

Янишевский С.Н.

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

Современные стратегии повышения эффективности и безопасности профилактики и лечения эмболического инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий. Возможности нейтрализующей терапии

Представлен обзор современных данных, касающихся состояния неврологической помощи и проведения тромболиза у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ), получающих оральные антикоагулянты. Показано, что в настоящее время существенно расширяются возможности оказания эффективной и относительно безопасной неотложной помощи пациентам с ИИ, в том числе получающим новые оральные антикоагулянты. Поскольку для проведения реканализирующей терапии необходимо блокировать эффект антикоагулянта, в качестве базовой терапии с целью профилактики инсульта должен быть назначен антикоагулянт, имеющий специфический антагонист.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; оральные антикоагулянты; тромболитическая терапия; новые оральные антикоагулянты; специфический антагонист; идаруцизумаб; дабигатран.

Контакты: Станислав Николаевич Янишевский; stasya71@yandex.ru

Для ссылки: Янишевский С.Н. Современные стратегии повышения эффективности и безопасности профилактики и лечения эмболического инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий. Возможности нейтрализующей терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(3):116–120.

Current strategies to improve the efficiency and safety of prevention and treatment of embolic stroke in non-valvular atrial fibrillation: possibilities of neutralizing therapy

Yanishevsky S.N.

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

The paper reviews an update on the status of neurological care and thrombolysis in patients with ischemic stroke (IS) who take oral anticoagulants. The possibilities of providing effective and relatively safe emergency care to patients with IS, including those receiving new oral anticoagulants, are shown to be substantially expanded now. Since it is necessary for recanalization therapy to block the effect of an anticoagulant, the latter that has a specific antagonist should be prescribed as a basic therapy to prevent stroke.

Keywords: atrial fibrillation; oral anticoagulants; thrombolytic therapy; new oral anticoagulants; specific antagonist; idarucizumab; dabigatran.

Contact: Stanislav Nikolaevich Yanishevsky; stasya71@yandex.ru

For reference: Yanishevsky S.N. Current strategies to improve the efficiency and safety of prevention and treatment of embolic stroke in non-valvular atrial fibrillation: possibilities of neutralizing therapy. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2018;10(3):116–120.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-3-116-120

Проблемы оказания неотложной неврологической помощи пациентам с фибрилляцией предсердий. Особенности проведения тромболитической терапии (ТЛТ) у пациента, регулярно принимающего новые оральные антикоагулянты (НОАК)

Инсульт по-прежнему занимает лидирующие позиции среди всех заболеваний, приводящих к инвалидизации или смерти. Среди основных факторов риска развития инсульта выделяют артериальную гипертензию, стенозирующий атеросклероз, фибрилляцию предсердий, сахарный диабет 2-го типа, тромбофилию. Применение усовершенствованных

технологий контроля сердечного ритма демонстрирует постоянно увеличивающуюся долю пациентов с фибрилляцией предсердий, у которых риск инсульта может быть очень высоким [1]. У пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким риском возникновения инсульта безальтернативным способом профилактики является применение оральных антикоагулянтов. Использование антагонистов витамина К (АВК) значительно уменьшило риск развития ИИ в сравнении с применением антиагрегантов. Препятствием для длительного назначения АВК являются нестабильность значений международного нормализованного отношения (МНО) у пациента и, как следствие, не всегда удовлетвори-

