

Максимова М.Ю., Фоякин А.В., Гераскина Л.А.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Стратегии антитромботической терапии при ишемическом инсульте

В статье рассмотрены ключевые направления антитромботической терапии при ишемическом инсульте (ИИ). Показано, что антитромботическая терапия представляет собой многоступенчатую и мультидисциплинарную стратегию лечения больных с ИИ, которое начинается с появления первых симптомов заболевания и продолжается в течение всей жизни. Каждый этап, включая проведение фибринолитической терапии, раннее назначение антитромбоцитарных и антикоагулянтных препаратов, осуществление персонализированной антитромботической профилактики повторных церебральных нарушений, важен сам по себе и служит единой цели. В итоге все усилия должны быть направлены на уменьшение летальности в острой фазе инсульта, функциональной зависимости пациента, профилактику венозных тромбозов, повторного инсульта, всех сердечно-сосудистых осложнений для увеличения продолжительности и улучшения качества жизни. Фибринолитическая терапия повышает шансы больного на полное неврологическое восстановление и улучшение качества последующей жизни. Антитромбоцитарные препараты уменьшают риск сердечно-сосудистой смерти, ранних рецидивов инсульта и повторного некардиоэмболического инсульта. Парентеральные антикоагулянты в остром периоде инсульта снижают вероятность венозных тромбозов/тромбоэмболий, пероральные антикоагулянты — риск повторного кардиоэмболического инсульта.

Ключевые слова: ишемический инсульт; антитромботическая терапия; профилактика.

Контакты: Андрей Викторович Фоякин; fonyakin@mail.ru

Для ссылки: Максимова МЮ, Фоякин АВ, Гераскина ЛА. Стратегии антитромботической терапии при ишемическом инсульте. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(2):58–64.

Antithrombotic therapy strategies for ischemic stroke
Maksimova M.Yu., Fonyakin A.V., Geraskina L.A.
Research Institute of Neurology, Moscow, Russia
80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367

The paper considers the key areas of antithrombotic platelet therapy for ischemic stroke (IS). Antithrombotic therapy is shown to be a multistep and multidisciplinary strategy of treatment for patients with IS that begins with the first symptoms of the disease and continues throughout life. Each stage, including fibrinolytic therapy, early administration of antiplatelet and anticoagulant drugs, and personalized antithrombotic prevention of recurrent cerebral disorders, is important in itself and serves a single goal. Ultimately, all efforts should be aimed at reducing mortality rates in the acute phase of stroke and the functional dependence of a patient and at preventing venous thromboses, recurrent stroke, and all cardiovascular events to increase the duration and quality of life. Fibrinolytic therapy increases the patient's chances for a full neurological recovery and improves the quality of later life. Antiplatelet drugs reduce the risk of cardiovascular death, early recurrences of stroke, and recurrent noncardioembolic stroke. Parenteral anticoagulants in acute stroke decrease the risk of venous thrombosis/thromboembolism, oral anticoagulants reduce that of recurrent cardioembolic stroke.

Keywords: ischemic stroke; antithrombotic therapy; prevention.

Contact: Andrei Viktorovich Fonyakin; fonyakin@mail.ru

For reference: Maksimova MYu, Fonyakin AV, Geraskina LA. Antithrombotic therapy strategies for ischemic stroke. *Nevrologiya, neiro-psikhatriya, psikhosomatika* = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017;9(2):58–64.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-2-58-64>

Ведение пациентов с инсультом — сложная многогранная проблема, охватывающая информированность населения, доврачебное распознавание симптомов заболевания, своевременную транспортировку в стационар, госпитальный и последующие этапы [1, 2]. На каждом из этапов усилия должны быть направлены на достижение единой цели — уменьшение летальности, функциональной зависимости пациента, снижение риска повторного инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений. Антитромботические средства являются обязательным компонентом лечения при ишемическом инсульте (ИИ),

которое начинается в дебюте заболевания и затем продолжается на протяжении всей жизни пациента [3]. Спектр антитромботических препаратов широк и представлен фибринолитическими средствами, тромбоцитарными антиагрегантами и антикоагулянтами, обоснованное применение которых направлено на решение поставленных задач в различные сроки заболевания.

В настоящей статье отражены ключевые стратегии антитромботической терапии, базирующиеся на доказанной пользе каждого конкретного медикаментозного воздействия.

Фибринолитическая терапия

Наиболее эффективный метод лечения ИИ — реперфузионная фибринолитическая (тромболитическая) терапия, направленная на быстрое восстановление нарушенного кровотока [4, 5]. Самым распространенным методом реперфузии является системный тромболитизис у тщательно отобранных пациентов в первые 4,5 ч с момента развития неврологической симптоматики. По рекомендациям АНА/ASA, время от поступления пациента до начала тромболитизиса (показатель «от двери до иглы») не должно превышать 60 мин. Только восстановление кровоснабжения мозга в первые 3–4,5 ч после возникновения начальных симптомов заболевания достоверно улучшает прогноз после ИИ [4, 5]. Согласно результатам исследования IST-3, опубликованным в 2013 г., системный фибринолизис приводит не только к восстановлению неврологических функций, но и к улучшению качества жизни больных спустя 18 мес после ИИ [6]. Оптимальный эффект наблюдается, если тромболитизис проводится в первые 3 ч [7].

