

Фонякин А.В.

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Современные рекомендации и перспективы применения новых пероральных антикоагулянтов при неклапанной фибрилляции предсердий

Возможности антитромботической терапии для профилактики системных тромбоэмболических осложнений при неклапанной фибрилляции предсердий (ФП) существенно расширились с внедрением в клиническую практику новых пероральных антикоагулянтов (НОАК), таких как дабигатран, ривароксабан и апиксабан. Мировой опыт клинического применения НОАК при ФП подтвердил их эффективность и безопасность как в первичной, так и во вторичной профилактике инсульта. При этом апиксабан дополнительно снижает риск смертельных исходов и является наиболее безопасным среди НОАК в отношении геморрагических осложнений. Низкие риски внутримозговых кровоизлияний, свойственные НОАК, следует учитывать при выборе пероральной антикоагулянтной терапии после геморрагического инсульта у больных с высоким риском тромбоэмболических осложнений в связи с ФП. Рассматривается возможность применения НОАК при остром инфаркте миокарда и коронарном стентировании на фоне неклапанной ФП, при тромбозах левого желудочка, кардиомиопатиях. В реальной клинической практике неклапанная ФП может сочетаться с различной сердечно-сосудистой патологией, создавая ситуации, при которых для назначения НОАК нет конкретных рекомендаций. В обосновании решений врачу могут помочь результаты сопоставления клинической эффективности различных режимов антитромботической терапии, субанализ рандомизированных испытаний, мнения экспертов.

Таким образом, на сегодняшний день появилось сразу несколько НОАК, сравнимых с варфарином и/или превосходящих его по эффективности и безопасности. Есть основания полагать, что многие врачи предпочтут прямые антикоагулянты варфарину не только из-за доказанной эффективности, но и из-за скорости наступления антикоагуляционного эффекта, отсутствия взаимодействия с рядом пищевых продуктов, лекарственных препаратов и, самое главное, отсутствия необходимости регулярного лабораторного контроля крови. Мировой постмаркетинговый мониторинг и новые клинические испытания помогут лучше оценить пользу и риск лечения НОАК и будут содействовать расширению показаний к их применению, что в будущем значительно обогатит возможности профилактики тромбоэмболических осложнений при кардиальной патологии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; ишемический инсульт; пероральные антикоагулянты.

Контакты: Андрей Викторович Фонякин; fonyakin@mail.ru

Для ссылки: Фонякин АВ. Современные рекомендации и перспективы применения новых пероральных антикоагулянтов при неклапанной фибрилляции предсердий. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014;(4):19–25.

Current guidelines and prospects for using novel oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation

Fonyakin A.V.

*Neurology Research Center, Moscow, Russia
80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367*

The capabilities of antithrombotic therapy to prevent systemic thromboembolic events in nonvalvular atrial fibrillation (AF) are substantially extended after clinically introducing novel oral anticoagulants (NOACs), such as dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. World clinical experience with NOACs in AF has confirmed their efficacy and safety in both primary and secondary stroke prevention. At the same time, apixaban additionally reduces the risk of fatal outcomes and it is the safest among the NOACs against hemorrhagic events. The low risks of intracranial hemorrhage typical of NOACs should be taken into account when choosing oral anticoagulant therapy after hemorrhagic stroke in patients at high risk for thromboembolic events due to AF. Whether NOACs may be used in acute myocardial infarction and during coronary stenting in the presence of nonvalvular AF, left ventricular thromboses, and cardiomyopathies is considered. In real clinical practice, nonvalvular AF may be accompanied by different cardiovascular diseases, by creating the situations where there are no specific guidelines for the use of NOACs. The results of comparing the clinical efficiency of different antithrombotic therapy regimens, the subanalysis of randomized trials, and experts' opinions may assist a physician to substantiate their decisions.

Thus, just a few NOACs that are similar and/or superior to warfarin in efficacy and safety have emerged to date. There are grounds to believe that many physicians will prefer direct anticoagulants to warfarin not only because of their proven efficacy, but also the rapid onset of their anticoagulant effect, neither interaction with a number of foods or drugs, and above all, nor need for regular laboratory blood testing. World post-marketing surveillance and new clinical tests will be helpful in better estimating the benefits and risks of treatment with NOACs and in expanding indications for their use, which will considerably enhance the possibilities of preventing thromboembolic events in cardiac pathology in the period ahead.

Key words: atrial fibrillation; ischemic stroke; oral anticoagulants.

