

Янишевский С.Н.

Кафедра нервных болезней им. М.И. Аствацатурова ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»,
Санкт-Петербург, Россия
195027, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Внутричерепные кровотечения у пациентов, принимающих оральные антикоагулянты. Современные возможности терапии

Представлен обзор современных данных, касающихся возможностей оказания помощи пациентам со спонтанными нетравматическими внутричерепными кровотечениями (ВЧК), развивающимися у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне использования оральные антикоагулянтов. Показано, что частота ВЧК существенно ниже при использовании не-витамин-К-зависимых антикоагулянтов (НОАК), но сценарии эволюции гематомы не различаются между группами пациентов, получающих антагонисты витамина К или НОАК. Сравниваются результаты исследований, посвященных терапии артериальной гипертензии у пациентов с ВЧК. Также обсуждаются возможности использования различных реверсивных агентов для различных пероральных антикоагулянтов. Так как одной из основных проблем, ассоциированных с повышенной смертностью и выраженной инвалидизацией, является темп нарастания ВЧК, возможность применения специфического антагониста может определять выбор антикоагулянта при первичном назначении для профилактики ишемического инсульта у пациента с фибрилляцией предсердий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; профилактика инсульта; внутричерепное кровотечение; оральные антикоагулянты; новые оральные антикоагулянты; прямые оральные антикоагулянты; антагонисты витамина К; специфический антагонист; дабигатран; идаруцизумаб.

Контакты: Станислав Николаевич Янишевский; stasya71@yandex.ru

Для ссылки: Янишевский С.Н. Внутричерепные кровотечения у пациентов, принимающих оральные антикоагулянты. Современные возможности терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(Прил. 3):82–88.

Intracranial hemorrhage in patients taking oral anticoagulants. Current possibilities for therapy Yanishevsky S.N.

M.I. Astvatsaturov Department of Nervous Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia
6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 195027

The paper reviews an update on the possibilities of providing care for patients with spontaneous non-traumatic intracranial hemorrhage (ICH) developing in patients with atrial fibrillation who use oral anticoagulants. The incidence of ICH is shown to be considerably lower when non-vitamin K-dependent anticoagulants (NOACs) are used, but the hematoma evolution scenarios do not differ between the groups of patients receiving vitamin K antagonists or NOACs. The results of studies assessing hypertension therapy in patients with ICH are compared. The possibilities of using various reversal agents for various oral anticoagulants are also discussed. Since one of the main problems associated with increased mortality and severe disabilities is the progression rate of ICH, the possibility of using a specific antagonist can determine the choice of an anticoagulant for the primary prevention of ischemic stroke in a patient with atrial fibrillation.

Keywords: atrial fibrillation; stroke prevention; intracranial hemorrhage; oral anticoagulants; new oral anticoagulants; direct oral anticoagulants; vitamin K antagonists; specific antagonist; dabigatran; idarucizumab.

Contact: Stanislav Nikolaevich Yanishevsky; stasya71@yandex.ru

For reference: Yanishevsky S.N. Intracranial hemorrhage in patients taking oral anticoagulants. Current possibilities for therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(Suppl. 3):82–88.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3S-82-88

Проблема безопасности использования антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий

Среди всех инсультов на долю внутричерепных кровотечений (ВЧК) приходится около 15%, но при этом они характеризуются самой высокой частотой инвалидизации и смертельных исходов [1]. Они могут быть травматическими и нетравматическими. Первичные ВЧК развиваются в отсутствие сосудистых мальформаций или коагулопатии. Артериосклероз как осложнение длительной артериальной

гипертензии (АГ), церебральная амилоидная ангиопатия ответственны за 80% первичных ВЧК [2]. Частота ВЧК увеличивается на фоне применения пациентами антитромботической терапии. Доказательства эффективности оральные антикоагулянтов (ОАК) в профилактике ишемических инсультов и системной эмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) значительно увеличивают долю пациентов, использующих данную технологию в первичной и вторичной профилактике инсульта. Предпосылки, говорящие об увеличении частоты ВЧК на фоне применения ОАК,

нашли подтверждение при проведении рандомизированных контролируемых исследований как антагонистов витамина К (АВК), так и не-витаминов-К-зависимых антикоагулянтов (НОАК). Но, несмотря на увеличившуюся долю пациентов с ОАК, пока недостаточно данных, описывающих возможные различия клинического течения, радиологических признаков, исходов ВЧК при использовании НОАК и АВК. Не известно, как связаны объем гематомы, темпы его увеличения и длительность госпитализации, инвалидизация пациентов и частота смертельных исходов. Данная статья посвящена обзору некоторых исследований в области изучения влияния ВЧК у пациентов, принимавших НОАК и АВК, а также определению возможностей повышения безопасности у пациентов, длительно принимающих ОАК.

Вопросы, выносимые на обсуждение в статье:

- Как часто развиваются ВЧК? Есть ли различия в зависимости от отношения к витамину К?
- Какова тяжесть ВЧК при использовании НОАК и АВК?
- Есть ли факторы (клинические, лабораторные), предсказывающие развитие ВЧК, его тяжесть?
- Можем ли мы улучшить профилактику ВЧК при использовании ОАК?
- Можно ли повысить безопасность пациентов, принимающих ОАК? Какие фармакологические возможности существуют для улучшения прогноза выживания и восстановления неврологических функций?

