

10 правил назначения пероральных антикоагулянтов после инсульта



Кулеш А.А.¹, Дёмин Д.А.², Кучеренко С.С.^{3,4}

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь; ²ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Астрахань; ³ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова» ФМБА России, Санкт-Петербург; ⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

¹Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26; ²Россия, 414011, Астрахань, ул. Покровская Роща, 4; ³Россия, 194291, Санкт-Петербург, просп. Культуры, 4; ⁴Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Каждый третий-четвертый ишемический инсульт является кардиоэмболическим. Назначение пероральных антикоагулянтов позволяет существенно снизить риск повторного инсульта, однако данная стратегия требует уверенной ориентации клинициста в системе координат «эффективность – безопасность». В статье сформулированы 10 правил, которые помогут любому заинтересованному специалисту (неврологу, кардиологу, терапевту) принимать решение о назначении пероральных антикоагулянтов при кардиоэмболическом инсульте в ежедневной клинической практике. Обсуждаются вопросы выбора антикоагулянта при фибрилляции предсердий, митральном стенозе и механических клапанах сердца; сроки назначения (в том числе при геморрагической трансформации инфаркта и после внутримозгового кровоизлияния); особенности антикоагулянтной профилактики у коморбидных и «хрупких» пациентов; развитие инсульта на фоне приема антикоагулянта; сроки отмены и возобновления терапии при хирургических вмешательствах; подбор дозы; а также особенности терапии при когнитивных нарушениях.

Ключевые слова: кардиоэмболический инсульт; пероральные антикоагулянты; апиксабан.

Контакты: Алексей Александрович Кулеш; aleksey.kulesh@gmail.com

Для ссылки: Кулеш АА, Дёмин ДА, Кучеренко СС. 10 правил назначения пероральных антикоагулянтов после инсульта. Неврология, нейropsychиатрия, психосоматика. 2024;16(4):111–121. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-4-111-121

Ten rules for oral anticoagulants prescription after a stroke

Kulesh A.A.¹, Demin D.A.², Kucherenko S.S.^{3,4}

¹Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm; ²Federal Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of Russia, Astrakhan; ³North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov, FMBA of Russia, St. Petersburg; ⁴Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg

¹26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia; ²4, Pokrovskaya Rosha St., Astrakhan 414011, Russia; ³4, Kultury Prosp., St. Petersburg 194291, Russia; ⁴2, Akkuratova St., St. Petersburg 197341, Russia

Every third or fourth ischemic stroke is cardioembolic. Prescribing oral anticoagulants can significantly reduce the risk of recurrent stroke, but this strategy requires the physician to have a firm orientation in the “efficacy – safety” coordinate system. We formulate 10 rules that should help any interested specialist (neurologist, cardiologist, therapist) to decide on the prescription of oral anticoagulants for cardioembolic stroke in daily clinical practice. We discuss issues of selection of an anticoagulant in atrial fibrillation, mitral stenosis and mechanical heart valves, the timing of prescription (also in haemorrhagic transformation of ischemic stroke and after intracerebral hemorrhage), the special features of anticoagulant prophylaxis in comorbid and “fragile” patients are discussed, the development of a stroke while taking an anticoagulant, the timing of discontinuation and resumption of therapy during surgical interventions, the choice of dose and peculiarities of therapy in cognitively impaired patients.

Keywords: cardioembolic stroke; oral anticoagulants; apixaban.

Contact: Aleksey Aleksandrovich Kulesh; aleksey.kulesh@gmail.com

For reference: Kulesh AA, Demin DA, Kucherenko SS. Ten rules for oral anticoagulants prescription after a stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(4):111–121. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-4-111-121

Кардиоэмболический инсульт (КЭИ) занимает $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{3}$ в этиологической структуре ишемического инсульта (ИИ) и чаще развивается у пациентов пожилого и старческого возраста [1]. Заболевание нередко приводит к инвалидизирующему неврологическому дефициту, необходимости постоянного ухода, а также к смерти. Ранее мы обсуждали клинические особенности КЭИ и сложности его диагности-

ки [2]. В настоящей статье основное внимание посвящено вторичной профилактике – мере, которая позволяет на 66% снизить риск повторного инсульта [3]. В рамках статьи мы сформулировали 10 правил назначения пероральных антикоагулянтов при КЭИ, которые может использовать в ежедневной работе любой заинтересованный клиницист – невролог, кардиолог или терапевт.

Правило 1. При КЭИ на фоне фибрилляции предсердий (ФП) предпочтительно назначение прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК). Сложность назначения пероральных антикоагулянтов при КЭИ на фоне ФП обусловлена необходимостью поиска баланса между двумя рисками: риском раннего рецидива инсульта (около 1% в день) [4] и риском геморрагической трансформации (до 60% при больших инфарктах мозга) [5]. Оба этих события могут привести к усугублению неврологического дефицита, инвалидизации и смерти. Любой клиницист, участвующий в подборе антикоагулянтной профилактики, должен уверенно ориентироваться в системе координат «эффективность – безопасность», обобщенной мерой которой является чистая клиническая выгода от назначения препарата [6]. Рандомизированные клинические исследования (РКИ) RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI 48 доказали преимущества ПОАК над антагонистами витамина К (АВК) в трех аспектах: снижение риска инсульта и системной эмболии (на 19%), частоты геморрагического инсульта (на 51%) и смертности (на 10%) [7]. Среди ПОАК только апиксабан превосходил варфарин по четырем ключевым показателям снижения риска: в отношении инсульта, в том числе повторного; системной эмболии; больших кровотечений и общей смертности [8]. Данные реальной клинической практики показывают, что во вторичной профилактике КЭИ применение апиксабана сопряжено с меньшим риском внутричерепных кровоизлияний (ВЧК) в сравнении с варфарином и ривароксабаном [9, 10]. Безопасность апиксабана в отношении ВЧК не отличается от безопасности ацетилсалициловой кислоты [11, 12], что делает препарат идеальным антикоагулянтом для острого периода ИИ. Метаанализ V.J.R. Buckley и соавт. (2022) [13], включающий 38 исследований (всего более 3,9 млн пациентов), подтвердил наибольшую клиническую выгоду при назначении апиксабана в сравнении с применением других ПОАК, которая была обусловлена в том числе снижением риска ИИ и ВЧК. Приоритет ПОАК во вторичной профилактике КЭИ следует считать несомненным, что также нашло отражение в рекомендациях Американской кардиологической ассоциации / Американской ассоциации инсульта (American Heart Association / American Stroke Association, АНА/АСА) 2021 г. по вторичной профилактике ишемического инсульта [14] и рекомендациях Американской коллегии кардиологов / Американской кардиологической ассоциации (American College of Cardiology / American Heart Association, АСС/АНА) 2023 г. по ФП, в которых указано, что «...рекомендуется назначение ПОАК вместо варфарина для снижения риска смертности, инсульта, системной эмболии и ВЧК» [15]. Далее необходимо остановиться на нескольких исключениях из этого правила.

Правило 2. У пациентов с КЭИ на фоне умеренного/тяжелого митрального стеноза или механического клапана сердца применяются только АВК. Митральный стеноз (чаще ревматической этиологии) приводит к прогрессирующему ремоделированию (дилатации) левого предсердия, его фиброзу и электрической дисфункции, что объясняет высокую частоту ФП. По данным метаанализа J.J. Noubiar и соавт. (2020) [16], ФП выявляется у каждого третьего пациента с митральным стенозом, а ее наличие повышает вероятность тромбоза в 6 раз. При выборе антикоагулянт-

ной терапии при ФП учитывается умеренный/тяжелый митральный стеноз (площадь открытия митрального клапана $\leq 1,5 \text{ см}^2$) – в этом случае возможно назначение только АВК (варфарин) с целевым уровнем МНО 2,0–3,0, но не ПОАК [17] (рис. 1). В исследовании INVICTUS было продемонстрировано, что применение АВК по сравнению с ривароксабаном приводит к меньшей частоте летальных исходов и инсультов [18]. Наличие другой патологии нативных клапанов (например, дегенеративный аортальный стеноз, митральная недостаточность) не является противопоказанием к назначению ПОАК [19].

Также применение АВК безальтернативно при наличии механических протезов клапанов сердца в любой позиции [17]. Исследования по изучению ПОАК при механических протезах (RE-ALIGN, PROACT Ха) подтвердили правильность данного подхода, продемонстрировав преимущества АВК в отношении частоты развития тромбэмболических событий [20, 21]. При наличии биологических протезов и ФП применение ПОАК возможно в срок >3 мес после имплантации (в первые 3 мес применяются АВК) [17, 19].

