

В.А. ПАРФЕНОВ, д.м.н, профессор, **С.В. ВЕРБИЦКАЯ**, к.м.н.
Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ROCKET AF

Представлены данные по профилактике ишемического инсульта (ИИ) у больных, перенесших ИИ или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) на фоне неклапанной фибрилляции предсердий (ФП). Анализируются возможности антикоагулянтной терапии для вторичной профилактики ИИ при ФП – использование антагониста витамина К варфарина и новых пероральных антикоагулянтов: ингибиторов Ха-фактора свертывания крови ривароксабана и апиксабана, прямого ингибитора тромбина дабигатрана. Изложены результаты субанализа исследования ROCKET AF, в котором сравнивался ривароксабан и варфарин у пациентов с ФП, перенесших ИИ или ТИА. Отмечается, что широкое использование в клинической практике пероральных антикоагулянтов при ФП может привести к существенному снижению заболеваемости ИИ и смертности от него в нашей стране.

Ключевые слова: вторичная профилактика ишемического инсульта, фибрилляция предсердий, пероральные антикоагулянты, апиксабан, дабигатран, ривароксабан, субанализ исследования ROCKET AF

Вторичная профилактика ИИ – профилактика инсульта у больных, перенесших ИИ или ТИА – одна из актуальных проблем современной неврологии [1–3]. Стратегия ведения пациентов представлена в международных рекомендациях по вторичной профилактике ИИ [4–6]. Профилактика должна начинаться как можно раньше после развития ИИ или ТИА и в большинстве случаев проводится в течение всей оставшейся жизни. Примерно в 10% случаев ИИ или ТИА вызваны кардиальной эмболией вследствие постоянной или пароксизмальной формы ФП; в последние годы активно изучаются возможности профилактики ИИ при ФП, разработаны отечественные рекомендации по профилактике ИИ и системной эмболии при ФП [7].

НЕЛЕКАРСТВЕННЫЕ МЕТОДЫ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ИИ

Нелекарственные методы включают отказ от курения и уменьшение числа выкуриваемых сигарет, прекращение злоупотребления алкоголем.

Регулярная физическая активность рекомендуется пациентам, перенесшим ИИ или ТИА. Целесообразно достижение физической активности, которая была до инсульта, и ее постепенное увеличение, если она была низкой. Если вследствие двигательных нарушений пациент не может передвигаться после инсульта, рекомендуется регулярный комплекс физических упражнений в домашних условиях под наблюдением специалиста (врача физиотерапевта, специалиста по лечебной гимнастике).

Рациональное питание рекомендуется пациенту, перенесшему ИИ или ТИА; целесообразно использование в достаточном количестве фруктов и овощей, растительного масла и ограничение потребления продуктов, богатых холестерином. Снижение избыточного веса возможно путем снижения калорийности питания и увеличения физической активности.

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Антигипертензивная терапия показана большинству пациентов, перенесших ИИ или ТИА; примерно одну треть повторных инсультов можно предупредить путем постепенного снижения АД [4, 5]. У пациентов, перенесших ИИ или ТИА, лечение антигипертензивными средствами приводит к достоверному снижению повторного инсульта (на 24%), инфаркта миокарда (на 21%) и тенденции к уменьшению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [6]. 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 [4–6]. Целевой уровень артериального давления (АД), которого следует добиться в результате антигипертензивной терапии, 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. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину-II, диуретики рассматриваются как эффективные средства вторичной профилактики ишемического инсульта [6].

У пациентов с ФП поддержание нормального АД на фоне антигипертензивной терапии имеет особое значение, потому что снижает риск кровотечений, связанных с приемом антикоагулянтов [2, 3].

СТАТИНЫ

Назначение статинов пациентам, перенесшим ИИ или ТИА на фоне ФП, показано в тех случаях, когда имеются сочетанные ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, высокий уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови [4–6]. Аторвастатин (липримар) используется по 20–40 мг/сут, симвастатин (зокор) – по 20–40 мг/сут, чтобы достичь существенного снижения холестерина ЛПНП до 2,5 ммоль/л и ниже.

