

Варфарин во вторичной профилактике кардиоэмболического инсульта

М.А. Домашенко, М.Ю. Максимова, М.М. Танащян

В статье представлен обзор литературы, посвященной современным аспектам применения пероральных антикоагулянтов во вторичной профилактике кардиоэмболического инсульта. Приведены результаты многоцентровых клинических исследований, иллюстрирующие преимущества современных пероральных антикоагулянтов (антагонистов витамина К, прямых ингибиторов тромбина и активированного фактора X свертывания крови) перед плацебо и антиагрегантами в профилактике острых ишемических нарушений мозгового кровообращения. Обсуждаются вопросы использования варфарина при различных формах кардиальной патологии для первичной и вторичной профилактики кардиоцеребральной эмболии с позиций доказательной медицины. Акцентируется внимание на адекватном контроле международного нормализованного отношения как принципиально важном факторе эффективности и безопасности профилактического применения варфарина.

Ключевые слова: ишемический инсульт, кардиоэмболический инсульт, профилактика, варфарин.

В структуре острых нарушений мозгового кровообращения (НМК) подавляющее большинство составляют ишемические инсульты (ИИ). В исследованиях сотрудников НИИ неврологии РАМН (в настоящее время – Научный центр неврологии РАМН), ставших классическими, была создана современная концепция гетерогенности ИИ, постулирующая многообразие причин и механизмов развития ишемических НМК [1]. Так, в основе атеротромботического инсульта лежит атеросклероз экстракраниальных и/или интракраниальных артерий, приводящий при “дестабилизации” атеросклеротической бляшки либо к тромботической окклюзии сосуда, либо к артерио-артериальной эмболии. Грубый стеноокклюзирующий процесс магистральных артерий головы может обуславливать так называемый гемодинамический инсульт по механизму сосудисто-мозговой недостаточности при сопутствующих изменениях системной гемодинамики. Лакунарные инфаркты связаны преимущественно с морфологическими изменениями мелких интрацеребральных сосудов при артериальной гипертонии. У ряда пациентов возникновению ИИ способствуют грубые, нередко врожденные изменения свертывающих и противосвертывающих свойств крови, приводящие к развитию инфаркта по механизму гемореологической микроокклюзии. Кардиоэмболический инсульт ассоциирован с тем или иным источником тромбо-

образования на клапанах или в полостях сердца с последующей тромбоэмболией.

Представление о роли патологии сердца в патогенезе инсульта формировалось параллельно с разработкой методов исследований мозга (нейровизуализации) и сердца (прежде всего ультразвуковых исследований – трансторакальной и трансэзофагеальной эхокардиографии) и их широким внедрением в ангионеврологическую практику. Так, если в середине XX века полагали, что только 3–8% ИИ обусловлены кардиогенной эмболией, то к настоящему времени данные регистров инсульта свидетельствуют о том, что до 40% ИИ формируются в результате кардиальной патологии [22, 24].

В настоящее время установлено более 20 кардиальных источников, способных вызвать инсульт. Согласно классификации, предложенной J.P. Hanna, A.J. Furlan (1995), кардиальные источники могут быть связаны с патологией камер и клапанов сердца [15]. Патология клапанов сердца бывает обусловлена аортальным стенозом, кальцинозом митрального кольца, искусственными клапанами сердца, пролапсом митрального клапана с его миксоматозной дегенерацией, инфекционными эндокардитами. К патологии полостей сердца относят острый инфаркт миокарда (ИМ), постинфарктный кардиосклероз, постоянную и пароксизмальную формы фибрилляции предсердий (ФП), опухоли сердца (миксомы) и др. [2]. При этом самой частой из кардиогенных причин ИИ, несомненно, является постоянная или пароксизмальная форма ФП. Так, примерно 15% всех инсультов может предшествовать хроническая ФП.

Постоянная и пароксизмальная формы ФП являются факторами риска как первичного, так и повторного инсульта. В США приблизительно 75 000 инсультов ежегодно происходят вследствие мерцательной аритмии (МА). При этом

Научный центр неврологии РАМН, Москва.

Максим Алексеевич Домашенко – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. II неврологического отделения.

Марина Юрьевна Максимова – докт. мед. наук, гл. науч. сотр. II неврологического отделения.

Маринэ Мовсесовна Танащян – профессор, зам. директора по научной и лечебной работе, зав. I неврологическим отделением.