тельный контроль рисков развития ИИ и геморрагических осложнений. Появление не витамин-К-зависимых антикоагулянтов (НОАК) значительно упростило систему контроля, связанную в первую очередь с безопасностью длительного использования препаратов: метаанализы рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) четко указывают на достоверное снижение частоты развития геморрагических осложнений при использовании НОАК в сравнении с АВК [2–4]. При этом, по данным РКИ RE-LY, только один НОАК — дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день — был статистически достоверно эффективнее варфарина (АВК) в отношении профилактики ИИ, для остальных НОАК в РКИ установлена схожая с варфарином эффективность. При этом риск внутричерепных кровотечений (ВЧК) был на 72% ниже, чем при использовании варфарина (в соответствии с европейской инструкцией), и данный результат не зависел от уровня креатинина (при клиренсе креатинина >30 мл/мин) [5]. Но, несмотря на эффективность современной профилактической медицины, ежегодно у 1–2% пациентов, принимающих НОАК, развивается ИИ [6]. Это может быть связано с гетерогенностью причин, приводящих к возникновению инсульта, недостаточной приверженностью пациентов терапии (нерегулярный прием или самостоятельная отмена препарата), а также не абсолютным (хотя и значительным) снижением риска развития инсульта. Самым эффективным способом помощи пациентам с ИИ является немедленное применение реканализирующих методов терапии, в частности рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rtPA). Существующие рекомендации по лечению пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий накладывают существенные ограничения на использование rtPA у больных, получающих НОАК. Фактически, если пациент привержен терапии НОАК, регулярно принимает лекарства, то шансы на проведение ТЛТ в случае развития ИИ ничтожны из-за высокого риска появления геморрагических осложнений. Рекомендации различных медицинских сообществ, касающиеся отбора пациентов с НОАК для проведения ТЛТ, совпадают: внутривенный тромболизис рассматривают как возможный в случае, если чувствительные лабораторные тесты, такие как активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), МНО, число тромбоцитов, а также тромбиновое время (ТВ) и экариновый тест свертывания (Ecarin clotting time, ЕСТ; для дабигатрана) или активность X фактора (для ривароксабана или апиксабана) при прямом исследовании, имеют нормальные значения или пациент достоверно не принимал НОАК в течение последних 48 ч (при нормальной функции почек) [7–9]. Обобщенные рекомендации получены на основании ряда клинических исследований. Так, I. Rybinnik и соавт. [10] показали, что существуют разные варианты решений относительно проведения тромболизиса при оценке показателей АЧТВ и времени последнего приема дабигатрана. Вскоре M. Kate и соавт. [11] была откалибрована шкала соотношений активности дабигатрана и значений АЧТВ и ТВ, а также сформирован протокол принятия решения о выполнении тромболизиса у пациентов, получающих дабигатран (ТВ<38 с, АЧТВ<37 с). Пациенты, которых в дальнейшем отбирали для ТЛТ в соответствии с разработанным протоколом, не имели геморрагических осложнений.

Клинических данных об использовании внутривенного тромболизиса вне международных рекомендаций немно-

го. Так, в исследование D.J. Seiffge и соавт. [12] было включено 78 пациентов, у которых развился ИИ на фоне приема НОАК (последний прием менее чем за 48 ч), 448 пациентов, использовавших АВК, и 8938 пациентов, не получавших антикоагулянтной терапии, из 55 клинических центров. У 51 пациента, принимавшего НОАК, и 390 пациентов, леченных АВК, проведена ТЛТ. Был предпринят сравнительный анализ трех групп пациентов по признаку антикоагулянтной терапии (НОАК, АВК, отсутствие терапии). Учитывая различия между группами по возрасту, тяжести инсульта, факторам риска, уровню артериального давления, для их стандартизации применяли статистический метод квазирандомизации Propensity Score matching. В результате не выявлено различий между тремя группами в частоте внутричерепных гематом и отдаленных исходах по модифицированной шкале Рэнкина. Обнадеживающие данные этого исследования о безопасности ТЛТ имеют некоторые ограничения из-за небольшой выборки пациентов, получавших НОАК (в частности, было включено только 2 пациента, принимавших апиксабан), и существенных различий основных характеристик сравниваемых групп.

Исследование S. Shahjouei и соавт. [13] также было небольшим и ретроспективным и включало 26 пациентов, принимавших НОАК менее чем за 48 ч до ТЛТ. Встречаемость фатальных гематом после ТЛТ составила 6,5%, что расценивалось авторами как хороший показатель. Но общее число наблюдений не позволило сделать далеко идущие выводы.