Анализ результатов лечения 2799 пациентов (исследования NINDS, ECASS I и II, ATLANTIS) показал, что даже в пределах 3 ч после начала инсульта вероятность благоприятного исхода при применении тромболитизиса тем выше, чем раньше он начат. Показатель number needed to treat (количество пациентов, которые должны быть пролечены для достижения 1 случая восстановления нарушенных функций на 90-е сутки после ИИ) при назначении рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rtPA) в первые 90 мин составил 4, в первые 180 мин — 9. Более того, не выявлено увеличения летальности прежде всего вследствие кровоизлияния в область инфаркта — так называемой геморрагической трансформации инфаркта мозга — или возникновения гематом в различных регионах мозга при системном тромболитизисе в первые 4,5 ч после начала ИИ [8].

На основании данных контролируемых исследований Американская ассоциация кардиологов, Американская академия неврологии и Европейская инициативная группа по инсульту разработали рекомендации по лечению ИИ [2, 4, 9]. Основным препаратом для проведения тромболитизиса является фибриноселективный tPA алтеплаза¹. Препарат избирательно активирует плазминоген, связанный с фибрином, и вызывает фибриноспецифичный тромболитизис.

В 2010 г. опубликован анализ результатов, полученных при обследовании 3670 пациентов, включенных в исследование NINDS, ECASS I–III, ATLANTIS и EPITHET, подтвердивший эффективность и безопасность системного введения rtPA в течение 270 мин (4,5 ч) после возникновения неврологической симптоматики при ИИ [10].

В России клиническое применение системного тромболитизиса с использованием rtPA начато в 2005–2006 гг. [11], в Научном центре неврологии — в 2008 г. [12–14]. Метод системного тромболитизиса был одобрен Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития как новая медицинская технология (разрешение на применение новой медицинской технологии ФС № 2008/169 от 01.08.2008). С 2008 г. тромболитизис является неотъемлемой составляющей оказания медицинской помощи больным с инсультом в условиях первичных сосудистых отделений и региональных сосудистых центров, созданных в рамках ре-

ализации комплекса мероприятий по снижению смертности от сосудистых заболеваний [15]. В 2009–2013 гг. в первичных и региональных центрах Российской Федерации проведено 10 718 процедур системного тромболитизиса, преимущественно пациентам с инсультом средней степени тяжести — в среднем 13 баллов по шкале инсульта Национальных институтов здоровья США (NIH). Однако следует подчеркнуть, что частота применения тромболитизиса при ИИ в развитых западных странах не превышает 5–10%, а в России составляет лишь 2,9% [16].

Высокий уровень эффективности (класс I, уровень A) и безопасности системного тромболитизиса при ИИ основан на результатах шести международных плацебоконтролируемых исследований (NINDS, ECASS I–III, ATLANTIS, IST-3), нескольких метаанализов и анализов индивидуальных данных, а также данных международного регистра SITS.

Внутривенное введение алтеплазы (rtPA) в суммарной дозе 0,9 мг/кг (максимальная доза — 90 мг; 10% всей дозы вводится внутривенно струйно в течение 1 мин, остальная часть — в последующие 60 мин внутривенно капельно) в первые 4,5 ч после начала ИИ рекомендовано как в европейских (ESO), так и североамериканских (АНА/ASA) руководствах по ведению пациентов с ИИ.

Многолетний опыт успешного применения системного тромболитизиса при ИИ стал предпосылкой для его использования за пределами установленных критериев (thrombolysis off label) [17–19], так как, по мнению экспертов, ряд противопоказаний для его проведения являются не абсолютными, а относительными. Среди них называют возраст старше 80 лет, легкие или быстро регрессирующие неврологические симптомы (<5 баллов по шкале инсульта NIH), значительно выраженные неврологические симптомы (>25 баллов по шкале инсульта NIH), эпилептический припадок, черепно-мозговая травма или хирургическая операция в последние 3 мес, инсульт и сахарный диабет (СД) в анамнезе, прием антикоагулянтов [18, 19].

Эффективность тромболитизиса оценивается по динамике клинических показателей, степени восстановления кровотока и появлению осложнений, среди которых наиболее значимые — кровотечения и гематомы мозга. Состояние больного оценивается по шкале инсульта NIH, результатам компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной (МРТ) томографии головного мозга до проведения тромболитизиса, через 24 ч, на 7-е сутки инсульта. Если после тромболитизиса степень неврологических нарушений в течение 24 ч уменьшается на ≥3 балла по шкале инсульта NIH, то результаты его расцениваются как значительно выраженное улучшение. Восстановление кровотока после системного тромболитизиса определяется на основании данных дуплексного сканирования, магнитно-резонансной или компьютерно-томографической ангиографии артерий мозга. После проведения тромболитизиса антикоагулянты и антиагреганты назначаются не ранее чем через 24 ч.