Правило 3. Сроки назначения ПОАК после инсульта определяются размером инфаркта головного мозга. Клиническое правило Динера¹, долгое время применявшееся во всем мире для определения сроков инициации терапии ПОАК при КЭИ, в настоящее время уступает место очаг-ориентированному подходу [2]. Именно размер инфаркта головного мозга является ключевой детерминантой риска геморрагической трансформации (ГТ) [22], поэтому решение вопроса о сроках назначения ПОАК невозможно без визуализации очага, что нередко подразумевает выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Очевидно, при транзиторной ишемической атаке ПОАК должен быть назначен незамедлительно, так как инфаркта головного мозга нет. Опубликованные за последние несколько лет исследования подтверждают безопасность и эффективность раннего назначения ПОАК при КЭИ [23, 24]. Наиболее значимые аргументы в пользу ранней антикоагулянтной профилактики получены в РКИ ELAN (Early versus Late initiation of direct oral Anticoagulants in post-ischaemic stroke patients with atrial fibrillation) [25]. Исследование включало 2013 пациентов с КЭИ, которые были рандомизированы в группы раннего (первые 48 ч при «малом» и «среднем» инсульте, 6–7-е сутки при «большом» инсульте) и более позднего (3–4-е сутки при «малом», 6–7-е сутки при «среднем» и 12–14-е сутки при «большом» инсульте) назначения ПОАК. Раннее назначение ПОАК обусловило меньшую частоту рецидива инсульта в течение первого месяца (1,4% против 2,5%) при одинаковом риске ВЧК (0,2%). Дальнейшие метаанализы, включающие, помимо ELAN, данные РКИ TIMING, а также наблюдательных исследований, подтвердили преимущество ранней инициации терапии ПОАК в виде снижения риска рецидива ИИ (на 29%) [26] без повышения вероятности ВЧК [27]. Важно отметить, что в РКИ ELAN тяжесть инсульта определялась именно размером инфаркта (рис. 2). Эффективность вторичной профилактики была наибольшей в подгруппе «больших» инфарктов (снижение вероятности комбинированного первичного исхода наполовину) без повышения риска ГТ [28]. Таким об-

¹Немецкий невролог Hans-Christoph Diener.

разом, у большинства пациентов инициация ПОАК должна проводиться рано, как правило, в течение 1-й недели инсульта. Тем не менее достаточно широкий (14 дней) временной интервал инициации ПОАК, указанный в действующих рекомендациях АНА/ASA 2021 г. [14], предоставляет возможность индивидуализации сроков. Так, наличие у пациентов факторов высокого тромбэмболического риска (рецидивирующий КЭИ, системная эмболия, выраженная дилатация левого предсердия, спонтанное эхоконтрастирование или тромб ушка левого предсердия) может аргументировать более раннее назначение ПОАК даже при «больших» инфарктах [29]. С другой стороны, обнаружение доминирующей альтернативной причины инсульта (церебральная микроангиопатия – ЦМА; экстра- и особенно интракраниальный атеросклероз) может служить поводом для отсроченного старта ПОАК (со 2-й недели) с целью максимальной реализации потенциала терапии, направленной на конкурирующий механизм (например, двойная антитромбоцитарная терапия; см. рис. 2) [30, 31].

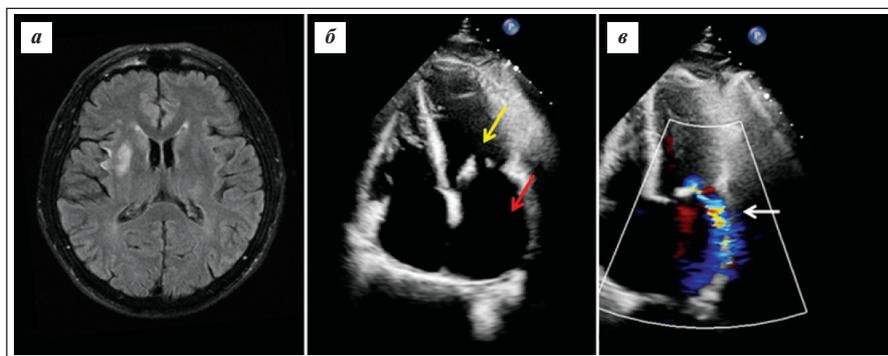


Рис. 1. Клинический случай №1. Мужчина 64 лет перенес ИИ в бассейне правой средней мозговой артерии. МРТ FLAIR (а) демонстрирует инфаркт островка (характерен для кардиоэмболии) с подлежащей субкортикальной областью на фоне ФП. По данным трансторакальной эхокардиографии, створки митрального клапана утолщены, уплотнены, частично спаены по комиссурам, движение ограничено, однонаправленно (б, желтая стрелка), стеноз митрального клапана с площадью открытия 1 см², средним градиентом 11 мм рт. ст. Отмечается дилатация левого предсердия (б, красная стрелка) с индексом объема 48,7 мл/м² и митральная регургитация 2-й степени (в, белая стрелка). Таким образом, пациент имеет тяжелый ревматический митральный стеноз, в качестве антикоагулянтной терапии возможно применение только АВК (варфарин). В последующем пациент прошел кардиохирургическое лечение (имплантация механического протеза), после чего продолжил прием варфарина (целевое МНО 2,5–3,5)²

Fig. 1. Clinical case No. 1. A 64-year-old man with anamnesis of an ischemic stroke in the territory of the right middle cerebral artery. FLAIR MRI (a) shows an insular infarction (characteristic of cardioembolism) with underlying subcortical region as a result of atrial fibrillation. According to transthoracic echocardiography, the mitral valve is thickened, indurated, partially fused along the commissures, its movement is restricted, unidirectional (b, yellow arrow), mitral valve stenosis with an opening area of 1 cm², an average gradient of 11 mm Hg. There is dilatation of the left atrium (b, red arrow) with a volume index of 48.7 ml/m² and grade II mitral regurgitation (c, white arrow). The patient therefore has severe rheumatic mitral stenosis; only a vitamin K antagonist (warfarin) can be used as anticoagulant therapy. The patient subsequently underwent heart surgery (mechanical prosthesis implantation) and then continued to take warfarin (target INR 2.5–3.5)

²Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net

Правило 4. Сроки назначения ПОАК при ГТ определяются ее типом. ГТ, согласно классификации ECASS, подразделяется на геморрагический инфаркт (1-го или 2-го типа, в зависимости от выраженности петехиального пропитывания) и паренхиматозную гематому (1-го и 2-го типа, в зависимости от размера и наличия масс-эффекта). Также выделяют кровоизлияние на удалении от первичного очага (по Хайдельбергской классификации). При анализе ГТ в первую очередь следует определить ее симптомность, т. е. связь с неврологическим ухудшением [32]. Как правило, симптомами бывают паренхиматозные гематомы 2-го типа [33]. ГТ развивается в 1-ю неделю инсульта у 9% пациентов (у 1/3 из них – паренхиматозная гематома) [34]. В силу повсеместного применения реперфузионной терапии клиницисты все чаще сталкиваются с феноменом ГТ – так, трансформация возникает у 1/3 пациентов с КЭИ, которым выполнен внутривенный тромболизис [35], а паренхиматозная гематома развивается у 14% пациентов после эндоваскулярной тромбэктомии [36]. С этой точки зрения, строгий пери-

процедурный контроль артериального давления (АД; систолическое АД в диапазоне 140–180 мм рт. ст.) [37], направленный на снижение риска развития ГТ, является также мерой, облегчающей в последующем назначение ПОАК для вторичной профилактики. Это особенно актуально для пациентов с КЭИ, поступивших в период позднего терапевтического окна и/или с формирующимся инфарктом мозга [38, 39]. Данные доказательной медицины относительно сроков назначения ПОАК при ГТ недостаточны. В РКИ ELAN по решению лечащего врача допускалась ранняя инициация терапии ПОАК при геморрагических инфарктах, поэтому в отношении данного подтипа ГТ вопрос можно считать решенным. Сложнее обстоит дело с паренхиматозными гематомами при реперфузии: пациенты после внутривенного тромболизиса и тромбэктомии участвовали в исследовании (40 и 38% соответственно), однако не допускалось включение в него при развитии паренхиматозной гематомы [25]. В соответствии с мнением экспертов, отсроченное назначение ПОАК может быть оправданно лишь при тяжелых паренхиматозных гематомах [1]. Эту точку зрения подтверждают результаты недавнего исследования (Япония), в которое вошли 111 пациентов с КЭИ после тромбэктомии. ГТ развилась у каждого четвертого пациента (у 11,7% – паренхиматозная гематома). Назначение ПОАК в первые 14 дней при наличии гематомы не приводило к прогрессированию трансформации. Примечательно, что в группе паренхиматозных

гематом наблюдалась тенденция к большей частоте рецидива КЭИ (15,4% против 6,3% при геморрагическом инфаркте), что подтверждает важность ранней профилактики [40]. Таким образом, большинству пациентов с ГТ антикоагулянтная терапия может быть назначена в ранние сроки; при паренхиматозной гематоме 1-го типа целесообразна некоторая отсрочка (на 1 нед); срок инициации при паренхиматозной гематоме 2-го типа наиболее variabelен и зависит от ее выраженности, наличия дислокации и динамики по данным компьютерной томографии (КТ; см. рис. 2).

