имплантацию механического клапанного протеза. Больные получали капсулы дабигатрана этексилата в дозе 150–300 мг 2 раза в сутки, 89 пациентам назначали варфарин с подбором дозы непосредственно после операции или более чем через 3 мес после протезирования клапана. Анализ данных исследования выявил большую частоту тромбоэмболических событий, включая инсульт, ТИА, тромбозы клапанов и ИМ в группе дабигатрана по сравнению с группой варфарина. Также у пациентов, получавших дабигатран, по сравнению с лечеными варфарином отмечалось большее количество клинически значимых кровотечений (главным образом послеоперационных случаев гемоперикарда, требующих вмешательства в связи с нарушением гемодинамики), поэтому применение дабигатрана этексилата у пациентов с механическими искусственными клапанами не рекомендуется (см. табл. 6.).

#### Биологические искусственные клапаны сердца

У пациентов с биологическими протезированными клапанами сердца отмечается более низкая частота тромбоэмболических осложнений по сравнению с пациентами с механическими клапанами [50]. Пациентам с ИИ или ТИА

в анамнезе, которые имеют биологические клапаны сердца, рекомендован пожизненный прием варфарина с целевым МНО 2,0–3,0 [50] (см. табл. 6.).

#### Кальцификаты кольца митрального клапана

Кальцификаты кольца митрального клапана проявляются отложением кальция и липидов в фиброзированном кольце митрального клапана. Данная патология чаще встречается у женщин, иногда ассоциируется со значительной митральной регургитацией и является нечастой причиной неревматического митрального стеноза. В настоящее время неясно, являются ли кальцификаты кольца митрального клапана независимым фактором риска развития инсульта. Отсутствуют доказательные данные о сравнительной эффективности и безопасности антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов, назначаемых для вторичной профилактики таким больным.

#### Пациенты с открытым овальным окном

Недостаточная доказательная база и разногласия в оценке способов вторичной профилактики инсульта, ассоциированного с открытым овальным окном, отразились в создании компромисса АНА-АSA при разработке соответствующих рекомендаций. При открытом овальном окне с целью вторичной профилактики ИИ рекомендована терапия антитромбоцитарными препаратами. В случае наличия у пациента с открытым овальным окном высокого риска развития повторного ИИ (состояние гиперкоагуляции, наличие тромбоза в венозной системе) обосновано назначение оральных антикоагулянтов [36, 53] (см. табл. 6.).

#### Инфекционный эндокардит

Церебральная эмболия — наиболее характерное осложнение инфекционного эндокардита, встречающееся в

14–20% случаев. Хотя в последнее время смертность от данной патологии значительно уменьшилась, заболеваемость остается на прежнем уровне.

Церебральные эмболы чаще возникают вследствие инфекционного процесса на митральном клапане, чем на аортальном. Неврологические проявления инфекционного эндокардита в большинстве случаев наблюдаются до начала antimicrobial терапии, поэтому назначение антибактериальных препаратов считается неотложной, самой эффективной и необходимой мерой. Аргументы в пользу и против назначения пероральных антикоагулянтов при эндокардит-ассоциированной церебральной эмболии (инсульт) остаются спорными. Сегодня нет убедительных данных, подтверждающих, что антикоагулянтная терапия снижает частоту эмболии при эндокардите нативных клапанов, и рутинное использование антикоагулянтов в таких случаях считается неоправданным, так как повышает риск развития кровотечений. Пациенты с механическими клапанами сердца или ФП, у которых развивается эндокардит, обычно продолжают получать антикоагулянтную терапию [37, 54], однако риск геморрагических осложнений у них остается высоким. Всем пациентам с искусственными клапанами сердца, пораженными инфекционным эндокардитом, рекомендовано на 48 ч воздержаться от антикоагулянтной терапии. Пациенты с кардиогенной эмболией головного мозга должны находиться под тщательным наблюдением, чтобы избежать геморрагических осложнений и геморрагической трансформации ишемического очага [37, 54].