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ

Пациентам, перенесшим ИИ или ТИА на фоне ФП, рекомендуются антагонист витамина К варфарин или новые пероральные антикоагулянты: ингибиторы Ха-фактора свертывания крови ривароксабан и апиксабан, прямой ингибитор тромбина дабигатрана [7]. Только в тех случаях, когда пациент отказывается от приема антикоагулянтов или имеются противопоказания к их применению, рекомендуются антитромбоцитарные средства: ацетилсалициловая кислота (аспирин), клопидогрел, тиклопидин, агренокс (комбинация ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола).

В многочисленных сравнительных исследованиях показано преимущество варфарина над плацебо и аспирином в отношении профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с ФП [4–6]. Метаанализ, включивший более 28 тыс. больных с ФП, показал, что варфарин приводит к снижению относительного риска инсульта на 64% в сравнении с плацебо, аспирин – к снижению только на 22% [8].

Вопрос о сроках назначения антикоагулянтов не изучен в достаточной степени. Целесообразно их назначать сразу после ТИА и в первые 14 дней с момента ИИ, однако в случае неконтролируемой артериальной гипертензии или больших размеров инфаркта (с его геморрагической трансформацией) назначение может быть более поздним. В настоящее время нет исследований, которые показали бы преимущество раннего (в первые дни с момента ИИ) назначения антикоагулянтов. Некоторые авторы предлагают новые пероральные антикоагулянты назначать сразу после ТИА, на 3-й день после малого инсульта, на 6-й день среднего по объему инфаркта мозга и через 14–21 день большого инфаркта мозга [9].

Варфарин (антагонист витамина К) рекомендуется для вторичной профилактики ИИ как пациентам с неклапанной ФП, так и с внутрисердечным тромбом, искусственным клапаном сердца и другой патологией, опасной повторением кардиоэмболического ИИ. Дозу варфарина (в среднем 2,5–10 мг в сутки) 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 [4–6].

В течение последних 5 лет опубликованы результаты многоцентровых рандомизированных исследований, в которых у пациентов с ФП в сравнении с варфарином изучалась эффективность новых пероральных антикоагулянтов дабигатрана [10], ривароксабана [11], апиксабана [12], эдоксабана [13]. Значительная часть пациентов, включенных в эти исследования, ранее перенесли ИИ или ТИА, поэтому антикоагулянты использовались у них в качестве вторичной профилактики ИИ. Результаты этих исследований показали, что новые пероральные антикоагулянты не уступают по эффективности варфарину в отношении профилактики повторного ИИ и других артериальных эмболий, при этом имеют преимущество в виде более низкого риска внутричерепных кровотечений [10–13]. На основании результатов этих исследований в большинстве стран мира, включая нашу страну, при неклапанной ФП были рекомендованы к применению дабигатран (прадакса) по 150 мг 2 раза в сутки или 110 мг 2 раза в сутки, ривароксабан (ксарелто) по 20 мг в сутки и апиксабан (эликвис) по 5 мг 2 раза в сутки [7].

■ Пациентам, перенесшим ИИ или ТИА на фоне ФП, для вторичной профилактики ИИ рекомендуются антагонист витамина К варфарин или новые пероральные антикоагулянты: ингибиторы Ха-фактора свертывания крови ривароксабан и апиксабан, прямой ингибитор тромбина дабигатрана

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.

Особый интерес для неврологов представляет исследование ROCKET AF, в котором сравнивался ривароксабан и варфарин у пациентов с ФП, потому что более половины пациентов, включенных в это исследование, перенесли ИИ или ТИА.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ РИВАРОКСАБАНА И ВАРФАРИНА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ТИА ИЛИ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

Исследование III фазы ROCKET AF – двойное слепое с плацебо-контролем, в котором сравнивался ривароксабан и варфарин у пациентов с ФП, наиболее нуждающихся в антикоагулянтах [11].