Contact: Andrei Viktorovich Fonyakin; fonyakin@mail.ru

For reference: Fonyakin AV. Current guidelines and prospects for using novel oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2014;(4):19–25.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-19-25>

Фибрилляция предсердий (ФП) относится к наиболее частым видам нарушений ритма сердца. Ее частота в общей популяции составляет 1–2%, и на фоне старения населения распространенность аритмии в ближайшие 50 лет по меньшей мере удвоится [1, 2]. По данным Фрамингемского исследования [3], заболеваемость ФП с поправкой на возраст за 30-летний период наблюдения существенно увеличилась, что свидетельствует о возросшей роли ФП в структуре заболеваемости населения.

С учетом течения и длительности аритмии выделяют 5 типов ФП: впервые выявленная, пароксизмальная, персистирующая, длительная персистирующая и постоянная. Кроме того, ФП подразделяют на клапанную и неклапанную [4]. К неклапанной форме относят ФП, не сопровождающуюся ревматическим митральным стенозом, механическими либо биопротезированными клапанами сердца или реконструктивными вмешательствами на митральном клапане [5].

Риск инсульта и выбор антитромботической терапии при неклапанной ФП

Нарушение гемодинамики и тромбоэмболические осложнения, связанные с ФП, приводят к значительному увеличению заболеваемости, смертности и стоимости медицинского обслуживания. Неклапанная ФП (как пароксизмальная, так и постоянная ее форма) является наиболее частой причиной кардиогенной мозговой эмболии [4–7]. С данной аритмией ассоциируется от 10 до 24% случаев ишемического инсульта. Причиной тромбоэмболических осложнений при ФП без поражения клапанного аппарата сердца в большинстве случаев является тромбоз левого предсердия, а чаще его ушка.

Частота инсульта у больных с ФП связана с наличием сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний [4, 5]. Для оценки риска инсульта разработаны шкалы, проверенные на больших группах больных с ФП. Одна из них (CHA₂DS₂) учитывает основные факторы риска: сердечная недостаточность, артериальная гипертензия (АГ), возраст 75 лет и старше, сахарный диабет, инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе [8]. В 2010 г. шкала CHA₂DS₂ подверглась модификации. Новая шкала оценки риска инсульта получила название CHA₂DS₂-VASc, помимо перечисленных факторов риска, при ее использовании по 1 баллу начисляется за имеющееся заболевание сосудов (коронарный, каротидный либо периферический атеросклероз), возраст от 65 до 74 лет и женский пол [9]. При этом, согласно данной шкале, только при сумме баллов, равной 0, целесообразно использовать ацетилсалициловую кислоту (АСК) либо не осуществлять антитромботическую терапию (последнее предпочтительнее). Во всех остальных случаях, даже при наличии 1 балла, предпочтение отдается антикоагулянтам. Таким образом, по современным представлениям, пероральная антикоагулянтная терапия занимает основные позиции в профилактике тромбоэмболических осложнений при ФП [4, 5, 10–13].

Результаты клинического применения новых пероральных антикоагулянтов при неклапанной ФП

Более 60 лет только варфарин и другие антагонисты витамина К (АВК) благодаря их экстраординарной эффективности применялись перорально для профилактики ин-

сульта, тромбоэмболических и коронарных осложнений при инфаркте миокарда (ИМ), ФП и протезированных клапанах сердца. Однако ряд недостатков, включая узкое терапевтическое окно, непредсказуемый ответ на стартовую дозу, необходимость в частом мониторинге крови для достижения терапевтического диапазона международного нормализованного отношения (МНО), наличие противопоказаний к лечению АВК либо нечувствительности к ним, существенно ограничивал их клиническое применение [14]. Более того, оказалось, что при лечении варфарином сложно стабильно удерживать МНО в терапевтическом диапазоне. По данным метаанализа клинических исследований [15], среднее время, в течение которого МНО поддерживалось в целевом диапазоне, составляло лишь 55% периода наблюдения, тогда как снижение этого показателя <67% сопровождалось уменьшением эффективности терапии.

Это активизировало разработку новых пероральных антикоагулянтов (НОАК), имеющих фиксированный режим дозирования, предсказуемый эффект гипокреатинемии, не требующих диетических ограничений и рутинного контроля коагуляции. Внедрение в клиническую практику НОАК с учетом ожидаемых преимуществ позволило бы снизить административные затраты на лечение, улучшить качество жизни пациента и приверженность лечению, увеличить эффективность и безопасность антитромботической терапии.

Первым НОАК, доказавшим эффективность и безопасность в предотвращении тромбоэмболических осложнений и смертельных исходов при неклапанной ФП и получившим одобрение для клинического применения, стал дабигатран этексилат [16]. Дабигатран является селективным конкурентным прямым ингибитором тромбина обратимого действия и назначается перорально в виде пролекарства дабигатрана этексилата, которое после всасывания быстро превращается в активный дабигатран, благодаря чему становится невозможным превращение фибриногена в фибрин [16].

