

ПРОФИЛАКТИКА КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА, КОНСЕНСУС ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

Янишевский С.Н.

ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Инсульт остается одной из главных причин, определяющих высокий уровень летальности и инвалидизации. Фибрилляция предсердий ассоциируется с повышением риска смерти в 1,5-2 раза, а также является причиной примерно 20-30% от всех инсультов. Если принять во внимание определение криптогенных инсультов, когда не удается сразу определить подтип ишемического инсульта, то встречаемость нарушений ритма сердца по типу фибрилляции предсердий встречается у 45-50% пациентов.

Для того, чтобы снизить риск развития инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий следует руководствоваться положениями рекомендаций кардиологических и неврологических профессиональных сообществ. Для корректного лечения пациентов надо определиться с несколькими важными вопросами.

Отбор пациентов для назначения оральных антикоагулянтов (ОАК). Для определения необходимости назначения антитромботической терапии следует посчитать риск развития инсульта при помощи шкалы CHA₂DS₂-VASC (класс I, уровень A).

Любой пациент мужчина, имеющий 2 балла по шкале CHA₂DS₂-VASC или женщина, имеющая 3 балла, должны в обязательном порядке получать терапию оральными антикоагулянтами, если нет специфических противопоказаний. Мужчина с 1 баллом или женщина с 2 баллами рассматриваются, как кандидаты на антитромботическую терапию. Мужчина с 0 баллов или женщина с 1 баллом не должны получать оральные антикоагулянты (ОАК) для профилактики инсульта при фибрилляции предсердий. К оральным антикоагулянтам относятся антагонисты витамина К (АВК) (класс I, уровень A), представителем которых является варфарин, а также не-витамино-К-зависимые оральные антикоагулянты (НОАК) (класс I, уровень A) в настоящее время представлены дабигатрана этексилатом, аписабаном и ривароксабаном. В случае применения АВК необходимо контролировать показатель коагулограммы – международное нормализованное отношение (МНО, INR), результаты должны находиться в пределах от 2,0 до 3,0. Антиагреганты (ацетилсалициловая кислота (АСК), клопидогрел и др.) не могут эффективно предотвратить инсульт, ассоциированный с фибрилляцией предсердий, поэтому их назначение не рекомендовано (класс III, уровень B).

Оценка безопасности терапии оральными антикоагулянтами. Для обеспечения безопасности пациентов при профилактике инсульта следует учитывать риск развития кровотечений. Существуют модифицируемые немодифицируемые риски кровотечений. Первые можно и следует изменять для снижения риска геморрагических осложнений.

Модифицируемые факторы риска:

- артериальная гипертензия (особенно при цифрах АД_{сист} более 160 мм рт.ст.);
- лабильные (неустойчивые) значения показателя коагулограммы – международного нормализованного отношения (МНО, INR) – менее 70% результатов попадают в диапазон целевых значений от 2 до 3; необходимо помнить, что МНО определяется только для пациентов, получающих АВК (варфарин) и не определяется при использовании НОАК. Если показатель МНО лабильны, эффективность и безопасность использования АВК (варфарина) сомнительны, следует рассмотреть назначение пациенту НОАК;
- прием препаратов, повышающих риск развития кровотечений, таких как антиагреганты и нестероидные противовоспалительные препараты,
- злоупотребление алкоголем (более 8 доз в неделю, где 1 доза – 360 мл пива, 150 мл вина или 45 мл крепких напитков)

Потенциально модифицируемые факторы риска: анемия, нарушенная функция почек, нарушенная функция печени, уменьшение числа тромбоцитов, если <50×10⁹/л, то использование антикоагулянтов не показано

Немодифицируемые факторы риска: Возраст (старше 65 лет), большое кровотечение в анамнезе, цирроз печени, генетические факторы, заболевание почек, требующее диализа или трансплантация почки

Для быстрого принятия решения могут быть использованы некоторые шкалы оценки риска кровотечений (HAS-BLED, ATRIA, ORBIT, ABC, HEMORR₂HAGES).

Необходимо учитывать, что часть факторов являются модифицируемыми.

Возможности первичной профилактики инсульта при фибрилляции предсердий. Всем пациентам мужчинам с 2 баллами и женщинам с 3 баллами по шкале CHA₂DS₂-VASC необходимо назначить оральные антикоагулянты. Варфарин снижает риск развития инсульта на 64% и риск смерти на 35%. Если пациент не получал раньше АВК можно назначить варфарин в дозе 5 мг в сутки. Целевые значения МНО должны находиться в диапазоне от 2,0 до 3,0. В стадии подбора дозы варфарина МНО нужно контролировать каждые 3-5 дней, после достижения целевого диапазона – раз в 5-7 дней, после получения трех подряд результатов анализа крови на свертываемость в целевом диапазоне можно перейти на измерение 1 раз в 2 недели. В целом измерять МНО необходимо не реже чем 1 раз в месяц.