Таблица 1. Основные клинические характеристики больных, принимавших ривароксабан и варфарин

| Клинические характеристики | Группа лечения ривароксабаном (N = 7 081) | Группа лечения варфарином (N = 7 090) |
|--|---|---------------------------------------|
| Среднее значение шкалы CHADS ₂ | 3,48 | 3,46 |
| 2 балла (%) | 13 | 13 |
| 3 балла (%) | 43 | 44 |
| 4 балла (%) | 29 | 28 |
| 5 баллов (%) | 13 | 12 |
| 6 баллов (%) | 2 | 2 |
| Ранее применяли антагонисты витамина К (%) | 62 | 63 |
| Застойная сердечная недостаточность (%) | 63 | 62 |
| Артериальная гипертензия (%) | 90 | 91 |
| Сахарный диабет (%) | 40 | 39 |
| Предшествующий инсульт/ТИА/эмболия (%) | 55 | 55 |
| Предшествующий инфаркт миокарда (%) | 17 | 18 |

В исследование ROCKET AF включались пациенты от 18 лет и старше с ФП, которые уже перенесли инсульт или ТИА либо системную эмболию без поражения головного мозга, а также пациенты, которые имели 2 или более из следующих факторов риска: застойная сердечная недостаточность, фракция выброса левого желудочка менее 35%, артериальная гипертензия, возраст 75 лет и старше, сахарный диабет.

В исследование ROCKET AF не включались пациенты с патологией клапанов сердца, преходящей ФП вследствие обратимого нарушения, высоким риском кровотечений и планируемой кардиоверсий.

Основной критерий эффективности исследования ROCKET AF (первичная конечная точка эффективности): все случаи инсульта и системной эмболии без поражения головного мозга.

Основной критерий безопасности исследования ROCKET AF (первичная конечная точка безопасности): большое и клинически значимое небольшое кровотечение. Кровотечение расценивалось как большое, если приводило к летальному исходу или возникало в жизненно важном органе либо сопровождалось снижением уровня гемоглобина на 2 г/дл и более, вызывало необходимость гемотрансфузии 2 и более единиц эритроцитарной массы или цельной крови (клинически явное кровотечение). Кровотечение расценивалось как небольшое клинически значимое, если не удовлетворяло критериям большого, но приводило к медицинскому вмешательству, незапланированному контакту с врачом, временному прекращению приема препарата, сопровождалось болью или снижением повседневной активности.

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование ROCKET AF, приведена в *таблице 1*. Пациенты наблюдались в среднем в течение 707 дней. Методом рандомизации пациенты включались в группу лечения варфарином, в которой методом подбора его дозы достигалось МНО от 2,0 до 3,0, и в группу ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз/сут

или 15 мг 1 раз/сут для больных с клиренсом креатинина от 30 до 49 мл/мин.

На фоне лечения частота инсульта и артериальных тромбозов (первичная точка эффективности) в группах ривароксабана и варфарина составила соответственно 1,7 и 2,2 на 100 пациентов в год, что продемонстрировало преимущество ривароксабана перед варфарином ($p = 0,02$). При анализе результатов «в соответствии с назначенным лечением», когда неблагоприятные исходы учитывались вплоть до уведомления о прекращении исследования, частота инсульта и артериальных тромбозов в группах ривароксабана и варфарина составила соответственно 2,1 и 2,4 на 100 пациентов в год, что указывало на тенденцию к преимуществу ривароксабана, его эквивалентности с варфарином ($p < 0,001$). Частота больших и небольших клинически значимых кровотечений (первичная конечная точка безопасности) в группах ривароксабана и варфарина составила соответственно 14,9 и 14,5% в год – без достоверных различий ($p = 0,44$). Частота внутричерепных кровотечений составила 0,5% в группе ривароксабана, что было ниже, чем в группе варфарина – 0,7% в год ($p = 0,02$).

Был проведен субанализ исследования ROCKET AF с целью изучения эффективности и безопасности ривароксабана в сравнении с варфарином среди пациентов, перенесших инсульт или ТИА, и без них [14]. Среди пациентов, включенных в исследование ROCKET AF, 7 468 (52%) перенесли инсульт ($n = 4 907$; 65%) или ТИА ($n = 2 561$; 34%). Пациенты, перенесшие инсульт или ТИА, имели в среднем 4 балла по шкале риска инсульта при ФП CHADS₂, пациенты без инсульта и ТИА – 3 балла по CHADS₂.