Восстановление кровотока при окклюзии средней мозговой артерии в сегменте M2 наблюдается в 30,8–77% случаев, при окклюзии внутренней сонной артерии — в 4–35% [20, 21]. При величине тромба >8 мм в интракраниальной части внутренней сонной артерии или проксимальном (M1) сегменте средней мозговой артерии эффектив-

¹Активлизе®, «Берингер Ингельхайм», Германия.

ность системного тромболизиса будет низкой, однако при протяженности тромба <2 мм восстановление кровотока наблюдается в 90% случаев и более [22].

Самое тяжелое осложнение тромболизиса – гематомы мозга. Создание современных тромболитиков привело к снижению их частоты с 10–56 до 6% [23]. Возникновение кровоизлияний в области инфаркта при тромболизисе связано с восстановлением кровотока в артерии. Одной из возможных причин появления гематом мозга является воздействие на эндотелий сосудов мозга металлопротеиназ, к которым относится алтплаза. Эти осложнения могут быть также следствием нарушений гемостаза, поэтому при проведении тромболизиса необходим мониторинг показателей свертывающей и противосвертывающей систем крови. Основные факторы риска возникновения гематом мозга – повышенный уровень глюкозы, СД в анамнезе, значительно выраженные неврологические нарушения, возраст старше 75 лет, длительный промежуток времени между появлением симптомов инсульта и проведением тромболизиса, предшествующий прием аспирина, застойная сердечная недостаточность в анамнезе, низкая активность ингибитора активатора плазминогена, нарушение методики проведения тромболизиса [24, 25]. Появление гематом мозга может сопровождаться сильной головной болью, менингеальным синдромом, нарастанием очаговых симптомов, острой спутанностью сознания, эпилептическими припадками, выраженными психическими нарушениями. В таких случаях тромболизис прекращают, срочно проводят КТ или МРТ. Гематома мозга определяется как симптомная, если она приводит к нарастанию степени неврологических нарушений на ≥ 4 балла по шкале инсульта NIH или смерти больного [8].

При оценке системного тромболизиса необходимо учитывать, что лизис тромба не устраняет его источник (тромб в ушке левого предсердия, «нестабильная» атеросклеротическая бляшка). Этим обусловлена высокая частота (20–34%) ретромбоза и реокклюзии после успешно выполненного тромболизиса [26]. Поскольку в значительном числе случаев развитие ИИ обусловлено атеротромбозом или тромбоэмболией сосудов, питающих мозг, лизис тромба, вызвавшего окклюзию сосуда, является urgentным лечебным мероприятием, направленным на восстановление кровотока в них. Эффективность системного тромболизиса, проводимого в рамках соответствующего протокола, напрямую зависит от времени его начала. Чем раньше проведена терапия, тем она эффективнее. Несмотря на появление новых технологий реперфузии (селективный внутриартериальный тромболизис, эндоваскулярные вмешательства), системный тромболизис по-прежнему сохраняет лидирующие терапевтические позиции при ИИ [27].

Всем больным с ИИ, не имеющим противопоказаний для внутривенного системного фибринолизиса, необходимо его проведение для улучшения неврологического восстановления и качества последующей жизни. Внутривенное введение rtPA (0,9 мг/кг массы тела при максимальной дозе 90 мг) рекомендовано для отобранных пациентов с ИИ (доказанный ИИ, не более 3 ч с момента появления неврологической симптоматики, возраст 18 лет и старше).

Внутривенное введение rtPA может быть выполнено в период от 3 до 4,5 ч после развития инсульта по тем же показаниям, за исключением больных старше 80 лет, с СД и инсультом в анамнезе, имеющих >25 баллов по шкале инсульта

NIH, с вовлечением в ишемическое поражение более трети территории кровоснабжения средней мозговой артерии.

Польза фибринолитической терапии находится в обратной зависимости от времени ее начала, поэтому введение rtPA должно выполняться как можно раньше. Оптимальное время начала терапии – в пределах 60 мин с момента поступления больного в стационар.

Антитромбоцитарная терапия

Острый период ИИ. Раннее начало терапии тромбоцитарными антиагрегантами является обязательным для всех пациентов с ИИ и транзиторной ишемической атакой (ТИА). Результаты двух крупных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований [28, 29] и последующий их метаанализ, охвативший около 40 тыс. пациентов [30], продемонстрировали эффективность и безопасность ацетилсалициловой кислоты (АСК) при назначении в первые 48 ч после развития инсульта. Выявлено достоверное уменьшение риска повторного ИИ и смертельных исходов в группе больных, получавших АСК, на фоне незначительного увеличения риска геморрагического инсульта или геморрагической трансформации инфаркта мозга (1,0% против 0,8%; $p=0,07$). Более того, лечение увеличивало шансы благоприятного исхода: полное восстановление наблюдалось дополнительно у 10 на каждую 1000 пролеченных пациентов.

Всем пациентам с ИИ, которым по каким-либо причинам не проведена фибринолитическая терапия, либо через 24 ч после ее выполнения показано раннее (в пределах первых 48 ч после появления неврологических симптомов) назначение АСК с целью уменьшения летальности, рецидивов инсульта и улучшения неврологического восстановления.