Правило 5. Подходы к назначению ПОАК после геморрагического инсульта определяются его причиной и контролем АД. У пациентов с внутримозговым кровоизлиянием (ВМК) и ФП риск последующего ИИ выше, чем риск повторного кровоизлияния [41]. Наблюдательные исследования показали, что назначение перорального антикоагулянта после ВМК позволяет снизить этот риск без значимого повышения вероятности рецидива геморрагического инсульта [42–44]. В соответствии с рекомендациями АНА/ASA (2022) по лечению пациентов с ВМК, вопрос о возобновлении приема антикоагулянтов решается на основании оценки соотношения пользы и риска, однако четких критериев не разработано [45]. В первую очередь нужно отметить, что назначение ПОАК после ВМК более эффективно и безопасно в сравнении с назначением варфари-

на [46, 47]. С практической точки зрения, решение вопроса о назначении ПОАК связано с определением ведущей этиологии ВМК: гипертензионная ЦМА или церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА) [48, 49]. При наличии в диагностическом арсенале только КТ головного мозга следует обращать внимание на расположение гематомы: при ЦМА типична локализация в скорлупе, таламусе, мосту; для ЦАА характерны долевые гематомы [50–52]. Однако при неспецифической локализации кровоизлияния (подкорковое белое вещество, мозжечок) проведения КТ будет недостаточно для определения причины ВМК. Мы полагаем, что пациентам с ВМК и ФП обязательно проведение МРТ головного мозга с последовательностью SWAN/SWI: оно позволит не только установить патогенетический подтип, но и, в случае обнаружения ЦАА, выявить ее наиболее «агрессивный» вариант. Так, для ЦМА характерно глубинное расположение лакун, расширенных периваскулярных пространств и церебральных микрокровоизлияний (ЦМК) [53], тогда как для ЦАА – кортикальные ЦМК, расширение периваскулярных пространств в области семиовального центра и пятна гиперинтенсивности белого вещества [54]. Патогномичным для ЦАА МРТ-маркером является корковый поверхностный сидероз; наличие данного феномена существенно повышает риск рецидива ВМК [55]. При этом сидероз маркирует высокий риск геморрагического инсульта даже при малом

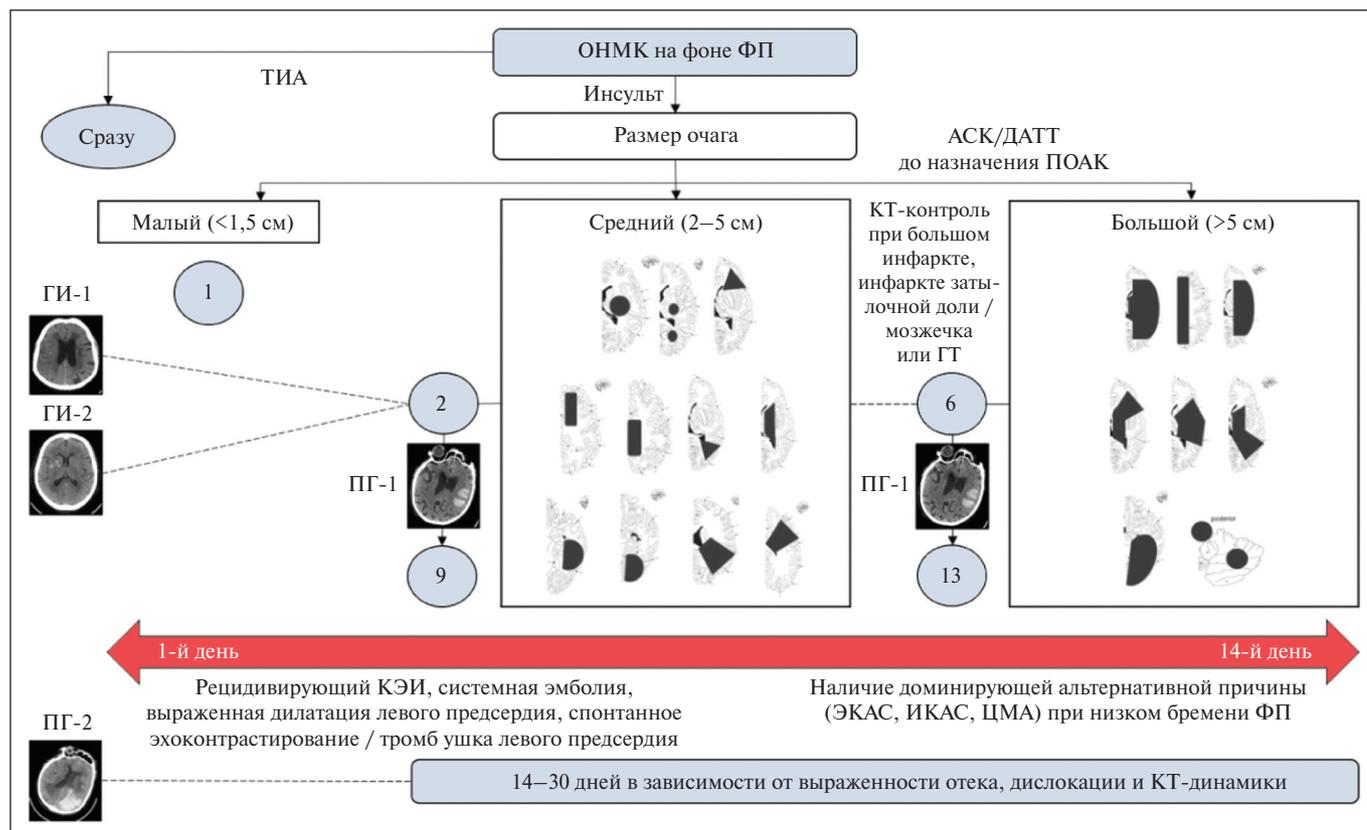


Рис. 2. Сроки назначения ПОАК после КЭИ.

ГИ – геморрагический инфаркт; ПГ – паренхиматозная гематома; АСК – ацетилсалициловая кислота; ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия; ЭКАС – экстракраниальный атеросклероз; ИКАС – интракраниальный атеросклероз; ЦМА – церебральная микроангиопатия

Fig. 2. Time of prescription of direct oral anticoagulants (DOACs) after cardioembolic stroke

числе ЦМК [56]. В настоящее время недостаточно данных, которые позволяли бы использовать МРТ-маркеры для принятия решения об антикоагулянтной терапии после ВМК. Известно, что во вторичной профилактике ИИ лишь при приеме двойной антитромботической терапии (антикоагулянт и антиагрегант) наличие множественных ЦМК (≥ 11) или коркового поверхностного сидероза приводит к существенному повышению риска ВМК, нивелирующему эффект от профилактики ишемических событий [57, 58]. Мнения экспертов относительно назначения пероральных антикоагулянтов при ЦАА варьируют от невозможности их применения [59] до неприменимости при наличии геморрагического фенотипа заболевания (сидероз) [60]. Анализ данных шведского национального регистра (n=2619; 2017 г.) показал, что оптимальный временной интервал для возобновления приема антикоагулянта после ВМК составляет 7–8 нед [61]; данный срок лег в основу рекомендаций АНА/ASA 2022 г. В других наблюдательных исследованиях продемонстрирована эффективность и безопасность назначения препарата в более ранние сроки – уже через 2–4 нед после ВМК [62–64]. На наш взгляд, оптимальным является интервал 4–8 нед, указанный в рекомендациях АСС/АНА 2023 г. (рис. 3). При наличии очень высокого тромбоземблического риска (ревматическая болезнь сердца или механический клапан) варфарин назначается

через 1–2 нед [15]. В более ранние сроки ПОАК может быть назначен при устранении причины ВМК (например, выключении из кровотока аневризмы или мальформации). В силу ранее обсуждавшейся высокой безопасности апиксабана он является препаратом выбора у пациентов с ФП и ВМК в анамнезе [9, 10]. Важнейшим условием возобновления антикоагулянтной терапии является достижение и поддержание целевого АД (<130/80 мм рт. ст.). В ситуации, когда антикоагулянтная терапия противопоказана, следует рассмотреть окклюзию ушка левого предсердия как альтернативу длительной антикоагуляции [45].