В исследование RE-LY были включены пациенты с ФП и дополнительными факторами риска инсульта, которым вслепую назначали дабигатран в фиксированной дозе (по 110 или 150 мг 2 раза в день) или открыто подбирали дозу варфарина, поддерживая МНО в целевом диапазоне (2,0–3,0). Первичными конечными точками были инсульт и системная эмболия [16]. Результаты исследования показали, что у больных с ФП, принимавших дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в день, частота инсульта и системных эмболий сходна с таковой у пациентов, леченных варфарином, но при этом отмечается более низкая частота больших кровотечений. Применение дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день по сравнению с варфарином ассоциируется с более низкой частотой инсульта и системных эмболий, сопоставимой частотой больших кровотечений и увеличением риска желудочно-кишечных кровотечений. При этом относительный риск геморрагического инсульта у больных, получавших обе дозы дабигатрана, был ниже в среднем на 74% по сравнению с таковым у пациентов, леченных варфарином.

Следующим НОАК, зарегистрированным для клинического применения по показаниям «профилактика инсульта и тромбоэмболических осложнений при неклапанной ФП», стал прямой ингибитор фактора Ха ривароксабан [17].

В многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование ROCKET AF включали пациентов с ФП и умеренным или высоким риском инсульта [17]. Целью исследования было доказать, что ривароксабан по крайней мере не уступает варфарину по эффективности. В качестве первичного критерия эффективности использовали комбинацию, включавшую инсульт (ишемический или геморрагический) и системную эмболию. Результаты исследования продемонстрировали, что ривароксабан не уступал варфарину по эффективности в профилактике инсульта и других тромбоэмболических событий при сопоставимой частоте больших кровотечений и нежелательных явлений. Относительный риск геморрагического инсульта в группе ривароксабана был ниже на 40% по сравнению с группой варфарина. Однако риск желудочно-кишечного кровотечения был выше при применении ривароксабана по сравнению с варфарином [18].

Интересные результаты получены в другом сравнительном исследовании ARISTOTLE, в котором проведено сравнение апиксабана с варфарином [19]. Апиксабан представляет собой прямой ингибитор фактора Ха, обратимо и селективно блокирующий активный центр фермента. Апиксабан ингибирует свободный и связанный фактор Ха, а также активность протромбиназы и предотвращает образование тромбина и тромбов. При пероральном приеме почечная экскреция апиксабана составляет около 25%, тогда как дабигатрана — 80%, ривароксабана — 35% [20]. При использовании апиксабана не требуется коррекции дозы у пациентов с легким и умеренным снижением функции почек, но препарат следует с осторожностью применять у больных с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин, он противопоказан при клиренсе креатинина <15 мл/мин.

В двойном слепом исследовании ARISTOTLE пациенты с неклапанной ФП были рандомизированы для приема апиксабана по 5 мг 2 раза в день (доза 2,5 мг 2 раза в день назначалась при наличии двух из трех критериев: возраст 80 лет и старше, масса тела ≤60 кг, креатинин плазмы ≥133 мкмоль/л) или варфарина (МНО 2,0–3,0) [19]. Исходно дизайн исследования предполагал проверку гипотезы о том, что исследуемый препарат не хуже, чем контрольный. Однако апиксабан не только оказался «не хуже» варфарина, но и убедительно продемонстрировал более высокую эффективность и безопасность. Частота основных исходов (инсульт или системная тромбоэмболия) составила 1,6% в год в группе варфарина против 1,27% в год в группе апиксабана: снижение относительного риска (ОР) на 21% по сравнению с варфарином ($p=0,01$ — для преимущества). Частота больших кровотечений была 3,09% в год на фоне лечения варфарином и 2,13% при назначении апиксабана: снижение ОР по сравнению с варфарином составило 31% ($p<0,001$) со статистически значимым снижением на 50% внутричерепных ($p<0,001$) кровотечений в группе апиксабана. Также не отмечено увеличения риска желудочно-кишечных кровотечений при применении апиксабана по сравнению с варфарином. Суммарная частота инсульта, системных тромбоэмболий и больших кровотечений оказалась 4,11% в год при использовании варфарина против 3,17% в год при лечении апиксабаном ($p<0,001$). Значительным результатом следует считать более низкие показатели общей смертности в группе апиксабана (3,94% случаев) по сравнению с группой варфарина (3,52%; $p=0,047$). Необходимо отметить, что из всех НОАК, которые сравнивали с варфа-

рином, только применение апиксабана приводило к уменьшению общей смертности. Частота ИМ составила 0,61% в год у получавших варфарин против 0,53% в год у леченных апиксабаном.