среди всех пациентов с МА у больных, перенесших транзиторную ишемическую атаку (ТИА) или ИИ, риск повторного тромбоэмболического события повышается в 2,5 раза. Риск инсульта у пациентов с ФП увеличивают также ряд сопутствующих факторов: возраст, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, сахарный диабет, анамнестические указания на экстрацеребральные тромбоэмболические эпизоды. Кроме того, предикторами повышенного риска кардиогенной тромбоэмболии служат выявляемые при ультразвуковом исследовании сердца диастолическая дисфункция, увеличение размеров левого предсердия, кальциноз митрального кольца, эффект спонтанного эхоконтрастирования, тромб в полости левого предсердия [11].

Учитывая высокий риск тромбоэмболических осложнений, в частности ТИА и ИИ, пациентам с ФП показана антиромботическая терапия. При этом эффективность антиагрегантов в качестве средств первичной и вторичной профилактики ИИ у больных с ФП невысока, а по некоторым данным, даже сопоставима с таковой плацебо [26]. Наиболее известными антиромботическими препаратами с доказанной эффективностью, применяемыми с целью первичной и вторичной профилактики ИИ у пациентов с ФП, являются так называемые непрямые пероральные антикоагулянты (ПАК).

Непрямые ПАК – это препараты, непосредственно влияющие на образование факторов свертывания крови в печени путем ингибирования эпоксидредуктазы витамина К (рис. 1), поэтому для их обозначения также используют термин “антагонисты витамина К” (АВК) [6]. Одним из механизмов их действия является воздействие на противосвертывающие функции крови посредством ограничения карбоксилирования естественных антикоагулянтов крови – протеинов С и S. К ПАК относят производные индандиона (фенилин) и кумарина (варфарин, неодикумарин, синкумар, аценокумарол) [3].

Дозы препаратов, обеспечивающие их максимальную эффективность, в большой мере зависят от индивидуальной чувствительности больного и сопутствующей терапии. В связи с этим в качестве контроля проводимой терапии в настоящее время используется протромбиновый тест с определением международного нормализованного отношения (МНО) (или INR – International Normalization Ratio), которое равно отношению протромбинового времени пациента (в секундах) к референсному (нормальному) протромбиновому времени (в секундах), возведенному в степень МИЧ (международный индекс чувствительности):

$$\text{МНО} = \left(\frac{\text{Протромбиновое время пациента}}{\text{Нормальное протромбиновое время}} \right)^{\text{МИЧ}}$$

В норме МНО равно приблизительно 1. В состоянии **гиперкоагуляции** протромбин образуется быстрее, чем в физиологических условиях, т.е. протромбиновое время пациента сокращается, а следовательно, МНО уменьшается (МНО < 1,0). Наоборот, при **гипокоагуляции** протромбиновое время пациента удлиняется, что, соответственно, при-



Рис. 1. Механизм действия варфарина (по [3]). II, VII, IX, X – факторы свертывания крови.

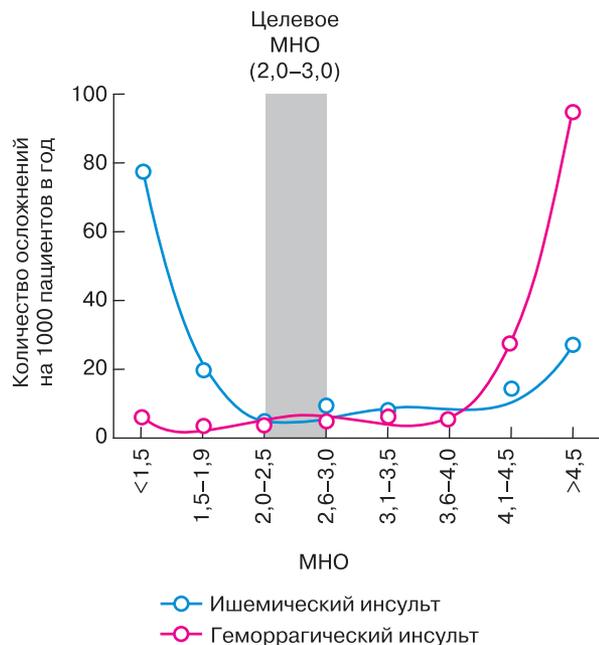


Рис. 2. Частота развития ИИ и геморрагических инсультов в зависимости от достигнутого уровня МНО (оптимальный уровень МНО выделен серым) (по [18], с изменениями).

