

# АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ

## В НЕВРОЛОГИИ

В марте этого года в Москве состоялся Первый Всероссийский форум антикоагулянтной терапии, посвященный актуальным вопросам помощи пациентам с тромбозмембральными осложнениями. В настоящее время антикоагулянты являются одними из наиболее часто используемых препаратов в различных областях клинической медицины, в то же время существует целый ряд нерешенных проблем, связанных с их применением. В программе форума значительное место было уделено различным аспектам использования антикоагулянтов в неврологической практике, в частности в профилактике и лечении инсульта. Мы публикуем наиболее яркие выступления, прозвучавшие на форуме.

**В**ыступление заведующего кафедрой нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова профессора **Владимира Анатольевича Парфенова** было посвящено вторичной профилактике инсульта при фибрилляции предсердий (ФП) и применению новых пероральных антикоагулянтов (НОАК).



В.А. Парфенов

В своем выступлении В.А. Парфенов отметил, что около 10% случаев ишемического инсульта (ИИ) и транзиторной ишемической атаки (ТИА) вызваны кардиальной эмболией вследствие постоянной или пароксизмальной формы неклапанной ФП. Профилактика повторного ИИ должна начинаться как можно раньше после развития ИИ или ТИА, и в большинстве случаев ее необходимо проводить в течение всей оставшейся жизни.

Профилактика повторного ИИ у пациентов с ФП включает нелекарственные методы: отказ от курения или уменьшение числа выкуриваемых сигарет, прекращение злоупотребления алкоголем. Рекомендуется регулярная физическая активность; целесообразно достижение уровня физической активности, который был до развития инсульта, и постепенное ее повышение, если она была низкой. Целесообразно употребление достаточного количества фруктов и овощей, растительного масла и ограничение потребления продуктов, богатых холестерином.

Антигипертензивная терапия показана большинству пациентов, перенесших ИИ или ТИА; примерно одну треть повторных инсультов можно предупредить путем постепенного снижения артериального давления (АД). Снижение частоты инсульта установлено при использовании в качестве антигипертензивных средств диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), комбинации ингибиторов АПФ с диуретиком, но оно не обнаружено при применении бета-адреноблокаторов. Целевой уровень АД индивидуален, в среднем целесообразно снижение на 10/5 мм рт. ст., при этом не рекомендуется снижение АД ниже 120/80 мм рт. ст.

Выбор конкретного антигипертензивного средства во многом определяется сочетанными заболеваниями (сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца и др.), при этом часто требуется комбинация нескольких антигипертензивных средств. У пациентов с ФП обеспечение нормального уровня АД на фоне антигипертензивной терапии имеет особое значение, поскольку снижает риск кровотечений, связанных с приемом антикоагулянтов.

Статины показаны пациентам, перенесшим ИИ или ТИА на фоне ФП, в тех случаях, когда имеются сочетанные ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, высокий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови.

Ведущее значение в профилактике повторного инсульта отводится применению антикоагулянтов. В многочисленных сравнительных исследованиях показано преимущество варфарина над плацебо и ацетилсалициловой кислотой (АСК) в отношении профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с ФП. Метаанализ, включивший более 28 тыс. больных с ФП, показал, что относительный риск (ОР) инсульта при лечении варфарином снижается на 64% в сравнении с плацебо, при лечении АСК – только на 22%.

Антагонист витамина (АВК) варфарин рекомендуется для вторичной профилактики ИИ пациентам с неклапанной ФП, внутрисердечным тромбом, искусственным клапаном сердца и другой патологией, опасной повторением кардиоэмболического ИИ. Дозу варфарина (в среднем 2,5–10 мг/сут) подбирают постепенно, ориентируясь на международное нормализованное отношение (МНО), которое поддерживают на уровне 2–3. У пациентов, перенесших ТИА или ИИ на фоне ФП, при приеме варфарина и поддержании МНО на уровне 2,0–3,5 ишемические события ежегодно развиваются только в 8% случаев при относительно низкой частоте (до 3% в год) больших кровотечений.

В течение последних нескольких лет опубликованы результаты многоцентровых рандомизированных исследований, в которых у пациентов с ФП в сравнении с варфарином изучалась эффективность новых пероральных антикоагулянтов дабигатрана, ривароксабана, апиксабана, эдоксабана. Результаты этих исследований показали, что новые пероральные антикоагулянты не уступают по эффективности варфарину в отношении профилактики повторного ИИ и других системных эмболий, при этом имеют преимущество в виде более низкого риска внутри-

черепных кровотечений. Значительная часть пациентов, включенных в эти исследования, ранее перенесли ИИ или ТИА, поэтому антикоагулянты использовались у них в качестве вторичной профилактики ИИ.

Среди новых пероральных антикоагулянтов только апиксабан показал преимущество над варфарином (исследование ARISTOTLE) по трем основным критериям эффективности: снижение повторного инсульта и системной эмболии, уменьшение больших кровотечений и снижение общей смертности. Кроме того, апиксабан показал преимущество над АСК (исследование AVERROES) у пациентов с ФП, которым не было показано лечение АВК.