Клинические исходы у пациентов с антикоагулянт-ассоциированными внутричерепными кровотечениями

Пациенты, принимающие ОАК при ФП, имеют повышенные риски развития геморрагических осложнений: от носовых и желудочно-кишечных кровотечений до внутричерепных гематом. И если первые быстро диагностируются и хорошо поддаются лечению, то любые ВЧК на фоне применения ОАК первично имеют неблагоприятный прогноз для жизни и серьезно влияют на вероятность инвалидизации пациента [3–5]. По данным разных авторов, в реальной клинической практике частота ВЧК колеблется от 0,1 до 0,6% в год [6, 7]. Варфарин ассоциирован с 9–14% всех случаев ВЧК с ежегодным риском развития 0,3–3,7% при колебаниях международного нормализованного отношения (МНО) в пределах 2,0–4,5. Пациенты, принимающие варфарин, имеют в 11 раз повышенный риск развития ВЧК в сравнении с группой, не получающей антикоагулянты. Возраст старше 70 лет, история длительной АГ, одновременный прием антитромбоцитарных препаратов, инсульт в анамнезе являются факторами риска (ФР) развития ВЧК на фоне приема варфарина [8, 9]. Частота ВЧК у пациентов, принимающих аписабан, составляет 0,33% в год, ривароксабан – около 0,5% в год, дабигатран – около 0,23% в год для дозы 110 мг 2 раза в день и 0,3% в год для дозы 150 мг 2 раза в год [10]. Основными ФР являются сопутствующая патология, неотрегулированное артериальное давление (АД), совместный прием антитромбоцитарных препаратов. Поэтому при назначении пациенту ОАК требуется оценить ФР кровотечений, такие как возраст, нарушения функции почек, АГ, предыдущие ишемические инсульты или ВЧК. Из дополнительных ФР стоит выделить церебральную амилоидную ангиопатию.

Иногда бывает трудно определить основную причину ВЧК, потому что плохо контролируемая АГ часто выявляется у данной группы пациентов. Пациенты с систолическим АД (САД) >160 мм рт. ст. и диастолическим АД >110 мм рт. ст. имеют повышение риска ВЧК в 5,5 раза [11]. Пациенты с амилоидной ангиопатией чаще старше, объем ВЧК у них обычно >30 мл. Крайне редко развиваются ВЧК на фоне амилоидной ангиопатии в группе младше 60 лет. С точки зрения патофизиологических различий отмечено, что при длительно существующей АГ наблюдается дистрофия гладкомышечных клеток в коротких пенетрирующих артериях головного мозга, что в итоге приводит к ограниченному по объему кровоизлияниям в области базальных ганглиев головного мозга. Напротив, преимущественное отложение амилоида в сосудах мягкой мозговой оболочки и корковых артериях при церебральной амилоидной ангиопатии может объяснить причину больших лобарных кровоизлияний. Таких пациентов следует выявлять, поскольку риск повторных кровотечений слишком высок.

Большие метаанализы наблюдения и лечения пациентов с ФП демонстрируют существенное снижение риска развития смерти от ВЧК у пациентов, получающих НОАК, в сравнении с принимающими АВК [12]. Преимущества НОАК перед АВК описываются существенным снижением относительного риска (ОР) развития ВЧК, при этом ОР составляет 0,49 для всех НОАК [13–15].

Пациенты с ВЧК, получающие постоянную терапию ОАК, обычно имеют плохой прогноз в отношении выживаемости. Авторы указывают на высокие риски развития смертельных исходов (в диапазоне 45–67%) у пациентов, принимающих ОАК [6]. Но долгое время не было достоверной статистики сравнения исходов у пациентов, переносящих ВЧК на фоне применения НОАК или АВК. Недавно проведенное международное многоцентровое ретроспективное исследование не выявило различий в 3-месячной смертности от любых причин или в функциональном исходе между пациентами с НОАК- (n=97) и АВК-ассоциированными (n=403) ВЧК [16]. Систематический обзор и метаанализ 12 исследований, опубликованные в 2018 г. и включившие описание 393 случаев НОАК-ВЧК и 3482 случаев ОАК-ВЧК, также не выявили существенных различий в исходах к окончанию 30-дневного срока наблюдения [17]. Надо отметить, что есть и альтернативная точка зрения на данную проблему. Так, несколько исследований на популяции пациентов в Японии отмечают лучшую выживаемость пациентов с НОАК-ВЧК по сравнению с ОАК-ВЧК [18–20], в том числе одно мультицентровое исследование, включившее 227 пациентов с НОАК-ВЧК и 2018 пациентов с ОАК-ВЧК [21]. Более того, несколько небольших наблюдений указывают на низкие темпы увеличения гематомы у пациентов, принимающих НОАК, в сравнении с АВК [22, 23]. Правда, надо отметить, что в исследовании D. Wilson и соавт. [16] сравнение групп АВК-ВЧК и НОАК-ВЧК было признано некорректным по признаку неврологического состояния пациентов до эпизода ВЧК, оцененного по модифицированной шкале Ренкина (mRS): в группе АВК балл mRS был 0, а в группе НОАК – 1, и различия по этому признаку были статистически достоверными, что могло изменить статистику выживаемости. Другое наблюдательное исследование, проведенное в Великобритании, выявило лучшие функциональные исходы по окончании 3-месячного наблюдения после ВЧК у пациентов на НОАК в сравнении с ОАК [24]. В крупном национальном