водит к увеличению МНО (МНО > 1,0). У больных с высоким риском развития тромбозов МНО в большинстве случаев рекомендовано поддерживать на уровне 2,0–3,0 [3, 17].

В настоящее время опубликовано большое количество клинических исследований и метаанализов, в которых продемонстрированы преимущества терапии ПАК (в большинстве исследований – варфарина) по сравнению с плацебо (относительное снижение риска 68%; 95% доверительный интервал 50–79%) в первичной профилактике кардиоэмболических ТИА и ИИ [11, 26]. В объединенном анализе данных 5 крупных исследований по первичной профилактике ИИ было выявлено снижение частоты ИИ с 4,5 до 1,4% в год при применении варфарина, что отражает предотвращение дополнительно 31 ИИ на 1000 пациентов в год. При этом, по данным литературы, назначение варфарина при достижении у пациентов целевых показателей МНО сопровождалось статистически недостоверным повышением частоты клинически значимых геморрагических

Таблица 1. Сравнительная характеристика НПАК (по [12], с изменениями)

Параметры	RE-LY [8]	ROCKET AF [21]	ARISTOTLE [13]	AVERROES [7]
Препарат (механизм действия)	Дабигатран 150 мг 2 раза в сутки (прямой ингибитор тромбина)	Ривароксабан 20 мг 1 раз в сутки (ингибитор активированного фактора X свертывания крови)	Апиксабан 5 мг или 2,5 мг 2 раза в сутки (ингибитор активированного фактора X свертывания крови)	Апиксабан 5 мг 2 раза в сутки (ингибитор активированного фактора X свертывания крови)
Препарат сравнения	Варфарин	Варфарин	Варфарин	АСК 81–325 мг
Дизайн исследования	Открытое	Двойное слепое	Двойное слепое	Двойное слепое
Количество пациентов	18 113	14 264	18 201	5599
Средний возраст пациентов, годы	72	73	70	70
Пол (женщины/мужчины), %	36/64	40/60	35/65	41/59
ИИ в анамнезе, %	20	34	19	14
Частота развития конечного события (инсульта или системной эмболии) по сравнению с показателем контрольной группы, %	1,1 и 1,7 (p < 0,001)	2,1 и 2,4 (p = 0,12)	1,3 и 1,6 (p < 0,001)	1,6 и 3,7 (p < 0,001)
Отношение шансов по сравнению с показателем контрольной группы	0,66 (0,53–0,82)	0,88 (0,74–1,03)	0,79 (0,66–0,95)	0,45 (0,32–0,62)
Частота клинически значимых геморрагических осложнений по сравнению с показателем контрольной группы, %	3,1 и 3,4	3,6 и 3,4	2,1 и 3,1	1,4 и 1,2
Частота внутримозговых кровоизлияний по сравнению с показателем контрольной группы, %	0,3 и 0,7	0,5 и 0,7	0,2 и 0,5	0,4 и 0,4

осложнений до 1,3% в год (по сравнению с 1% у пациентов, получавших плацебо или терапию препаратами ацетилсалициловой кислоты (АСК)) [11].

Преимущества варфарина перед антиагрегантной терапией во вторичной профилактике ИИ наиболее ярко представлены в исследованиях EAFT и ACTIVE W.

Исследование EAFT (European Atrial Fibrillation Trial, 1993) включало 455 пациентов с неревматической МА, перенесших малый ИИ или ТИА в течение 3 мес до начала исследования. В качестве первичной конечной точки в исследовании

анализировалась частота развития сосудистой смерти, нефатального инсульта, нефатального ИМ, а также системных (нецеребральных) тромбоэмболических эпизодов, регистрируемых не реже 1 раза в 4 мес. Пациентам назначали открытым способом ПАК (препарат выбирал лечащий врач) до достижения МНО 2,5–4,0, либо с помощью двойного слепого метода – АСК (300 мг/сут), либо плацебо. Частота достижения конечной точки составила 8% в год у пациентов, получавших ПАК, 17% – в контрольной группе. Таким образом, терапия непрямыми антикоагулянтами более эффективна, чем терапия АСК, в качестве вторичной профилактики тромбоэмболических эпизодов у пациентов, перенесших ИИ или ТИА [25].