Правило 6. При назначении ПОАК после инсульта следует учитывать коморбидность. «Серебряное цунами», т. е. глобальное постарение населения, приводит к тому, что увеличивается доля «хрупких» пациентов пожилого возраста (рис. 4). Каждый третий пациент с ФП имеет данный гериатрический синдром, а его наличие ассоциировано с повышением частоты неблагоприятных событий, включая смертность [65]. По данным метаанализа R. Desai и соавт. (2022) [66], включающего 880 464 «хрупких» пациента с ФП (средний возраст – 79,6 года), назначение ПОАК ассоциируется с меньшей вероятностью инсульта / системных эмболий по сравнению с АВК (отношение шансов – 0,74), при этом наименьший риск отмечен при на-

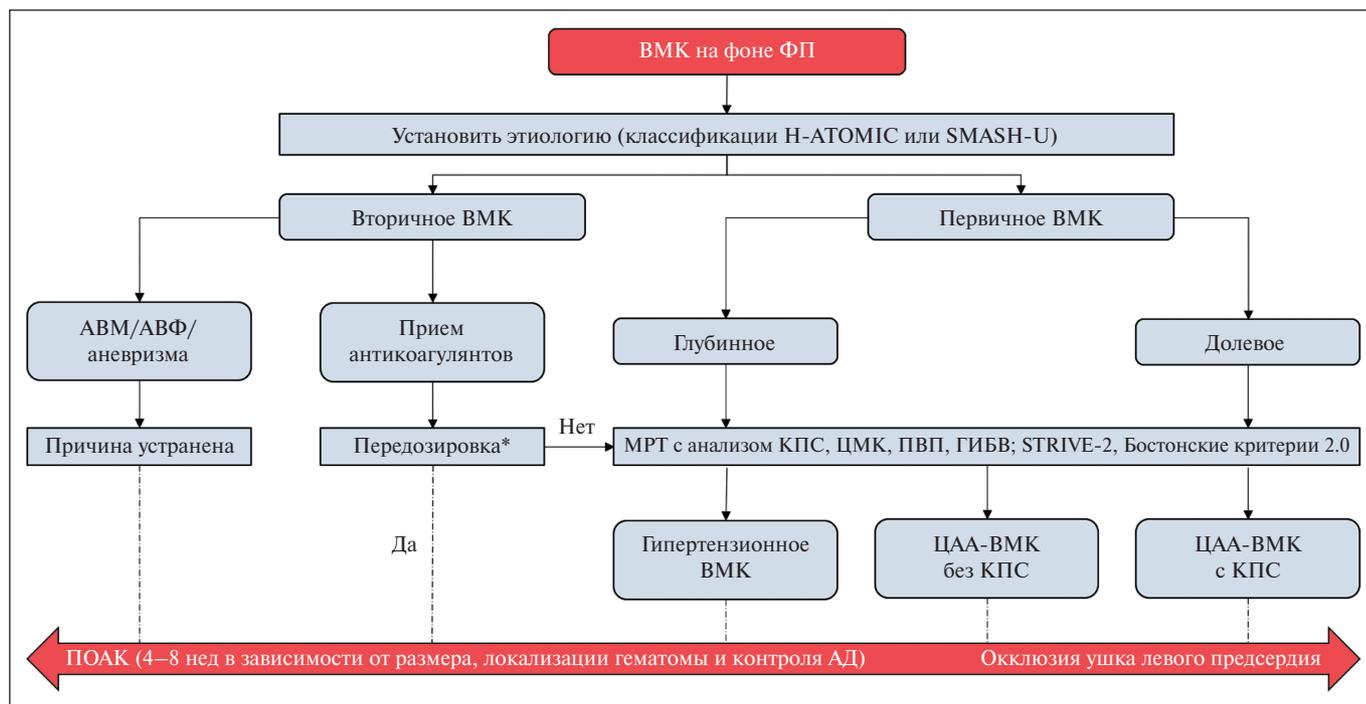


Рис. 3. Назначение ПОАК после ВМК.

*Под передозировкой подразумеваются: МНО >3 при приеме варфарина; стандартные дозы ПОАК при наличии показаний к их снижению; межлекарственные взаимодействия с повышением концентрации ПОАК (кетоназол/итраконазол системно, ритонавир); ошибочный повторный прием препарата. АВМ – артериовенозная мальформация; АВФ – артериовенозная фистула; КПС – корковый поверхностный сидероз; ГИБВ – гипертензивность белого вещества; ПВП – периваскулярные пространства

Fig. 3. Prescription of DOACs after intracerebral hemorrhage

*Overdose means: INR >3 when taking warfarin; standard doses of DOACs when there are indications for their dose reduction; drug interactions leading to increased concentrations of DOACs (systemic use of ketoconazole/itraconazole, ritonavir); overdosing duplicate by mistake

значении апиксабана (отношение шансов – 0,62). В крупном ($n = 71\,638$) общенациональном когортном исследовании M. Gruntonprez и соавт. (2024) [67] апиксабан также продемонстрировал более низкий риск больших кровотечений (включая внутричерепные и желудочно-кишечные), чем другие ПОАК и АВК, у пациентов с ФП и синдромом старческой астении. Также наличие «хрупкости» повышает риск падений, что особенно актуально в контексте сосудистой неврологии (инсульт как фактор риска падений, риск травматических субдуральных гематом). Назначение ПОАК пациентам с падениями в анамнезе / риском падений вдвое снижает риск ВЧК по сравнению с применением АВК [68].

Учитывая, что все ПОАК в той или иной степени элиминируются через почки (дабигатран – на 80%, ривароксабан – на 35%, апиксабан – на 27%), всем пациентам необходима оценка клиренса креатинина (формула Cockcroft–Gault). При клиренсе <15 мл/мин (или диализе) назначение ПОАК противопоказано (применяются только АВК), при клиренсе 15–29 мл/мин возможно назначение сниженных доз апиксабана (2,5 мг 2 раза в день) и ривароксабана (15 мг 1 раз в день), при этом, согласно рекомендациям Европейской ассоциации сердечного ритма (European Heart Rhythm Association, EHRA) по применению ПОАК (2021), в данных условиях предпочтительно назначение апиксабана. Следует отметить, что при назначении ривароксабана снижение дозы должно проводиться начиная с клиренса креатинина 49 мл/мин [19]. Также уровень креатинина оценивается при стандартном подборе дозы апиксабана – «правило ABC»: необходимо учитывать возраст (Age)

*Противопоказания для приема
и условия снижения дозы ПОАК*
*Contraindications for use
and conditions for reducing
the dose of DOACs*

ПОАК противопоказаны	ПОАК применяются в сниженной дозе
<ul style="list-style-type: none"> • Механические протезы клапанов сердца • Умеренный / тяжелый ревматический митральный стеноз • Хроническая болезнь почек V стадии (клиренс креатинина <15 мл/мин или гемодиализ) • Печеночная недостаточность (класс C по Child-Pugh, ривароксабан также противопоказан при классе B) • Тромбоцитопения <20 тыс/мкл (при 20–50 тыс/мкл – с осторожностью, рассмотреть половинную дозу ПОАК) • Антифосфолипидный синдром • Беременность 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Апиксабан</i> (2,5 мг 2 раза в день): клиренс креатинина 15–29 мл/мин или не менее двух из трех критериев: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, креатинин ≥ 133 мкмоль/л • <i>Дабигатран</i> (110 мг 2 раза в день): возраст >80 лет, сопутствующий прием верапамила, возможно рассмотреть снижение дозы при возрасте 75–80 лет, клиренс креатинина 30–49 мл/мин, высоком риске желудочно-кишечного кровотечения • <i>Ривароксабан</i> (15 мг 1 раз в день): клиренс креатинина 15–49 мл/мин

≥ 80 лет, массу тела (Body weight) ≤ 60 кг, креатинин (Creatinine) ≥ 133 мкмоль/л и при наличии минимум двух критериев снижать дозу апиксабана до 2,5 мг 2 раза в день (см. таблицу).