В относительно крупное исследование, основанное на данных американского национального регистра пациентов с ИИ, вошел 251 больной, получавший НОАК, 1500 пациентов, принимавших варфарин и имевших МНО <1,7, в сравнении с пациентами, не использовавшими антикоагулянтной терапии [14]. В этом исследовании также не выявлено статистически достоверных различий в отношении развития ВЧК, как и любых других кровотечений или иных осложнений ТЛТ. Авторы указывают, что результаты исследования нужно рассматривать как предварительные, поскольку в нем не учитывались время, прошедшее с момента последнего приема НОАК, дополнительные коагуляционные параметры (ЕСТ, ТВ, активность X фактора), а также возможность использования реверсивных агентов.

Таким образом, сегодня стратегии, основанные на данных некоторых клинических исследований, а также на рекомендациях по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих НОАК, не дают полной уверенности в безопасности ТЛТ в случае регулярного приема любого НОАК и проведения рутинных методов обследования при поступлении пациента с признаками инсульта в сосудистый центр. У пациентов, находящихся на терапии дабигатраном, оценка АЧТВ является ориентировочным методом, исследование ТВ более надежно для определения безопасности выполнения ТЛТ. Если используются прямые ингибиторы X фактора, необходимо исследование активности X фактора, что зачастую невозможно в большинстве сосудистых центров.

Современные способы повышения безопасности ТЛТ

В крупном исследовании Y. Xian и соавт. [14] одной из статистических проблем было то, что не учитывалась возможность использования перед ТЛТ реверсирующих агентов. В настоящее время в мире зарегистрирован специфический

препарат, ингибирующий действие дабигатрана в плазме пациента, — идаруцизумаб. Препарат является гуманизированным моноклональным антителом к дабигатрану и может быстро, в течение нескольких минут, подавлять активность антикоагулянта. Область применения препарата — неотложные состояния, оказание помощи при которых может откладываться вследствие риска развития геморрагических осложнений на фоне антикоагулянтной терапии (неотложные операции, ТЛТ и т. д.), а также жизнеугрожающие кровотечения [15]. Одна из серьезных этических проблем современной медицины — сомнения врача при решении вопроса о проведении вмешательства у пациентов с высоким риском геморрагических осложнений, находящихся на антикоагулянтной терапии. Эта проблема получила решение в случае использования в качестве НОАК именно дабигатрана. В проспективном РКИ RE-VERSE AD было показано, что внутривенное болюсное использование $2 \times 2,5$ г идаруцизумаба полностью нейтрализует активность дабигатрана в плазме в течение нескольких минут, что было подтверждено тестами на ТВ и ЕСТ. Данное обстоятельство позволило выполнять неотложные хирургические вмешательства пациентам независимо от времени последнего приема дабигатрана, а также значительно сократило время травматических и спонтанных кровотечений.

Возможность использования идаруцизумаба у пациентов с признаками острого ИИ, получающих дабигатран, обнадеживает, так как в этом случае принятие решения о проведении ТЛТ уже не зависит от времени последнего приема антикоагулянта. Важными вопросами, требующими изучения, являются оценка эффективности тРА после инактивации дабигатрана, потенциальное развитие прокоагулянтных эффектов, риски внутримозговых и системных кровотечений [16]. Прокоагулянтный эффект реверсирующей терапии обсуждается различными врачебными сообществами. В исследовании REVERSE-AD при первичном анализе ранних данных выявлено, что у 5 из 90 пациентов развились тромботические осложнения, в основном позднее, через 72 ч после введения идаруцизумаба, никто из этих пациентов в момент возникновения осложнений не получал антитромботическую терапию. Это еще раз подчеркивает необходимость своевременного возобновления приема антикоагулянтов после разрешения неотложной ситуации, приведшей к их отмене.

Использование ингибитора дабигатрана идаруцизумаба у пациентов с ИИ с целью проведения ТЛТ

В ретроспективном исследовании S. Pikijsa и соавт. [17] проанализированы параметры 16 пациентов, которые соответствовали критериям включения (возраст старше 18 лет, острый инсульт, использование дабигатрана 110 или 150 мг 2 раза в день и идаруцизумаба перед введением тРА). Данные были получены из баз Scopus, Medline, Web of Science до 12.07.2017 г. Также в анализ вошли данные 5 собственных пациентов авторов, удовлетворявших критериям включения. Средний возраст пациентов составил 76 лет (интерквартильный интервал — InterQuartilerange, IQR 70–84). Средний балл по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) — 10 (IQR 5–11). Треть пациентов ($n=7$) принимали дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день, 1 больной — 150 мг 1 раз в день, остальные — 100 мг 2 раза в день. Время послед-