У определенной категории больных с ИИ установлена польза комбинированной антитромбоцитарной терапии в случае ее раннего начала и ограниченной продолжительности. Так, в рандомизированном двойном слепом сравнительном исследовании, в которое включали больных в первые 24 ч после развития неинвалидирующего ИИ, оценивали эффективность и безопасность комбинации клопидогрела в сочетании с АСК по сравнению с назначением только АСК [31]. Данным больным фибринолитическую терапию не проводили. Исследование продолжалось 90 дней. Комбинированная конечная точка (ИИ и геморрагический инсульт) зарегистрирована у 8,6% больных, находившихся на комбинированной терапии, против 11,7% пациентов, получавших монотерапию АСК, что было статистически значимо. При этом в группе двойной терапии не отмечено нарастания риска больших кровотечений и всех случаев смерти [31].

Сходные результаты получены в другом рандомизированном сравнительном исследовании [32]. В группе больных с острым неинвалидирующим ИИ/ТИА, развившимся на фоне экстра- и интракраниальных стенозов, которым назначали клопидогрел 50 или 75 мг в сочетании с АСК 100 мг, по сравнению с получавшими монотерапию АСК 100 мг отмечено существенно меньшее число повторных инсультов: 9,1% против 27,9% случаев при сопоставимой частоте серьезных геморрагических осложнений [32].

В крупном метаанализе показано, что краткосрочная (до 90 дней) комбинированная антитромбоцитарная терапия АСК и клопидогрелом по сравнению с монотерапией АСК дополнительно уменьшает риск повторного ИИ на 41% и больших сосудистых событий на 30% без нарастания

частоты внутримозговых кровоизлияний. В то же время продолжение двойной терапии более 90 дней не сопровождается существенной дополнительной пользой, но ассоциируется с нарастанием частоты больших и интракраниальных кровотечений [33].

Лечение комбинацией АСК 75–100 мг и клопидогрела 75 мг, начатое в первые 24 ч и продолжающееся не более 90 дней, рекомендовано больным с неинвалидирующим некардиоэмболическим ИИ или ТИА для снижения риска повторного инсульта [34].

Вторичная профилактика некардиоэмболического инсульта. Результаты метаанализа рандомизированных исследований, в которых сравнивали терапию различными тромبوцитарными антиагрегантами с плацебо у 18 270 пациентов, перенесших некардиоэмболический инсульт или ТИА, показали, что антиагрегантная терапия приводит к снижению относительного риска (ОР) инсульта, инфаркта миокарда (ИМ) и смерти на 22% [35]. Оценивалась эффективность широкого спектра антитромбоцитарных препаратов, включая АСК, тиклопидин, клопидогрел и дипиридамола.

АСК относится к наиболее изученным антитромбоцитарным средствам, применяемым в ангионеврологии. Прием АСК способен снизить ОР повторного инсульта и всех сердечно-сосудистых событий в широком диапазоне терапевтической дозы (50–1300 мг/сут), хотя высокие дозы (>150 мг) увеличивали риск побочных явлений (язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, кровотечения) [36]. Рациональная терапия АСК ассоциируется с нарастанием ОР внутримозговых кровоизлияний, однако настолько небольшим по сравнению со снижением риска повторного инсульта, что суммарная клиническая польза приема АСК весьма существенна [37].

Клопидогрел был изучен в крупном сравнительном исследовании, в котором пациенты с инсультом в анамнезе, ИМ или периферическим атеросклерозом были рандомизированы в две группы для приема АСК 325 мг/сут или клопидогрела 75 мг/сут [38]. Частота развития сердечно-сосудистых осложнений составила 5,3% у пациентов, получавших клопидогрел, в сравнении с 5,8% у пациентов, принимавших АСК ($p=0,043$). Частота всех побочных явлений при приеме клопидогрела не превышала таковую при лечении АСК, при этом нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались чаще при приеме АСК.

Кроме того, неоднократно предпринимались попытки оценить эффективность и безопасность комбинированной антитромбоцитарной терапии для длительной профилактики повторного некардиоэмболического инсульта. В исследовании MATCH оценивали эффективность комбинации АСК с клопидогрелом по сравнению с монотерапией клопидогрелом в течение 2,5-летнего наблюдения у пациентов, перенесших в предшествующие 3 мес некардиоэмболический инсульт или ТИА. Достоверного различия между группами по частоте ИМ, ИИ, смерти от сосудистых причин не отмечено [39]. В группе комбинированной терапии зарегистрировано увеличение случаев жизнеугрожающих кровотечений: 2,6% против 1,3% в группе монотерапии. В исследовании CHARISMA, включившем 15 603 пациентов с высоким риском кардиоэмболических заболеваний, комбинированная терапия клопидогрелом и АСК также не обнаружила преимуществ перед монотерапией АСК [40]. Вместе с

тем комбинированное лечение сопровождалось небольшим увеличением кровотечений: 2,1% против 1,3% случаев.

Результаты испытания SPS3 подтвердили отсутствие дополнительной пользы и повышение риска кровотечений при долгосрочной комбинированной терапии клопидогрелом и АСК у больных даже с недавним (в пределах первых 3 нед) лакунарным инфарктом [41]. Двойная терапия, длившаяся в среднем 3,4 года, по сравнению с монотерапией АСК не сопровождалась уменьшением риска повторных цереброваскулярных осложнений, однако ассоциировалась с более высоким риском больших кровотечений.

