

Антикоагулянтная терапия в рамках вторичной профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий

Остроумова О.Д.^{1,2}, Остроумова Т.М.³

¹Кафедра терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва;

²кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней и

³кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

¹Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1; ²Россия, 119021, Москва, ул. Россоломо, 11, стр. 2;

³Россия, 119021, Москва, ул. Россоломо, 11, стр. 1

Фибрилляция предсердий (ФП) является основной причиной кардиоэмболического ишемического инсульта (ИИ), она имеется у 25–35% пациентов с ИИ, а ее наличие увеличивает риск повторного инсульта по сравнению с таковым у пациентов с синусовым ритмом. Основным методом профилактики повторного ИИ при ФП является назначение оральные антикоагулянтов (ОАК), при неклапанной форме ФП преимущество имеют прямые ОАК (ПОАК). В метаанализе рандомизированных клинических исследований снижение риска инсульта и системных эмболий в группе ПОАК было на 19% больше по сравнению с варфарином ($p < 0,0001$), в том числе за счет уменьшения риска геморрагического инсульта (ГИ) на 51% ($p < 0,0001$). В дополнительном субанализе исследования ARISTOTLE у пациентов с ФП и инсультом / транзиторной ишемической атакой в анамнезе было отмечено статистически значимое снижение риска всех типов инсульта, в частности ГИ. Хотя прямых сравнений препаратов из группы ПОАК между собой не проводилось, однако данные наблюдательных исследований свидетельствуют о потенциальном преимуществе апиксабана в плане уменьшения риска ИИ. В российских клинических рекомендациях по ФП 2020 г. возобновление/инициацию антикоагулянтной терапии (1–3–12-й день после перенесенного ИИ) рекомендуется определять решением мультидисциплинарного консилиума (врач-невролог, врач-кардиолог, специалист по нейровизуализации) на основе оценки риска повторного ИИ и кровотечения. Согласно рекомендациям Минздрава России 2020 г., возобновление терапии ОАК после внутричерепного кровоизлияния у пациентов с ФП может быть рекомендовано через 4–8 нед, а решение о возобновлении терапии, так же как и после ИИ, должно проводиться мультидисциплинарной командой.

Ключевые слова: ишемический инсульт; внутричерепное кровоизлияние; вторичная профилактика; фибрилляция предсердий; прямые оральные антикоагулянты; апиксабан.

Контакты: Ольга Дмитриевна Остроумова; ostroumova.olga@mail.ru

Для ссылки: Остроумова ОД, Остроумова ТМ. Антикоагулянтная терапия в рамках вторичной профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(3):94–100. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-94-100

Anticoagulant therapy as a part of secondary stroke prevention in patients with atrial fibrillation

Ostroumova O.D.^{1,2}, Ostroumova T.M.³

¹Department of therapy and polymorbid pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Department of Clinical Pharmacology and Internal Diseases Propaedeutics and

³Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow

¹2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ²11, Rossolimo St., Build. 2, Moscow 119021, Russia;

³11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Atrial fibrillation (AF) is the main cause of cardioembolic ischemic stroke (IS), it occurs in 25–35% of patients with IS, and its presence increases the risk of recurrent stroke compared with patients with sinus rhythm. The main method of preventing recurrent IS in AF is the administration of oral anticoagulants (OACs); in non-valvular AF, direct OACs (DOACs) have an advantage. Meta-analysis of randomized clinical trials showed a 19% greater reduction of stroke and systemic embolism risk in the DOACs group compared to warfarin ($p < 0.0001$), including a 51% greater hemorrhagic stroke (HS) risk reduction ($p < 0.0001$). In an additional sub-analysis of the ARISTOTLE trial, patients with AF and a history of stroke/transient ischemic attack showed a significant reduction in the risk of all types of strokes and HS. Although no randomized trial explored the direct comparisons of drugs from the DOACs group, data from observational studies indicate the potential advantage of apixaban in terms of reducing the risk of IS. Russian 2020 clinical guidelines for AF treatment suggest that the resumption/initiation (1–3–12 days) of anticoagulant therapy after an IS should be determined by the decision of a multidis-

ciplinary team (neurologist, cardiologist, neuroimaging specialist) based on recurrent IS and bleeding risk assessment. According to the 2020 guidelines of the Ministry of Health, the resumption of OACs therapy after an intracranial hemorrhage in patients with AF may be recommended 4–8 weeks after the event, and the decision to reinitiate therapy, as well as after IS, should be made by a multidisciplinary team.