ARISTOTLE – рандомизированное двойное слепое многонациональное исследование (39 стран, 1 034 центра) с участием 18 201 пациента с неклапанной ФП, которым была показана терапия АВК (варфарином). В исследование включались пациенты с неклапанной постоянной или пароксизмальной ФП и наличием одного или нескольких дополнительных факторов риска: инсульт,

системная эмболия или ТИА в анамнезе, возраст 75 лет и старше, требующая терапии артериальная гипертензия, сахарный диабет, сердечная недостаточность.

Средний возраст пациентов составил 70 лет, 35,3% пациентов были женского пола, средняя оценка по шкале оценки риска инсульта при ФП (CHADS<sub>2</sub>) составила 2,1 балла. Около 57% пациентов ранее получали АВК, 19% пациентов перенесли инсульт, ТИА или эпизод системной эмболии. В общей сложности 9 120 пациентов были рандомизированы в группу апиксабана и 9 081 – в группу варфарина, две группы были сопоставимы по основным клиническим характеристикам.

Пациенты методом рандомизации стали получать апиксабан по 5 мг 2 раза в день (или 2,5 мг 2 раза в день при наличии 2 и более следующих факторов: возраст 80 лет и более, вес 60 кг и менее, уровень креатинина сыворотки 133 мкмоль/л или более) либо варфарин (с достижением целевого МНО 2,0–3,0).

Основная цель исследования (первичная конечная точка эффективности) – сравнение эффективности апиксабана и варфарина в профилактике инсульта и системной эмболии. Первичная конечная точка безопасности – развитие большого кровотечения; ключевая вторичная конечная точка – смерть от любых причин.

Средний период наблюдения пациентов, включенных в исследование, составил 1,8 года. Установлено, что пациенты, принимающие варфарин, чаще (27,5%) прекращали лечение, чем пациенты, леченные апиксабаном (25,3%), до окончания исследования ( $p = 0,001$ ).

За весь период наблюдения повторный инсульт или системная эмболия (первичная конечная точка) возникли у 212 пациентов, принимающих апиксабан (1,27% в год), и у 265 пациентов, леченных варфарином (1,60% в год), что указывало на статистически значимое ( $p = 0,01$ ) преимущество апиксабана над варфарином (табл. 1). Смертность от всех причин (ключевая вторичная конечная точка) была значимо ниже ( $p = 0,047$ ) в группе пациентов, леченных апиксабаном (3,52% в год), чем в группе пациентов, принимающих варфарин (3,94% в год).

Большое кровотечение развилось у 327 пациентов, леченных апиксабаном (2,13% в год), и у 462 пациентов, принимающих варфарин (3,09% в год), что указывало на статистически значимую ( $p < 0,001$ ) более высокую безопасность апиксабана в сравнении с варфарином (табл. 2). Частота

**Таблица 1. Исследование ARISTOTLE: основные конечные точки эффективности**

Основные конечные точки эффективности	Апиксабан (N = 9,120) Частота событий (%/год)	Варфарин (N = 9,081) Частота событий (%/год)	ОР (95% доверительный интервал ДИ)	p
Первичная конечная точка эффективности: инсульт или системная эмболия	1,27	1,60	0,79 (0,66, 0,95)	0,01
Инсульт	1,19	1,51	0,79 (0,65, 0,95)	0,01
Ишемический или неустановленный	0,97	1,05	0,92 (0,74, 1,13)	0,42
Геморрагический	0,24	0,47	0,51 (0,35, 0,75)	<0,001
Системная эмболия	0,09	0,10	0,87 (0,44, 1,75)	0,70
Инфаркт миокарда	0,53	0,61	0,88 (0,66, 1,17)	0,37
Смерть от всех причин	3,52	3,94	0,89 (0,80, 0,998)	0,047

**Таблица 2. Исследование ARISTOTLE: основные конечные точки безопасности**

Основные конечные точки безопасности	Апиксабан (N = 9,088) Частота (%/год)	Варфарин (N = 9,052) Частота (%/год)	ОР (95% ДИ)	p
Первичная конечная точка безопасности: большое кровотечение	2,13	3,09	0,69 (0,60, 0,80)	<0,001
Внутричерепное кровотечение	0,33	0,80	0,42 (0,30, 0,58)	<0,001
Кровотечение другой локализации	1,79	2,27	0,79 (0,68, 0,93)	0,004
Желудочно-кишечное кровотечение	0,76	0,86	0,89 (0,70, 1,15)	0,37
Тяжелое или клинически значимое нетяжелое кровотечение	4,07	6,01	0,68 (0,61, 0,75)	<0,001
Тяжелое кровотечение (GUSTO)	0,52	1,13	0,46 (0,35, 0,60)	<0,001
Тяжелое кровотечение (TIMI)	0,96	1,69	0,57 (0,46, 0,70)	<0,001
Любое кровотечение	18,1	25,8	0,71 (0,68, 0,75)	<0,001

развития геморрагического инсульта была на 49% ниже в группе апиксабана, чем в группе варфарина.