Влияние хронической болезни почек на антикоагулянтную терапию изучено в крупном ($n = 285\,292$) обсервационном исследовании реальной клинической практики ARISTOPHANES (2018), в котором все ПОАК ассоциировались с меньшей частотой инсульта или серьезных нежелательных событий по сравнению с варфарином. При этом апиксабан [отношение рисков (ОР) 0,58] и дабигатран (ОР 0,73) показали меньший риск больших кровотечений. При учете наличия почечной недостаточности апиксабан продемонстрировал преимущество перед ривароксабаном и дабигатраном в отношении как риска инсультов, так и риска больших кровотечений [69].

Применение ПОАК у пожилых пациентов (старше 75 лет) было проанализировано испанской междисциплинарной группой экспертов исследования ACONVENIENCE (2022). Было выделено три блока сложных клинических сценариев: специфические ситуации («хрупкость», низкая масса тела, хроническая болезнь почек IV стадии и др.), кардиальные состояния (хронический коронарный синдром, перинфарктная ФП, внутрижелудочковый тромб и ФП, биопротезы и др.) и высокий риск кровотечений (анемия, тромбоцитопения, риск желудочно-кишечного кровотечения и др.). В 14 из 16 клинических ситуаций эксперты определили апиксабан препаратом выбора. Только в двух случаях был более предпочтителен другой антикоагулянт: при тромбе левого желудочка – варфарин, при риске межлекарственных взаимодействий – эдоксабан (не применяется в России) [70].

Правило 7. Наличие когнитивных нарушений (КН) влияет на выбор ПОАК. Инсульты часто сопутствуют КН, как транзиторные (в остром периоде заболевания), так и персистирующие и даже прогрессирующие (в рамках континуума цереброваскулярной патологии или смешанной деменции) [71, 72]. С другой стороны, деменция наблюдается у 8% пациентов с ФП в возрасте 65 лет и старше. Ее причинами являются церебральная микро- и макроэмболизация (ФП-ассоциированный фактор), а также сосуществующая патология (ЦМА, болезнь Альцгеймера и другие нейродегенеративные заболевания) [73]. У данной категории больных применение апиксабана ассоциировано с наименьшим риском больших кровотечений и ИИ в сравнении с применением других пероральных антикоагулянтов [74]. Анализ национальной бельгийской когорты (более 237 тыс. пациентов) показал, что применение ПОАК ассоциировано с меньшим риском деменции (сосудистой и неуточненной) в сравнении с приемом АВК; данный эффект связан с применением апиксабана и эдоксабана (не применяется в России) [75]. Для профилактики инсульта недостаточно назначить ПОАК, важно обеспечить его регулярный прием, что особенно сложно в когорте пациентов с КН. Помимо назначения базисной терапии деменции (ингибиторы холинэстеразы, мемантин), для повышения приверженности у пациентов с КН могут использоваться таблетницы с сигнальной функцией напоминания или ежедневный контроль приема препаратов со стороны родственников / ухаживающих лиц [76].

Правило 8. При развитии ИИ на фоне приема ПОАК необходимо тщательно проанализировать его причину. Нарушения в режиме приема ПОАК (пропуск/отказ или необоснованно сниженная доза) у пациента с ФП – наиболее очевидная причина ИИ. Так, в исследовании RENO необоснован-

но сниженная доза ПОАК повышала риск церебральных ишемических событий в 3 раза [77]. Однако каждый третий инсульт при ФП может иметь некардиоэмболическую этиологию – чаще в данной роли выступают атеротромботический инсульт на фоне экстра- или интракраниального стеноза или лакунарный инфаркт на фоне ЦМА [78, 79]. Таким образом, при ИИ на фоне ПОАК требуется детальная оценка очага инфаркта (соответствие лакунарному инфаркту, диагностика ЦМА по критериям STRIVE) и обязательное проведение сосудистой визуализации (чаще КТ-ангиографии) для выявления инсульт-связанного стеноза и, соответственно, планирования каротидной реваскуляризации – каротидной эндартерэктомии или стентирования.

В том случае, если альтернативных причин инсульта нет, а пациент регулярно принимал адекватную дозу ПОАК, обсуждается вопрос изменения режима антитромботической терапии. В исследовании Y.M.V. Ip и соавт. (2023) [79] анализировались три подхода: переход с ПОАК на варфарин; переход с одного ПОАК на другой; добавление антитромбоцитарного препарата, – однако ни одна из данных стратегий не редуцировала риск повторных ишемических событий. В то же время в ретроспективном обсервационном исследовании ATHENS (2024) было показано, что замена апиксабана на ривароксабан ассоциируется с более высоким риском инсульта / системной эмболии (ОР 1,99) и «большого» кровотечения (ОР 1,80), чем продолжение его приема. При этом перевод пациентов с ривароксабана на апиксабан не ассоциировался с повышением риска инсульта и «больших» кровотечений [80].

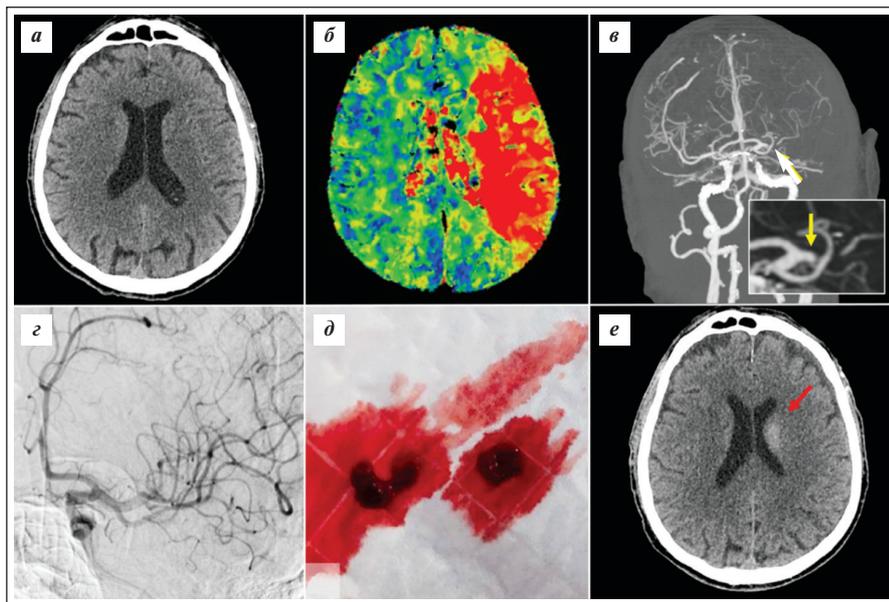


Рис. 4. Клинический случай №2. «Хрупкий» пожилой мужчина 88 лет с постоянной формой ФП. ПОАК не принимал. Во время работы в огороде внезапно развились слабость в правых конечностях и нарушение речи. Поступил через 1,5 ч после развития симптомов с тотальной афазией и правосторонней гемиплегией, NIHSS – 21 балл. Выполнена КТ головного мозга (а – ранних ишемических изменений нет, ASPECTS 10 баллов), КТ-перфузия (б – обширная зона гипоперфузии в бассейне левой средней мозговой артерии) и КТ-ангиография (в – окклюзия сегмента М1 левой средней мозговой артерии, желтые стрелки). Проведена эндоваскулярная тромбэктомия, достигнута полная реканализация (г). Тромбоэмболы представлены на рис. 4, д. Сразу после реперфузионной терапии у пациента начали восстанавливаться движения в правых конечностях, через сутки пациент мог самостоятельно передвигаться по палате, речевые нарушения регрессировали (модифицированная шкала Ранкина – 1 балл). На контрольной КТ головного мозга через сутки выявлена геморрагическая трансформация по типу геморрагического инфаркта 2-го типа в глубинных отделах левого полушария без визуализации инфаркта головного мозга (е, красная стрелка). На 2-е сутки назначен апиксабан в дозе 5 мг два раза в день (масса тела – 68 кг, креатинин – 92 мкмоль/л, клиренс креатинина – 46 мл/мин)