Keywords: ischemic stroke; intracranial hemorrhage; secondary prevention; atrial fibrillation; direct oral anticoagulants; apixaban.

Contact: Olga Dmitrievna Ostroumova; ostroumova.olga@mail.ru

For reference: Ostroumova OD, Ostroumova TM. Anticoagulant therapy as a part of secondary stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):94–100. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-94-100

Актуальность проблемы профилактики инсульта

Инсульт остается второй по частоте причиной смерти (11,6% в структуре смертности) и третьей ведущей причиной смертности и инвалидности в мире (5,7% от всех лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности, — Disability-adjusted life years, DALYs). С 1990 по 2019 г. абсолютное число случаев инсульта увеличилось на 70,0%, его распространенность — на 85%, смертность от инсульта — на 43%, а DALYs вследствие инсульта — на 32% [1]. Чаще всего в общей популяции встречается ишемический инсульт (ИИ) — около 62% от всех типов инсульта [1]. Согласно классификации TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) [2, 3] выделяют пять патогенетических подтипов ИИ: атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный, инсульт другой установленной этиологии и инсульт неустановленной этиологии. Кроме того, в последние годы к отдельному подтипу ИИ относят эмболический инсульт из неустановленного источника — концепция ИИ с неустановленным источником эмболии (Embolic Stroke of Undetermined Source, ESUS) [3, 4].

Фибрилляция предсердий (ФП) является основной причиной кардиоэмболического ИИ и обнаруживается у 25–35% пациентов с ИИ, наличие ФП также увеличивает риск повторного инсульта по сравнению с таковым у пациентов с синусовым ритмом [5]. Кроме того, ФП выявляется в течение полугода у 10% пациентов, перенесших ИИ неустановленной этиологии и ИИ с неустановленным источником эмболии, а через 3 года — уже у 30% [6, 7]. ФП, наравне с артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом 2-го типа и ишемической болезнью сердца, является независимым фактором риска развития повторного ИИ [8]. Среди ИИ кардиоэмболический подтип имеет наиболее плохой прогноз, что обусловлено высокой смертностью и развитием стойкой инвалидизации [9]. Данные наблюдательных и рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) демонстрируют, что частота повторных ИИ, связанных с ФП, составляет от 0,5 до 1,3% в день в первые 2 нед [10, 11].

На фоне ФП также может развиваться геморрагический инсульт (ГИ), особенно у пациентов, имеющих сопутствующие факторы риска (например, АГ, церебральная амилоидная ангиопатия) и получающих антикоагулянтную терапию (АКТ) [12, 13].

Согласно всем современным клиническим рекомендациям, основным методом профилактики как первого,

так и повторного ИИ при ФП является назначение оральных антикоагулянтов (ОАК) [3, 9, 14, 15]. ОАК в рамках профилактики повторного ИИ рекомендованы к назначению пациентам как с пароксизмальной, так и с перманентной формой ФП [14]. При этом как в рекомендациях по ФП [9, 15], так и в рекомендациях по ИИ и вторичной профилактике ИИ [3, 14] подчеркивается, что при неклапанной форме ФП преимущество имеют прямые ОАК (ПОАК). Метаанализ нескольких РКИ [16] (42 411 участников получали ПОАК, а 29 272 — варфарин) показал снижение риска инсульта и системных эмболий (СЭ) на 19% больше в группе ПОАК по сравнению с варфарином [относительный риск (relative risk, RR) 0,81; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,73–0,91; $p < 0,0001$], в том числе за счет уменьшения риска ГИ на 51% (RR 0,49; 95% ДИ 0,38–0,64; $p < 0,0001$). ПОАК также на 10% снижали смертность от всех причин (RR 0,9; 95% ДИ 0,85–0,95; $p = 0,0003$) и риск внутримозгового кровоизлияния (ВЧК; RR 0,48; 95% ДИ 0,39–0,59; $p < 0,0001$), однако на фоне их приема увеличился риск желудочно-кишечных кровотечений (RR 1,25; 95% ДИ 1,01–1,55; $p = 0,04$). В другом метаанализе [17] сравнивались эффективность и безопасность ПОАК и варфарина у пациентов с инсультом в анамнезе (1 РКИ, 6 субанализов РКИ, 9 ретроспективных и 4 проспективных когортных исследования). Авторы выявили тенденцию ($RR < 1$) к снижению риска ИИ / транзиторной ишемической атаки (ТИА) и ВЧК на фоне применения ПОАК, однако эти результаты не достигли статистической значимости. В то же время у пациентов с инсультом в анамнезе было выявлено статистически значимое преимущество ПОАК в отношении снижения риска СЭ, смертности от всех причин, больших кровотечений, поэтому для вторичной профилактики инсульта предпочтительной является терапия ПОАК.