В целом результаты исследования ARISTOTLE показали, что у пациентов с ФП апиксабан эффективнее варфарина в снижении уровней всех трех ключевых исходов: инсульта или системной эмболии, больших кровотечений и общей смертности. Из всех участников исследования ARISTOTLE 3 436 (19%) ранее перенесли инсульт или ТИА. По сравнению с пациентами без инсульта или ТИА в анамнезе, у пациентов, перенесших инсульт или ТИА, повторный инсульт или системная эмболия возникали чаще (ОР 2,52; 95% ДИ 2,09–3,04), как и смерть от любых причин (1,27; ДИ 1,11–1,45).

По сравнению с пациентами без инсульта или ТИА в анамнезе у пациентов, перенесших инсульт или ТИА, вероятность развития тяжелого кровотечения была выше (ОР 1,37; 95% ДИ 1,17–1,62), так же как и вероятность внутричерепного кровоизлияния (2,15; 1,57–2,96). Преимущество апиксабана над варфарином в снижении риска тяжелых кровотечений сохранялось у пациентов с ФП как с предшествующим инсультом или ТИА, так и без них.

АVERROES – рандомизированное двойное слепое многонациональное исследование, включившее более 5 500 пациентов с неклапанной ФП, которые не подходили для терапии АВК. В исследование включали пациентов с неклапанной пароксизмальной или постоянной ФП и одним или несколькими следующими дополнительными факторами риска: ТИА в анамнезе, возраст 75 лет и старше, требующая терапии артериальная гипертензия, сахарный диабет, сердечная недостаточность, заболевание периферических артерий.

Методом рандомизации пациенты получали лечение апиксабаном в дозе 5 мг 2 раза в день (2 808 пациентов) или АСК в дозе от 81 до 324 мг в день (2 781 пациент). Апиксабан по 2,5 мг дважды в день назначался пациентам, которые имели как минимум два из следующих критериев: возраст 80 лет и старше, вес 60 кг или меньше, уровень креатинина сыворотки 133 мкмоль/л или выше.

Варфарин подбирался до достижения целевого МНО на уровне 2,0–3,0. По основным исходным клиническим показателям не наблюдалось различий в группах пациентов, леченных апиксабаном или АСК.

Основная цель исследования (первичная конечная точка эффективности) – сравнение эффективности апиксабана и АСК в профилактике инсульта и системной эмболии. Первичный исход безопасности – возникновение большого кровотечения.

Наблюдение показало, что пациенты, принимающие АСК, чаще (20,5% случаев в год) прекращали лечение, чем пациенты, леченные апиксабаном (17,9%), до окончания исследования ( $p = 0,03$ ). За весь период наблюдения повторный инсульт или системная эмболия (первичная конечная точка) возникли у 51 пациента, принимающего апиксабан (1,6% в год), и у 113 пациентов, леченных АСК (3,7% в год), что указывало на достоверное ( $p < 0,001$ ) преимущество апиксабана над АСК. Смертность от всех причин была ниже ( $p = 0,07$ ) в группе пациентов, леченных апиксабаном (3,5% в год), чем в группе пациентов, принимающих варфарин (4,4% в год). Среди пациентов, принимавших апиксабан, зарегистрировано 44 случая кровотечений (1,4% в год), а среди пациентов, принимавших АСК, – 39 (1,2% в год), что указывало на отсутствие существенных различий ( $p = 0,57$ ). Основные точки безопасности лечения представлены в *таблице 3*.

Серьезные нежелательные явления возникали в группе пациентов, леченных апиксабаном, реже (22%), чем в группе пациентов, принимающих АСК (27%,  $p < 0,001$ ).

В рамках исследования АVERROES была изучена эффективность и безопасность апиксабана в сравнении с АСК в подгруппе пациентов, перенесших инсульт или ТИА до начала исследования. У пациентов, перенесших инсульт или ТИА, отмечалась более высокая частота повторного инсульта или системной эмболии, чем у пациентов без инсульта или ТИА в анамнезе; при этом преимущество апиксабана над АСК было более значительным в группе больных, перенесших инсульт или ТИА, чем у больных без них.

У пациентов, перенесших инсульт или ТИА и леченных апиксабаном, возникло 10 случаев инсульта или системной эмболии (2,39% в год) по сравнению с 33 случаями в группе пациентов, принимающих АСК (9,16% в год), что соответствовало общим результатам исследования. В целом эффективность применения апиксабана была выше в сравнении с АСК у пациентов, перенесших инсульт или ТИА, чем у пациентов без инсульта и ТИА. Большие кровотечения развивались чаще у пациентов, перенесших инсульт или ТИА, чем у пациентов без инсульта или ТИА в анамнезе. Однако прием апиксабана у больных, перенесших инсульт или ТИА, не увеличивал частоту кровотечений в сравнении с приемом АСК.