него приема дабигатрана было точно известно у 14 (71%) пациентов и варьировало от 45 мин до 17 ч. Концентрация дабигатрана (медиана) в плазме пациентов составила 74 нг/мл (IQR 43–172,2), что не позволяло проводить ТЛТ в рутинном варианте (без идаруцизумаба). 18 пациентам был введен тРА в среднем через 155 мин (IQR 122–214) после появления симптомов инсульта. Стандартными исследуемыми показателями были АЧТВ ($n=14$) и ТВ ($n=8$). У всех пациентов, у которых исследовали ТВ, оно было повышено (>20 с), тогда как АЧТВ оказалось увеличено (>34 с) только у 1 из 14 пациентов. После применения тРА балл по NIHSS уменьшился в среднем на 7 пунктов у 13 (72%) пациентов, не изменился у 3 (16%), увеличился у 2 и 1 пациент умер на 4-й день вследствие ВЧК. При повторных нейровизуализационных исследованиях у 6 (38%) пациентов не обнаружено гиподенсивной зоны в пострадавшем полушарии. ВЧК развилось у 1 (5,4%) пациента, что указывает на высокую безопасность препарата. При анализе других нежелательных явлений не наблюдалось ни одного случая гиперчувствительности к идаруцизумабу, а также тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Большинство пациентов вернулись к приему НОАК, 7 возобновили прием дабигатрана через 1–2 дня. У 1 пациента диагностирован стеноз сонной артерии высокой степени, после использования тРА он получал низкомолекулярный гепарин и через 3 дня был прооперирован. Итогом исследования можно считать следующий вывод: у пациента, регулярно принимавшего дабигатран, в случае ИИ средней степени тяжести использование идаруцизумаба делает возможным относительно безопасное применение тРА в стандартной дозе для реканализирующей терапии. После введения реверсирующего агента эффективность тРА высокая (снижение среднего балла по NIHSS на 7 пунктов), частота тромботических осложнений при соблюдении рекомендаций по лечению пациентов с ИИ не увеличивается. Важным и интересным моментом этой работы явилось определение концентрации дабигатрана в плазме крови. В работе M. Kate и соавт. [11] был установлен безопасный уровень дабигатрана в отношении геморрагических событий — 10 нг/мл. Средний показатель у пациентов в описанном исследовании был значительно выше, поэтому рутинное использование тРА без предварительного введения идаруцизумаба было очень сомнительным. Параллельно изучались коагуляционные показатели (ТВ и АЧТВ). Если опираться на алгоритм отбора пациентов для ТЛТ M. Kate и соавт. [11] — ТВ <38 с, АЧТВ <37 с, — то, по данным авторов исследования, только 1 включенному пациенту можно было бы выполнить внутривенный тромболизис с тРА. В то же время у 5 пациентов с нормальными значениями АЧТВ концентрация дабигатрана в плазме была >90 нг/мл, и проведение тромболизиса было бы чревато геморрагическими осложнениями. Таким образом, применение идаруцизумаба позволило расширить «диапазон принятия решения» в пользу ТЛТ у пациентов, получающих дабигатран, у которых развились ИИ.

Еще одним важным результатом исследования было изменение времени возобновления антикоагулянтной терапии. В случае применения текущего «правила Динера» большинство пациентов должны были бы вернуться к приему дабигатрана через 3–6 дней (в зависимости от балла по NIHSS). После использования идаруцизумаба и тРА у значительной доли пациентов средний балл снизился на 7 пунктов, что позволило возобновить терапию антикоагулянтом

уже на 2-е сутки. Теоретически это должно предупредить возможные тромботические осложнения, что и было подтверждено в исследовании.