## ЛИТЕРАТУРА

- Adams HP Jr, Bendixen BH, Cappelle LJ et al. Classification of subtype of acute stroke: Definitiuin for use in a multicentre clinical trial, TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35–41.
- Кузнецов АН, Виноградов ОИ, Кучеренко СС. Ишемический инсульт. Диагностика. Лечение. Профилактика: карманный справочник. Москва: РАЕН; 2012. [Kuznetsov AN, Vinogradov OI, Kucherenko SS. Ishemicheskii insul't. Diagnostika. Lechenie. Profilaktika: karmannyi spravochnik. Moscow: RAEN; 2012.]
- Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики. Краткое руководство для врачей. Под редакцией Верещагина НВ, Пирадова МА, Суслиной ЗА. Москва: Интермедика; 2002. 208 с. [Insul't. Printsipy diagnostiki, lecheniya i profilaktiki. Kраткое rukovodstvo dlya vrachev. Pod redaktsiyey Vereshchagina NV, Piradova MA, Suslinoy ZA. Moscow: Intermedika; 2002. 208 p.]
- Шевченко ЮЛ, Одинак АН, Кузнецов АН, Ерофеев АА. Кардиогенный и ангиогенный церебральный эмболический инсульт. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2006. 272 с. [Shevchenko YuL, Odinak AN, Kuznetsov AN, Erofeev AA. Kardiogennyi i angiogennyi tserebral'nyy embolicheskii insul't. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. 272 p.]
- Шевченко ЮЛ, Михайленко АА, Кузнецов АН, Ерофеев АА. Кардиохирургическая агрессия и головной мозг. Санкт-Петербург: Наука; 1997. 152 с. [Shevchenko YuL, Mikhaylenko AA, Kuznetsov AN, Erofeev AA. Kardiokhirurgicheskaya agressiya i golovnoy mozg. St.-Petersburg: Nauka; 1997. 152 p.]
- Практическая кардионеврология. Под редакцией Суслиной ЗА, Фонакина АВ. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2010. 304 с. [Prakticheskaya kardionevrologiya. Pod redaktsiyey Suslinoy ZA, Fonyakina AV. Moscow: IMA-PRESS; 2010. 304 p.]
- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for thromboembolism during aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the stroke prevention in atrial fibrillation study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 1995;5(3):147–57.
- Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology*. 1978;28(10):973–7. DOI: 10.1212%2FWNL.28.10.973.
- Caplan LR. Brain embolism revisited. *Neurology*. 1993;43:1281–7. DOI: 10.1212%2FWNL.43.7.1281.
- Hanna JP, Furlan AJ. Cardiac disease and embolic sources. Brain ischemia: Basic concepts and clinical relevance. Caplan-Lond LD, editor. Springer-Verlag. 1995;299–315.
- Arboixa A, Alioc J. Cardioembolic Stroke: Clinical Features, Specific Cardiac Disorders and Prognosis. *Curr Cardiol* Rev.2010;6(3):150–61. DOI: 10.2174%2F157340310791658730.
- Johnson RC, Crissman RS, DiDio LJA. Endocardial alteration in myocardial infarction. *Lab Invest*. 1979;40:183–93.
- Roberts WC, Siegel RJ, McManus BM. Idiopathic dilated cardiomyopathy: Analysis of 152 necropsy patients. *Am J Cardiol*. 1987;60(16):1340–55. DOI: 10.1016%2F0002-9149%2887%2990618-7.
- Hochman JS, Platia EB, Bulkley BH. Endocardial abnormalities in left ventricular aneurysm. A clinicopathologic study. *Ann Intern Med*. 1984;100(1):29–35.
- Francis CW, Markham RE, Barlow GH et al. Thrombin activity of fibrin thrombi and soluble plasmic derivatives. *J Lab Clin Med*. 1983;102(2):220–30.
- Lassila R, Badimon JJ, Vallabhajusula S, Badimon L. Dynamic monitoring of platelet deposition on severely damaged vessel wall in flowing blood. Effects of different stenosis on thrombus growth. *Arteriosclerosis*. 1990;10(2):306–15. DOI: 10.1161%2F01.ATV.10.2.306.
- Visser CA, Kan G, Meltzer RS et al. Long-term follow-up of left ventricular thrombus after acute myocardial infarction. A two-dimensional echocardiographic study in 96 patients. *Chest*. 1984;86(4):532–6. DOI: 10.1378%2Fchest.86.4.532.
- Lapeyre AC, Steele PM, Kazmier FJ et al. Systemic embolism in chronic left ventricular