Результаты исследования показали, что у больных, перенесших ИИ или ТИА, отмечается достоверно более высокая частота основных событий (инсульт, системная эмболия), чем у больных, которые до начала исследования не перенесли цереброваскулярного заболевания (*рис. 1, табл. 2*). У пациентов, принимавших ривароксабан, частота повторного

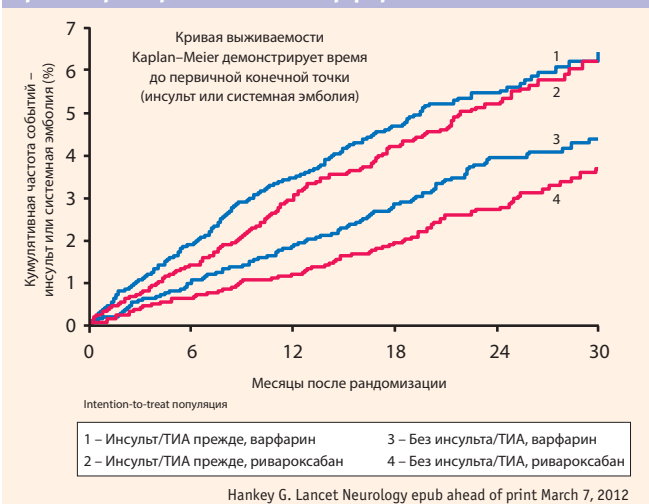
Рисунок 1. Основные события (инсульт или системная эмболия) у больных, перенесших транзиторную ишемическую атаку (ТИА), и у больных без них при приеме ривароксабана и варфарина


Таблица 2. Основные события (инсульт или системная эмболия) у больных, перенесших ишемический инсульт, транзиторную ишемическую атаку (ТИА), и у больных без цереброваскулярного заболевания при приеме ривароксабана (Р) и варфарина (В)

| Конечная точка | Без инсульта или ТИА (N = 6 729) | | | С инсультом или ТИА (N = 7 414) | | | P Value* |
|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------|------------------|---------------------------------|-----------------|------------------|----------|
| | Событий/год (Р) | Событий/год (В) | ОР (95% CI) | Событий/год (Р) | Событий/год (В) | ОР (95% CI) | |
| Любой инсульт или эмболия вне ЦНС | 1,09 | 1,69 | 0,65 (0,47–0,90) | 2,26 | 2,60 | 0,87 (0,69–1,10) | 0,1477 |
| Любой инсульт | 1,06 | 1,53 | 0,69 (0,49–0,97) | 2,21 | 2,37 | 0,93 (0,73–1,19) | 0,1576 |
| Гемморагический инсульт | 0,17 | 0,41 | 0,40 (0,19–0,87) | 0,35 | 0,47 | 0,74 (0,42–1,32) | 0,2184 |
| Ишемический или неуточненный инсульт | 0,89 | 1,11 | 0,80 (0,55–1,16) | 1,86 | 1,92 | 0,97 (0,74–1,27) | 0,4062 |

* Соответствует ответу на терапию (ривароксабан или варфарин) и наличию в анамнезе предшествующего инсульта или ТИА («да» или «нет»).

инсульта или системной эмболии достигала 2,26 (на 100 пациентов в год), если они ранее перенесли инсульт или ТИА, и была более чем в 2 раза меньше, если до начала исследования у них не было цереброваскулярного заболевания. Эффективность применения ривароксабана у больных, перенесших ИИ или ТИА, не отличалась от эффективности у больных без цереброваскулярного заболевания в анамнезе и всей популяции пациентов, включенных в исследование ROCKET AF. У больных, перенесших ИИ или ТИА, применение ривароксабана не уступало по эффективности использованию варфарина, при этом отмечалась тенденция к более высокой эффективности ривароксабана.

■ Результаты исследований показали, что новые пероральные антикоагулянты не уступают по эффективности варфарину в отношении профилактики повторного ИИ и других артериальных эмболий, при этом имеют преимущество в виде более низкого риска внутричерепных кровотечений

Летальный исход, смерть от сосудистого и несосудистого заболевания у больных, перенесших ИИ или ТИА, имела тенденцию к снижению при использовании ривароксабана в сравнении с варфарином, что отмечалось и у больных без цереброваскулярного заболевания в анамнезе и всей популяции пациентов, включенных в исследование ROCKET AF (табл. 3). Частота инфаркта миокарда у больных, перенесших ИИ или ТИА, не отличалась при использовании ривароксабана и варфарина.