исследовании Т. Apostolaki-Hansson и соавт. [25] определили основные функциональные исходы на 90-й день в группах пациентов, переносящих ВЧК на фоне использования НОАК или АВК. Так, среди пациентов, получавших НОАК, функциональная независимость (0–2 балла по mRS) наблюдалась у 13,7%, необходимость в уходе (3–5 баллов по mRS) зафиксирована у 27,3% пациентов, умерли 44,3% пациентов (остальные 14,7% были потеряны для наблюдения). В группе пациентов, принимавших АВК, 15,3% были независимыми, 28,9% требовали помощи и ухода, 42,6% умерли в течение 90 дней после развития ВЧК. Использование мультивариативного анализа регрессии Кокса позволило вычислить отношения рисков (hazard ratio – HR) для различных факторов, определяющих вероятность смерти в 90-дневный срок на фоне использования ОАК. Основными статистически значимыми факторами явились: возраст (HR=1,03; $p<0,001$), нарушение сознания уровня сопора при госпитализации (HR=3,50; $p<0,001$), нарушение сознания уровня комы при госпитализации (HR=12,15; $p<0,001$), а также факт ранее перенесенного инсульта (HR=1,21; $p=0,006$). Данные этого крупного исследования подтверждают, что после ВЧК среди принимающих ОАК только 1 из 5 пациентов остается относительно независимым, а 4 из 10 погибают в течение 90 дней.

Таким образом, на основании приведенных выше данных можно сформулировать четыре основных следствия:

1. Риск развития ВЧК на фоне применения НОАК существенно ниже, чем при использовании АВК.
2. Функциональные исходы в группах пациентов НОАК-ВЧК и ОАК-ВЧК, по данным реальной клинической практики, не различаются.
3. Смертельные исходы у пациентов с ВЧК на фоне использования ОАК часты в течение 90-дневного срока.
4. Основными ФР, влияющими на смертельный исход ВЧК при использовании ОАК, являются возраст, ранее перенесенный инсульт (немодифицируемые факторы), а также изменение уровня сознания.

Другие характеристики различий внутричерепного кровотечения на фоне приема НОАК и ОАК

Международная группа исследователей [26] проанализировала данные 196 пациентов, переносящих нетравматические ВЧК на фоне использования ОАК в течение 2016–2017 гг., не имевших ранее инвалидности (0–1 балл mRS до ВЧК). В наблюдательном исследовании принимали участие медицинские центры Северной Америки, Европы и Азии. При НОАК-ВЧК аписабан встречался в 47% случаев, ривароксабан – в 37% случаев, дабигатран – в 16% случаев. АВК-ВЧК чаще развивались у пациентов-мужчин (73,1% против 54,8%; $p=0,0011$) и чаще имели лобарное расположение (60,4% против 32,2%; $p<0,001$). Не было получено различий между основными группами НОАК-ВЧК и АВК-ВЧК по сосудистой коморбидности и риску кровотечений, оцененных с использованием шкал CHADS₂VASc и HAS-BLED. Интересно, что у пациентов с АВК-ВЧК обнаружено статистически достоверное повышение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в сравнении с НОАК-ВЧК – $40,7\pm 12,4$ с против $33,4\pm 7,9$ с, хотя ранее не отмечалось возможного

значимого изменения этого показателя гемостаза на фоне использования АВК. Тяжесть ВЧК, оцененная по шкале ICH-score, была одинаковой.

Одним из важных предикторов неблагоприятного исхода является объем крови при ВЧК. Некоторые исследования показали, что объем гематомы 30 мл представляет собой некую стандартизованную величину, характеризующую значительное увеличение риска развития смертельного исхода [27]. При проведении нейровизуализации НОАК-ВЧК были меньшими по объему (средние показатели – 13,8 мл против 19,5 мл; $p=0,026$), имели меньшую тенденцию к увеличению объема (17% против 37,4%; $p=0,008$) и реже приводили к смещению срединных структур (30,6% против 47%; $p=0,031$). 63,4% пациентов с АВК-ВЧК получали в качестве терапии активированные концентраты протромбинового комплекса (аКПК). Субанализ сравнения в группах АВК-ВЧК, различавшихся по факту назначения аКПК, не выявил значимых различий в увеличении объема гематомы (40% против 31,4%; $p=0,382$). Данный факт не поддерживает мнение о необходимости назначения аКПК пациентам с АВК-ВЧК для уменьшения темпов нарастания гематомы. Пациенты с АВК-ВЧК чаще получали терапию прокоагулянтами, показатели частоты оперативных вмешательств (декомпрессия, дренирование желудочков) были сравнимыми с группой НОАК-ВЧК. Показатели внутрибольничной смертности, продолжительности госпитализации и балла по mRS при выписке в исследуемых группах не различались. Только по одному пациенту получали реверсивные агенты в случае использования НОАК (идаруцизумаб и андексанет-альфа), и оба случая продемонстрировали значительное уменьшение темпов развития объема ВЧК. Однако ввиду малого числа пациентов авторы не смогли сделать определенных выводов. Исследователями была осуществлена попытка определить зависимость коморбидности и объема ВЧК в исследуемых группах пациентов. Оценивали возраст, пол, индекс массы тела, наличие АГ, сахарного диабета 2-го типа, гиперлипидемии, хронической сердечной недостаточности, ишемической коронарной болезни сердца, статус курильщика, заболевания почек, анамнез ишемического или геморрагического инсульта, лечение статинами, прием антиагрегантов, в том числе двойной антиагрегантной терапии. Ни по одному из исследуемых показателей статистически достоверных различий получено не было. Таким образом, не обнаружено существенного различия влияния коморбидности на объем ВЧК при использовании НОАК или АВК.