Эффективность НОАК при инсульте сравнивалась с варфарином в ряде рандомизированных контролируемых исследований. Результаты исследования RE-LY выявили преимущество использования дабигатрана в дозе 150 мг в два раза в сутки в сравнении с варфарином для профилактики любого инсульта, ривароксабан и апиксабан показали схожую с варфарином эффективность в профилактике ишемического инсульта.

Все НОАК характеризуются большей безопасностью использования (меньшие риски развития кровотечений, чем на варфарине). Используются стандартизированные дозы НОАК, для дабигатрана – 150 или 110 мг 2 раза в сутки, для апиксабана – 5 или 2,5 мг 2 раза в сутки, для ривароксабана – 20 или 15 мг в сутки. Меньшая доза назначается при высоком риске кровотечений. Исследование МНО не требуется. Перед назначением НОАК следует знать концентрацию креатинина в плазме крови, возраст, пол, вес и рост пациента для подсчета клиренса креатинина и определения дозы или противопоказаний к терапии антикоагулянтами. Вначале всегда используют формулу Кокрофта-Голта. Для ривароксабана условием назначения меньшей дозы 15 мг в сутки является снижение клиренса креатинина < 50 мл/мин. Для апиксабана доза 2,5 мг 2 раза в сутки назначается при наличии ≥ 2 факторов: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, креатинин в плазме ≥ 133 мкмоль/л. Дабигатран назначается в дозе 150 мг 2 раза в сутки, при высоком риске кровотечений (например: балл по шкале HAS-BLED ≥ 3) и пациентам ≥ 80 лет доза снижается до 110 мг 2 раза в день. При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин ни один НОАК не имеет доказательств по безопасному применению, современные рекомендации позволяют назначать сниженные дозы ксабанов с КК не ниже 15 мл/минуту. Контроль клиренса креатинина осуществляется перед назначением НОАК, впоследствии подсчитывается скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД EPI с частотой, определяемой по формуле $СКФ/10 = \text{количеству месяцев между точками контроля}$.

Тактика использования антикоагулянтов после острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Ишемические ОНМК. Если пациент принимал любые оральные антикоагулянты, то они отменяются первые сутки ОНМК. Вместо ОАК следует временно использовать ацетилсалициловую кислоту в стандартных профилактических дозах. При определении времени назначения ОАК следует пользоваться следующими правилами:

- После транзиторной ишемической атаки ОАК назначаются через сутки;
- После ишемического инсульта легкой степени тяжести (балл по шкале NIHSS < 8) ОАК назначаются через 3 суток;
- После ишемического инсульта средней степени тяжести (балл по шкале NIHSS 8-15) ОАК назначаются через 6 дней и после того, как получены данные об отсутствии геморрагической трансформации (КТ или МРТ);
- После ишемического инсульта тяжелой степени (балл по шкале NIHSS > 15) ОАК назначаются через 12 дней и после того, как получены данные об отсутствии геморрагической трансформации (КТ или МРТ).

Ацетилсалициловая кислота должна быть отменена после назначения ОАК (кроме определенных временных периодов после сосудистых вмешательств). При наличии у пациента парезов и параличей конечностей (сила < 3 баллов в руке и < 4 баллов в ноге) параллельно ацетилсалициловой кислоте не позднее 2 суток рекомендовано назначение профилактических доз фракционированных гепаринов для профилактики тромбоза глубоких вен конечностей. Отмена фракционированных гепаринов – при назначении орального антикоагулянта.

Геморрагические ОНМК. Сразу после постановки диагноза следует отменить ОАК. Далее необходимо оценить факторы риска повторного внутричерепного кровоизлияния и возможности их модификации и компенсации. При успешной компенсации действия факторов риска ОАК могут быть назначены не ранее, чем через 4-8 недель. К факторам риска относятся: артериальную гипертензию, диффузное двустороннее поражение белого вещества головного мозга, необходимость приема двойной антиагрегантной терапии после внутрисосудистого вмешательства, обширные лобарные кровоизлияния (в отличие от небольших глубинных гематом), анамнез амилоидной ангиопатии, множественные мелкие периваскулярные кровоизлияния (>10 при нейровизуализации), злоупотребление алкоголем, пожилой возраст. Учитывая, что сроки назначения НОАК после внутричерепных кровоизлияний в соответствии с инструкциями к препаратам значительно разнятся и превышают сроки, рекомендованные экспертными советами, следует принимать коллегиальное решение через консилиум о необходимости использования НОАК в сроки, не соответствующие инструкции. Если обстоятельства складываются не в пользу возобновления назначения ОАК, следует рассмотреть вопрос об окклюзии ушка левого предсердия (класс доказательности ПвС).