В работе Р. Кертег и соавт. [18], основанной на данных немецких сосудистых центров, были получены похожие результаты у 19 пациентов, находившихся на терапии дабигатраном, у которых затем развился инсульт. Эти пациенты были несколько старше (средний возраст 78 лет), а тяжесть инсульта у них была меньше, средний балл по NIHSS равнялся 7. В результате последовательного использования идаруцизумаба и rtPA средний балл по NIHSS снизился на 5 пунктов, у 2 пациентов улучшения не произошло, 1 умер (пневмония, тромбоз глубоких вен, двусторонняя эмболия легочной артерии). В обоих представленных исследованиях у большинства пациентов наблюдался значительный регресс неврологической симптоматики, но была и небольшая группа больных, которым эта терапия не помогла. После ТЛТ пациенты возобновили прием дабигатрана (сроки начала приема препарата зависели от тяжести инсульта).

В 2018 г. опубликованы первые результаты использования идаруцизумаба в реальной клинической практике в Чехии [19]. Исследование было ретроспективным, данные поступали из всех сосудистых центров страны, включали пациентов, у которых на фоне регулярного приема дабигатрана развился ИИ, пациенты были доставлены в стационар в период «терапевтического окна» для ТЛТ. Всего было 13 пациентов. Среднее время появления симптомов ИИ после последнего приема дабигатрана составило 291 ± 235 мин. Пациентам выполняли нейровизуализацию, исследование АЧТВ и ТВ до и сразу после введения идаруцизумаба. Контрольную нейровизуализацию проводили через 24 ч после ТЛТ. Под ВЧК понимали любые геморрагические события в головном мозге, а к симптомным внутричерепным гематомам (сВЧГ) относили паренхиматозную мозговую гематому (тип 2) или субарахноидальное кровоизлияние, которые ассоциировались с увеличением показателя NIHSS на 4 балла. Средний балл по NIHSS при поступлении составил 7 (3–23). У 8 (61,5%) пациентов до ИИ доза дабигатрана была 150 мг 2 раза в день. Среднее время назначения идаруцизумаба после последнего приема дабигатрана равнялось 427 ± 235 мин. Все пациенты получили $2 \times 2,5$ г идаруцизумаба, а затем (в среднем через 22 ± 18 мин) — полную дозу rtPA. Механическая тромбэкстракция была осуществлена в 1 случае. У пациентов наблюдались ВЧК, причем у 1 — сВЧГ. У 2 (15,4%) пациентов возник рецидив инсульта. У одного пациента повторный ИИ развился через 21 ч после окончания ТЛТ, при нейровизуализации диагностирована окклюзия основной и позвоночных артерий. Экстракция тромботических масс успеха не принесла, и пациент умер через 24 ч. У другого пациента рецидив инсульта отмечен через 25 ч после ТЛТ, при нейровизуализации не обнаружено новых очагов, было продолжено лечение ацетилсалициловой кислотой в дозе 100 мг/сут, через 48 ч назначен низкомолекулярный гепарин, впоследствии пациент выписан с положительным исходом. Авторы не указывают, на сколько в среднем изменился балл по NIHSS, что не позволяет сравнить результаты этой работы и предыдущих исследований. 10 пациентов были живы через 90 дней и, как указывают авторы, имели хорошие результаты восстановления нарушенных функций, хотя средний балл в статье не представлен. Умерли 3 пациента: один — от повторного инсульта, окклюзии ос-

новной и позвоночных артерий, второй — от симптомной внутримозговой гематомы и третий — от сердечной недостаточности (авторы указывают на кардиогенный шок). Использование низкомолекулярных гепаринов начинали в среднем через $1,3 \pm 1,6$ дня, а возврат к пероральным антикоагулянтам происходил через 17 ± 33 дня. Чем обусловлен такой длительный период, в статье не указано, более того, сами авторы отмечают необходимость максимально раннего возобновления приема НОАК, в том числе из-за высокой вероятности развития повторных инсультов при отмене эффективной профилактики. Что касается коагуляционных тестов, то средние показатели АЧТВ ($38,1 \pm 27,8$ с) были «на грани» принятия решения, а значения ТВ ($72,2 \pm 56,1$ с) не позволяли рутинно использовать rtPA. Под влиянием идаруцизумаба в большей степени изменилось ТВ, которое снизилось до $16,5 \pm 9,1$ с, а показатели АЧТВ составили $29,5 \pm 3,2$ с. При анализе безопасности авторы указывают, что у пациента с сВЧГ при поступлении показатели клиренса креатинина и коагуляционные тесты были в пределах нормы, поэтому развитие гематомы не было напрямую связано с предыдущим использованием дабигатрана. Развитие рецидивирующих инсультов авторы объясняют наличием фибрилляции предсердий, высоким риском повторных эмболических событий, но не использованием идаруцизумаба, что подтверждается отсутствием у него прокоагуляционных свойств.