Обобщенными результатами данного проспективного мультицентрового исследования стали следующие положения:

1. Объемы ВЧК статистически достоверно меньше при использовании НОАК, чем АВК.
2. ВЧК на фоне приема АВК чаще имеет лобарную локализацию, что ограничивает рестарт ОАК в периоде раннего восстановления.
3. Увеличение объема ВЧК происходит медленнее у пациентов, получавших НОАК, что, скорее всего, связано с более быстрой элиминацией и снижением антикоагулянтной активности в случае НОАК.
4. Использование пациентами НОАК реже ассоциировано с обнаружением смещения срединных структур при компьютерной томографии головного мозга.

5. Несмотря на наличие п. 1–4, возможно, предсказывающих лучшие исходы в случае НОАК-ВЧК, по-прежнему не обнаружено различий в длительности госпитализации, доле инвалидизированных пациентов и смертности (как госпитальной, так и в течение 90 дней). Таким образом, существенная выгода НОАК перед АВК сохраняется в снижении риска ВЧК, но если ВЧК произойдет, то далее клинический сценарий не различается в группах пациентов с НОАК или АВК.

6. В данном исследовании не было достаточно данных для определения пользы применения реверсивных агентов (идаруцизумаб, андексанет-альфа) с точки зрения помощи пациентам с НОАК-ВЧК. Эта информация нужна тем более, что в исследованиях этих препаратов в свое время не были оценены некоторые важные позиции, такие как время прекращения нарастания ВЧК, процент нарастания гематомы при повторных КТ-исследованиях головы, определение особых групп пациентов, которым применение реверсивных агентов приносило бы большую пользу (пожилые люди, пациенты с заболеваниями печени, почек и т. д.).

Лечение пациентов с внутричерепными кровотечениями

Снижение артериального давления. АГ является одним из основных ФР развития спонтанного ВЧК, поэтому интенсивная нормализация делает снижение АД возможной (и иногда интуитивной) терапевтической стратегией в лечении пациентов с ВЧК. С другой стороны, значительное и быстрое снижение АД может быть ассоциировано с нарушением перфузии ткани мозга и приводит к вторичным ишемическим повреждениям. Клинические исследования последнего десятилетия показали, что такие опасения необоснованны. В исследовании М.Р. Кате и соавт. [28] пациенты с ВЧК были рандомизированы в две разные группы по признаку достижения целевого САД – «агрессивная» терапия с целью достижения САД <150 мм рт. ст. и «консервативная» терапия с достижением САД <180 мм рт. ст. Через 2 ч после рандомизации пациентам проводилось КТ-перфузионное исследование, при котором рассчитывались показатели церебрального кровотока, максимальная фракция извлечения кислорода (OEF_{max}) и максимальная скорость метаболизма кислорода в головном мозге ($CMRO_2$). Несмотря на значительную разницу в уровнях САД между исследуемыми группами (140,5±18,7 мм рт. ст. против 162,0±10,6 мм рт. ст., $p<0,001$) показатели мозгового кровотока, OEF_{max} и $CMRO_2$ в области вокруг гематомы не имели существенных различий [28]. В исследовании INERACT пациентов со спонтанными ВЧК в течение 6 ч после начала лечения рандомизировали в две группы с разными целевыми цифрами снижения САД – либо ≤140 мм рт. ст., либо ≤180 мм рт. ст. Данное исследование показало, что агрессивное снижение АД безопасно и сопровождается уменьшением прироста гематомы (на 1,7 мл) [29]. В последующее исследование INTERACT2 включили 2794 пациента. Цели рандомизации были такими же, как и в первом исследовании. Оценивали риски смертельных исходов и выраженной инвалидизации (>3 баллов по mRS). Различий в первичном совокупном исходе получено не было (52% против 55,6%; $p=0,06$). Интересно, что в исследовании INTERACT2 быстрое и выраженное снижение АД не сопровождалось значимым уменьшением скорости нарастания гематомы, что, как предполагалось, могло