ПОАК также предпочтительны у пожилых пациентов для профилактики повторного инсульта. Так, в когортном исследовании PROSPER (Patient-Centered Research into Outcomes Stroke Patients Prefer and Effectiveness Research) [18] (11 662 пациента с ФП, перенесших ИИ и не получавших ранее АКТ, 4041 получали ПОАК, 7621 — варфарин) пациенты в группе ПОАК, по сравнению с участниками, получавшими варфарин, проводили большее число дней вне больницы в течение первого года после выписки (в среднем $287,2 \pm 114,7$ и $263,0 \pm 127,3$ дня соответственно; 99% ДИ 9,0–22,1), а также у них реже развивались сердечно-сосудистые

осложнения [отношение рисков (ОР) 0,89; 99% ДИ 0,83–0,96], были ниже общая смертность (ОР 0,88; 95% ДИ 0,82–0,95), риск госпитализации (ОР 0,93; 95% ДИ 0,88–0,97), госпитализации, связанной с заболеванием сердечно-сосудистой системы (ОР 0,92; 95% ДИ 0,86–0,99), ГИ (ОР 0,69; 95% ДИ 0,50–0,95) и госпитализаций по поводу кровотечений (ОР 0,89; 95% ДИ 0,81–0,97).

На момент написания данного обзора в нашей стране зарегистрированы три препарата из группы ПОАК: два селективных ингибитора Ха фактора свертывания крови (апиксабан и ривароксабан) и прямой ингибитор тромбина (дабигатрана этексилат). Все препараты из группы ПОАК показали свою эффективность в снижении риска ИИ в нескольких РКИ: RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy, дабигатрана этексилат) [19], ROCKET AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation, ривароксабан) [20], ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation, апиксабан) [21].

В рамках профилактики ИИ у пациентов с ФП определенным преимуществом обладает апиксабан, который хорошо изучен у пациентов с различным риском инсульта. Так, в исследовании ARISTOTLE [21] принимали участие пациенты с разным риском инсульта по шкале CHADS2 (6183 участника имели 1 балл, 6516 участников – 2 балла, 5502 человека – 3 балла и более), в то время как в РКИ ROCKET AF [20] в основном входили пациенты со средним баллом по шкале CHADS2 ≥ 3 (12 402 человека) и 2 (1859 участников). В РКИ ARISTOTLE [21] включались пациенты с ФП и как минимум одним из следующих факторов риска инсульта: возраст ≥ 75 лет; инсульт, ТИА или системная эмболия в анамнезе; симптоматическая сердечная недостаточность в течение предшествующих 3 мес или фракция выброса левого желудочка $\leq 40\%$; сахарный диабет; АГ, требующая фармакологического лечения. Апиксабан (5 мг 2 раза в сутки) был назначен 9120 пациентам; 9081 участник получали варфарин (средний возраст – 70 лет, 35,3% женщин, средний балл по шкале CHADS2 – 2,1). Средний период наблюдения составил 1,8 года. Первичной конечной точкой были случаи ИИ, ГИ или СЭ. В конце периода наблюдения на фоне применения апиксабана отмечалось статистически значимо большее снижение риска инсульта и СЭ по сравнению с варфарином (ОР в группе апиксабана: 0,79; 95% ДИ 0,66–0,95; $p=0,01$). Кроме того, у пациентов, получавших апиксабан, отмечалось снижение частоты ГИ: 0,24% в год в группе апиксабана по сравнению с 0,47% в год в группе варфарина (ОР 0,51; 95% ДИ 0,35–0,75; $p<0,001$), а также частоты ИИ или неуточненных инсультов – 0,97% в год в группе апиксабана и 1,05% в год в группе варфарина (ОР 0,92; 95% ДИ 0,74–1,13; $p=0,42$). Частота больших кровотечений составляла 2,13% в год в группе апиксабана по сравнению с 3,09% в год в группе варфарина (ОР 0,69; 95% ДИ 0,60–0,80; $p<0,001$), а показатели смертности от любой причины были равны 3,52 и 3,94% соответственно (ОР 0,89; 95% ДИ 0,80–0,99; $p=0,047$).