В исследовании ACTIVE W (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events, 2005) анализировали эффективность терапии варфарином (до достижения МНО 2,0–3,0) по сравнению с сочетанной антиагрегантной терапией АСК (75–100 мг/сут) и клопидогрелом (75 мг/сут). В исследование было включено 6702 пациента с МА и с одним или более факторами риска развития инсульта (возраст 75 лет и старше; артериальная гипертензия; предшествующий ИИ или ТИА; снижение фракции выброса левого желудочка менее 45%; периферический атеросклероз; ишемическая болезнь сердца или сахарный диабет у лиц 55–74 лет). В качестве первичной конечной точки оценивали частоту ИИ, нецеребральных тромбоэмболических эпизодов, ИМ и сосудистой смерти. Критерием безопасности служила частота развития геморрагических осложнений. Исследование было прервано в сентябре 2005 г. в связи с выявленными доказательствами преимущества варфарина перед комбинированной ан-

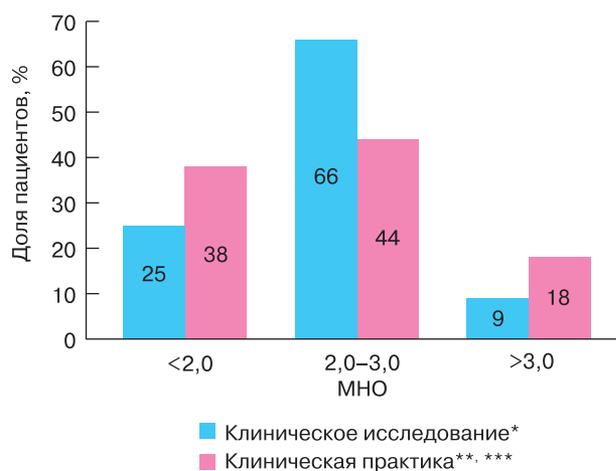


Рис. 3. Процент пациентов (соответствовавших критериям включения и получавших варфарин), у которых были достигнуты целевые (2,0–3,0), субтерапевтические (менее 2,0) значения МНО, а также МНО более 3,0, в клинических исследованиях и реальной клинической практике (* по [19]; ** по [23]; *** по [20], с изменениями).

Таблица 2. Рекомендации АНА/АSА (2011) по вторичной профилактике кардиоэмболического ИИ (по [11], с изменениями)

Фактор риска	Рекомендации	Класс, уровень доказательности
ФП	Пациентам, перенесшим ТИА или ИИ на фоне пароксизмальной, интермиттирующей или постоянной формы МА, рекомендован прием АВК (МНО 2,0–3,0)*	I, A
	При невозможности приема ПАК рекомендован прием АСК	I, A
	Комбинированная антиагрегантная терапия (АСК и клопидогрел) сопряжена с большим риском геморрагических осложнений, чем при применении варфарина, и вследствие этого не может быть рекомендована пациентам с геморрагическими осложнениями на фоне приема варфарина	III, B
Острый ИМ и тромб в левом желудочке	Пациентам с МА, перенесшим ТИА или ИИ в течение 3 мес, которым требуется отмена варфарина, рекомендовано назначение прямых антикоагулянтов (нефракционированного гепарина)	IIa, C
	Пациенты с ИИ или ТИА и развитием острого ИМ с верифицированным при эхокардиографии или ином методе визуализации формированием тромба в полости левого желудочка должны получать терапию ПАК (МНО 2,0–3,0) в течение не менее 3 мес	I, B
Кардиомиопатия	У пациентов с ИИ или ТИА с синусовым ритмом на фоне кардиомиопатии (сопровождающейся снижением фракции выброса менее 35%) преимущества варфарина в клинических исследованиях не продемонстрировано	IIb, B
	Варфарин (МНО 2,0–3,0), АСК (81 мг/сут), а также комбинация АСК (25 мг 2 раза в сутки) с дипиридамолом медленного высвобождения (200 мг 2 раза в сутки) могут рассматриваться в качестве средств профилактики повторных ишемических событий у пациентов с ИИ или ТИА на фоне кардиомиопатии	IIb, B
Патология клапанов сердца	У пациентов с ИИ или ТИА, имеющих ревматический порок митрального клапана, вне зависимости от наличия МА обоснован длительный прием варфарина (МНО 2,0–3,0)	IIa, C
	Во избежание дополнительного риска геморрагических осложнений добавление к терапии варфарином антиагрегантов не рекомендуется	III, C
	Пациентам с ИИ или ТИА на фоне пороков аортального клапана или неревматических пороков митрального клапана, не имеющих МА, показана терапия антиагрегантами	IIb, C
	Пациентам с ИИ или ТИА на фоне кальциноза митрального кольца показана терапия антиагрегантами	IIb, C
Протезированные клапаны сердца	Пациентам с ИИ или ТИА на фоне пролапса митрального клапана показана длительная терапия антиагрегантами	IIb, C
	Пациентам с ИИ или ТИА, имеющим механические клапаны сердца, рекомендована терапия варфарином (МНО 2,5–3,5)	I, B
	Пациентам с механическими протезами клапанов сердца, у которых развился ИИ или системная эмболия, несмотря на адекватную терапию ПАК, показано добавление АСК (75–100 мг/сут) к варфарину с поддержанием МНО от 2,5 до 3,5 (в случае, если у пациента в анамнезе отсутствует указание на состояния, сопровождающиеся высоким риском кровотечения)	IIa, B
	У пациентов с ИИ или ТИА на фоне наличия протезов клапанов сердца из биологических материалов, не имеющих иных потенциальных причин для тромбоземболии, показана терапия варфарином (МНО 2,0–3,0)	IIb, C