Fig. 4. Clinical case No. 2. A “frail” elderly man, 88 years old, with persistent atrial fibrillation, not taking DOACs. While gardening, suddenly felt weakness in right limbs and disturbed speech. He was admitted to the hospital 1.5 hours after the onset of symptoms with global aphasia and right-sided hemiplegia, NIHSS – 21 points. CT scan of the brain (a – no early ischemic changes, ASPECTS score 10), CT perfusion (b – extensive area of hypoperfusion in the territory of the left middle cerebral artery) and CT angiography (v – occlusion of the M1 segment of the left middle cerebral artery, yellow arrows) were performed. Endovascular thrombectomy was performed and complete recanalization was achieved (g). The thromboemboli are shown in Fig. 4, d. Immediately after reperfusion therapy, the patient began to regain movement in the right limbs; within 24 hours, the patient was able to move independently across the room, speech disorders regressed (modified Rankin scale – 1 point). A control CT scan of the brain one day later showed a hemorrhagic transformation resembling a haemorrhagic infarction type 2 in the deep areas of the left hemisphere, without a brain infarction becoming visible (e, red arrow). On the 2nd day, apixaban was prescribed at a dose of 5 mg twice daily (body weight – 68 kg, creatinine – 92 μmol/l, creatinine clearance – 46 ml/min)

Правило 9. Сроки отмены и возобновления приема ПОАК при хирургических вмешательствах определяются типом оперативного лечения по риску кровотечений. Периоперационный период – время повышенной уязвимости для пациентов с ФП, так как отмена антикоагулянта повышает риск тромбоэмболии, а продолжение его приема – риск хирургического кровотечения. При этом в течение 2 лет у каждого четвертого пациента с ФП возникает необходимость временной отмены ПОАК из-за плановых вмешательств [81]. В сосудистой неврологии наиболее актуально медикаментозное сопровождение периопераци-

онного периода при каротидной хирургии. Согласно рекомендациям EHRA (2021), выделяют операции высокого риска кровотечений (в том числе каротидная эндартерэктомия) и низкого (в том числе каротидное стентирование). При хирургии высокого риска необходимо отменить ПОАК за 2 сут до операции (для апиксабана, ривароксабана – независимо от клиренса креатинина; для дабигатрана – при клиренсе ≥ 80 мл/мин) и возобновить его прием через 2 сут после хирургического вмешательства. При операциях низкого риска возможно проведение оперативного лечения без отмены ПОАК (или с пропуском вечерней дозы накануне операции) и рестарт либо в день операции (через 6 ч и более при надежном гемостазе), либо на следующий день [19].

Эффективность стандартизированного подхода доказана в исследовании PAUSE (2019), включающем 3007 пациентов с ФП и плановыми хирургическими вмешательствами (у $1/3$ – операции с высоким риском кровотечений). В исследовании оценивалась безопасность отмены ПОАК за 1–4 сут (в зависимости от риска геморрагических осложнений и клиренса креатинина) и возобновление его приема через 1–2 сут после операции. Риск развития тромботических и геморрагических осложнений не превысил прогнозируемые величины. Частота тромбоемболических осложнений (в течение 30 дней) составила 0,16%, больших кровотечений – 1,35%. Артериальная тромбоэмболия наблюда-

лась у 0,16% пациентов в группе апиксабана, у 0,37% в группе ривароксабана и у 0,6% в группе дабигатрана [82].

Правило 10. Большинству пациентов показано назначение полной дозы ПОАК. Метаанализ 11 исследований показал, что применение неоправданно сниженных доз ПОАК ассоциировано с повышением риска не только инсульта и системной эмболии, но и смерти [83]. По данным госпитального регистра Регионального сосудистого центра ГKB № 4 г. Перми (неопубликованные данные), лишь у 8% выживших пациентов с КЭИ имеются показания для редуцированной дозы апиксабана. Некорректное использование дозы ПОАК связано с повышением риска смерти от любых причин, что подчеркивает необходимость ответственного подбора доз антикоагулянтов врачами разных специальностей [84]. Условия для назначения сниженных доз ПОАК указаны в таблице.

Заключение

Соблюдение рассмотренных в статье правил позволит индивидуализировать антикоагулянтную терапию и добиться максимальной клинической пользы у каждого пациента с ФП-ассоциированным ИИ. Учитывая особенности пациентов с КЭИ, апиксабан может считаться препаратом выбора в большинстве клинических ситуаций в силу оптимального соотношения эффективности и безопасности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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. Epub 2018 Nov 8.
- Кулеш АА, Демин ДА. Вопросы совершенствования ведения пациентов, перенесших ишемический инсульт на фоне фибрилляции предсердий. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(6):115-21. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-115-121 [Kulesh AA, Demin DA. Issues of improving the management of patients with ischemic stroke on the background of atrial fibrillation. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(6):115-21. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-115-121 (In Russ.)].
- Diener HC, Hankey GJ. Primary and Secondary Prevention of Ischemic Stroke and Cerebral Hemorrhage: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Apr 21;75(15):1804-18. doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.072
- 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
- Muscari A, Faccioli L, Lega MV, et al. Predicting hemorrhagic transformation and its timing from maximum cerebral lesion diameter in nonlacunar ischemic strokes. *Brain Behav.* 2020 Jan;10(1):e01497. doi: 10.1002/brb3.1497. Epub 2019 Dec 17.
- Кулеш АА. Чистая клиническая выгода (net clinical benefit) антикоагулянтной терапии с точки зрения невролога. *Consilium Medicum.* 2022;24(2):79-84. doi: 10.26442/20751753.2022.2.201537 [Kulesh AA. Net clinical benefit of anticoagulant therapy from a neurologist's perspective: A review. *Consilium Medicum.* 2022;24(2):79-84. doi: 10.26442/20751753.2022.2.201537 (In Russ.)].
- 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. Epub 2013 Dec 4.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. 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.
- Proietti M, Romanazzi I, Romiti GF, et al. Real-World Use of Apixaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2018 Jan;49(1):98-106. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018395. Epub 2017 Nov 22.
- Ray WA, Chung CP, Stein CM, et al. Association of Rivaroxaban vs Apixaban With Major Ischemic or Hemorrhagic Events in Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2021 Dec 21;326(23):2395-404. doi: 10.1001/jama.2021.21222
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Mar 3;364(9):806-17. doi: 10.1056/NEJMoa1007432. Epub 2011 Feb 10.
- Kamel H, Longstreth WT Jr, Tirschwell DL, et al; ARCADIA Investigators. Apixaban to Prevent Recurrence After Cryptogenic Stroke in Patients With Atrial Cardiopathy: The ARCADIA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2024 Feb 20;331(7):573-81. doi: 10.1001/jama.2023.27188
- Buckley BJR, Lane DA, Calvert P, et al. Effectiveness and Safety of Apixaban in over 3.9 Million People with Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2022 Jun 30;11(13):3788. doi: 10.3390/jcm11133788
- 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. Epub 2021 May 24.

15. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, et al; Peer Review Committee Members. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024 Jan 2;149(1):e1-e156. doi: 10.1161/CIR.0000000000001193. Epub 2023 Nov 30.
16. Noubiap JJ, Nyaga UF, Ndoadougou AL, et al. Meta-Analysis of the Incidence, Prevalence, and Correlates of Atrial Fibrillation in Rheumatic Heart Disease. *Glob Heart*. 2020 May 18;15(1):38. doi: 10.5334/gh.807
17. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022 Feb 12;43(7):561-632. doi: 10.1093/eurheartj/ehab395. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022 Jun 1;43(21):2022. doi: 10.1093/eurheartj/ehac051
18. Connolly SJ, Karthikeyan G, Ntsekhe M, et al; INVICTUS Investigators. Rivaroxaban in Rheumatic Heart Disease-Associated Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2022 Sep 15;387(11):978-88. doi: 10.1056/NEJMoa2209051. Epub 2022 Aug 28.
19. Steffel J, Collins R, Antz M, et al; External reviewers. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021 Oct 9;23(10):1612-76. doi: 10.1093/europace/euab065. Erratum in: *Europace*. 2021 Oct 9;23(10):1676. doi: 10.1093/europace/euab157
20. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al; RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013 Sep 26;369(13):1206-14. doi: 10.1056/NEJMoa1300615. Epub 2013 Aug 31.
21. Wang TY, Svensson LG, Wen J, et al. Apixaban or Warfarin in Patients with an On-X Mechanical Aortic Valve. *NEJM Evid*. 2023 Jul;2(7):EVIDo2300067. doi: 10.1056/EVIDo2300067. Epub 2023 May 6.
22. Alrohani A, Jickling G, Buck B, Butcher KS. Timing of Anticoagulation after Acute Ischemic Stroke in Patients with Atrial Fibrillation. *Can J Neurol Sci*. 2023 Jul;50(4):503-14. doi: 10.1017/cjn.2022.268
23. Kimura S, Toyoda K, Yoshimura S, et al; SAMURAI, RELAXED, RAF, RAF-NOAC, CROMIS-2, NOACISP LONGTERM, Erlangen Registry and Verona Registry Investigators. Practical “1-2-3-4-Day” Rule for Starting Direct Oral Anticoagulants After Ischemic Stroke With Atrial Fibrillation: Combined Hospital-Based Cohort Study. *Stroke*. 2022 Feb 2;STROKEAHA.121036695. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.036695. Epub 2022 Feb 2
24. Oldgren J, Asberg S, Hijazi Z, et al; National TIMING Collaborators. Early Versus Delayed Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Therapy After Acute Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation (TIMING): A Registry-Based Randomized Controlled Noninferiority Study. *Circulation*. 2022 Oct 4;146(14):1056-66. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060666. Epub 2022 Sep 6.
25. Fischer U, Koga M, Strbian D, et al; ELAN Investigators. Early versus Later Anticoagulation for Stroke with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2023 Jun 29;388(26):2411-21. doi: 10.1056/NEJMoa2303048. Epub 2023 May 24.
26. Tirumandiyam G, Krishna Mohan GV, Addi Palle LR, et al. Early Versus Delayed Oral Anticoagulation in Patients With Acute Ischemic Stroke Due to Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Cureus*. 2023 Jun 22;15(6):e40801. doi: 10.7759/cureus.40801
27. Alrohani A, Rose DZ, Burgin WS, et al. Risk of hemorrhagic transformation with early use of direct oral anticoagulants after acute ischemic stroke: A pooled analysis of prospective studies and randomized trials. *Int J Stroke*. 2023 Aug;18(7):864-72. doi: 10.1177/17474930231164891. Epub 2023 Mar 26.
28. Goeldlin MB, Hakim A, Branca M, et al; ELAN Investigators. Early vs Late Anticoagulation in Minor, Moderate, and Major Ischemic Stroke With Atrial Fibrillation: Post Hoc Analysis of the ELAN Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2024 May 28:e241450. doi: 10.1001/jamaneurol.2024.1450
29. Yasaka M, Koretsune Y, Yamashita T, et al. Recurrent Stroke and Bleeding Events after Acute Cardioembolic Stroke—Analysis Using Japanese Healthcare Database from Acute-Care Institutions. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Apr;27(4):1012-24. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.11.002. Epub 2017 Dec 12.
30. Кулеш АА, Янишевский СН, Демин ДА и др. Пациент с некардиоэмболическим ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой высокого риска. Часть 1. Диагностика. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):10-8. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-10-1 [Kulesh AA, Yanishevsky SN, Demin DA, et al. Patient with non-cardioembolic ischemic stroke or high-risk transient ischemic attack. Part 1. Diagnosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):10-8. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-10-18 (In Russ.)].
31. Кулеш АА, Янишевский СН, Демин ДА и др. Пациент с некардиоэмболическим ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой высокого риска. Часть 2. Вторичная профилактика. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(3):4-10. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-4-10 [Kulesh AA, Yanishevsky SN, Demin DA, et al. Patient with non-cardioembolic ischemic stroke or high-risk transient ischemic attack. Part 2. Secondary prophylaxis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(3):4-10. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-4-10 (In Russ.)].
32. Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017 Dec;48(12):e343-e361. doi: 10.1161/STR.0000000000000152. Epub 2017 Nov 2.
33. Tong X, Burgin WS, Ren Z, et al; ANGEL-ACT Study Group. Association of Stroke Subtype With Hemorrhagic Transformation Mediated by Thrombectomy Pass: Data From the ANGEL-ACT Registry. *Stroke*. 2022 Jun;53(6):1984-92. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.037411. Epub 2022 Mar 31.
34. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study. *Stroke*. 2008 Aug;39(8):2249-56. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.510321. Epub 2008 Jun 5.
35. Vaclavik D, Vilionskis A, Jatuzis D, et al. Clinical outcome of cardioembolic stroke treated by intravenous thrombolysis. *Acta Neurol Scand*. 2018 Mar;137(3):347-55. doi: 10.1111/ane.12880. Epub 2017 Dec 8.
36. Tian B, Tian X, Shi Z, et al; DIRECT-MT Investigators. Clinical and Imaging Indicators of Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke After Endovascular Thrombectomy. *Stroke*. 2022 May;53(5):1674-81. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.035425.
37. Sandset EC, Anderson CS, Bath PM, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on blood pressure management in acute ischaemic stroke and intracerebral haemorrhage. *Eur Stroke J*. 2021 Jun;6(2):XLVIII-LXXXIX. doi: 10.1177/23969873211012133. Epub 2021 May 11.
38. Wang X, Minhas JS, Moullaali TJ, et al; ENCHANTED Investigators. Associations of Early Systolic Blood Pressure Control and Outcome After Thrombolysis-Eligible Acute Ischemic Stroke: Results From the ENCHANTED Study. *Stroke*. 2022 Mar;53(3):779-87. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.034580. Epub 2021 Oct 27.
39. Morris NA, Jindal G, Chaturvedi S. Intensive Blood Pressure Control After Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2023 May;54(5):1457-61. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.041949. Epub 2023 Apr 6.