Кроме того, отдельно была проанализирована эффективность апиксабана в рамках профилактики повторного

ИИ/ТИА. В дополнительном субанализе исследования ARISTOTLE [22] были проанализированы эффективность и безопасность апиксабана у 3436 пациентов с ФП и инсультом/ТИА в анамнезе. В данной подгруппе пациентов было отмечено статистически значимое снижение риска всех типов инсульта (ОР 0,71; 95% ДИ 0,52–0,98) и ГИ (ОР 0,40; 95% ДИ 0,21–0,78).

Прямых сравнений препаратов из группы ПОАК между собой не проводилось, однако данные наблюдательных исследований свидетельствуют о потенциальном преимуществе апиксабана в рамках уменьшения риска ИИ. Так, в ретроспективном наблюдательном исследовании ARISTOPHANES (Anticoagulants for Reduction in Stroke: Observational Pooled Analysis on Health Outcomes and Experience of Patients) [23] (285 292 пациента с неклапанной ФП) сравнивалась частота инсульта/СЭ и больших кровотечений на фоне применения апиксабана, дабигатрана, ривароксабана и варфарина. Участников разделили на шесть сопоставимых когорт: апиксабан – варфарин ($n = 57\,929$), дабигатран – варфарин ($n = 26\,838$), ривароксабан – варфарин ($n = 83\,007$), апиксабан – дабигатран ($n = 27\,096$), апиксабан – ривароксабан ($n = 62\,619$) и дабигатран – ривароксабан ($n = 27\,538$). По сравнению с варфарином, применение апиксабана, дабигатрана и ривароксабана было ассоциировано с более низкой частотой инсульта/СЭ. При этом риск инсульта/СЭ на фоне апиксабана снижался в наибольшей степени – на 39% (ОР 0,61; 95% ДИ 0,54–0,69; для сравнения: дабигатран – ОР 0,80; 95% ДИ 0,68–0,94; ривароксабан – ОР 0,75; 95% ДИ 0,69–0,82). Риск ИИ снижался на 30% на фоне приема апиксабана (ОР 0,70; 95% ДИ 0,61–0,80) и на 24% при приеме ривароксабана (ОР 0,76; 95% ДИ 0,69–0,85) по сравнению с варфарином. Риск ИИ на фоне применения дабигатрана не отличался от такового при применении варфарина. Апиксабан также превосходил дабигатран по снижению риска ИИ (ОР 0,68; 95% ДИ 0,55–0,84).

Инициация/возобновление терапии ПОАК после ИИ/ТИА

На настоящий момент точные сроки начала (инициации или возобновления) терапии ОАК после перенесенного ИИ/ТИА у пациента с ФП не определены, поскольку отсутствуют данные РКИ. В исследования RE-LY [19], ROCKET AF [20] и ARISTOTLE [21] не были включены пациенты с недавно перенесенным ИИ (7–14 дней). Потенциально раннее начало терапии ПОАК (на 4-е и 14-е сутки после ИИ/ТИА) у пациентов с неклапанной формой ФП может снизить риск повторного инсульта [18, 24, 25], однако, с другой стороны, раннее начало терапии ОАК после ИИ может привести к развитию геморрагической трансформации ИИ с потенциально серьезными клиническими последствиями [15]. Назначение нефракционированных низкомолекулярных гепаринов, гепариноидов или антагонистов витамина К (АВК) в сроки < 48 ч после ИИ ассоциировано с высоким риском клинически явного ВЧК без значимого снижения риска повторного ИИ [15]. В открытом РКИ AREST (Apixaban for Early Prevention of Recurrent Embolic Stroke and Hemorrhagic Transformation) [26] сравнивалась безопасность назначения апиксабана на 0–3-й день после ТИА,