Суммарная клиническая эффективность в длительной профилактике повторного некардиоэмболического инсульта доказана только для комбинации дипиридамола медленного высвобождения (МВ) 200 мг и АСК 25 мг 2 раза в день. Так, комбинированное лечение по сравнению с плацебо сопровождалось снижением ОР повторного инсульта на 37%, а по сравнению с АСК (75 мг/сут) – на 18%. Частота геморрагических осложнений была одинакова во всех группах [42]. Изучение эффективности АСК в сочетании с дипиридамолом МВ и монотерапии клопидогрелом в отношении риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, перенесших некардиоэмболический инсульт или ТИА, не выявило преимуществ какого-либо режима терапии [43]. В ходе 2,4-летнего рандомизированного сравнительного исследования повторный инсульт развивался в изучаемых группах с одинаковой частотой (около 9% пациентов). То же можно сказать и о комбинации инсульта, ИМ и смерти, зарегистрированных у 13% пациентов в обеих группах.

Сегодня известно еще несколько антитромбоцитарных препаратов, проходивших испытания в рамках вторичной профилактики инсульта: трифлузал, цилостазол, сарпогрелат и тикагрелор. Не обнаружено существенных преимуществ этих средств перед терапией АСК, однако обозначены категории пациентов, у которых эти препараты могут оказаться более полезными, что требует дальнейших клинических исследований [34, 44].

Всем пациентам с некардиоэмболическим инсультом для уменьшения риска повторного инсульта и всех кардиоэмболических осложнений показан постоянный бессрочный прием тромبوцитарных антиагрегантов. С этой целью приемлемой терапией считают назначение АСК (75–150 мг/сут), клопидогрела (75 мг/сут) или дипиридамола МВ (200 мг) в сочетании с АСК (25 мг) 2 раза в день в специально созданной лекарственной форме. Комбинированная антитромбоцитарная терапия для длительной профилактики повторного ИИ (за исключением вышеуказанного сочетания) не рекомендована.

Антикоагулянтная терапия

Острый период ИИ. Более 50 лет в остром периоде инсульта с целью профилактики неврологического ухудшения, предотвращения ранней повторной церебральной эмболизации, улучшения неврологического исхода применяют гепарины. При этом низкомолекулярные гепарины (НМГ) продемонстрировали большую эффективность и безопасность по сравнению с нефракционированным гепарином [4]. Однако, по последним данным, эффективность введения нефракционированного гепарина и НМГ в первые 24–48 ч после развития инсульта не подтверждена [4]. Улучшению исхода заболевания и снижению частоты повторных инсультов было противопоставлено увеличение частоты геморрагических ослож-

нений, в том числе у лиц с кардиогенным источником эмболии [2]. Использование ургентной антикоагуляции с целью предотвращения раннего рецидива инсульта и прерывания неврологического ухудшения, в частности на фоне выраженного стеноза внутренней сонной артерии и артериальной диссекции, также не рекомендуется из-за увеличения риска серьезных интракраниальных геморрагических осложнений [4]. Недостаточно данных в пользу применения ранней антикоагуляции в группах высокого риска с интракардиальным и интраартериальным тромбозом.

Тем не менее использование НМГ показано пациентам с высоким риском тромбозов глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии, к которым относятся иммобилизованные больные, пациенты с СД, ожирением, а также с венозными тромбозами в анамнезе [2, 4]. Лечение развившихся тромбозов глубоких вен и венозных тромбоэмболий должно проводиться в соответствии с разработанными рекомендациями по данной проблеме [45]

Ургентная антикоагулянтная терапия с целью профилактики раннего повторного инсульта, предотвращения неврологического ухудшения или улучшения исхода не показана пациентам с острым ИИ. Подкожное введение НМГ рекомендуется для профилактики тромбозов глубоких вен у иммобилизованных больных, пациентов с СД, ожирением, а также с венозными тромбозами в анамнезе.

Вторичная профилактика кардиоэмболического инсульта (КЭИ). Пероральные антикоагулянты имеют широкое применение при ИИ и являются препаратами выбора для вторичной профилактики КЭИ, обусловленного фибрилляцией предсердий (ФП), ревматическим митральным стенозом, протезированными клапанами сердца, острым ИМ (длительность терапии — до 6 мес), кардиомиопатией со снижением фракции выброса левого желудочка до 40% и менее в сочетании с признаками тромбоза левого желудочка [34, 46]. Препаратом выбора при всех перечисленных нарушениях является антагонист витамина К (АВК) варфарин, высокая терапевтическая активность которого продемонстрирована в многочисленных клинических исследованиях [34]. При другой патологии сердца, ассоциированной с КЭИ, рекомендован прием тромбоцитарных антиагрегантов, преимущественно АСК.