**Таблица 3. Исследование АVERROES: основные конечные точки безопасности**

Исход	Апиксабан (N = 2 808) Частота (%/год)	АСК (N = 2 791) Частота (%/год)	ОР (95% ДИ)	p
Большое кровотечение	1,4	1,2	1,13 (0,74, 1,75)	0,57
Внутричерепное кровотечение	0,4	0,4	0,85 (0,38, 1,90)	0,69
Внечерепное и неклассифицированное кровотечение	1,1	0,9	1,23 (0,74, 2,05)	0,42
Желудочно-кишечное кровотечение	0,4	0,4	0,86 (0,40, 1,86)	0,71
Кровотечение другой локализации	0,6	0,4	1,55 (0,77, 3,12)	0,22
Фатальное кровотечение	0,1	0,2	0,67 (0,19, 2,37)	0,53
Клинически значимое небольшое кровотечение	3,1	2,7	1,15 (0,86, 1,54)	0,35
Малое кровотечение	6,3	5,0	1,24 (1,00, 1,53)	0,05

Результаты проведенного субанализа показывают, что если у 100 пациентов, перенесших инсульт или ТИА, вместо АСК использовать апиксабан, то в течение года можно предотвратить 6,4 случая инсульта, не увеличив при этом риск кровоизлияния.

В целом у больных, перенесших ИИ или ТИА на фоне неклапанной ФП, апиксабана рекомендуется по 5 мг внутрь 2 раза в день независимо от приема пищи. Снижение дозы до 2,5 мг 2 раза в сутки показано при возрасте 80 лет и старше, весе 60 кг и меньше, почечной недостаточности (креатинин сыворотки крови 133 мкмоль/л и выше). Лечение апиксабаном не требует рутинного лабораторного контроля.

К сожалению, отметил В.А. Парфенов, в нашей стране только небольшая часть пациентов, перенесших ИИ или ТИА на фоне ФП, постоянно получают адекватное лечение согласно международным рекомендациям. Значительная часть пациентов курсами (или регулярно) используют преимущественно препараты, улучшающие мозговое кровообращение и метаболические процессы в головном мозге, но при этом не применяются в полной мере эффективные средства предупреждения повторного ИИ. Варфарин назначается сравнительно редко, что связано преимущественно с относительной сложностью частого контроля МНО, многочисленными возможными нежелательными взаимодействиями варфарина с лекарственными препаратами и пищевыми продуктами.

В настоящее время для профилактики повторного ИИ рекомендуются АВК варфарин или новые пероральные антикоагулянты: ингибиторы Ха-фактора свертывания крови апиксабан и ривароксабан, прямой ингибитор тромбина дабигатран. Только в тех случаях, когда пациент отказывается от приема антикоагулянтов или имеются противопоказания к их применению, используются антитромбоцитарные средства.

Преимущество новых пероральных антикоагулянтов заключается в том, что при их использовании нет необходимости в регулярном лабораторном контроле, как при использовании варфарина (регулярный контроль МНО). Возможность использования новых пероральных антикоагулянтов имеет большое практическое значение, потому что в ряде случаев пациенты не могут принимать варфарин, т. к. не имеют возможности регулярного контроля МНО и поддержания его на требуемом уровне.

Целесообразно назначать новые пероральные антикоагулянты сразу после ТИА и в течение первых 14 дней с момента ИИ, однако в случае неконтролируемой артериальной гипертензии или больших размеров инфаркта (с его геморрагической трансформацией) назначение может быть более поздним.

Таким образом, существенное улучшение профилактики повторного ИИ при ФП в нашей стране может быть достигнуто путем совершенствования имеющихся медико-экономических стандартов, приведения их в соответствие с имеющимися международными рекомендациями. Необходимо, чтобы все пациенты, перенесшие ИИ или ТИА на фоне ФП, регулярно принимали варфарин под контролем МНО или новые пероральные антикоагулянты,

если нет противопоказаний к их применению. Большое значение имеют нелекарственные методы вторичной профилактики ИИ, достижение нормального уровня АД, что снижает риск кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП. В нашей стране для вторичной профилактики ИИ у пациентов с ФП еще в недостаточной мере применяются как варфарин, так и новые пероральные антикоагулянты, однако их использование открывает перспективы по снижению заболеваемости ИИ и смертности от него, сказал в заключение В.А. Парфенов.



О.И. Виноградов

Доклад заведующего кафедрой неврологии с курсом нейрохирургии ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» доктора медицинских наук **Олега Ивановича Виноградова** был посвящен подходам к антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и внутримозговой гематомой.

Как отметил в начале своего выступления О.И. Виноградов, геморрагический инсульт – крайне тяжелое, часто инвалидизирующее заболевание. Летальность в течение первого месяца у больных с внутримозговым кровоизлиянием составляет около 40%. Среди выживших пациентов только 20% восстанавливаются и возвращаются к прежней жизни, а 80% остаются инвалидами с выраженным стойким неврологическим дефицитом. Особую группу больных среди выживших после геморрагического инсульта составляют пациенты с фибрилляцией предсердий. С одной стороны, данной категории больных абсолютно показана антикоагулянтная терапия, т. к. ее отсутствие сопряжено с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений (в первую очередь ишемического инсульта), а с другой – геморрагический инсульт является абсолютным противопоказанием для антикоагулянтной терапии.