Частота смертельных кровотечений, а также внутричерепных кровотечений была меньше у больных, перенесших ИИ или ТИА, при использовании ривароксабана в сравнении с варфарином, что отмечалось и у больных без цереброваскулярного заболевания в анамнезе и всей популяции пациентов, включенных в исследование ROCKET AF, но эта разница не достигла статистической значимости (табл. 4).

Результаты субанализа исследования ROCKET AF показывают, что у больных, перенесших ИИ или ТИА, использование

ривароксабана не уступает по эффективности и безопасности варфарину, что открывает возможности для широкого использования ривароксабана для вторичной профилактики инсульта у больных с ФП.

Несомненное преимущество при лечении ривароксабаном – прием препарата всего 1 раз в день, что повышает приверженность пациентов к длительному лечению. Как показывают результаты регистра лечения пациентов с ФП в Дрездене (Германия), применение ривароксабана сопровождается более высокой приверженностью лечению, чем прием варфарина и других новых пероральных антикоагулянтов [15].

■ РЕАЛЬНАЯ ПРАКТИКА И ВОПРОСЫ ОПТИМИЗАЦИИ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

К сожалению, в настоящее время вторичная профилактика ИИ не получила необходимого распространения в нашей стране [3, 16, 17]. Только небольшая часть пациентов, перенесших ИИ или ТИА, лечатся согласно международным рекомендациям, постоянно принимают адекватное лечение. Значительная часть больных 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. У пациентов, перенесших ИИ или ТИА на фоне ФП, варфарин назначается сравнительно редко, что связано преимущественно с относительной сложностью частого контроля МНО, многочисленными возможными нежелательными взаимодействиями варфарина с лекарственными препаратами и пищевыми продуктами.

Собственный опыт ведения 350 пациентов, перенесших инсульт, был подробно изложен ранее [16]. Он показывает, что внедрение в клиническую практику международных рекомендаций приводит к существенным положительным результатам, но сопряжено со значительными сложностями. В наблюдаемой нами группе до развития инсульта среди мужчин курили 66% пациентов, среди женщин – 33% пациентов. В

результате длительного диспансерного наблюдения и регулярных разъяснений вреда курения только одна треть пациентов отказалась от курения или существенно (в два и более раз) уменьшила число выкуриваемых сигарет. До развития инсульта злоупотребляли алкоголем 36% мужчин и 15% женщин. В результате длительного диспансерного наблюдения и регулярных объяснений необходимости прекратить злоупотребление алкоголем менее половины (47%) пациентов отказались от злоупотребления алкоголем. До развития инсульта низкую физическую активность имело большинство (80%) пациентов. В результате длительного диспансерного наблюдения и регулярных разъяснений необходимости увеличить физические нагрузки только небольшая часть (25%) пациентов увеличили физическую активность, преимущественно за счет пеших прогулок. До развития инсульта избыточный вес (индекс массы тела от 25 до 30 кг/м²) имело 73% пациентов,

ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м²) – 12% пациентов. За период наблюдения небольшая часть пациентов смогла снизить избыточный вес, всего нескольким пациентам удалось достигнуть нормальных показателей массы тела.

В период проведения исследования новые пероральные антикоагулянты еще не были разрешены к применению для вторичной профилактики ИИ в нашей стране, поэтому в качестве антикоагулянтов можно было использовать только варфарин. Из 77 больных, перенесших кардиоэмболический инсульт и имеющих показание к лечению прямыми антикоагулянтами, только 21 (27%) больной принимал варфарин и смог достигнуть рекомендуемых значений МНО (от 2 до 3). Остальные 56 больных отказались от приема варфарина (в большинстве случаев вследствие сложности регулярного контроля МНО), поэтому принимали аспирин в дозе 75–325 мг/сут. Сравнение основных событий (инсульт,