* Рекомендация претерпела изменения в 2012 г. (см. в тексте).

тиагрегантной терапией: конечной точки достигло 5,64% пациентов, получавших антиагрегантную терапию, и 3,94% пациентов, получавших варфарин ($p = 0,0002$). Следует отметить, что более 3/4 пациентов изначально находились на терапии варфарином. Риск геморрагических осложнений существенно не различался и составил 2,4 и 2,2% в год ($p = 0,67$) в группах комбинированной антиагрегантной и антикоагулянтной терапии соответственно [5, 16].

Интересны данные, полученные в исследовании A. Evans et al. (2001), в котором оценивали эффективность и безопасность длительного приема ПАК у пациентов, перенесших ИИ и страдающих МА. В исследование было включено 386 пациентов, которым назначался варфарин (до достижения МНО 2,0–3,0) или АСК (75–300 мг) при наличии противопоказаний к терапии антикоагулянтами или при отказе пациента от приема варфарина. Частота повторных ИИ была выше у пациентов, получавших АСК, чем у пациентов,

находившихся на антикоагулянтной терапии (9,5 и 4,9% соответственно, $p < 0,02$), однако частота геморрагических осложнений была выше при терапии варфарином (0,6 и 2,5% соответственно, $p < 0,05$). При анализе данных в зависимости от подтипов ИИ частота повторных ИИ у пациентов, получавших АСК, была выше, чем у пациентов, получавших варфарин, только при кардиоэмболическом ИИ на фоне МА (8,4 и 1,9% соответственно, $p < 0,01$). У пациентов с лакунарными ИИ и сопутствующей МА частота повторных ИИ при терапии антиагрегантами и антикоагулянтами была сходной (8,8 и 8,9% соответственно) [10].

Таким образом, варфарин превосходит плацебо и антиагреганты (монотерапию АСК или комбинированную терапию АСК и клопидогрелом) во вторичной профилактике ИИ у пациентов, перенесших инсульт на фоне МА. Вместе с тем у пациентов с атеротромботическим инсультом при поражении как экстракраниальных, так и интракраниальных от-

ВАРФАРИН НИКОМЕД

Варфарин 2,5 мг



ВАРФАРИН НИКОМЕД – лечение и профилактика тромбозов и эмболии

- Профилактика тромбоэмболических осложнений (инсульта) у пациентов с фибрилляцией предсердий
- Профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с поражениями сердечных клапанов или протезированными клапанами сердца
- Лечение и профилактика тромбозов и эмболий кровеносных сосудов: остро и рецидивирующего венозного тромбоза
- Эмболии легочной артерии
- Профилактика послеоперационных тромбозов
- Вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда



Сокращенная информация по медицинскому применению

Показания и применение: лечение и профилактика тромбозов и эмболий кровеносных сосудов: остро венозного тромбоза и эмболии легочной артерии; вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда; профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, поражениями сердечных клапанов или с протезированными клапанами сердца; лечение и профилактика проходящих ишемических атак и инсультов, профилактика послеоперационных тромбозов. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, острое кровотечение, беременность (первый триместр и последние 4 недели беременности), тяжелые заболевания печени или почек, острый ДВС-синдром, дефицит белков C и S, тромбоцитопения, пациенты с высоким риском кровотечения, включая пациентов с геморагическим расстройством, варикозным расширением вен пищевода, аневризмой артерий, лимфальной пункцией, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, с тяжелой формой (включая операционную), бактериальным эндокардитом, злокачественной гипертензией, геморрагическим инсультом, внутрисердечными кровоизлияниями. **Особые указания:** в случаях алкоголизма, лихорадки, гипертиреоза, декомпенсированной сердечной недостаточности, умеренной печеночной недостаточности, мутации гена, кодирующего фермент CYP2C9, наследственной недостаточности антитромботического протеина S или S-действие варфарина может усиливаться или ослабевать. **Контроль во время лечения:** перед началом терапии определяют международное нормализованное отношение (МНО). В дальнейшем лабораторный контроль проводят регулярно, каждые 4–8 недель. **Побочное действие:** кровоточивость, анемия, рвота, боль в животе, тошнота, диарея; редко: эозинофилия, повышение активности ферментов печени, желтуха, сыпь, крапивница, зуд, экзема, некроз кожи, васкулиты, выпадение волос, нефрит, уrolитиаз, туберкулезный некроз. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

ООО «Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Вешние, 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625, www.takeda.com.ru, www.warfarin.ru.
Варфарин Никомед: рег. уд. № П N013469/01. Информация для специалистов здравоохранения. Дата выпуска рекламы: апрель 2013.



тикоагулянтную терапию для вторичной профилактики у больных с некардиоэмболическими НМК [11, 14].

В большинстве клинических ситуаций оптимальный антикоагуляционный эффект варфарина обеспечивается достижением уровня МНО от 2,0 до 3,0. Результаты клинических исследований свидетельствуют о существенном уменьшении эффективности терапии ПАК при уровне МНО менее 2,0 [18]. При этом показатель МНО выше 3,0 сопряжен с большим риском геморрагических осложнений (рис. 2).

К сожалению, в реальной клинической практике высок процент пациентов, у которых не достигаются целевые показатели МНО, и, как следствие, они не получают адекватной профилактики ИИ (рис. 3).

Узкое “терапевтическое окно” МНО, при котором терапия варфарином является эффективной и безопасной, взаимодействия варфарина с пищевыми продуктами и рядом препаратов, а также необходимость регулярного лабораторного мониторинга МНО во время приема АВК обусловили поиск новых ПАК (НПАК). В настоящее время опубликованы результаты нескольких исследований НПАК в первичной профилактике ИИ (табл. 1). Следует отметить, что в трех из них варфарин использовался как препарат сравнения, как “золотой стандарт” эффективной профилактики кардиоэм-

делов магистральных артерий головы эффективность варфарина сопоставима с таковой антиагрегантов, однако выше риск геморрагических осложнений [4, 9]. В связи с этим международные эксперты рекомендуют не применять ан-

болического инсульта. Более того, исследования планировались с целью продемонстрировать принципиальную сопоставимость НПАК с варфарином в качестве средств профилактики тромбоэмболических осложнений МА.

После завершения указанных исследований и обработки их результатов Американской ассоциацией кардиологов были опубликованы изменения рекомендаций по профилактике ИИ у пациентов с ФП [12]. Так, согласно рекомендациям АНА/ASA варфарин (класс I, уровень доказательности А), дабигатран (класс I, уровень доказательности В), апиксабан (класс I, уровень доказательности В) и ривароксабан (класс IIa, уровень доказательности В) в равной степени показаны в качестве препаратов первичной и вторичной профилактики инсульта у пациентов с неклапанной ФП. Выбор конкретного антитромботического препарата должен быть индивидуальным, следует принимать во внимание факторы риска, стоимость препарата, переносимость, индивидуальный выбор пациента и членов его семьи, возможные взаимодействия с другими препаратами, используемыми пациентом, время и возможность достижения целевых значений МНО (при назначении варфарина).

Вместе с тем у пациентов с кардиоэмболическим ИИ, развившимся вследствие иной причины (не неклапанной ФП), препаратом выбора в большинстве случаев остается варфарин (табл. 2).