на 3–5-й день после малого ИИ (<1,5 см) и на 7–9-й день после ИИ среднего размера ($\geq 1,5$ см, за исключением ИИ, охватывающего весь артериальный бассейн) и варфарина, который назначался через 1 нед после ТИА или через 2 нед после ИИ. Однако исследование было завершено досрочно в связи с изменением клинических рекомендаций по лечению ФП. Авторы выявили, что на фоне приема апиксабана отмечались статистически незначимая, но количественно более низкая частота повторных инсультов/ТИА (14,6 и 19,2%; $p=0,78$), смерти (4,9 и 8,5%; $p=0,68$), фатальных инсультов (2,4 и 8,5%; $p=0,37$), клинически явных кровоизлияний (0 и 2,1%) и комбинированной первичной конечной точки – фатального инсульта, повторного ИИ или ТИА (17,1 и 25,5%; $p=0,44$). Одно внутримозговое кровоизлияние (ВМК) произошло на фоне приема варфарина, в то время как на фоне приема апиксабана не развилось ни одного ВМК. В каждой группе произошло пять бессимптомных геморрагических трансформаций ИИ. Наконец, в настоящее время продолжается набор пациентов в 4 РКИ для определения оптимального времени начала терапии ПОАК у пациентов с неклапанной ФП и недавно перенесенным ИИ: ELAN (Early Versus Late Initiation of Direct Oral Anticoagulants in Post-Ischaemic Stroke Patients With Atrial Fibrillation), OPTIMAS (Optimal Timing of Anticoagulation After Acute Ischaemic Stroke: A Randomised Controlled Trial), TIMING (Timing of Oral Anticoagulant Therapy in Acute Ischemic Stroke With Atrial Fibrillation) и START (Optimal Delay Time to Initiate Anticoagulation After Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation) – во всех них планируется сравнить более раннее и более позднее начало терапии ПОАК, основываясь на тяжести ИИ, в основном без существенных ограничений по среднему баллу по Шкале инсульта Национальных институтов здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) [27].

С другой стороны, риск повторного ИИ в первые 90 дней превышает риск клинически явного ВЧК у пациентов с ФП, которым были назначены ПОАК на 4–14-е сутки после ИИ [15]. При этом риск повторного ИИ после легкого/умеренного события значимо повышается при позднем назначении ПОАК, например в сроки >14 сут [27]. Поэтому перед началом терапии ОАК крайне важно оценить соотношение польза/риск, учитывая наличие доказанного источника кардиальной эмболии, риска повторного эмболического события и геморрагических осложнений. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России 2021 г., не рекомендуется начинать терапию ОАК в первые 24 ч после проведения тромболизиса, при этом для вторичной профилактики в качестве терапии первой линии рекомендовано назначение ПОАК (*уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств – 2*) [3]. В российских клинических рекомендациях по ФП 2020 г. [9] длительность прерывания приема антикоагулянтов (от 1–3–12 дней) рекомендуется определить решением мультидисциплинарного консилиума (врач-невролог, врач-кардиолог, специалист по нейровизуализации) на основании оценки риска повторного ИИ и кровотечения. Также авторами был предложен алгоритм для принятия решения о начале терапии ОАК. Так, если пациент перенес ТИА, то АКТ, при наличии показаний, может быть начата или возобновлена через 24 ч. У пациентов, перенесших малый ИИ (чис-

ло баллов по шкале NIHSS <8) начало/возобновление АКТ рекомендовано на 3-и сутки после острого ИИ. Если пациент перенес средний ИИ (число баллов по шкале NIHSS 8–15), необходимо провести повторную нейровизуализацию на 6-е сутки для исключения геморрагической трансформации, а у пациентов с большим ИИ (число баллов по шкале NIHSS >16) компьютерная и/или магнитно-резонансная томография с этой же целью проводится на 12-й день, после чего можно принимать решение о начале терапии ПОАК.

С другой стороны, в американских клинических рекомендациях по вторичной профилактике инсульта 2021 г. [14] начинать/возобновлять АКТ после ТИА рекомендуется сразу, непосредственно после перенесенного события, поскольку пациенты, перенесшие ТИА, а не инсульт на фоне ФП, имеют относительно низкий риск ВЧК, но у них сохраняется довольно высокий риск развития повторного ИИ. Однако уровни достоверности (2a) и убедительности (C) рекомендации относительно низкие. Безопасность более ранней АКТ при ТИА обосновывается экспертами тем, что при ТИА не развивается геморрагическая трансформация, как при обширном ИИ, которая увеличивает риск ВЧК при начале АКТ. Также авторы рекомендуют отложить начало терапии ПОАК на 14 дней у пациентов с большим инсультом (балл по шкале NIHSS >15 и ИИ с полной окклюзией одной из мозговых артерий или ИИ в бассейне более чем одной артерии).

Согласно европейским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению пациентов с ФП 2020 г. [15], пациентам с ФП, перенесшим ИИ несмотря на прием ОАК, требуется оптимизация терапии: если пациент получает терапию варфарином, необходимо оптимизировать время нахождения международного нормализованного отношения в терапевтическом диапазоне (в идеале $>70\%$) или перевести пациента на ПОАК; если терапию ПОАК – необходимо обеспечить соответствующий режим дозирования и хорошую приверженность терапии. Экспертами подчеркивается, что необоснованное снижение дозы ПОАК может быть ассоциировано с высоким риском инсульта/СЭ, госпитализации и смерти без ощутимого снижения риска серьезных кровотечений.