Можно ли пациенту с внутримозговой гематомой назначать антитромботическую терапию? Для ответа на этот вопрос врач должен осознавать цель назначения такой терапии.

**Первой целью** при назначении антикоагулянтной терапии пациентам с внутримозговой гематомой является профилактика флелотромбоза и ТЭЛА на фоне вынужденной иммобилизации из-за выраженности неврологического дефицита.

По данным Douglas G., частота развития флелотромбоза глубоких вен нижних конечностей у иммобилизованных больных достигает 50%, а ТЭЛА является основной причиной летальных исходов в течение первых 30 дней.

Наиболее распространенной практикой в современной инсультологии является назначение т. н. компрессионного трикотажа, или эластичного бинтования нижних конечностей. Однако проведенные исследования продемонстрировали неэффективность данной методики.



Компрессионный трикотаж не предотвращает развитие флеботромбоза у обездвиженных пациентов. Lascut K. убедительно продемонстрировал, что только использование перемежающейся пневмокомпрессии позволяло снизить частоту флеботромбоза в 3 раза по сравнению с использованием компрессионного трикотажа. Таким образом, для профилактики флеботромбоза и ТЭЛА у пациентов с наличием противопоказаний к антикоагулянтной терапии рекомендована перемежающаяся пневмокомпрессия.

Хорошо известно, что золотым стандартом профилактики флеботромбоза у обездвиженных больных является назначение парентеральных антикоагулянтов в профилактических дозах. Актуален вопрос: когда после внутримозговой гематомы можно назначить антикоагулянты? Воеев А. с соавт. провел исследование, в котором 3 группам пациентов назначался подкожно гепарин на 10, 4 и 2-е сут. после развития внутримозговой гематомы. У пациентов, которым назначали гепарин подкожно на 2-е сут. после развития внутримозговой гематомы, отмечалась низкая частота ТЭЛА, низкая смертность, а повторные кровотечения были редким событием.

В настоящее время существуют следующие рекомендации по профилактике флеботромбоза у обездвиженных пациентов, перенесших геморрагический инсульт:

- 1) использование перемежающейся пневмокомпрессии необходимо для профилактики тромбозов тем пациентам, у которых имеются противопоказания к назначению антикоагулянтов;
- 2) профилактические дозы низкомолекулярного гепарина или нефракционированного гепарина могут быть назначены больному геморрагическим инсультом и гемиплегией на 3–4-е сут. от начала заболевания.

**Второй целью** при назначении антикоагулянтной терапии пациентам с фибрилляцией предсердий является профилактика ишемического инсульта.

В 2015 г. в журнале *Circulation* были опубликованы данные когортного исследования (датский регистр), в которое были включены пациенты с внутримозговой гематомой и наличием показаний для антикоагулянтной терапии. Больные были разделены на 3 группы: первая группа – пациенты, которые перенесли внутримозговую гематому и имели показания для антикоагулянтной терапии, но она не была назначена врачом; вторая группа – больные, которые перенесли внутримозговую гематому и имели показания для антикоагулянтной терапии, но получали АСК; третья группа – больные, которые перенесли геморрагический инсульт, имели показания для антикоагулянтной терапии и им были назначены антикоагулянты. Оказалось, что частота ишемического инсульта, системной эмболии и смертности от всех причин была практически в 2 раза ниже в группе больных, которым возобновили терапию антикоагулянтами, по сравнению с группой больных, которым таковую не назначили (13,6 и 27,3% соответственно (HR 0,55; 95% ДИ 0,39–0,78)). Возобновление антикоагулянтной терапии ассоциировалось с увеличением частоты выживаемости пациентов в течение 5 лет. Очень интересные результаты были получены в груп-

пе больных, которым назначили АСК. Оказалось, что возврат АСК больным, которым показана антикоагулянтная терапия, абсолютно не обоснован, поскольку частота ишемического инсульта, системной эмболии и смертности от всех причин была сопоставима с частотой этих показателей в группе больных, которые не получали антитромботическую терапию. Что же касается профиля безопасности терапии, то он был благоприятен в группе больных, которым возобновили терапию антикоагулянтами. Так, частота повторных внутримозговых кровоизлияний не отличалась в группе больных, которые вновь стали принимать антикоагулянты, по сравнению с пациентами, которым не назначили антитромботическую терапию (8,6 и 8,0% соответственно (HR 0,91; 95% ДИ 0,56–1,49)). Схожие данные были получены и по частоте экстракраниальных кровоизлияний (HR 0,92; 95% ДИ 0,30–2,76).