Таблица 3. Инфаркт миокарда и смертельный исход у больных, перенесших ишемический инсульт и транзиторную ишемическую атаку (ТИА), и у больных без цереброваскулярного заболевания при приеме ривароксабана (Р) и варфарина (В)

| Конечная точка | Без инсульта или ТИА (N = 6 729) | | | Инсульт или ТИА (N = 7 414) | | | P Value* |
|----------------------|----------------------------------|-----------------|------------------|-----------------------------|-----------------|------------------|----------|
| | События/год (Р) | Событий/год (В) | ОР (95% CI) | События/год (Р) | Событий/год (В) | ОР (95% CI) | |
| Инфаркт миокарда | 0,93 | 1,39 | 0,67 (0,47–0,96) | 0,89 | 0,86 | 1,04 (0,70–1,54) | 0,1063 |
| Любая смерть | 2,00 | 2,35 | 0,85 (0,66–1,10) | 1,74 | 2,07 | 0,84 (0,64–1,10) | 0,9421 |
| Сосудистая смерть | 1,61 | 1,70 | 0,95 (0,71–1,26) | 1,44 | 1,71 | 0,85 (0,63–1,13) | 0,5994 |
| Не сосудистая смерть | 0,22 | 0,36 | 0,62 (0,30–1,27) | 0,16 | 0,24 | 0,64 (0,28–1,48) | 0,9565 |

* Соответствует ответу на терапию (ривароксабан или варфарин) и наличию в анамнезе предшествующего инсульта или ТИА («да» или «нет»).

Таблица 4. Кровотечения у больных, перенесших ишемический инсульт и транзиторную ишемическую атаку (ТИА), и у больных без цереброваскулярного заболевания при приеме ривароксабана (Р) и варфарина (В)

| | Ривароксабан Событий/год (N) | Варфарин Событий/год (N) | ◆ Нет инсульта или ТИА ◆ Инсульт или ТИА прежде | ОР (95% ДИ) | P Value* |
|--|---------------------------------|-----------------------------|--|--------------------------------------|----------|
| Основная конечная точка безопасности | 16,69 (785) 13,31 (690) | 15,19 (743) 13,87 (706) | | 1,10 (0,99–1,21) 0,96 (0,87–1,07) | 0,08 |
| Большие кровотечения | 4,10 (217) 3,13 (178) | 3,69 (203) 3,22 (183) | | 1,11 (0,92–1,34) 0,97 (0,79–1,19) | 0,36 |
| Смертельные кровотечения | 0,22 (12) 0,26 (15) | 0,48 (27) 0,49 (28) | | 0,46 (0,23–0,90) 0,54 (0,29–1,00) | 0,74 |
| Внутричерепные кровоизлияния [§] | 0,39 (21) 0,59 (34) | 0,68 (38) 0,80 (46) | | 0,57 (0,34–0,97) 0,74 (0,47–1,15) | 0,47 |
| Внутричерепные кровоизлияния [#] | 0,24 (13) 0,45 (26) | 0,52 (29) 0,54 (31) | | 0,46 (0,24–0,89) 0,84 (0,50–1,41) | 0,16 |
| Внемозговые кровоизлияния [□] | 0,18 (10) 0,17 (10) | 0,30 (17) 0,35 (20) | | 0,61 (0,28–1,32) 0,50 (0,23–1,07) | 0,73 |
| Небольшие клинически значимые кровотечения | 12,93 (620) 10,78 (565) | 11,78 (585) 10,98 (566) | | 1,10 (0,98–1,23) 0,99 (0,88–1,11) | 0,20 |

Safety on-treatment популяция

0,1 0,2 0,5 1 2 4 10
Ривароксабан лучше Варфарин лучше

Hankey G. Lancet Neurology epub ahead of print March 7, 2012

* Включает 93 пациента с нарушениями протокола и 28 больных, не принимавших хотя бы одну дозу изучаемого вещества. Соответствует ответу на терапию (ривароксабан или варфарин) и наличию в анамнезе предшествующего инсульта или ТИА («да» или «нет»).

§ 17 внутричерепных кровоизлияний рассматривались как внутримозговые и внемозговые.