АКТ у пациентов, перенесших ГИ

Назначение АКТ после перенесенного ВЧК является достаточно сложной проблемой, несмотря на высокий риск ИИ, так как подобные пациенты не были включены в крупные РКИ. В небольшом открытом рандомизированном исследовании SoSTART (Start or Stop Anticoagulants Randomised Trial) [28] частота повторного ВЧК среди 203 пациентов с ФП оказалась ниже ожидаемой (8 из 101 человек, рандомизированных в группу АКТ, и 4 из 102 участников в группе отмены АКТ), поэтому исследованию не хватило статистической мощности для достижения поставленных целей. Было показано, что тактика возобновления АКТ не достигла критериев «не меньшей эффективности» (non-inferiority) в сравнении с невозобновлением. В другом рандомизированном исследовании – APACHE-AF [29] (101 пациент с ФП, перенесший ВМК на фоне АКТ 7–90 дней назад, средний период наблюдения – 1,9 года) – участники были рандомизированы в группу приема апиксабана (5 мг 2 раза в день

или уменьшенная доза — 2,5 мг 2 раза в день) или в группе невозобновления ОАК (пероральные антитромбоцитарные препараты могли быть назначены по усмотрению лечащего врача). Частота комбинированной первичной конечной точки инсульт / сосудистая смерть составила 12,6% в группе апиксабана и 11,9% в контрольной группе (отношение шансов 1,05; 95% ДИ 0,48–2,31). Повторные ВЧК были зарегистрированы у 8% пациентов группы апиксабана и 2% пациентов контрольной группы. ИИ развился у 12% пациентов каждой группы. Большие сосудистые события зафиксированы с частотой 12% в группе апиксабана и 22% в контрольной группе (все различия статистически незначимы). Суммарный клинический эффект, оцененный по частоте комбинированной конечной точки (инсульт / ИМ / сосудистая смерть / большое экстракраниальное кровотечение / тромбоэмболия легочной артерии / СЭ), также не различался между группами (28% в группе апиксабана и 31% в контрольной группе).

Поэтому в первую очередь необходимо оценить факторы риска повторного ВЧК. К немодифицируемым факторам риска его развития относят пожилой возраст, мужской пол, азиатское происхождение, хроническую болезнь почек, хронические цереброваскулярные заболевания (церебральная амилоидная ангиопатия, церебральная микроангиопатия). Затем целесообразно выявить и скорректировать модифицируемые факторы риска, такие как неконтролируемая АГ, злоупотребление алкоголем и наркотическими средствами (кокаин, героин, амфетамин и др.), сопутствующую терапию антиагрегантами и ОАК [15].

Сроки возобновления терапии ОАК разнятся в зависимости от клинических рекомендаций. Так, в европейских клинических рекомендациях 2020 г. по диагностике и лечению пациентов с ФП [15] пациентам с ФП, перенесшим ВЧК, рекомендуется возобновить терапию ОАК через 2–4 нед (*уровень достоверности — 2а, уровень убедительности — С*). Согласно рекомендациям Минздрава России 2020 г. [9], возобновление терапии ОАК после ВЧК у пациентов с ФП может быть рекомендовано через 4–8 нед. Как европейские, так и отечественные эксперты обращают внимание на то, что решение о возобновлении терапии, так же как и после ИИ, должно проводиться мультидисциплинарной командой (врач-кардиолог, врач-невролог) при условии устранения причины кровотечения, коррекции модифицируемых факторов риска ГИ и после оценки риска и пользы возобновления/начала терапии ОАК.

Кроме снижения риска ИИ и СЭ, препараты из группы ПОАК также превосходят варфарин в отношении снижения риска ГИ. В субанализе РКИ ARISTOTLE [22] у пациентов с ФП и инсультом/ТИА в анамнезе, помимо уменьшения риска повторного инсульта, снижался риск и ГИ (ОР 0,40; 95% ДИ 0,21–0,78). В исследовании ARISTOPHANES [23] все ПОАК показали статистически значимо меньший риск развития ГИ по сравнению с варфарином, в том числе у пожилых «хрупких» пациентов [30]. При этом на фоне применения апиксабана отмечался статистически значимо меньший риск развития ГИ по сравнению с ривароксабаном (ОР 0,60; 95% ДИ 0,45–0,79).