Вывод, сделанный исследователями: терапия пероральными антикоагулянтами у больных, перенесших внутримозговое кровоизлияние, ассоциируется со снижением частоты ишемических инсультов и летальности, что позволяет рекомендовать назначение пероральных антикоагулянтов таким пациентам тогда, когда это возможно. Таким образом, если пероральные антикоагулянты показаны пациенту, перенесшему внутримозговую гематому, их нужно назначать.

Крайне важно определиться со сроками назначения или рестарта антикоагулянтной терапии у пациентов с внутримозговой гематомой и фибрилляцией предсердий. В ранее упомянутом датском когортном исследовании обозначено среднее время возобновления терапии антикоагулянтами – 34-е сут. после внутримозгового кровоизлияния. Однако авторы подчеркивают, что нужны дополнительные исследования для дальнейшего изучения этого вопроса. Исследования должны учитывать такие факторы, увеличивающие риск внутримозгового кровоизлияния, как лобарная локализация гематомы, пожилой возраст, артериальная гипертензия, проведение диализа, лейкоцитоз и наличие микрокровоизлияний по данным МРТ в режиме T2\*.

В рекомендациях Американской ассоциации инсульта отмечается, что решение о начале антитромботической терапии у больных геморрагическим инсультом на фоне приема антитромботических препаратов необходимо принимать, взвесив риск возникновения артериальной или венозной тромбоземболии, риск повторного кровоизлияния и оценив статус пациента; такое решение необходимо принимать индивидуально для каждого больного. К сожалению, современный уровень знаний не позволяет достоверно определить оптимальное время рестарта антикоагулянтов у больных, которые перенесли внутримозговое кровоизлияние. Для большинства больных, однако, необходимо воздержаться от такой терапии на одну неделю или дольше от дебюта кровоизлияния.

Безусловно, необходимы дополнительные рандомизированные исследования, которые будут учитывать те факторы, о которых было сказано выше. До настоящего времени таких исследований не проводилось. Мнение большинства мировых экспертов относительно возобнов-

ления терапии антикоагулянтами сводится к следующему: если больной перенес геморрагический инсульт и ему показаны пероральные антикоагулянты, старт терапии необходимо начать спустя 6–8 недель от дебюта внутримозговой гематомы.

После принятия решения о назначении антикоагулянтной терапии важно определиться в выборе перорального антикоагулянта для пациента. Существует 5 вариантов назначения пероральной антикоагулянтной терапии пациентам с фибрилляцией предсердий: антагонисты витамина К, дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день, дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в день, ривароксабан 20 мг 1 раз в день или апиксабан 5 мг 2 раза в день. Эффективность и безопасность всех прямых пероральных антикоагулянтов сравнивались с варфарином в крупных многоцентровых рандомизированных исследованиях. В то же время сравнительных исследований прямых пероральных антикоагулянтов друг с другом не проводилось. Необходимо также отметить, что ни в одно из исследований, посвященных НОАК, не были включены пациенты, перенесшие геморрагический инсульт.

Данные доказательной медицины демонстрируют, что все прямые пероральные антикоагулянты не хуже варфарина снижают риск инсульта и системных эмболий. Достоверно лучше варфарина снижают риск инсульта и системных эмболий дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день и апиксабан. Геморрагических инсультов было меньше при использовании всех прямых пероральных антикоагулянтов по сравнению с варфарином. Ишемических инсультов было меньше при приеме дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день. Смертность от всех причин была ниже только на фоне терапии апиксабаном по сравнению с варфарином. Таким образом, наибольшей эффективностью обладают два препарата – дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день и апиксабан 5 мг 2 раза в день. Что касается безопасности терапии, то больших кровотечений было достоверно меньше при приеме дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в день и апиксабана. На фоне терапии дабигатраном 150 мг и ривароксабаном частота больших кровотечений была сопоставима с группой пациентов, принимавших варфарин. Частота желудочно-кишечных кровотечений повышалась на высокой дозе дабигатрана (150 мг два раза в день) и на ривароксабане. Этого не отмечалось при приеме низкой дозы дабигатрана (110 мг два раза в день) и апиксабана. Таким образом, единственным из прямых пероральных антикоагулянтов, который продемонстрировал одновременно и большую эффективность, и большую безопасность, чем варфарин, является апиксабан.

В завершение своего выступления О.И. Виноградов подчеркнул, что назначение антикоагулянтной терапии пациентам с внутримозговой гематомой и фибрилляцией предсердий требует от врача продуманного и взвешенного подхода, с учетом оценки риска геморрагических и тромбоземболических осложнений в каждом индивидуальном случае. В настоящее время не достаточно доказательной базы по данному вопросу и необходимо проведение дополнительных рандомизированных исследова-

ний по оценке эффективности и безопасности использования антикоагулянтной терапии у больных после геморрагического инсульта. Кроме того, важно оценить эффективность механических окклюдеров ушка левого предсердия у данной категории больных.

Ведущий научный сотрудник Научного центра неврологии доктор медицинских наук **Людмила Александровна Гераскина** затронула проблему криптогенного инсульта в пожилом возрасте. Как отметила Людмила Александровна, инсульт в последние годы «помолодел», развитие этого грозного инвалидизирующего заболевания у лиц 20–40 лет уже не является редкостью.