быть фактором, улучшающим исходы. Как указывают авторы анализа исследования, отсутствие различий в степени нарастания объема гематомы могло сформироваться вследствие долгого времени достижения целевых значений АД – в среднем около 10 ч, и за это время объемы гематом в обеих группах были примерно одинаковы. Субанализ данных показал, что в подгруппе быстрого достижения САД <140 мм рт. ст. в течение 1 ч чаще встречались пациенты, имеющие ≤3 баллов по mRS. Данная находка позволила сформулировать вывод, что быстрое снижение АД может быть безопасным в остром периоде ВЧК и более низкая цель АД может повлиять на долгосрочный результат [30]. Как обычно случается в медицинских исследованиях, в недавно закончившемся исследовании, также посвященном быстрому снижению АД при ВЧК (ATACH2), были получены несколько другие результаты. Так, не было достоверных различий в рисках смертельного исхода и тяжелой инвалидизации (>3 баллов по mRS) в сходных группах пациентов по достижению целевого уровня АД (использовались диапазоны 110–139 и 140–179 мм рт. ст.), но в группе с низким АД чаще наблюдались нарушения выделительной функции почек в течение 7 дней (9% против 4%, $p=0,002$, большинство пациентов имели АД <130 мм рт. ст.) [31]. В данном контексте следует отметить, что существовали некоторые принципиальные различия в процессе достижения целевых значений АД в этих двух исследованиях: временное окно набора пациентов в INTERACT2 составляло 6 ч против 3,5 ч в ATACH2, среднее САД при поступлении в исследование ATACH2 было больше (200 мм рт. ст. против 179 мм рт. ст.), сравнимые уровни САД (141 мм рт. ст. против 139 мм рт. ст.) наблюдались через 2 ч после начала терапии в исследовании ATACH2 против 6 ч в исследовании INTERACT соответственно, средний объем гематомы при поступлении в ATACH2 был существенно меньше. При анализе этих двух исследований следует признать, что быстрое снижение АД до 140 мм рт. ст. безопасно, но не улучшает функциональный исход, достижение значений <130 мм рт. ст. может сопровождаться нежелательными явлениями [32].

Лечение нарушенного гемостаза у пациентов с внутричерепным кровотечением. В основе принципа помощи пациентам с ВЧК, получающим антикоагулянтную терапию, лежат возможности восполнения недостающих факторов свертывания крови, применения реверсивных агентов, возвращающих показатели гемостаза к нормальным значениям за счет инактивации действия антикоагулянта или использования антидотов. Против АЧК существует антидот – витамин К, но показания к применению этого препарата у человека в нашей стране не зарегистрированы. Тем не менее в мире существуют рекомендации о применении медленной, в течение 30 мин, инфузии 5–10 мг витамина К, после которой быстро восстанавливаются значения МНО. Но, к сожалению, такая процедура не приводит к уменьшению скорости нарастания гематомы и на сегодняшний день не рекомендована для использования у пациентов с АВК-ВЧК [32]. Другими вариантами воздействия на нарушенный гемостаз при АВК-ВЧК являются использование свежезамороженной плазмы (СЗП) и концентратов протромбинового комплекса (КПК). СЗП содержит все факторы свертывания, но ее трансфузии могут иметь нежелательные последствия, в частности – аллергические реакции, ассоциированные с трансфузиями острые поражения легких и циркуляторные

расстройства. Что еще более важно, потери времени, необходимые для оттаивания необходимого объема плазмы (10–40 мл на 1 кг массы тела), не позволяют использовать СЗП в качестве экстренного реверсивного агента у пациентов с АВК-ВЧК, и в этом отношении СЗП проигрывает КПК. Последние содержат либо три фактора свертывания – II, IX и X, либо четыре фактора (добавляется VII фактор), доза рассчитывается либо по массе тела пациента (минимум 20 ЕД/кг), либо по показателю МНО. В исследовании M. Nickey и соавт. [33] было показано, что среднее время достижения нормальных значений МНО при использовании четырехфакторных КПК достоверно меньше, чем у СЗП, но все равно оно исчислялось часами – 5,7 ч против 11,8 ч, ($p < 0,0001$). Авторы описывают частое развитие сердечной недостаточности (у 19,5% пациентов) как нежелательное явление при использовании СЗП. В исследовании IIIb фазы R. Sarode и соавт. [34] рандомизировали 202 пациентов с АВК-ассоциированными кровотечениями и получили более обнадеживающие данные о времени нормализации значений МНО ($< 1,3$) – у 62% пациентов удалось добиться эффекта в течение 1 ч при использовании КПК. Доля успешной нормализации МНО у пациентов с СЗП была значительно меньшей – только 9,6% в течение ближайшего часа. Использование рекомбинантного VII фактора свертывания не показало необходимой эффективности в нормализации значений МНО, и, учитывая короткий период нахождения препарата в плазме и его высокую стоимость (в 15 раз дороже СЗП и в 3–4 раза дороже КПК), использование рекомбинантного VII фактора не рекомендовано у пациентов с ВЧК [10]. Таким образом, у пациентов с АВК-ВЧК рекомендовано в первую очередь применять трех- или четырехфакторные КПК в дозе 20 ЕД на 1 кг массы тела; если КПК недоступны, то следует использовать СЗП в дозе 10–40 мл на 1 кг массы тела, рекомбинантный VII фактор при ВЧК не рекомендован для использования.