- aneurysm: incidence and the role of anticoagulation. *J Am Coll Cardiol.* 1985;6(3):534–8. DOI: 10.1016%2FS0735-1097%2885%2980109-1.
19. Cabin HS, Roberts WC. Left ventricular aneurysm, intra-aneurysmal thrombus and systemic embolus in coronary heart disease. *Chest.* 1980;77(5):586–90.
20. Dautzat M, Deklunder G, Aldis A et al. Gas bubble emboli detected by transcranial Doppler sonography in patients with prosthetic heart valves: a preliminary report. *J Ultrasound Med.* 1994;13(2):129–35.
21. Georgiadis D. Microembolism in prosthetic valve patients. *Stroke.* 1998;29:2237.
22. Abdoh N, Zettervall O, Carlson J et al. Is occult atrial disorder a frequent cause of non-Hemorrhagic stroke? Long-term ECG in 86 patients. *Stroke.* 1982;13(6):832–7.
23. Delcker A, Diener HC. Neurologische Diagnostik und therapeutische Massnahmen bei zerebralen Embolien. *Herz.* 1991;16(6):434–43.
24. Cujec B, Polasek P, Voll C, Shuaib A. Transesophageal echocardiography in the detection of potential cardiac source of embolism in stroke patients. *Stroke.* 1991;22(6):727–33. DOI: 10.1161%2F01.STR.22.6.727.
25. Albers GW. Atrial fibrillation and stroke: three new studies, three remaining questions. *Arch Intern Med.* 1994;154(13):1443–8. DOI: 10.1001%2Farchinte.1994.00420130030006.
26. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation.* 2004;110(9):e82–292.
27. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 1994;154(13):1449–57.
28. Font A, Krupinski J, Arboix A. Antithrombotic medication for cardioembolic stroke prevention. *Stroke Res Treat.* 2011;2011:607852. DOI: 10.4061/2011/607852. Epub 2011 Jun 22.
29. Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *JAMA.* 2001;285(18): 2370–5.
30. Van Walraven C, Hart RC, Singer DE et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA.* 2002;288(19):2441–8. DOI: 10.1001%2Fjama.288.19.2441.
31. Singer DE, Albers GW, Dalen JE et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004 Sep;126(3 Suppl):429S–456S. DOI: 10.1378%2Fchest.126.3\_suppl.429S.
32. Домашенко МА, Максимова МЮ, Коробкова ДЗ, Гафарова МЭ. Опыт применения дабигатрана в первичной и вторичной профилактике кардиоэмболического инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2013;2:69–77. [Domashenko MA, Makcimova MYu, Korobkova DZ, Gafarova ME. Opyt primeneniya dabigatrana v pervichnoy i vtorichnoy profilaktike kardioembolicheskogo insul'ta. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika.* 2013;2:69–77.]
33. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet.* 1993;342(8882):1255–62.
34. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med.* 2010;363:1863–2372. DOI: 10.1056/NEJMc1007378.
35. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY trial. *Circulation.* 2012;125(5):669–76. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055970. Epub 2012 Jan 3.
36. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(2):440–5. Epub 2005 Dec 6.
37. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med.* 2001 Nov 1;345(18):1318–30. DOI: 10.1056%2FNEJMra010082.
38. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischemic attack or stroke: a subgroup analysis of RE-LY trial. *Lancet Neurol.* 2010;9: 1157–63. DOI: 10.1016/S1474–4422(10)70274-X. Epub 2010 Nov 6.
39. Van de Werf F, Brueckmann M, Connolly SJ et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: THE Randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). *Am Heart J.* 2012;163(6):931–7.e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.03.011.
40. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039. Epub 2011 Aug 27.
41. Furie KL, Goldstein LB, Albers GW 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 Dec;43(12):3442–53. DOI: 10.1161/STR.0b013e318266722a. Epub 2012 Aug 2.
42. Visser CA, Kan G, Meltzer RS et al. Embolic potential of left ventricular thrombus after myocardial infarction: A two-dimensional echocardiographic study of 119 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1985;5(6):1276–80.
43. Loh E, Sutton MC, Wun CC et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1997 Jan 23;336(4):251–7. DOI: 10.1056%2FNEJM199701233360403.
44. Natarajan D, Hotchandani RK, Nigam PD. Reduced incidence of left ventricular thrombi with intravenous streptokinase in acute anterior myocardial infarction: prospective evaluation by cross-sectional echocardiography. *Int J Cardiol.* 1988;20(2):201–7. DOI: 10.1016%2F0167-5273%2888%2990264-1.
45. Sherman DG, Dyken ML, Fisher M et al. Cerebral embolism. *Chest.* 1986;89(suppl 2):82S–98S.
46. Held AC, Gore JM, Paraskos J et al. Impact of thrombolytic therapy on left ventricular mural thrombi in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1988;62(4):310–1.
47. Azar AJ, Koudstaal PJ, Wintzen AR et al. Risk of stroke during long-term anticoagulant therapy in patients after myocardial infarction. *Ann Neurol.* 1996;39(3):301–7. DOI: 10.1002%2Fana.410390306.
48. Van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW et al. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9327):109–13. DOI: 10.1016%2FS0140-6736%2802%2909409-6.
49. Dries DL, Domanski MJ, Wacławski MA, Gersh BJ. Effect of antithrombotic therapy on risk of sudden coronary death in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1997;79(7):909–13. DOI: 10.1016%2FS0002-9149%2897%2900013-1.
50. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease: native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004 Sep;126(3 Suppl):457S–482S. DOI: 10.1378%2Fchest.126.3\_suppl.457S.
51. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists; endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2006 Aug 1;114(5):e84–231.
52. Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med.* 1996 Aug 8;335(6):407–16. DOI: 10.1056%2FNEJM199608083350607.
53. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J. et al., Guidelines for prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guidelines for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke.* 2011;42:227–76. DOI: 10.1161/STR.0b013e3181f7d043. Epub 2010 Oct 21.
54. Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E et al. Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-year experience in a teaching hospital in Finland. *Arch Intern Med.* 2000;160(18):2781–7. DOI: 10.1001%2Farchinte.160.18.2781.