В связи с низким риском геморрагических осложнений, установленным при использовании апиксабана и других НОАК, не меньший интерес представляет исследование AVERROES, в котором оценивали эффективность апиксабана по сравнению со стандартной терапией АСК для профилактики инсульта и системной эмболии у не подходящих для терапии варфарином пациентов с ФП и повышенным риском инсульта [21]. Это исследование было запланировано и осуществлялось до внедрения в клиническую практику НОАК. Пациенты с неклапанной ФП и по крайней мере одним дополнительным фактором риска инсульта были рандомизированы в две группы: апиксабан по 5 мг 2 раза в сутки или АСК (81–324 мг/сут). Около 7% пациентов получали апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки. Показания к назначению более низкой дозы были аналогичны таковым в исследовании ARISTOTLE. Первичная конечная точка включала инсульт или системную эмболию.

Средний период наблюдения составил 1,1 года. Исследование было прекращено досрочно из-за отчетливого преимущества апиксабана: частота инсульта или системной эмболии составила 4,0% в год в группе АСК и 1,7% в год в группе апиксабана ($p=0,000004$). Превосходство апиксабана (как и любого другого антикоагулянта) над АСК не стало неожиданностью, однако внимание привлекла поразительно низкая частота кровотечений в группе апиксабана, сопоставимая с таковой в группе АСК: так, частота больших кровотечений была сходной в двух группах (1,2% в год в группе АСК и 1,4% в год в группе апиксабана; $p=0,57$). При этом частота геморрагического инсульта в обеих группах составила всего 0,2% в год. Более того, сравнение результатов, полученных в других исследованиях антитромботической терапии при ФП, показало, что частота кровотечений, зарегистрированная в испытании AVERROES, была ниже [22].

Факт бесспорного преимущества апиксабана перед АСК в профилактике инсульта при неклапанной ФП при сопоставимом риске кровотечений служит мощным аргументом против использования АСК при ФП за исключением особых ситуаций (непереносимость любых пероральных антикоагулянтов, острый коронарный синдром, сосудистые вмешательства и т. д.). Назначение АСК при ФП зачастую оправдано простотой, экономичностью и безопасностью лечения, однако является исключительно популистским и в большей степени вредным, чем полезным. В конечном счете терапию антикоагулянтами приходится начинать уже после развития ишемического инсульта, когда многие возможности упущены.

Исключительно высокой востребованностью можно объяснить беспрецедентно быструю регистрацию новых препаратов в мире и Российской Федерации, а также внесение данных средств в современные мировые и отечественные рекомендации по профилактике инсульта у больных с ФП [4, 5, 10–13, 23, 24]. Во всех рекомендациях у больных с неклапанной ФП препаратами первого выбора наряду с варфарином являются дабигатран, ривароксабан и апиксабан. С различной детализацией рассматривается возможность применения НОАК в «нестандартных» кли-

нических ситуациях, включая периоперационное ведение больных, подготовку к кардиоверсии, острый коронарный синдром, ангиохирургические вмешательства, стабильные проявления атеротромбоза и т. д. Однако по многим вопросам доказательных данных нет либо их крайне мало, поэтому часть рекомендаций базируется на мнении экспертов. При этом одной из актуальных проблем остаются сроки начала терапии антикоагулянтами при неклапанной ФП после перенесенного ишемического инсульта. Не менее насущной является задача назначения антикоагулянтной терапии пациентам, перенесшим геморрагический инсульт и имеющим высокий риск тромбоэмболических осложнений в связи с ФП.

Антикоагулянтная терапия при неклапанной ФП после ишемического инсульта

Известно, что наличие в анамнезе ишемического инсульта либо ТИА у пациентов с неклапанной ФП в 2,5 раза увеличивает риск повторного инсульта [25]. Вместе с тем на фоне длительной пероральной антикоагулянтной терапии может увеличиваться риск кровотечений, включая внутричерепные кровоизлияния, что для больных, перенесших ишемический инсульт, сопряжено с инвалидизирующими последствиями [26]. Для оценки суммарной клинической эффективности терапии варфарином во вторичной профилактике инсульта у пациентов с неклапанной ФП в двух рандомизированных исследованиях были проанализированы риск и польза антикоагулянтной терапии [27, 28]. Полученные результаты были косвенно сопоставлены с итогами лечения варфарином больных с неклапанной ФП в рамках первичной профилактики инсульта [29]. Обнаружено, что у больных, перенесших кардиоэмболический инсульт, варфарин был более эффективен и приводил к трехкратному снижению риска повторного инсульта наряду с сопоставимым риском внутричерепных кровотечений. При этом суммарная эффективность лечения варфарином была даже выше, чем у больных без ишемического инсульта в анамнезе.