40. Nishimoto T, Oka F, Okazaki K, Ishihara H. Timing of Direct Oral Anticoagulants for Hemorrhagic Transformation After Endovascular Treatment in Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2022 Jul;31(7):106507. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106507. Epub 2022 Apr 28.
41. Li L, Poon MTC, Samarasekera NE, et al. Risks of recurrent stroke and all serious vascular events after spontaneous intracerebral haemorrhage: pooled analyses of two population-based studies. *Lancet Neurol.* 2021 Jun;20(6):437-47. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00075-2
42. Kuramatsu JB, Huttner HB. Management of oral anticoagulation after intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke.* 2019 Apr;14(3):238-46. doi: 10.1177/1747493019828555. Epub 2019 Feb 14.
43. Moon JY, Bae GH, Jung J, Shin DH. Restarting anticoagulant therapy after intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation: A nationwide retrospective cohort study. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2022 Apr 26;40:101037. doi: 10.1016/j.ijcha.2022.101037
44. Lin SY, Chang YC, Lin FJ, et al. Post-Intracranial Hemorrhage Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2022 Mar 15;11(6):e022849. doi: 10.1161/JAHA.121.022849. Epub 2022 Mar 4.
45. Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, et al; American Heart Association/American Stroke Association. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2022 Jul;53(7):e282-e361. doi: 10.1161/STR.0000000000000407. Epub 2022 May 17.
46. Zhou Q, Liu X, Yang X, et al. Efficacy and safety of anticoagulation in atrial fibrillation patients with intracranial hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2023 Mar 9;14:1122564. doi: 10.3389/fphar.2023.1122564
47. Wang X, Wen D, Chen Y, et al. Anticoagulation medication in nontraumatic intracranial hemorrhage survivors with atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis.* 2023 Jul;56(1):1-11. doi: 10.1007/s11239-023-02804-y. Epub 2023 Apr 6.
48. Кулеш АА. Современные подходы к диагностике при внутримозговом кровоизлиянии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(2):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-4-11 [Kulesh AA. Current approaches to diagnosing in intracerebral hemorrhage. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(2):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-4-11 (In Russ.)].
49. Кулеш АА, Сыромятникова ЛИ. Терапия оральными антикоагулянтами у пациентов после внутримозгового кровоизлияния. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(3):4-10. doi: 10.14412/2074-2711-2020-3-4-10
- [Kulesh AA, Syromyatnikova LI. Oral anticoagulant therapy in patients after intracerebral hemorrhage. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(3):4-10. doi: 10.14412/2074-2711-2020-3-4-10 (In Russ.)].
50. Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Церебральная спорадическая неамилоидная микроангиопатия: патогенез, диагностика и особенности лечебной тактики. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(4):13-22. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-13-22 [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Sporadic cerebral non-amyloid microangiopathy: pathogenesis, diagnosis, and features of treatment policy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(4):13-22. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-13-22 (In Russ.)].
51. Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Церебральная болезнь мелких сосудов: классификация, клинические проявления, диагностика и особенности лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(3S):4-17. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-4-17 [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Cerebral small vessel disease: classification, clinical manifestations, diagnosis, and features of treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(3S):4-17. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-4-17 (In Russ.)].
52. Новосадова ОА, Кулеш АА, Григорьева ВН. Диагностика церебральной амилоидной ангиопатии: на пути к Бостонским критериям 2.0. *Российский неврологический журнал.* 2020;25(5):4-13. doi: 10.30629/2658-7947-2020-25-5-4-13 [Novosadova OA, Kulesh AA, Grigoryeva VN. Diagnostics of cerebral amyloid angiopathy: the way to Boston criteria 2.0. *Rossiyskiy neurologicheskiy zhurnal = Russian Neurological Journal.* 2020;25(5):4-13. doi: 10.30629/2658-7947-2020-25-5-4-13 (In Russ.)].
53. Duering M, Biessels GJ, Brodtmann A, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease—advances since 2013. *Lancet Neurol.* 2023 Jul;22(7):602-18. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00131-X. Epub 2023 May 23.
54. Zanon Totin MC, Makinejad N, Schneider JA, et al. Sensitivity and Specificity of the Boston Criteria Version 2.0 for the Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy in a Community-Based Sample. *Neurology.* 2024 Jan 9;102(1):e207940. doi: 10.1212/WNL.0000000000207940. Epub 2023 Dec 13.
55. Charidimou A, Boulouis G, Roongpiboonsopit D, et al. Cortical superficial siderosis and recurrent intracerebral hemorrhage risk in cerebral amyloid angiopathy: Large prospective cohort and preliminary meta-analysis. *Int J Stroke.* 2019 Oct;14(7):723-33. doi: 10.1177/1747493019830065. Epub 2019 Feb 20.
56. Wu J, Liu Z, Yao M, et al. Clinical characteristics of cerebral amyloid angiopathy and risk factors of cerebral amyloid angiopathy related intracerebral hemorrhage. *J Neurol.* 2024 May 26. doi: 10.1007/s00415-024-12451-9. Online ahead of print.
57. Soo Y, Zietz A, Yiu B, et al; Microbleeds International Collaborative Network. Impact of Cerebral Microbleeds in Stroke Patients with Atrial Fibrillation. *Ann Neurol.* 2023 Jul;94(1):61-74. doi: 10.1002/ana.26642. Epub 2023 Apr 17.
58. Marti-Fabregas J, Camps-Renom P, Best JG, et al; Microbleeds International Collaborative Network (MICON). Stroke Risk and Antithrombotic Treatment During Follow-up of Patients With Ischemic Stroke and Cortical Superficial Siderosis. *Neurology.* 2023 Mar 21;100(12):e1267-e1281. doi: 10.1212/WNL.0000000000201723. Epub 2022 Dec 19.
59. Kozberg MG, Perosa V, Gurol ME, van Veluw SJ. A practical approach to the management of cerebral amyloid angiopathy. *Int J Stroke.* 2021 Jun;16(4):356-69. doi: 10.1177/1747493020974464. Epub 2020 Nov 29.
60. Merella P, Casu G, Chessa P, et al. When Atrial Fibrillation Meets Cerebral Amyloid Angiopathy: Current Evidence and Strategies. *J Clin Med.* 2023 Dec 15;12(24):7704. doi: 10.3390/jcm12247704
61. Pennlert J, Overholser R, Asplund K, et al. Optimal Timing of Anticoagulant Treatment After Intracerebral Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke.* 2017 Feb;48(2):314-20. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014643. Epub 2016 Dec 20.
62. Nielsen PB, Larsen TB, Skjoth F, et al. Restarting Anticoagulant Treatment After Intracranial Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation and the Impact on Recurrent Stroke, Mortality, and Bleeding: A Nationwide Cohort Study. *Circulation.* 2015 Aug 11;132(6):517-25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015735. Epub 2015 Jun 9.
63. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA.* 2015 Feb 24;313(8):824-36. doi: 10.1001/jama.2015.0846
64. Park YA, Uhm JS, Pak HN, et al. Anticoagulation therapy in atrial fibrillation after intracranial hemorrhage. *Heart Rhythm.* 2016 Sep;13(9):1794-802. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.05.016
65. Kojima G. Frailty Defined by FRAIL Scale as a Predictor of Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2018 Jun;19(6):480-3. doi: 10.1016/j.jamda.2018.04.006

66. Desai R, Li A, Mondal A, et al. Direct Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonist (Warfarin) For Stroke Prevention In Frail Patients With Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2022 Dec 22;36(2):274-5. doi: 10.1080/08998280.2022.2155926
67. Grymonprez M, Petrovic M, De Backer TL, et al. Impact of frailty on the effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2024 Jan 12;10(1):55-65. doi: 10.1093/ehjqcco/qcad019
68. Galvain T, Hill R, Donegan S, et al. Efficacy and Safety of Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and History of Falls or Risk of Falls: A Systematic Review and Multilevel Meta-Analysis. *Drug Saf*. 2022 Nov;45(11):1349-62. doi: 10.1007/s40264-022-01231-x. Epub 2022 Sep 19.
69. 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
70. Bonanad C, Formiga F, Anguita M, et al. Oral Anticoagulant Use and Appropriateness in Elderly Patients with Atrial Fibrillation in Complex Clinical Conditions: ACONVENIENCE Study. *J Clin Med*. 2022 Dec 14;11(24):7423. doi: 10.3390/jcm11247423
71. Парфенов ВА, Кулеш АА. Цереброваскулярное заболевание с когнитивными нарушениями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(9):121-30. doi: 10.17116/jnevro2021121091121 [Parfenov VA, Kulesh AA. Cerebrovascular disease with neurocognitive impairment. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(9):121-30. doi: 10.17116/jnevro2021121091121 (In Russ.)].
72. Кулеш АА, Емелин АЮ, Боголепова АН и др. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):4-12. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-4-12 [Kulesh AA, Emelin AYU, Bogolepova AN, et al. Clinical manifestations and issues of diagnosis of chronic cerebrovascular disease (chronic cerebral ischemia) at an early (pre-dementia) stage. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):4-12. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-4-12 (In Russ.)].
73. Madhavan M, Graff-Radford J, Piccini JP, Gersh BJ. Cognitive dysfunction in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2018 Dec;15(12):744-56. doi: 10.1038/s41569-018-0075-z
74. Lin KJ, Singer DE, Bykov K, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants by Dementia Status in Older Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA Netw Open*. 2023 Mar 1;6(3):e234086. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.4086
75. Grymonprez M, Petrovic M, De Backer TL, et al. Comparing the risk of dementia in subjects with atrial fibrillation using non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus vitamin K antagonists: a Belgian nationwide cohort study. *Age Ageing*. 2023 Mar 1;52(3):afad038. doi: 10.1093/ageing/afad038
76. Luca F, Oliva F, Abrignani MG, et al. Management of Patients Treated with Direct Oral Anticoagulants in Clinical Practice and Challenging Scenarios. *J Clin Med*. 2023 Sep 13;12(18):5955. doi: 10.3390/jcm12185955
77. Paciaroni M, Agnelli G, Caso V, et al. Causes and Risk Factors of Cerebral Ischemic Events in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Stroke Prevention. *Stroke*. 2019 Aug;50(8):2168-74. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025350. Epub 2019 Jun 25.
78. Katsi V, Georgiopoulos G, Skafida A, et al. Noncardioembolic Stroke in Patients with Atrial Fibrillation. *Angiology*. 2019 Apr;70(4):299-304. doi: 10.1177/0003319718791711. Epub 2018 Jul 31.
79. Ip YMB, Lau KK, Ko H, et al. Association of Alternative Anticoagulation Strategies and Outcomes in Patients With Ischemic Stroke While Taking a Direct Oral Anticoagulant. *Neurology*. 2023 Jul 25;101(4):e358-e369. doi: 10.1212/WNL.000000000207422. Epub 2023 May 24.
80. Deitelzweig S, Kang A, Jiang J, et al. Clinical Impact of Switching or Continuation of Apixaban or Rivaroxaban among Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *J Clin Med*. 2024 Feb 14;13(4):1073. doi: 10.3390/jcm13041073
81. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, et al; RE-LY Investigators. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation*. 2012 Jul 17;126(3):343-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.090464. Epub 2012 Jun 14.
82. Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, et al. Perioperative Management of Patients With Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant. *JAMA Intern Med*. 2019 Nov 1;179(11):1469-78. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.2431
83. Liu X, Huang M, Ye C, et al. Effect of non-recommended doses versus recommended doses of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation patients: A meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2021 Apr;44(4):472-80. doi: 10.1002/clc.23586. Epub 2021 Mar 7.
84. Ashraf H, Agasthi P, Shanbhag A, et al. Long-Term Clinical Outcomes of Underdosed Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Atrial Flutter. *Am J Med*. 2021 Jun;134(6):788-96. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.12.022. Epub 2021 Jan 12.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
29.04.2024/15.07.2024/16.07.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. 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.

Кулеш А.А. <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>
Дёмин Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-2670-4172>
Кучеренко С.С. <https://orcid.org/0000-0001-8258-094X>