Л.А. Гераскина

Вместе с тем заболеваемость инсультом напрямую связана с возрастом, и совокупные данные регистров показывают, что подавляющее число больных инсультом – это люди пожилого и старческого возраста, на их долю приходится до 6–80% всех случаев ОНМК. К сожалению, заболеваемость инсультом сохраняется на стабильно высоком уровне, другими словами, потенциал превентивных вмешательств используется явно недостаточно.

Профилактика инсульта, как первого, так и повторно, тесно связана с понятием его гетерогенности и важностью уточнения непосредственной причины ОНМК. И здесь необходимо отметить, что почти в 40% случаев ишемического инсульта его причина остается неустановленной и инсульт считается криптогенным. Термин «криптогенный» происходит от двух греческих слов: *kryptos* – тайный и *genos* – происхождение. Применительно к инсульту термин означает отсутствие причины, повлекшей за собой развитие церебрального поражения. Различают криптогенность абсолютную, относительную и специфичную. Первое определение можно отнести к начальному этапу обследования пациента вскоре после его поступления в стационар, когда, как правило, отсутствует достаточная информация, характеризующая все возможные причины развития инсульта. Относительная криптогенность возникает в процессе диагностики при незавершенном исследовании. И наконец, специфичная криптогенность – это неустановленная причина инсульта на момент выписки больного из стационара при условии исчерпывающего обследования. Отдельного внимания требуют ситуации, когда у пациента обнаруживаются две и более установленные потенциальные причины инсульта либо имеется несоответствие выявленных факторов риска, потенциальных причин инсульта характеристикам («образу») инфаркта мозга конкретного пациента. Таким образом, понятие криптогенности инсульта тесно связано с особенностями проявлений состояний, приводящих к ОНМК, и возможностями диагностического поиска.

Большинство основных причин инсульта можно классифицировать следующим образом: патология сосудов,

сердца и крови. При этом в каждой из этих категорий имеются скрыто протекающие заболевания. Однако если структурные изменения кровоснабжающих мозг сосудов обнаружить не сложно, равно как и гематологическую патологию, то спектр кардиальных нарушений, характеризующихся латентным течением и впервые проявляющихся развитием инсульта, весьма обширен. Это могут быть заболевания ишемической, воспалительной, дегенеративной природы, врожденные аномалии и прочее, причем перечень конкретной сердечной патологии – причины инсульта – взаимосвязан с возрастом больных.

В пожилом и старческом возрасте (у лиц старше 60 лет), по данным Научного центра неврологии, лидирующие позиции среди причин ОНМК занимают фибрилляция предсердий (ФП), постинфарктные изменения и дегенеративные пороки сердца, они являются причиной 70–80% всех случаев кардиоэмболического инсульта у этой возрастной категории больных. При этом, по данным собственного исследования, более чем у 40% пациентов кардиальная патология ранее – до инсульта – не проявлялась клинически, т. е. была асимптомной, и ее верификация стала возможной только в результате углубленного диагностического поиска в связи с перенесенным инсультом. Широкое внедрение в ангионеврологические клиники таких кардиологических методов исследования, как трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография (в т. ч. с возможностью 2D- и 3D-реконструкции), транскраниальная доплерография с мониторингом микроэмболических сигналов с целью верификации парадоксальной эмболии, – все это расширило наши представления о причинах инсульта и способствует повышению эффективности профилактических мероприятий. Особое место среди диагностических методов, применяемых в клинике острого инсульта, занимает холтеровское мониторирование. Сегодня мы располагаем возможностью не только суточного, но и многодневного мониторирования ЭКГ, а также – по показаниям – использования имплантируемых кардиорегистраторов для длительного, многолетнего наблюдения и верификации значимых нарушений ритма сердца. Для пациентов, перенесших инсульт, патогенетически значимой аритмией, протекающей асимптомно, является, в первую очередь пароксизмальная ФП.

ФП – наиболее часто встречаемая аритмия, в Европе регистрируется у 1% населения – 6 млн человек. Другое важное обстоятельство – распространенность ФП прогрессивно увеличивается с возрастом и у 60-летних обнаруживается в 15–20% наблюдений, а в группе лиц старше 60 лет – 30–40%. ФП сегодня рассматривается как ведущий фактор риска ОНМК и выявляется с помощью стандартной ЭКГ в дебюте и в течение острой фазы ишемического инсульта у 25% больных. Важно отметить патогенетическую равнозначность пароксизмальной и постоянной форм ФП как причины инсульта. Вместе с тем известно, что у половины пациентов имеет место клинически асимптомная пароксизмальная ФП. Диагностика этой аритмии возможна только при целенаправленном поиске – длительном мониторировании ЭКГ, с помощью которого выявляемость пароксизмальной ФП среди пациентов с криптогенным инсультом

достигает 25%, что в свою очередь позволяет кардинально изменить подход к вторичной профилактике.