Безопасность терапии ПОАК при вторичной профилактике инсульта

Помимо более выраженного, по сравнению с варфарином, снижения риска ИИ и ГИ, ПОАК в целом имеют благоприятный профиль безопасности. Однако важно учитывать основные нежелательные явления при назначении ПОАК, которыми являются большие кровотечения — желудочно-кишечные (ЖКК) и ВЧК. По данным РКИ, апиксабан обладает наиболее благоприятным профилем безопасности по сравнению с варфарином. Так, по данным исследования RE-LY [19], на фоне дабигатрана, по сравнению с варфарином, отмечался меньший риск больших и жизнеугрожающих кровотечений, а также ВЧК, однако риск ЖКК был статистически значимо выше. Результаты РКИ ROCKET AF [20] показали, что частота больших кровотечений была сопоставима в группах ривароксабана и варфарина, риск ВЧК был ниже на фоне приема ривароксабана, однако риск ЖКК был выше при приеме ривароксабана. В исследовании ARISTOTLE [21] прием апиксабана был ассоциирован со статистически значимым снижением риска больших кровотечений и ВЧК по сравнению с варфарином. Кроме того, риск ЖКК также снижался у пациентов с ФП, получавших апиксабан. У пациентов с инсультом/ТИА в анамнезе также был выявлен меньший риск больших кровотечений и ВЧК, а риск ЖКК был сопоставим с таковым при использовании варфарина [22].

В исследовании ARISTOPHANES [23] апиксабан и дабигатран были ассоциированы с меньшим риском больших кровотечений по сравнению с варфарином, а ривароксабан, наоборот, — с повышенным риском. На фоне приема апиксабана также отмечалась меньшая частота ЖКК, в то время как терапия ривароксабаном была связана с повышенным их риском. В дополнительном анализе исследования ARISTOPHANES [30] у пожилых пациентов с ФП наименьший риск больших кровотечений и ЖКК отмечался на фоне приема апиксабана по сравнению с ривароксабаном и дабигатраном.

Заключение

Наличие ФП значительно повышает риск повторного ИИ, поэтому пациенты с кардиоэмболическим ИИ/ТИА в анамнезе в обязательном порядке должны получать АКТ (при отсутствии абсолютных противопоказаний), при этом, по данным РКИ и исследований реальной клинической практики, при неклапанной фибрилляции ПОАК имеют преимущества перед варфарином в плане эффективности и безопасности, что отражено в соответствующих российских и зарубежных рекомендациях. В настоящее время отсутствуют данные РКИ о сроках возобновления/инициации АКТ как после ИИ, так и после ГИ/ВМК. В российских клинических рекомендациях по ФП 2020 г. возобновлять/начинать АКТ предлагается на 1–3–12-й день после перенесенного ИИ в зависимости от степени его тяжести, а после ВЧК — через 4–8 нед. В рекомендациях подчеркивается, что в обоих случаях решение принимает мультидисциплинарный консилиум (врач-невролог, врач-кардиолог, специалист по нейровизуализации) на основе оценки рисков повторного ИИ и кровотечений. Большое значение имеет выбор конкретного представителя класса ПОАК, по-

сколько пациенты, перенесшие ТИА/инсульт, — это в основном пожилые люди, с большим количеством сопутствующих заболеваний, которые, в свою очередь, повышают риски повторного инсульта и кровотечений. Согласно результатам многих исследований, включая РКИ, субанализы РКИ, метаанализы, исследования реальной