В сравнительных исследованиях НОАК при ФП проведен субанализ их результативности и безопасности у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе и выявлены сопоставимая эффективность новых препаратов по сравнению с варфарином и более низкий риск кровотечений [21, 30, 31]. Таким образом, каждый из трех НОАК с успехом может быть выбран в качестве препарата первой линии для профилактики повторного инсульта. Однако существуют различные мнения о том, когда после ишемического инсульта у больных с ФП необходимо начинать либо возобновлять терапию пероральными антикоагулянтами. Конкретных доказательных данных по этому вопросу не существует. Принятие решения базируется на оценке величины инфаркта мозга и риска геморрагических церебральных осложнений. В недавно опубликованных рекомендациях по вторичной профилактике инсульта указывается, что у большинства пациентов с ФП терапию пероральными антикоагулянтами целесообразно начинать в первые 14 дней после развития инсульта или ТИА [13]. В случае высокого риска геморрагической трансформации (обширный инфаркт, неконтролируемая АГ, тенденция к кровоточивости) приемлемо отсрочка инициации антикоагулянтной терапии на более долгий срок. В других рекомендациях предлагается руководствоваться правилом 1–3–6–12 дней [23]. Так, после ТИА антикоагулянтная терапия может начинаться незамедлительно, после малого инсульта — на 3-й

день, при средней величине инфаркта мозга — на 6-й день, при большом инфаркте мозга — через 2–3 нед. У пациентов с обширным поражением мозга и плохо контролируемой АГ отсрочка начала пероральной антикоагулянтной терапии может быть еще больше.

Геморрагическая трансформация инфаркта мозга у больных с кардиоэмболическим инсультом и ФП считается маркером реканализации окклюзированной артерии, но в то же время может насторожить врача и ограничить применение антитромботической терапии. Геморрагическая трансформация является нередким событием, как правило, не прогрессирует и часто бывает асимптомной или малосимптомной. Исходя из результатов нескольких наблюдательных исследований, целесообразно продолжить начатую при ишемическом инсульте антитромботическую терапию даже при наличии геморрагической трансформации инфаркта мозга при условии, что у больного не происходит неврологического ухудшения [13, 32]. Каждый случай должен рассматриваться индивидуально с учетом объема геморрагической трансформации, состояния пациента и веских показаний для антикоагулянтной терапии. Пациентам с геморрагическим инфарктом головного мозга может быть начата терапия НОАК в зависимости от величины церебрального поражения и сроков, прошедших с момента развития инсульта. Более того, НОАК для длительной терапии могут быть предпочтительнее варфарина в связи со свойственным им более низким риском внутричерепных кровотечений.

Антикоагулянтная терапия при неклапанной ФП в профилактике системных тромбоэмболий после геморрагического инсульта

Одной из наиболее сложных проблем для клиницистов является проведение антитромботической терапии у пациентов, перенесших интракраниальное кровоизлияние. Считается, что при принятии решения необходимо учитывать тип кровоизлияния, факторы риска повторных геморагий, потребность в начале антитромботической терапии. Несомненно, что при выборе последующей тактики ведения больных необходимо взвешивать риски тромбоэмболических осложнений и повторных кровоизлияний [13].

Наибольшее число исследований или описаний клинических случаев включало пациентов, перенесших внутримозговое, субарахноидальное либо субдуральное кровоизлияние на фоне приема антикоагулянтов в связи с ФП либо механическими клапанами сердца. Продемонстрировано, что у 30–40% больных в течение первых 12–36 ч после начала внутримозгового кровоизлияния кровотечение продолжается, и этот срок может быть более длительным на фоне приема антикоагулянтов [33, 34]. Подобные продолженные кровоизлияния могут вызвать дополнительное неврологическое ухудшение. Повышенное МНО независимо ассоциировалось с наибольшим объемом гематомы после уравнивания по другим факторам риска, включая возраст, пол, применение антиагрегантов, локализацию гематомы [34]. В острой ситуации у пациентов с кровоизлиянием и повышенным МНО в первую очередь необходимо нормализовать данный показатель, что может быть достигнуто с помощью концентрата протромбинового комплекса, витамина К и/или свежезамороженной плазмы. Концентрат протромбинового комплекса способен нормализовать МНО в

течение 15 мин и поэтому имеет предпочтение перед свежемороженой плазмой крови [35]. Витамин К следует использовать одновременно с перечисленными средствами для пролонгации коагуляционного эффекта.