Ключевым звеном предупреждения инсульта и системных эмболий при ФП является длительное использование пероральных антикоагулянтов, среди которых долгие годы были доступны только антагонисты витамина К (АВК). Однако целый ряд обстоятельств ограничивает возможность их широкого применения: узкое терапевтическое окно (целевой диапазон МНО), непредсказуемый ответ на стартовую дозировку, необходимость в частом мониторинге крови для достижения терапевтического диапазона МНО, наличие противопоказаний к лечению АВК либо нечувствительности к ним. Ситуация кардинально изменилась с 2010 г., когда были разработаны и внедрены в повседневную практику новые пероральные антикоагулянты (НОАК) – прямой ингибитор тромбина дабигатран и ингибиторы Ха-фактора ривароксабан и апиксабан. НОАК имеют фиксированный режим дозирования, предсказуемый эффект гипокоегуляции, отсутствие диетических ограничений и необходимости рутинного контроля коагуляции. НОАК доказали свою эффективность и безопасность в предотвращении тромбоемболических осложнений и смертельных исходов при неклапанной ФП. Все перечисленные НОАК не уступают варфарину в профилактике инсульта и системных эмболий, при этом относительный риск геморрагического инсульта ощутимо ниже, чем при лечении варфарином. Также была доказана как минимум сопоставимая эффективность новых препаратов по сравнению с варфарином и более низкий риск кровотечений среди пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе. Таким образом, все три НОАК с успехом могут быть выбраны в качестве препарата первой линии для профилактики повторного инсульта. Однако необходимо отметить, что среди всех НОАК у апиксабана наблюдалось лучшее соотношение эффективности и безопасности и только применение апиксабана ассоциировалось с уменьшением общей смертности по сравнению с варфарином. Кроме того, существуют дополнительные важные характеристики НОАК, которые следует учитывать при планировании длительной терапии больных ФП, особенно пожилого и старческого возраста. Известно, что с возрастом снижается скорость клубочковой фильтрации и это существенным образом влияет на фармакокинетику антикоагулянтов. При пероральном приеме почечная экскреция апиксабана составляет около 25%, тогда как для дабигатрана этот показатель составляет 80%, для ривароксабана – 66%. Поэтому при использовании апиксабана не требуется коррекция дозы у пациентов с легким и умеренным снижением функции почек, но препарат с осторожностью должен применяться у больных с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин и противопоказан при клиренсе креатинина менее 15 мл/мин.

Учитывая благоприятный профиль НОАК в отношении геморрагических осложнений, не меньший интерес представляет собой исследование AVERROES, выполненное с целью оценки эффективности апиксабана по сравнению со стандартной терапией ацетилсалициловой кислотой (АСК) для профилактики инсульта и системной эмболии у

не подходящих для терапии варфарином пациентов с ФП и повышенным риском инсульта. Исследование было прекращено досрочно по причине 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) перед АСК не было неожиданностью, однако внимание привлекла поразительно низкая частота кровотечений в группе апиксабана, сопоставимая с группой АСК. Так, частота больших кровотечений была сходной (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, сравнивая результаты, полученные в других исследованиях антитромботической терапии при ФП, частота кровотечений, зарегистрированная в испытании AVERROES, была ниже.

Факт бесспорного преимущества апиксабана перед АСК в профилактике инсульта при неклапанной ФП при сопоставимых рисках 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 оправдывается простотой, экономичностью и безопасностью лечения. Однако установленное клиническое преимущество НОАК как в профилактике ишемических эмболических событий, так и меньшем риске

геморрагических осложнений должно стать точкой отсчета в кардинальном изменении подхода к выбору антитромботического препарата для больного с ФП.

Анализируя возможные причины криптогенного инсульта у лиц пожилого возраста, Людмила Александровна подчеркнула, что в подавляющем большинстве наблюдений это, как правило, «эмболический инсульт» с характерными особенностями развития симптоматики и типичной нейровизуализационной картиной. При отсутствии артериального источника церебральной эмболии (что не сложно установить с помощью современных методов ангиовизуализации) необходим поиск других эмбологенных источников, прежде всего кардиальных, которые, как уже упоминалось, долгое время могут существовать латентно, клинически асимптомно. К сожалению, мы не всегда можем их верифицировать. Поэтому в настоящий момент сформировалась новая парадигма – «эмболический инсульт с неустановленным источником эмболии» (ESUS – embolic stroke unknown source). С учетом высокой эффективности и безопасности НОАК в профилактике инсульта и системных эмболий перспективным научно-исследовательским проектом является изучение возможности применения НОАК при ишемическом инсульте с неустановленным источником эмболии, чему посвящены крупные исследования NAVIGATE ESUS (ривароксабан) и RE-SPECT-ESUS (дабигатран), сказала в заключение Людмила Александровна.



Материал подготовила Людмила Головина



## РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ  
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынки России.



ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

### ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО

105082,  
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.  
Тел.: 8 495 780 3425  
факс: 8 495 780 3426  
info@reprent.ru

www.remedium.ru