Рандомизированные контролируемые исследования показали достоверно лучшую безопасность использования НОАК, в частности за счет уменьшения частоты геморрагических осложнений, хотя, как было показано выше, если у пациента происходит ВЧК, то прогнозы на выживание и восстановление утраченных функций статистически не различаются с группой пациентов на АВК. В основе этой ситуации лежит понимание того, что гематома обычно увеличивается в объеме за то время, пока происходит индуцированное терапией восстановление нормальных показателей гемостаза. В случае применения ингибиторов X фактора (ривароксабан, апиксабан) рекомендовано применение КПК в дозе 50 ЕД на 1 кг массы тела. Каких-либо данных по использованию возможного реверсивного агента андексанета-альфа у пациентов с ВЧК не существует, основные клинические исследования описывают изменение кровопотери у животных или изменение показателей теста генерации тромбина у пациентов, принимающих ривароксабан или апиксабан с последующим использованием андексанета-альфа. В исследованиях отмечено: в части случаев через 2 ч после введения андексанета-альфа анти-X-активность нарастала, что требовало повторных введений антидота [35]. Препарат разрешен к использованию в США, в соответствии с обновленными рекомендациями АНА/ASA по ведению пациентов с ФП имеет класс рекомендации IIa, уровень доказательности B-NR (нерандомизированные исследова-

ния) применения у пациентов с жизнеугрожающими кровотечениями на фоне использования ингибиторов X-фактора.

Идаруцизумаб является специфическим антагонистом прямого ингибитора фактора II (тромбина) дабигатрана. Идаруцизумаб представляет собой фрагмент моноклонального антитела, связывающего дабигатран в 350 раз сильнее, чем дабигатран связывается с тромбином. Одной из важных черт препарата является возможность связывания как со свободным, так и с тромбин-связанным дабигатраном. Учитывая высокоаффинную и специфическую связь с дабигатраном, отсутствие влияния на факторы свертывания крови и тромбоциты, на сегодняшний день имеется средство быстрой инактивации действия дабигатрана с нормализацией показателей гемостаза [36]. В исследовании RE-VERSE AD исследовали время восстановления основных показателей гемостаза у пациентов с кровотечениями или нуждающихся в экстренных оперативных вмешательствах. В течение 4 ч измененные показатели тромбинового времени и эукаринового времени свертывания нормализовались у 100% пациентов, хотя надо отметить, что уже через 15 мин после введения идаруцизумаба у подавляющего большинства пациентов эти показатели также были нормальными. Кроме того, по прошествии 24 ч после введения у 90% пациентов сохранялись референсные значения изучаемых показателей гемостаза [37]. В настоящее время идаруцизумаб одобрен для нейтрализации действия дабигатрана у пациентов с жизнеугрожающими кровотечениями и при необходимости проведения неотложных процедур/вмешательств (класс рекомендации I, уровень доказательности B-NR). Опыт клинического применения идаруцизумаба постепенно накапливается во всем мире. В Германии ведется регистр пациентов, получивших специфический антагонист при кровотечениях и в неотложных ситуациях. P. Kerteg и соавт. [38] обобщили данные о 12 пациентах с ВЧК, развившимися на фоне применения дабигатрана в период с января по август 2016 г. Восемь пациентов поступили с внутримозговой гематомой, у трех была диагностирована субдуральная гематома, у одного – субарахноидальное кровоизлияние. Четверым пациентам было необходимо экстренное хирургическое вмешательство. Все пациенты принимали дабигатран для профилактики инсульта на фоне ФП, 5 из 12 получали его в дозе 150 мг 2 раза в день. Средний возраст составлял 77 лет, средний балл при поступлении по шкале NIHSS равнялся 8, клиренс креатинина был > 50 мл/мин у 9 пациентов. Тромбиновое время при поступлении было увеличено во всех исследуемых случаях, показатели АЧТВ были либо нормальными, либо слегка повышенными. Все пациенты получили идаруцизумаб. При контрольных КТ-исследованиях у 10 из 12 пациентов не отмечено увеличения объема гематомы, что на самом деле является очень хорошей новостью, так как в большинстве исследований различных реверсивных агентов именно увеличение гематомы было камнем преткновения и определяющим моментом в прогнозе выживания или восстановления утраченных функций. Один пациент умер, у него при поступлении объем гематомы составлял 135 мл и наблюдались признаки стлового вклинения. Уменьшение суммы баллов по шкале NIHSS составило 5,5, а доля пациентов с числом баллов по шкале mRS от 0 до 3 при выписке составила 67% (2 из 3), что является очень хорошим результатом лечения пациентов с ВЧК на фоне применения антикоагулянта. В данном

наблюдении были продемонстрированы некоторые важные моменты. Так, удалось снизить смертность у пациентов с ВЧК, хотя, по данным рандомизированных контролируемых исследований, основная выгода НОАК состоит в уменьшении частоты ВЧК, но смертность в этих подгруппах оставалась высокой: по данным исследования RE-LY, у пациентов с ВЧК на фоне приема дабигатрана 150 мг 2 раза в день она составляла 35%, а в группе 110 мг 2 раза в день — 40% [7]. По сути, смертность в данном наблюдении сравнялась со смертностью у пациентов с внемозжечковым кровоотечением. По данным J. Purrucker и соавт. [39], у пациентов с НОАК-ВЧК смертность была высокой и составила 28%. Другим важным результатом использования идаруцизумаба у пациентов с ВЧК, получающих дабигатран, явилось значительное снижение доли пациентов с увеличением объема гематомы, что тоже сказывается на показателях выживаемости и уменьшении степени инвалидизации.