Одним из наиболее частых нарушений, ассоциированных с КЭИ, является неклапанная ФП, при которой применение пероральных антикоагулянтов является стандартом длительной (бессрочной) терапии. С разработкой и внедрением в клиническую практику новых пероральных антикоагулянтов (НОАК), таких как прямой ингибитор тромбина дабигатрана этексилат и прямые ингибиторы фактора Ха ривароксабан, апиксабан, эдоксабан (последний в нашей стране не зарегистрирован), возможности анти тромботической терапии при неклапанной ФП существенно расширились. В сравнительных исследованиях НОАК при неклапанной ФП был проведен субанализ их эффективности и безопасности у пациентов с инсультом или ТИА [47]. Отмечена сопоставимая частота развития неблагоприятных событий для групп больных, получавших варфарин и НОАК. Частота больших кровотечений, включая внутричерепные, на фоне терапии НОАК была ниже [47].

Больным с КЭИ, ассоциированным с ФП, ревматическим митральным стенозом, протезированными клапанами

сердца, острым ИМ, кардиомиопатией со снижением фракции выброса левого желудочка до $\leq 40\%$ в сочетании с признаками тромбоза левого желудочка с целью вторичной профилактики тромбоэмболических осложнений рекомендован длительный (за исключением ИМ, при котором сроки ограничены 6 мес) прием пероральных антикоагулянтов. Приемлемыми средствами при всех ситуациях являются АВК с регулярным контролем международного нормализованного отношения. При неклапанной ФП наряду с АВК препаратами выбора являются НОАК: дабигатран, ривароксабан и апиксабан. При другой патологии сердца, ассоциированной с КЭИ, рекомендован прием тромбоцитарных антиагрегантов.

Сроки начала антикоагулянтной терапии после инсульта являются предметом обсуждения. Известно, что парентеральная антикоагуляция у больных с кардиогенным источником эмболии, начатая в первые 7–14 дней после развития инсульта, ассоциируется с незначительной редукцией повторного инсульта и статистически значимым увеличением риска симптомных внутримозговых кровотечений [48]. Однако показано, что риск внутримозговых кровоизлияний был наиболее высок при большом и обширном ишемическом поражении. В то же время у больных с ТИА или малым церебральным очагом польза раннего начала пероральной антикоагулянтной терапии существенно превышала риск кровотечений. Поэтому сроки начала пероральной антикоагулянтной терапии (АВК либо НОАК) у больных с КЭИ и неклапанной ФП определяются тяжестью инсульта и величиной ишемического очага [49].

Пациентам с ТИА антикоагулянты для последующего длительного приема можно назначать в первые 24 ч, при малом церебральном поражении и неинвалидирующем инсульте — через 3 дня. При средней величине инфаркта мозга и умеренно выраженном неврологическом дефиците пероральная антикоагулянтная терапия может быть начата/возобновлена через 6 дней, при большом инфаркте мозга и тяжелых неврологических расстройствах — через 12 дней. В двух последних случаях перед началом пероральной антикоагуляции целесообразно выполнить МРТ головного мозга для исключения геморрагической трансформации, при наличии которой терапия должна быть отложена. При обширном инфаркте мозга и плохо контролируемой артериальной гипертензии начало пероральной антикоагулянтной терапии должно быть отсрочено еще на больший срок, который определяется индивидуально. Необходимо отметить, что данная позиция основана в большей степени на мнении экспертов, чем на проспективных данных [47]. При другой кардиальной патологии, ассоциированной с КЭИ и подразумевающей применение пероральных антикоагулянтов, следует руководствоваться этим же правилом [34].

Начало/возобновление пероральной антикоагулянтной терапии при КЭИ/ТИА определяется величиной инфаркта мозга и тяжестью инсульта. Пациентам с кардиогенными ТИА антикоагулянты можно назначать в первые 24 ч, при малом церебральном поражении и неинвалидирующем инсульте — через 3 дня. При средней величине инфаркта мозга и умеренно тяжелом инсульте пероральная антикоагулянтная терапия может быть начата/возобновлена через 6 дней, при большом инфаркте мозга и тяжелых неврологических расстройствах — через 12 дней.

Заключение

Антитромботическая терапия представляет собой многоступенчатую и мультидисциплинарную стратегию лечения пациентов с ИИ, которое начинается с появления первых симптомов заболевания и продолжается в течение всей жизни. Каждый этап, включая проведение фибринолитической терапии, раннее назначение антитромбоцитарных и антикоагулянтных препаратов, осуществление персонифицированной антитромботической профилактики повторных церебральных нарушений, важен сам по себе и служит единой цели. В итоге все усилия должны быть направлены на уменьшение летальности в острой фазе инсульта, функциональной зависимости пациента, профилактики венозных тромбозов, повторного инсульта, всех сердечно-сосудистых осложнений для увеличения продолжительности и улучшения качества жизни.