клинической практики, оптимальное соотношение эффективности/безопасность у пожилых полиморбидных пациентов с ФП имеет апиксабан, который является препаратом выбора у пациентов с различным риском развития инсульта, высоким риском развития ВЧК и ЖКК.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021 Oct;20(10):795–820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0
- Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993 Jan;24(1):35–41. doi: 10.1161/01.str.24.1.35
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Рубрикатор клинических рекомендаций. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. ID: 171. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/171_2 (дата обращения 25.05.2022). [Ministry of Health of the Russian Federation. Rubricator of clinical recommendations. Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. ID: 171. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/171_2 (accessed May 25, 2022) (In Russ.)].
- Hart RG, Catanese L, Perera KS, et al. Embolic stroke of undetermined source: a systematic review and clinical update. *Stroke.* 2017 Apr;48(4):867–72. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016414
- Kolmos M, Christoffersen L, Kruse C. Recurrent Ischemic Stroke – A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021 Aug;30(8):105935. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105935
- Gladstone DJ, Dorian P, Spring M, et al. Atrial premature beats predict atrial fibrillation in cryptogenic stroke: results from the EMBRACE trial. *Stroke.* 2015 Apr;46(4):936–41. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.008714
- Thijs VN, Brachmann J, Morillo CA, et al. Predictors for atrial fibrillation detection after cryptogenic stroke: Results from CRYSTAL AF. *Neurology.* 2016 Jan 19;86(3):261–9. doi: 10.1212/WNL.0000000000002282
- Zheng S, Yao B. Impact of risk factors for recurrence after the first ischemic stroke in adults: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci.* 2019 Feb;60:24–30. doi: 10.1016/j.jocn.2018.10.026
- Аракелян МГ, Бокерия ЛА, Васильева ЕЮ и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(7):4594. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4594 [Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(7):4594 (In Russ.)].
- Hart RG, Coull BM, Hart D. Early recurrent embolism associated with nonvalvular atrial fibrillation: a retrospective study. *Stroke.* 1983 Sep-Oct;14(5):688–93. doi: 10.1161/01.str.14.5.688
- 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. doi: 10.1161/01.STR.0000254600.92975.1f
- Gabet A, Oli V, Bejot Y. Atrial Fibrillation in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage, Dijon Stroke Registry (2006–2017). *J Am Heart Assoc.* 2021 Sep 7;10(17):e020040. doi: 10.1161/JAHA.120.020040
- DeSimone CV, Graff-Radford J, El-Harasis MA, et al. Cerebral Amyloid Angiopathy: Diagnosis, Clinical Implications, and Management Strategies in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Aug 29;70(9):1173–82. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.724
- Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2021 Jul;52(7):e364–e467. doi: 10.1161/STR.0000000000000375
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021 Feb 1;42(5):373–498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612
- 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 Mar 15;383(9921):955–62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0
- Umashankar K, Mammi M, Badawoud E, et al. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants (DOACs) Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients with Prior Stroke: a Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2022 Apr 25. doi: 10.1007/s10557-022-07336-w. Online ahead of print.
- Xian Y, Xu H, O'Brien EC, et al. Clinical Effectiveness of Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin in Older Patients With Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: Findings From the Patient-Centered Research Into Outcomes Stroke Patients Prefer and Effectiveness Research (PROSPER) Study. *JAMA Neurol.* 2019 Oct 1;76(10):1192–202. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2099
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009 Sep 17;361(12):1139–51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561. Epub 2009 Aug 30.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 8;365(10):883–91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638. Epub 2011 Aug 10.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 15;365(11):981–92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039. Epub 2011 Aug 27.
- Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol.* 2012 Jun;11(6):503–11. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70092-3. Epub 2012 May 8.
- Lip GYH, Keshishian A, Li X, et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke.* 2018 Dec;49(12):2933–44. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.020232
- Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early recurrence and cerebral bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: effect of anticoagulation and its timing: the RAF Study. *Stroke.* 2015 Aug;46(8):2175–82. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.008891. Epub 2015 Jun 30.

25. Cappellari M, Carletti M, Danese A, Bovi P. Early introduction of direct oral anticoagulants in cardioembolic stroke patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Oct;42(3):393-8. doi: 10.1007/s11239-016-1393-9
26. Labovitz AJ, Rose DZ, Fradley MG, et al. Early Apixaban Use Following Stroke in Patients With Atrial Fibrillation: Results of the AREST Trial. *Stroke*. 2021 Apr;52(4):1164-71. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030042. Epub 2021 Feb 25.
27. Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, et al. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet Neurol*. 2019 Jan;18(1):117-26. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30356-9
28. SoSTART Collaboration. Effects of oral anticoagulation for atrial fibrillation after spontaneous intracranial haemorrhage in the UK: a randomised, open-label, assessor-masked, pilot-phase, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2021 Oct;20(10):842-53. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00264-7
29. Schreuder FHBM, van Nieuwenhuizen KM, Hofmeijer J, et al; APACHE-AF Trial Investigators. Apixaban versus no anticoagulation after anticoagulation-associated intracerebral haemorrhage in patients with atrial fibrillation in the Netherlands (APACHE-AF): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2021 Nov;20(11):907-16. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00298-2
30. Lip GYH, Keshishian AV, Kang AL, et al. Oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation in frail elderly patients: insights from the ARISTOPHANES study. *J Intern Med*. 2021 Jan;289(1):42-52. doi: 10.1111/joim.13140. Epub 2020 Jul 16.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

02.04.2022/24.05.2022/31.05.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке компании «Пфайзер». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании «Пфайзер». 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.

Publication of this article has been supported by Pfizer. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of Pfizer. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Остроумова О.Д. <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Остроумова Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-1499-247x>