Заключение

Число пациентов, нуждающихся в длительной терапии ОАК, будет расти вслед за улучшением диагностики ФП и увеличением продолжительности жизни. Риски развития ВЧК при использовании ОАК определены. На сегодняшний день четко показано, что НОАК-ассоциированные ВЧК встречаются значительно реже, чем АКВ-ассоциированные ВЧК. Однако большинство наблюдений указывают, что клинические сценарии любых нетравматических ВЧК схожи и мало зависят от того, применялся НОАК или АВК. Исключением пока что являются пациенты с ВЧК, принимающие дабигатран, так как есть клинические примеры и опыт применения специфического антагониста идаруцизумаба, показывающие хорошие результаты в отношении предотвращения увеличения объема гематомы и как следствие обнадеживающие итоги по уменьшению смертности и

регрессу неврологического дефицита в этой непростой клинической ситуации. Основной тактикой действий медицинской службы при поступлении пациента с ВЧК на фоне применения ОАК являются следующие положения:

1. Немедленная отмена антикоагулянта.
2. Оценка системы гемостаза (МНО, тромбиновое время).
3. В случае использования АВК или ингибиторов X-фактора рекомендовано применение КПК, если такой возможности нет — препараты СЗП. При этом время нормализации показателей гемостаза может составлять часы, может наблюдаться нарастание прокоагулянтной активности.
4. В случае развития ВЧК на фоне применения дабигатрана рекомендовано использование специфического антагониста идаруцизумаба. Время нормализации показателей гемостаза при этом составляет десятки минут и сохраняется долгое время. Прокоагулянтная активность не нарастает. Как альтернативу, в случае отсутствия идаруцизумаба, также можно использовать КПК.

В качестве профилактических мероприятий следует тщательнее регулировать модифицируемые ФР кровотечения, приводить АД к целевому уровню, избегать необоснованного дополнительного назначения препаратов, повышающих кровоточивость, мониторировать показатели МНО в случае использования АВК (1 раз в месяц), скорости клубочковой фильтрации (частота зависит от первично оцененного клиренса креатинина и рассчитывается по формуле: период в месяцах = КК/10). Отдельно следует отметить, что наличие возможности применения специфического антагониста дабигатрана — идаруцизумаба повышает потенциальную безопасность терапии, обеспечивая проведение любых неотложных мероприятий вне зависимости от режима приема дабигатрана, и может оказывать влияние на процесс выбора антикоагулянта для длительной терапии пациентов с ФП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Qureshi AI, Mohammed YM, Yahia AM, et al. A prospective multi-center study to evaluate the feasibility and safety of aggressive anti-hypertensive treatment in patients with acute intracerebral hemorrhage. *J Intensive Care Med.* 2005;20:34-42. doi: 10.1177/0885066604271619
2. Sutherland GR, Auer RN. Primary intracerebral hemorrhage. *J Clin Neuroscience.* 2006; 13:511-7. doi: 10.1016/j.jocn.2004.12.012
3. Purrucker JC, Haas K, Rizos T, et al. Early clinical and radiological course, management, and outcome of intracerebral hemorrhage related to new oral anticoagulants. *JAMA Neurol.* 2016;73:169-77. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.3682
4. Roquer J, Vivanco-Hidalgo RM, Capellades J, et al. Ultra-early hematoma growth in antithrombotic pretreated patients with intracerebral hemorrhage. *Eur J Neurol.* 2018;25: 83-9. doi: 10.1111/ene.13458
5. Melmed KR, Lyden P, Gellada N, Moheet A. Intracerebral hemorrhagic expansion occurs in patients using non-vitamin K antagonist oral anticoagulants comparable with patients using warfarin. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26: 1874-82. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovas-
6. Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP, et al. Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban: The rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation. *Stroke.* 2014;45:1304-12. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.004506
7. Hart RG, Diener HC, Yang S, et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: The rely trial. *Stroke.* 2012;43:1511-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.650614
8. Steiner T, Rosand J, Diringer M. Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practices and unresolved questions. *Stroke.* 2006;37(1):256-62. doi: 10.1161/01.STR.0000196989.09900.f8
9. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 2010;170:1433-41. doi: 10.1001/archinternmed.2010.271
10. Ray B, Keyrouz SG. Management of anti-coagulant-related intracranial hemorrhage: an evidence-based review. *Crit Care.* 2014;18(3): 223-3. doi: 10.1186/cc13889
11. Sturgeon JD, Folsom AR, Longstreth WT Jr, et al. Risk factors for intracerebral hemorrhage in a pooled prospective study. *Stroke.* 2007 Oct; 38(10):2718-25. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.487090
12. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383:955-62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0
13. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638
14. Granger CB, Alexander JH, McMurray J, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med.* 2011;365:981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039
15. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med.* 2009;361:

- 1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561
16. Wilson D, Seiffge DJ, Traenka C, et al; and the CROMIS-2 Collaborators. Outcome of intracerebral hemorrhage associated with different oral anticoagulants. *Neurology*. 2017;88:1693-700. doi: 10.1212/WNL.00000000000003886
17. Boulouis G, Morotti A, Pasi M, et al. Outcome of intracerebral haemorrhage related to non-vitamin K antagonists oral anticoagulants versus vitamin K antagonists: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89:263-70. doi: 10.1136/jnnp-2017-316631
18. Saji N, Kimura K, Aoki J, et al. Intracranial hemorrhage caused by non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) – multicenter retrospective cohort study in Japan. *Circ J*. 2015;79:1018-23. doi: 10.1253/circj.CJ-14-1209
19. Hagii J, Tomita H, Metoki N, et al. Characteristics of intracerebral hemorrhage during rivaroxaban treatment. *Stroke*. 2014;45:2805-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006661
20. Kawabori M, Niiya Y, Iwasaki M, et al. Characteristics of symptomatic intracerebral hemorrhage in patient receiving direct oral anticoagulants: Comparison with warfarin. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(5):1338-42. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.12.020
21. Kurogi R, Nishimura K, Nakai M, et al. Comparing intracerebral hemorrhages associated with direct oral anticoagulants or warfarin. *Neurology*. 2018;90(13):e1143-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000005207
22. Komori M, Yasaka M, Kokuba K, et al. Intracranial hemorrhage during dabigatran treatment; case series of eight patients. *Circ J*. 2014;78:1335-41. doi: 10.1253/circj.CJ-13-1534
23. Adachi T, Hoshino H, Takagi M, Fujioka S. Volume and characteristics of intracerebral hemorrhage with direct oral anticoagulants in comparison with warfarin. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2017;7:62-71. doi: 10.1159/000462985
24. Wilson D, Charidimou A, Shakeshaft C, et al. Volume and functional outcome of intracerebral hemorrhage according to oral anticoagulant type. *Neurology*. 2016;86:360-6. doi: 10.1212/WNL.0000000000002310
25. Apostolaki-Hansson T, Ullberg T, Norrving B, Petersson J. Prognosis for intracerebral hemorrhage during ongoing oral anticoagulant treatment. *Acta Neurol Scand*. 2019;00:1-7. doi: 10.1111/ane.13068
26. Lioutas V-A, Goyal N, Katsanos AH, et al. Clinical outcomes and neuroimaging profiles in nondisabled patients with anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2018;49:2309-16. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021979
27. Hemphill JC 3rd, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2001 Apr;32(4):891-7. doi: 10.1161/01.STR.32.4.891
28. Kate MP, Hansen MB, Mouridsen K, et al. Blood pressure reduction does not reduce perihematoma oxygenation: a CT perfusion study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014 Jan;34(1):81-6. doi: 10.1038/jcbfm.2013.164
29. Anderson CS, Huang Y, Wang JG, et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol*. 2008 May;7(5):391-9. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70069-3
30. Anderson CS, Heeley E, Huang Y. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2013 Jun 20;368(25):2355-65. doi: 10.1056/NEJMoa1214609
31. Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, et al. Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2016 Sep 15;375(11):1033-43. doi: 10.1056/NEJMoa1603460
32. Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015 Jul;46(7):2032-60. doi: 10.1161/STR.0000000000000069
33. Hickey M, Gatién M, Taljaard M, et al. Outcomes of urgent warfarin reversal with frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in the emergency department. *Circulation*. 2013;128(4):360-4. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001875
34. Sarode R, Milling TJ, Refaai MA, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation*. 2013;128(11):1234-43. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002283
35. Crowther MA, Kittl E, Lorenz T, et al. A phase 2 ran-domized, double-blind, placebo-controlled trial of PRT064445, a novel, universal antidote for direct and indirect factor Xa inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2013;11(Suppl 2):OC20.1.
36. Becker RC. The biochemistry, enzymology and pharmacology of non-vitamin K anticoagulant drug reversal agents and antidotes. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:273-8. doi: 10.1007/s11239-015-1286-3
37. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med*. 2015;373:511-20. doi: 10.1056/NEJMoa1502000
38. Kermer P, Eschenfelder CC, Diener H-C, et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany – A national case collection. *Int J Stroke*. 2017;12(4):383-91. doi: 10.1177/1747493017701944
39. Purrucker JC, Haas K, Rizos T, et al. Early clinical and radiological course, management, and outcome of intra-cerebral hemorrhage related to new oral anticoagulants. *JAMA Neurol*. 2016;73:169-77. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.3682

Поступила 23.03.2019

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Публикация статьи поддержана ООО «Берингер Ингельхайм». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.