нифицированной антитромботической профилактики повторных церебральных нарушений, важен сам по себе и служит единой цели. В итоге все усилия должны быть направлены на уменьшение летальности в острой фазе инсульта, функциональной зависимости пациента, профилактики венозных тромбозов, повторного инсульта, всех сердечно-сосудистых осложнений для увеличения продолжительности и улучшения качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА

- Сулина ЗА, Пирадов МА, редакторы. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Москва: МЕДпресс-информ; 2009. 288 с. [Suslina ZA, Piradov MA, editors. *Insult: diagnostika, lechenie, profilaktika* [Stroke: diagnostics, treatment, prevention]. Moscow: MEDpress-inform; 2009. 288p.]
- The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attacks 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457-507. doi: 10.1159/000131083. Epub 2008 May 6.
- Сулина ЗА., Гулевская ТС, Максимова МЮ, Моргунов ВА. Нарушения мозгового кровообращения. Диагностика, лечение, профилактика. Москва: МЕДпресс-информ; 2016. 536 с. [Suslina ZA., Gulevskaya TS, Maksimova MYu, Morgunov VA. *Narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya. Diagnostika, lechenie, profilaktika* [Violations of cerebral circulation. Diagnosis, treatment, prevention]. Moscow: MEDpress-inform; 2016. 536 p.]
- Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2013 Mar;44(3):870-947. doi: 10.1161/STR.0b013e318284056a. Epub 2013 Jan 31.
- The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rtPA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995 Dec 14;333(24):1581-7.
- IST-3 collaborative group. Effect of thrombolysis with alteplase within 6 h of acute ischaemic stroke on long-term outcomes (the third International Stroke Trial [IST-3]): 18-month follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2013 Aug;12(8):768-76. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70130-3. Epub 2013 Jun 21.
- Del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, Adams HP Jr; American Heart Association Stroke Council. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2009 Aug;40(8):2945-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.192535. Epub 2009 May 28.
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008 Sep 25;359(13):1317-29. doi: 10.1056/NEJMoa0804656.
- Adams H, Del Zoppo G, Alberts M, et al. Guidelines for the management of adults with ischemic stroke. *Stroke*. 2007 May;38(5):1655-711. Epub 2007 Apr 12.
- Lees K, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010 May 15;375(9727):1695-703. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60491-6.
- Скворцова ВИ, Голухов ГН, Губский ЛВ и др. Системная тромболитическая терапия при ишемическом инсульте. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006;106(12):24-31. [Skvortsova VI, Golukhov GN, Gubskii LV, et al. Systemic thrombolytic therapy in ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006;106(12):24-31. (In Russ.)].
- Домашенко МА, Максимова МЮ, Лоскутников МА и др. Системный медикаментозный тромболитизис в остром периоде ишемического инсульта. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2008;(2):5-12. [Domashenko MA, Maksimova MYu, Loskutnikov MA, et al. Systemic pharmacological thrombolysis in acute ischemic stroke. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi neurologii*. 2008;(2):5-12. (In Russ.)].
- Домашенко МА, Максимова МЮ, Лоскутников МА и др. Механизмы реперфузии при внутривенной тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(4):53-8. [Domashenko MA, Maksimova MYu, Loskutnikov MA, et al. The mechanisms of reperfusion during in stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psihosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(4):53-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2012-422
- Пирадов МА, Домашенко МА, Максимова МЮ. Реперфузионные методы лечения ишемического инсульта. В кн.: Пирадов МА, Иллариошкин СН, Танащян ММ, редакторы. Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии: Руководство для врачей. Том 2. Москва: АТМО; 2015. С. 9-45. [Piradov MA, Domashenko MA, Maksimova MYu. Reperfusion therapies for ischemic stroke. In: Piradov MA, Illarionshkin SN, Tanashyan MM, editors. *Neurologiya XXI veka: diagnosticheskie, lechebnye i issledovatel'skie tekhnologii: Rukovodstvo dlya vrachei* [Neurology of the XXI century: diagnostic, medical and research technology: a Guide for physicians]. Vol. 2. Moscow: ATMO; 2015. P. 9-45.]
- Скворцова ВИ, Стаховская ЛВ, Лелюк ВГ и др. Становление системы оказания медицинской помощи больным с церебральным инсультом в Российской Федерации. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями». Ярославль; 2011. С. 13-33. [Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Lelyuk VG, et al. Formation of system of rendering of medical aid to patients with cerebral stroke in the Russian Federation. Materials of all-Russian scientific-practical conference «Improvement of medical care for patients with vascular disease». Yaroslavl'; 2011. P. 13-33.]
- Шамалов Н.А. Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте в Российской Федерации: проблемы и перспективы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014; (спецвыпуск 2): 15-21. [Shamalov NA. Reperfusion therapy for ischemic stroke in Russian Federation: problems and perspectives. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psihosomatika. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011; (Special Issue 2):15-21. (In Russ.)]. doi: http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2S-15-21.
- Rubiera M, Alvarez-SabTn J, Ribo M, et al. Predictors of early arterial reocclusion after tissue plasminogen activator-induced recanalization in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2005 Jul; 36(7):1452-6. doi:10.1161/01.STR.0000170711.43405.81.
- Breuer L, Blinzler C, Huttner HB, et al. Off-label thrombolysis for acute ischemic stroke: rate, clinical outcome and safety are influenced by the definition of 'minor stroke'. *Cerebrovasc Dis*. 2011;32(2):177-85. doi: 10.1159/000328811. Epub 2011 Aug 15.
- Guillan M, Alonso-Canovas A, Garcia-Caldentey J, et al. Off-label intravenous thrombolysis in acute stroke. *Eur J Neurol*. 2012 Mar;19(3):390-4. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03517.x. Epub 2011 Sep 6.
- Bhatia R, Hill MD, Shobha N, et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke*. 2010 Oct;41(10):2254-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.592535. Epub 2010 Sep 9.
- Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013 Mar 7;368(10):893-903. doi: 10.1056/NEJMoa1214300. Epub 2013 Feb 7.

22. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, et al. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke*. 2011 Jun;42(6):1775-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.609693. Epub 2011 Apr 7.
23. Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD000213. doi: 10.1002/14651858.CD000213.
24. Lansberg MG, Thijs VN, Bammer R, et al. Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke. *Stroke*. 2007 Aug;38(8):2275-8. Epub 2007 Jun 14.
25. Whiteley WN, Slot KB, Fernandes P, et al. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies. *Stroke*. 2012 Nov;43(11):2904-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.665331. Epub 2012 Sep 20.
26. Alexandrov AV, Grotta JC. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology*. 2002 Sep 24;59(6):862-7.
27. Powers WJ, Derdeyn CP, Jauch EC, et al; American Heart Association Stroke Council. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015 Oct;46(10):3020-35. doi: 10.1161/STR.0000000000000074. Epub 2015 Jun 29.
28. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischemic stroke. *Lancet*. 1997 Jun 7;349(9066):1641-9.
29. IST (International Stroke Trial) Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet*. 1997 May 31;349(9065):1569-81.
30. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, et al. Indication for early aspirin use in acute ischemic stroke. A combined analysis of 40 000 randomized patients from the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. *Stroke*. 2000 Jun;31(6):1240-9.
31. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013 Jul 4;369(1):11-9. doi: 10.1056/NEJMoa1215340. Epub 2013 Jun 26.
32. Zuo FT, Liu H, Wu HJ. The effectiveness and safety of dual antiplatelet therapy in ischemic cerebrovascular disease with intracranial and extracranial arteriostenosis in Chinese Patients A randomized and controlled trail. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jan;96(1):e5497. doi: 10.1097/MD.0000000000005497.
33. Ge F, Lin H, Liu Y, et al. Dual antiplatelet therapy after stroke or transient ischaemic attack – how long to treat? The duration of aspirin plus clopidogrel in stroke or transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2016 Jun;23(6):1051-7. doi: 10.1111/ene.12982. Epub 2016 Mar 28.
34. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 Jul;45(7):2160-236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024. Epub 2014 May 1.
35. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002 Jan 12;324(7329):71-86.
36. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy, I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ*. 1994 Jan 8;308(6921):81-106.
37. He J, Whelton P, Vu B, Klag MJ. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 1998 Dec 9;280(22):1930-5.
38. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996 Nov 16;348(9038):1329-39.
39. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004 Jul 24-30;364(9431):331-7.
40. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al; CHARISMA investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006 Apr 20;354(16):1706-17. Epub 2006 Mar 12.
41. SPS3 Investigators, Benavente OR, Hart RG, McClure LA, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med*. 2012 Aug 30;367(9):817-25. doi: 10.1056/NEJMoa1204133.
42. The ESPRIT study group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischemia of arterial origin (ESPRIT): randomized controlled trial. *Lancet*. 2006 May 20;367(9523):1665-73.
43. Diener HC, Sacco RL, Yusuf S; Steering Committee of PROFESS Study Group. Rationale, design and baseline data of a randomized, double-blind, controlled trial comparing two Antithrombotic regimen (a fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus ASA with clopidogrel) and telmisartan versus placebo in patients with stroke. The Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes Trial (PROFESS). *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(5-6):368-80. Epub 2007 Feb 26.
44. Суслина ЗА, Фоякин АВ, редакторы. Кардионеврология. Справочное руководство с обзором клинических исследований. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2011. 264 с. [Suslina ZA, Fonyakin AV, editors. *Kardionevrologiya. Spravochnoe rukovodstvo s obzorom klinicheskikh issledovaniy* [Cardioneurology. Reference manual with the review of clinical research]. Moscow: IMA-PRESS; 2011. 264 p.].
45. Бокерия ЛА, Затевахин ИИ, Кириенко АИ и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. *Флебология*. 2015;9(4): выпуск 2. [Bokeriya LA, Zatevakhin II, Kirienko AI, et al. Russian clinical recommendations for diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. *Flebologiya*. 2015;9(4): issue 2. (In Russ.)].
46. Суслина ЗА, Фоякин АВ, Кузнецов АЛ. Кардиоэмболический инсульт: источники эмболии и пути профилактики. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2004;(2):13-6. [Suslina ZA, Fonyakin AV, Kuznetsov AL. Cardioembolic stroke: source of embolism and ways of prevention. *Atmosfera. Novosti kardiologii*. 2004;(2):13-6. (In Russ.)].
47. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38):2893-2962. Epub 2016 Aug 27.
48. Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2007 Feb;38(2):423-30. Epub 2007 Jan 4.
49. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013 May;15(5):625-51. doi: 10.1093/europace/eut083.

Поступила 1.04.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.