Баланс эффективности и безопасности использования НОАК у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

Профилактика ИИ при фибрилляции предсердий подразумевает длительное постоянное применение оральных антикоагулянтов. Эффективность оральных антикоагулянтов значительно выше, чем любых антиагрегантов, что связано с особенностями механизмов образования эмболических масс. Не витамин-К-зависимые оральные антикоагулянты имеют лучший профиль безопасности в сравнении с АВК, особенно при ВЧК. По данным РКИ, только дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки превзошел варфарин в отношении профилактики ИИ. При этом во время терапии НОАК сохраняется риск развития ИИ, который составляет 2–3% в год. Применение rtPA у пациентов, принимающих НОАК, возможно, если достоверно известно, что с момента последнего приема антикоагулянта прошло >48 ч. Проведение внутривенного тромболизиса в течение этих 48 ч ограничено из соображений безопасности. Много споров вокруг возможности использования коагуляционных показателей для принятия решения о ТЛТ, но часть из этих показателей являются ориентировочными, а часть просто не выполнимы в большинстве сосудистых центров. Элегантным решением этой проблемы стала возможность быстро и эффективно нейтрализовать действие антикоагулянта в плазме крови. Идаруцизумаб представляет собой антитело, которое связано с дабигатраном в 350 раз сильнее, чем дабигатран связан с тромбином, что позволяет в считанные минуты резко снизить уровень активных молекул антикоагулянта в крови. Это делает возможным раннее и полноценное оказание любых видов помощи без оглядки на время последнего приема дабигатрана, в частности проводить внутривенную ТЛТ максимально быстро после поступления пациента в стационар. Данные реальной клинической практики указывают на то, что частота ВЧК после ТЛТ не различает-

ся в группах пациентов, получавших дабигатран (после реверсирующей терапии идаруцизумабом) и не получавших антикоагулянтной терапии. Эффективность rтРА также не уменьшается, и, что важно, нет данных о необходимости изменения дозы rтРА. Таким образом, внутривенный тромболитизис может проводиться в штатном порядке, но только после использования реверсивной терапии. Важными преимуществами идаруцизумаба являются скорость эффекта и быстрота введения — болюсное вливание 2 × 2,5 г с 5-минутным интервалом позволяет спустя короткое время проводить ТЛТ (в среднем через 22 мин, по данным D. Sanak и соавт. [19]). Частота развития тромботических осложнений также невелика, в некоторых исследованиях они связаны с отсутствием антитромботической терапии, в других — с сопутствующей патологией (пневмония) и, по мнению всех авторов, не могут служить препятствием к использованию идаруцизумаба.

Эти результаты нашли отражение в рекомендациях Европейской ассоциации нарушений ритма сердца (European Heart Rhythm Association, EHRA) 2018 г., в которых сказано,

что алгоритм принятия решения о проведении ТЛТ должен основываться на знании времени последнего приема НОАК, оценке функции почек и возможности использования нейтрализующего агента (в настоящее время в рутинной практике применяется только один такой агент — идаруцизумаб). В случае, когда возможно нейтрализовать действие НОАК, рассматривается вопрос о проведении ТЛТ.

Заключение

Таким образом, в настоящее время существенно расширяются возможности сосудистой неврологической службы по оказанию эффективной и относительно безопасной неотложной помощи пациентам с инсультом, в том числе получающим НОАК. Однако для блокирования эффекта антикоагулянта при проведении реканализирующей терапии необходимо, чтобы в качестве базовой терапии с целью профилактики инсульта был назначен антикоагулянт, имеющий специфический антагонист. Сегодня в рутинной практике имеется возможность немедленной нейтрализации только у дабигатрана.