Суммируя данные медицины, основанной на доказательствах, назначение ПАК с целью вторичной профилактики ИИ рекомендуется пациентам с МА, перенесшим инсульт (при назначении варфарина – с поддержанием оптимального уровня МНО 2,0–3,0), а также больным с верифицированным кардиоэмболическим генезом инсульта (МНО при назначении варфарина – 2,0–3,0). Всем лицам, перенесшим операции с протезированием клапанов сердца, также показано проведение антикоагулянтной терапии, но с поддержанием МНО на более высоком уровне (см. табл. 2).

Антикоагулянтная терапия может быть также показана больным с продолжающимися на фоне антиагрегантной терапии повторными НМК или некардиоэмболическими инсультами, диссекцией артерий шеи, выраженными каротидными стенозами перед эндартерэктомией, коагулопатиями, антифосфолипидным синдромом, однако доказательная база при назначении антикоагулянтов при перечисленных состояниях отсутствует.

Антикоагулянтную терапию необходимо продолжать длительное время или как минимум в течение 3 мес после кардиоэмболического инсульта, возникшего на фоне острого ИМ. Существуют противоречивые мнения о том, когда необходимо начинать терапию антикоагулянтами. После ТИА или малого инсульта терапию следует начинать немедленно [14]. В случае тяжелого инсульта с признаками обширного инфаркта по данным нейровизуализации (напри-

мер, при размере очага поражения более 1/3 бассейна средней мозговой артерии) антикоагулянтную терапию необходимо начинать несколько отсроченно. Вопрос в каждом случае должен решаться индивидуально. Как правило, в подобных клинических ситуациях пациентам назначают гепарин (обычный нефракционированный или низкомолекулярный) для профилактики венозных тромбоемболических осложнений. При этом лечение непрямыми антикоагулянтами следует начинать параллельно с гепаринотерапией, а по достижении необходимых значений МНО прямые антикоагулянты отменяют (не раньше чем через 4 дня) [3].

Список литературы

1. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики. Краткое руководство для врачей / Под ред. Н.В. Верещагина и др. М., 2002.
2. Суслина З.А. и др. Кардионеврология: справочное руководство с обзором клинических исследований / Под ред. З.А. Суслиной, А.В. Фоякина. М., 2011.
3. Суслина З.А. и др. Антитромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения. М., 2009.
4. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group // *Ann. Neurol.* 1997. V. 42. № 6. P. 857.
5. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators; Connolly S. et al. // *Lancet.* 2006. V. 367. № 9526. P. 1903.
6. Choonara I.A. et al. // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1988. V. 25. P. 1.
7. Connolly S.J. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2011. V. 364. P. 806.
8. Connolly S.J. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2009. V. 361. № 12. P. 1139.
9. ESPRIT Study Group; Halkes P.H. et al. // *Lancet Neurol.* 2007. V. 6. № 2. P. 115.
10. Evans A. et al. // *Stroke.* 2001. V. 32. № 12. P. 2828.
11. Furie K.L. et al. // *Stroke.* 2011. V. 42. P. 227.
12. Furie K.L. et al. // *Stroke.* 2012. V. 43. P. 3442.
13. Granger C.B. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2011. V. 365. P. 981.
14. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke of the European Stroke Organisation, 2008 // <http://www.eso-stroke.org/recommendations.php>
15. Hanna J.P., Furlan A.J. // *Brain Ischemia: Basic Concepts and Clinical Relevance* / Ed. by L.R. Caplan. London, 1995.
16. Healey J.S. et al. // *Stroke.* 2008. V. 39. № 5. P. 1482.
17. Hirsh J., Fuster V. // *Circulation.* 1994. V. 89. P. 1469.
18. Hylek E.M. et al. // *N. Engl. J. Med.* 1996. V. 335. P. 540.
19. Kalra L. et al. // *Br. Med. J.* 2000. V. 320. P. 1236.
20. Matchar D.B. et al. // *Am. J. Med.* 2002. V. 113. P. 42.
21. Patel M.R. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2011. V. 365. P. 883.
22. Petty G.W. et al. // *Stroke.* 2000. V. 31. P. 1062.
23. Samsa G.P. et al. // *Arch. Intern. Med.* 2000. V. 160. P. 967.
24. Secades J. // *Rev. Neurol.* 2011. V. 52. P. 551.
25. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group // *Lancet.* 1993. V. 342. № 8882. P. 1255.
26. Singer D.E. et al. // *Chest.* 2008. V. 133. Suppl. 6. P. 546S. ●