В то же время восстановление коагуляции может увеличивать риск тромбоэмболических осложнений, поэтому вопрос возобновления антикоагулянтной терапии рано или поздно будет рассматриваться. В настоящее время продолжительность периода, «свободного» от антитромботической терапии, у пациентов с высоким риском артериальных и венозных тромбоэмболий остается малоизученной. В ряде небольших исследований у больных с ФП или протезированными клапанами сердца время прекращения приема варфарина после интракраниальных кровоизлияний составляло от 7 до 20 дней. При этом эмболические осложнения во время прерывания лечения варфарином, по данным одних наблюдений, не регистрировались [36], а по данным других — достигали 2,1–4,8% [37]. Наибольший риск системных эмболий наблюдался у пациентов с ФП, протезированными клапанами сердца и наличием в анамнезе ишемического инсульта или ТИА [37].

Соотношение риска повторных интракраниальных геморагий и ишемических осложнений должно быть учтено при решении вопроса о необходимости и сроках рестарта антитромботической терапии. Одним из неблагоприятных прогностических факторов повторных кровоизлияний при возобновлении антикоагулянтной терапии является лобарный тип внутримозговой гематомы, косвенно указывающий на возможное наличие амилоидной церебральной ангиопатии. Как показали результаты одного из исследований [38], категорически не рекомендуется возвращаться к терапии варфарином у больных с ФП, перенесших лобарное внутримозговое кровоизлияние. В качестве других факторов риска первых или повторных интракраниальных геморагических осложнений антикоагулянтной терапии называются пожилой возраст, АГ, необходимость в гемодиализе, МНО $\geq 3,0$, лейкоареоз и признаки церебральных микрокровоизлияний по данным магнитно-резонансной томографии [39–42]. Показано, что риск интракраниальных кровоизлияний у пациентов, получавших антикоагулянты и имевших нейровизуализационные признаки микрокровоизлияний, составил 9,3% против 1,3% у больных без признаков микрокровоизлияний при прочих равных условиях [43].

При жизненной необходимости раннего возобновления терапии антикоагулянтами (подвижный тромб левого предсердия или протезированного клапана, флотирующий тромб вен нижних конечностей) наиболее безопасно применять нефракционированный гепарин внутривенно (до увеличения активированного частичного тромбопластинового времени в 1,5–2 раза по сравнению с нормой) либо низкомолекулярные гепарины подкожно [42]. Подкожное введение нефракционированного гепарина не рекомендуется из-за непредсказуемого процесса всасывания препарата из подкожной жировой клетчатки и увеличения риска кровотечений. Спустя 7–10 дней при отсутствии клинических и/или инструментальных признаков продолжающегося кровотечения больного можно переводить на варфарин.

Опыт применения НОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) для профилактики тромбоэмболических осложнений при неклапанной ФП у пациентов в ранние сроки геморагического инсульта отсутствует. По аналогии с использованием АВК после геморагического инсульта

НОАК могут быть назначены (либо возобновлено их применение) спустя 10–14 дней после внутримозгового кровоизлияния в случае высокого риска тромбоэмболических осложнений и низкого риска повторных геморагических нарушений. Однако это — теория. В инструкции по применению дабигатрана одним из противопоказаний является геморагический инсульт, перенесенный в предшествующие 6 мес, а в исследованиях ROCKET AF и ARISTOTLE пациентов, перенесших геморагический инсульт, не включали. Вместе с тем продемонстрировано, что лечение НОАК по сравнению с варфарином ассоциируется с существенно более низким риском внутримозговых кровоизлияний. Вероятно, это положительное свойство НОАК открывает новые перспективы для их долгосрочного клинического применения при неклапанной ФП и наличии в анамнезе внутримозговых кровоизлияний.

Перспективы клинического применения НОАК для профилактики ишемического инсульта

В реальной клинической практике неклапанная ФП может сочетаться с различной сердечно-сосудистой патологией, создавая ситуации, при которых для назначения НОАК нет конкретных рекомендаций. Даже в тщательно спланированном исследовании невозможно предусмотреть все нестандартные случаи, наблюдаемые в повседневной работе при сочетании ФП с острой и хронической коронарной патологией, мультифокальным атеросклерозом, выполнении интервенционных сосудистых вмешательств и т. д. В обосновании решений врачу могут помочь результаты сопоставления клинической эффективности различных режимов антитромботической терапии, субанализ рандомизированных испытаний, мнения экспертов. Ранее мы подробно останавливались на возможностях назначения НОАК у пациентов с ФП в сочетании с другой острой и хронической сердечно-сосудистой патологией, включая ангиохирургические вмешательства [44–46]. Необходимо отметить, что желание расширить кардиологические показания к назначению НОАК является мировой тенденцией, что демонстрируют недавно опубликованные обновленные рекомендации по вторичной профилактике инсульта [13]. Так, пациентам с ишемическим инсультом или ТИА, развившимися на фоне острого ИМ, осложненного тромбозом левого желудочка либо нарушением сократимости его передних и/или апикальных отделов со снижением фракции выброса <40%, при условии невозможности назначения варфарина для предупреждения повторного инсульта даже при синусовом ритме рекомендованы НОАК в течение не менее 3 мес с момента развития очаговой неврологической симптоматики [13]. Более того, для вторичной профилактики инсульта у больных с синусовым ритмом, дилатационной или рестриктивной кардиомиопатией при необходимости антикоагулянтной терапии и невозможности лечения с помощью АВК также допускается назначение НОАК, несмотря на отсутствие убедительных сведений об их эффективности при данной кардиальной патологии.