ЛИТЕРАТУРА

- Otite FO, Khandelwal P, Chaturvedi S, et al. Increasing atrial fibrillation prevalence in acute ischemic stroke and TIA. *Neurology*. 2016 Nov 8; 87(19):2034-2042. Epub 2016 Oct 12.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561. Epub 2009 Aug 30.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638. Epub 2011 Aug 10.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039. Epub 2011 Aug 27.
- Lip GY, Clemens A, Noack H, et al. Patient outcomes using the European label for dabigatran. A post-hoc analysis from the RE-LY database. *Thromb Haemost*. 2014 May 5;111(5):933-42. doi: 10.1160/TH13-09-0734. Epub 2013 Dec 11.
- Seiffge DJ, Hooff RJ, Nolte CH, et al. Recanalization therapies in acute ischemic stroke patients: impact of prior treatment with novel oral anticoagulants on bleeding complications and outcome. *Circulation*. 2015 Sep 29;132(13):1261-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015484. Epub 2015 Jul 31.
- Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Mar;44(3):870-947. doi: 10.1161/STR.0b013e318284056a. Epub 2013 Jan 31.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal* (2018) 39, 1330–1393 doi:10.1093/eurheartj/ehy136
- Steiner T, Böhm M, Dichgans M, et al. Recommendations for the emergency management of complications associated with new direct oral anticoagulants (DOAC) Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban. *Clin Res Cardiol*. 2013 Jun;102(6):399-412. doi: 10.1007/s00392-013-0560-7. Epub 2013 May 14.
- Rybinnik I, Mullen MT, Messe S, et al. Treatment of acute stroke in patients on dabigatran: a survey of US stroke specialists. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013 Nov;22(8):1312-6. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.12.005. Epub 2013 Jan 10.
- Kate M, Szkotak A, Witt A, et al. Proposed approach to thrombolysis in dabigatran-treated patients presenting with ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014 Jul;23(6):1351-5. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.11.013. Epub 2014 Jan 7.
- Seiffge DJ, Hooff RJ, Nolte CH, et al; NOACIPS Study Group. Recanalization therapies in acute ischemic stroke patients: impact of prior treatment with novel oral anticoagulants on bleeding complications and outcome. *Circulation*. 2015 Sep 29;132(13):1261-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015484. Epub 2015 Jul 31.
- Shahjouei S, Tsigoulis G, Bavarsad Shahripour R, et al. Safety of intravenous thrombolysis among stroke patients taking new oral anticoagulants — case series and systematic review of reported cases. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015 Dec;24(12):2685-93. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.07.021. Epub 2015 Nov 2.
- Xian Y, Federspiel JJ, Hernandez AF, et al. Use of intravenous recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute ischemic stroke who take non-vitamin K antagonist oral anticoagulants before stroke. *Circulation*. 2017 Mar 14;135(11):1024-1035. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023940. Epub 2017 Jan 24.
- Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med*. 2015 Aug 6;373(6):511-20. doi: 10.1056/NEJMoa1502000. Epub 2015 Jun 22.
- Pfeilschifter W, Farahmand D, Niemann D, et al. Estimating the quantitative demand of NOAC antidote doses on stroke units. *Cerebrovasc Dis*. 2016;42(5-6):415-420. Epub 2016 Jul 21.
- Pikija S, Sztriha L, Mutzenbach S, et al. Idarucizumab in Dabigatran-Treated Patients with Acute Ischemic Stroke Receiving Alteplase: A Systematic Review of the Available Evidence. *CNS Drugs*. 2017 Sep;31(9):747-757. doi: 10.1007/s40263-017-0460-x.
- Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC, et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany: a national case collection. *Int J Stroke*. 2017 Jun;12(4):383-391. doi: 10.1177/1747493017701944. Epub 2017 Mar 24.
- Sanak D, Jakubicek S, Cernik D, et al. Intravenous Thrombolysis in Patients with Acute Ischemic Stroke after a Reversal of Dabigatran Anticoagulation with Idarucizumab: A Real-World Clinical Experience. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Sep;27(9):2479-2483. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.05.004. Epub 2018 May 25.

Поступила 20.09.2017

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