Включает паренхиматозное и внутримозговое кровоизлияние. Одно паренхиматозное кровоизлияние, которое вызвало внемозговую гематому, было классифицировано как травматическое.

□ Включает субарахноидальное кровоизлияние, субдуральную и эпидуральную гематому.

инфаркт миокарда, системная эмболия и сосудистая смерть) в группе больных, перенесших кардиоэмболический ИИ, показало достоверное их снижение ($p < 0,001$) в группе больных, принимавших варфарин, в сравнении с больными, использовавшими аспирин.

Существенное улучшение профилактики повторного ИИ при ФП может быть достигнуто путем совершенствования имеющихся медико-экономических стандартов, приведение 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 на фоне антигипертензивной терапии, что снижает риск кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП.

Многие неврологи в нашей стране у пациентов, перенесших ИИ или ТИА на фоне ФП, предпочитают применение новых пероральных антикоагулянтов варфарину вследствие их эффективности и безопасности, отсутствия взаимодействия с рядом пищевых продуктов и необходимости регулярного лабораторного контроля крови. Основным ограничением к широкому применению новых пероральных антикоагулянтов может быть их более высокая стоимость, однако следует учитывать расходы на лабораторные исследования (контроль МНО) и лечение возможных геморрагических осложнений при использовании варфарина.

Таким образом, для вторичной профилактики ИИ пациентам с ФП рекомендуется регулярный прием варфарина под контролем МНО или новых пероральных антикоагулянтов

(апиксабан, дабигатран, ривароксабан), если нет противопоказаний к их применению. Назначение новых пероральных антикоагулянтов основывается на результатах их сравнения с варфарином при ФП, при этом максимальное число пациентов, перенесших ИИ или ТИА, было включено в исследование

■ Несомненное преимущество при лечении ривароксабаном – прием препарата всего 1 раз в день, что повышает приверженность пациентов длительному лечению. Как показывают результаты регистра лечения пациентов с ФП в Дрездене (Германия), применение ривароксабана сопровождается более высокой приверженностью лечению, чем прием варфарина и других новых пероральных антикоагулянтов

ROCKET AF, в котором сравнивался ривароксабан, назначаемый всего один раз в день, и варфарин. Новые пероральные антикоагулянты не требуют, в отличие от варфарина, регулярного лабораторного контроля, не уступают ему по эффективности и имеют более низкую частоту кровотечений, особенно внутримозговых. При ведении пациентов следует использовать нелекарственные методы профилактики ИИ, антигипертензивную терапию и у части пациентов – статины. 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.



ЛИТЕРАТУРА

1. Скворцова В.И., Губский Л.В., Стаховская Л.В. и др. Ишемический инсульт. В кн. «Неврология, национальное руководство». Под ред. Е.И. Гусева, А.И. Коновалова, В.И. Скворцовой. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2009. С. 592-615.
2. Суслина З.А., Фоякин А.В., Гераскина Л.А. и др. Практическая кардионеврология. М.: ИМА-ПРЕСС, 2010.
3. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. М.: МИА, 2012.
4. Sacco RL, Adams R, Albers G et al. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*, 2006, 37: 577-617.
5. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis.*, 2008, 25: 457-507.
6. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2011, 42: 227-276.
7. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. М., 2012.
8. 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: 857-867.
9. Heidebuchel 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. *Eurpace*, 2013, 15: 625-651.
10. Connolly S, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.*, 2009, 361: 1139-1151.
11. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.*, 2011, 365: 883-891.
12. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.*, 2011, 365: 981-992.
13. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.*, 2013, 369: 2093-2104.
14. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *The Lancet Neurology.* 2012, 11: 315-322.
15. Updated results of the prospective NOAC registry <https://ash.confex.com/ash/2012/webprogram/Paper49970.html> Beyer-Westendorf.
16. Дверницкая С.В., Парфенов В.А. Вторичная профилактика инсульта в амбулаторных условиях. *Неврологический журнал*, 2011, 1: 17-21.
17. Шандалин В.А., Фоякин А.В., Гераскина Л.А. Вторичная профилактика ишемического инсульта: от рекомендаций — к реальной клинической практике. *Журнал неврологии, нейropsychиатрии и психосоматики*, 2012, 2: 35-41.