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день появилось сразу несколько НОАК, сравнимых с варфарином и/или превосходящих его по эффективности и безопасности. Есть осно-

вания полагать, что многие врачи предпочтут прямые антикоагулянты варфарину не только из-за доказанной эффективности, но и из-за скорости наступления антикоагуляционного эффекта, отсутствия взаимодействия с рядом пищевых продуктов, лекарственных препаратов и, что самое главное, отсутствия необходимости регулярного лаборатор-

ного контроля крови. Мировой постмаркетинговый мониторинг и новые клинические испытания помогут лучше оценить пользу и риск лечения НОАК и будут содействовать расширению показаний к их применению, что в будущем значительно обогатит возможности профилактики тромбоэмболических осложнений при кардиальной патологии.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285:2370–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.285.18.2370>.
2. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol*. 2009;104:1534–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.07.022>.
3. Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly: the Framingham Study. *Arch Intern Med*. 1987;147:1561–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1987.00370090041008>.
4. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и ACCX. Москва; 2012. 112 с. [*Diagnostika i lechenie fibrillyatsii predserdii. Rekomendatsii RKO, VNOA i ASSKh*] [Diagnostics and treatment of fibrillation of auricles. Recommendations of RKO, VNOA and ACCX. Moscow; 2012. 112 p.]
5. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63. Available from: www.ccardiosource.org. DOI: [10.1016/j.jacc.2014.03.021](http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.021).
6. Суслина ЗА, Фоныкин АВ, Петрова ЕА и др. Значение холтеровского мониторирования ЭКГ у больных в остром периоде ишемического инсульта. Терапевтический архив. 1997;69(4):24–6. [Suslina ZA, Fonyakin AV, Petrova EA, et al. Value of holter monitoring of an electrocardiogram at patients in the sharp period of an ischemic stroke. *Terapevticheskii arkhiv*. 1997;69(4):24–6. (In Russ.)]
7. Фоныкин АВ, Гераскина ЛА, Суслина ЗА. Сравнительная оценка постоянной и пароксизмальной фибрилляции предсердий в патогенезе кардиocereбральной эмболии. Кардиология. 2002;42(7):4–6. [Fonyakin AV, Geraskina LA, Suslina ZA. Comparative assessment of continuous and paroxizmal fibrillation of auricles in pathogenesis of a cardiocerebral embolism. *Kardiologiya*. 2002;42(7):4–6. (In Russ.)]
8. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285:2864–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.285.22.2864>.
9. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137:263–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-1584>.
10. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart Journal*. 2012; 33(21):2719–47. DOI: [10.1093/eurheartj/ehs253](http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs253). Epub 2012 Aug 24.
11. You JJ, Singer DE, Howard PA, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e531S–75S. DOI: [10.1378/chest.11-2304](http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2304).
12. Furie KL, Goldstein LB, Albers GW, et al. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: a science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012;43:3442–53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STR.0b013e318266722a>.
13. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:2160–236. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STR.0000000000000024>.
14. Samsa GP, Matchar DB, Goldstein LB, et al. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities. *Arch Intern Med*. 2000;160:967–73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.160.7.967>.
15. Baker W, Cios D, Sander S, Coleman CI. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm*. 2009;15(3):244–52.
16. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>.
17. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban – once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J*. 2010;159(3):340–47.e1. DOI: [10.1016/j.ahj.2009.11.025](http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2009.11.025).
18. Patel MR, Mahaffey KW, Gard J, et al. Rivaroxaban vs Warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>.
19. Granger ChB, Alexander JH, McMurray JJ. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>.
20. Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. *Blood*. 2010;115:15–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-09-241851>.
21. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806–17. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1007432>.
22. Cucchiara BL, Kasner SE. Apixaban in atrial fibrillation: from bleeding cows to 21st century medicinal chemistry. *Stroke*. 2011;42:2376–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEA.111.619338>.
23. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European heart rhythm association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013;15(5):625–51. DOI: [10.1093/europace/eut083](http://dx.doi.org/10.1093/europace/eut083).
24. Culebras A, Messe SR, Chaturvedi S, et al. Summary of evidence-based guideline update: Prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014;82:716–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000000145>.
25. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology*. 2007;69(6):546–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000267275.68538.8d>.
26. Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy – who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost*. 2009;102(2):268–78. DOI: [10.1160/TH08-11-0730](http://dx.doi.org/10.1160/TH08-11-0730).
27. European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Group. Secondary prevention in non-

rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet*. 1993;342(8882):1255–62.