Сложные клинические ситуации при фибрилляции предсердий. Ишемический инсульт и стабильная форма стенокардии – для профилактики инсульта рекомендовано использование монотерапии антикоагулянтами, время назначения после инсульта определяется правилом степени тяжести инсульта.

Острый коронарный синдром (ОКС) и фибрилляция предсердий. Как правило, основным методом лечения ОКС является экстренное чрезкожное вмешательство (стентирование). Общим правилом после экстренного стентирования является комбинированная антитромботическая терапия: первые полгода (6 месяцев) назначаются ОАК (варфарин, дабигатран, апиксабан, ривароксабан) с клопидогрелом 75 мг и ацетилсалициловой кислотой 75 мг, затем 6 месяцев ОАК и один из антиагрегантов (клопидогрел или ацетилсалициловая кислота), по прошествии 12 месяцев пациент должен получать только антикоагулянт.

Исключение составляет использование дабигатрана. По результатам исследования REDUAL PCI получены данные, позволяющие у пациентов с высоким риском развития кровотечений сразу применять не тройную,

двойную антитромботическую терапию: дабигатран 150 мг или 110 мг 2 раза в сутки и клопидогрел 75 мг в сутки (класс доказательности IIa, уровень A). Данная тактика выгоднее в отношении значительного снижения количества кровотечений (на 28% для дозы 150 мг 2 р/день и 48% для дозы 110 мг 2 р/день) при сравнимой эффективности в сравнении с тройной терапией. Через год терапии пациент будет получать только дабигатран.

Если чрезкожное вмешательство (стентирование) было плановым (коронарные или сонные артерии), то тройная терапия назначается на 1 месяц, и до конца года – двойная терапия антикоагулянта и одного из антиагрегантов.

Если пациенту выполнялась каротидная эндартерэктомия, то комбинация ацетилсалициловой кислоты (75-100 мг) и антикоагулянта назначается на 10 суток, после которых для профилактики инсульта остается только антикоагулянт.

Если у пациента инсульт развился на фоне применения варфарина, рекомендовано рассмотреть вопрос о смене варфарина на НОАК. Любой НОАК можно назначить, как только МНО при варфарине станет <2.

Использование сниженных доз. Результаты нескольких исследований реальной клинической практики показали, что эффективность сниженных доз НОАК (дабигатран 110 мг 2 раза в сутки, апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки, ривароксабан 15 мг в сутки) в отношении ишемического инсульта сравнима с варфарином, смертность – меньше при терапии дабигатраном, геморрагические инсульты и большие кровотечения реже встречаются при терапии дабигатраном.

2016 года в мире зарегистрирован прямой нейтрализатор действия дабигатрана – идаруцизумаб, применение которого позволяет остановить кровотечения, полученные в результате травм, проводить экстренные манипуляции (тромболизис) и хирургические операции, не дожидаясь элиминации дабигатрана из организма пациента. Используется препарат болюсно и не характеризуется увеличением тромботических осложнений. В исследовании RE-VERSE AD хирурги высоко оценили быстроту и полноту действия идаруцизумаба, являющегося антителом для дабигатрана, позволившего проводить экстренные хирургические вмешательства.

Резюме. В любом случае следует помнить и руководствоваться следующими фактами:

Пациент с фибрилляцией предсердий имеет сопутствующую патологию и практически всегда нуждается в назначении антикоагулянтов для профилактики инсульта.

Ацетилсалициловая кислота, клопидогрел и другие антиагреганты не используются для профилактики инсульта ни в монотерапии, ни в комбинированной терапии.

При выборе дозы антикоагулянта следует принимать сбалансированное решение между эффективностью и безопасностью терапии.

При клиренсе креатинина <30 мл/мин нет доказательств безопасности НОАК.

При высоком систолическом АД (>160 мм рт.ст.) риск внутримозговых гематом очень высокий, следует качественно снижать АД у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Верапамил увеличивает риски развития геморрагических осложнений, поэтому следует воздержаться от комбинации НОАК и верапамила.

Результаты рандомизированных контролируемых исследований показали преимущество дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки перед варфарином с целью профилактики любого инсульта у пациента с фибрилляцией предсердий.

Дабигатран – единственный НОАК, имеющий зарегистрированный нейтрализатор действия, позволяющий проводить экстренные процедуры и хирургические вмешательства и повышающий безопасность для пациента при длительном использовании антикоагулянта.