28. Morocutti C, Amabile G, Fattanpposta F, et al.; SIFA (Studio Italiano Fibrillazione Atrial) Investigators. Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in nonrheumatic atrial fibrillation. *Stroke*. 1997;28(5):1015–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.28.5.1015>.
29. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857–67. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007>.
30. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(12):1157–63. DOI: [10.1016/S1474-4422\(10\)70274-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70274-X). Epub 2010 Nov 6.
31. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol*. 2012;11(4):315–22. DOI: [10.1016/S1474-4422\(12\)70042-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70042-X). Epub 2012 Mar 7.
32. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2013;44:870–947. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STR.0b013e318284056a>.
33. Broderick JP, Adams HP Jr, Barsan W, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*. 1999;30(4):905–15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.30.4.905>.
34. Flaherty ML, Tao H, Haverbusch M, et al. Warfarin use leads to larger intracerebral hematomas. *Neurology*. 2008;71:1084–9.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000326895.58992.27>.

35. Leissinger CA, Blatt PM, Hoots WK, Ewenstein B. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. *Am J Hematol*. 2008;83(2):137–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.21046>.
36. Butler AC, Tait RC. Restarting anticoagulation in prosthetic heart valve patients after intracranial haemorrhage: a 2-year follow-up. *Br J Haematol*. 1998;103:1064–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.1998.01078.x>.
37. Phan TG, Koh M, Wijidicks EF. Safety of discontinuation of anticoagulation in patients with intracranial hemorrhage at high thromboembolic risk. *Arch Neurol*. 2000;57:1710–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.57.12.1710>.
38. Hanger HC, Wilkinson TJ, Fayed-Iskander N, Sainsbury R. The risk of recurrent stroke after intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:836–40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2006.106500>.
39. Campbell NR, Hull RD, Brant R, et al. Aging and heparin-related bleeding. *Arch Intern Med*. 1996;156:857–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1996.00440080047006>.
40. Fan YH, Zhang L, Lam WW, et al. Cerebral microbleeds as a risk factor for subsequent intracerebral hemorrhages among patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34:2459–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000090841.90286.81>.
41. Smith EE, Rosand J, Knudsen KA, et al. Leukoaraiosis is associated with warfarin-related hemorrhage following ischemic stroke. *Neurology*. 2002;59:193–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.59.2.193>.
42. Vazquez E, Sanchez-Perales C, Garcia-Cortes MJ, et al. Ought dialysis patients with atrial fibrillation be treated with oral anti-coagulants? *Int J Cardiol*. 2003;87:135–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0167-5273>

(02)00317-0.

43. Bertram M, Bonsanto M, Hacke W, Schwab S. Managing the therapeutic dilemma: patients with spontaneous intracerebral hemorrhage and urgent need for anticoagulation. *J Neurol*. 2000;247:209–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s004150050565>.
44. Фоякин АВ, Гераскина ЛА. Профилактика ишемического инсульта. Рекомендации по антитромботической терапии. Под ред. З.А. Суслиной. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2014. 72 с. [Fonyakin AV, Geraskina LA. *Profilaktika ishemicheskogo insul'ta. Rekomendatsii po antitromboticheskoi terapii* [Prevention of an ischemic stroke. Recommendations about antitrombotic therapy]. Suslina ZA, editor. Moscow: IMA-PRESS; 2014. 72 p.]
45. Фоякин АВ, Гераскина ЛА. Ривароксабан во вторичной профилактике кардиоэмболического инсульта: стандарты и нестандартные ситуации. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(1):48–53. [Fonyakin AV, Geraskina LA. Rivaroxaban in secondary prevention of cardioembolic stroke: standards and abnormal situations. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(1):48–53. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1-48-53>.
46. Фоякин АВ. Дабигатрана этексилат при неклапанной фибрилляции предсердий в реальной практике и перспективы его применения для профилактики инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(2):44–50. [Fonyakin AV. Dabigatran etexilate for nonvalvular atrial fibrillation in real practice and promises for its use to prevent stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(2):44–50. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2-44-50>.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.