



Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий и перенесенным инсультом

М. Н. Мамедов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» (НМИЦ ПМ) Минздрава России

Автор

Мамедов Мехман Ниязи оглы*, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории междисциплинарного подхода в профилактике ХНИЗ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия.

Фибрилляция предсердия (ФП) выступает одним из серьезных причин развития осложнений у пациентов с перенесенным мозговым инсультом. Метаанализ ряда исследований свидетельствует, что у пациентов с ФП и мозговым инсультом/транзиторной ишемической атакой (ТИА) риск повторного инсульта увеличивается в 2,5 раза. Согласно современным рекомендациям (ESC 2016), для вторичной профилактики инсульта у пациентов с ФП следует выбрать эффективный новый оральные антикоагулянты (НОАК) и предпринять меры по обеспечению приверженности к терапии. У пациентов с инсультом/ТИА в анамнезе новый НОАК снижал сердечно-сосудистую смертность и характеризовался меньшим риском больших кровотечений и внутричерепного кровотечения по сравнению с антагонистами витамина К. В обзорной статье представлены правила применения, сроки начала/возобновления и ограничения НОАК.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, мозговой инсульт, антикоагулянты, эффективность, безопасность.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 28.05.2019 г.

Принята: 03.06.2019 г.

Anticoagulative therapy after stroke in patients with atrial fibrillation

M. N. Mamedov

National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

Author

Mekhman N. Mamedov, M.D., Ph.D., doctor of sciences, professor, head of the Laboratory of Interdisciplinary Approach for Prevention of Chronic Non-infectious diseases, National Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author. Тел. /Tel. 89262283309. E-mail: mmamedov@mail.ru

Atrial fibrillation (AF) is one of the most serious complication in patients after stroke. Meta-analysis of several studies showed that the risk of recurrent stroke is 2,5 higher in patients with AF and stroke/transient ischemic attack (TIA). According to current guidelines (ESC 2016) secondary prevention of stroke in patients with AF include effective new oral anticoagulant (NOAC) and medication adherence measures. NOAC decreased cardiovascular mortality and the risk of major and intracranial bleeding compared with vitamin K antagonists in patients after stroke/ TIA. The review article presents NOAC indications, dosing and administration recommendations.

Key words: atrial fibrillation, stroke, anticoagulants, effectiveness, safety.

Conflict of interests: None declared.

Список сокращений

АГ — артериальная гипертония

ГМ — головной мозг

ИБС — ишемическая болезнь сердца

НОАК — новый оральные антикоагулянт

ОАК — оральные антикоагулянт

СД — сахарный диабет

СД2 — сахарный диабет 2 типа

ССО — сердечно-сосудистые осложнения

ТИА — транзиторная ишемическая атака

ФП — фибрилляция предсердия

ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из важных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Согласно данным эпидемиологических исследований в популяции взрослых лиц ее распространенность составляет 1,5–2,0%. С возрастом частота ФП увеличивается [1,2]. Наряду с этим коморбидность ФП с другими заболеваниями также имеет важное прогностическое значение. Согласно данным регистра EORP AF с участием 3049 пациентов с ФП в среднем возрасте 68,8 лет на момент обследования около 71% имели артериальную гипертонию (АГ), в 47,5% случаев зарегистрирована хроническая сердечная недостаточность (ХСН), у 36,4% пациентов выявлена ишемическая болезнь сердца (ИБС), у каждого третьего кардиомиопатия, и у каждого пятого имеется сахарный диабет 2 типа (СД2) (табл. 1) [3].

Таблица 1

Сопутствующие заболевания у больных с ФП (по результатам регистра пациентов с ФП EORP AF)

Средний возраст, годы	68,8
ИБС, %	36,4%
Застойная сердечная недостаточность, %	47,5%
АГ, %	70,9%
СД, %	20,6%
Гиперхолестеринемия, %	48,6%
Кардиомиопатии, %	35,3%
Прочие заболевания сердца, %	8,1%
Хроническая болезнь почек, %	13,2%

Существует мнение, что инсульты, проявляющиеся клинически — это верхушка айсберга сосудистых поражений головного мозга (ГМ). Действительно, ряд исследований продемонстрировали, что у пациентов с АГ 1–2 степени по данным МРТ-исследования до 40% выявляются органические изменения головного мозга сосудистого происхождения. В целом, частота трудноуловимых внутримозговых инфарктов мозга составляет 5–23%, что выявляется с помощью методов визуализации и биомаркеров.

Фибрилляция предсердия и риск развития осложнений после перенесенного мозгового инсульта

ФП выступает одной из серьезных причин развития осложнений у пациентов с перенесенным мозговым инсультом. Метаанализ ряда исследований свидетельствует, что у пациентов с ФП и мозговым инсультом/транзиторной ишемической атакой (ТИА) риск повторного инсульта увеличивается в 2,5 раза. В первые 90 дней после инсульта у больных ФП риск ишемического инсульта/ТИА составляет 7,6%, а симптомные внутричерепные кровотечения 3,6%. В течение года после перенесенного инсульта у пациентов с ФП риск смерти составляет 50%. Эти факты отягощаются тем, что среди больных с мозговым инсультом частота распространенности ФП довольно высокая — 30% [4].

В целом, наличие тромбоэмболических осложнений в анамнезе являются фактором риска разви-

тия коронарных событий у пациентов с ФП. Однако, такие факторы как ХСН при фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $\leq 40\%$, возраст ≥ 75 лет и метаболический синдром также выступают серьезными причинами развития сердечно-сосудистых событий [5].

Согласно современным рекомендациям (ESC 2016), для вторичной профилактики инсульта у пациентов с ФП следует выбрать эффективный НОАК и предпринять меры по обеспечению приверженности к терапии. Рекомендуется отдать предпочтение НОАК, нежели антагонисту витамина К (АВК) или аспирину, у пациентов с ФП и инсультом в анамнезе. У пациентов с ТИА или инсультом на фоне антикоагулянтной терапии следует провести оценку приверженности и оптимизировать соблюдение режима лечения пациентом [1].

Эффективность новых оральных антикоагулянтов у больных фибрилляцией предсердия после инсульта, транзиторной ишемической атаки

В литературе опубликованы результаты новых исследований по эффективности и безопасности НОАК по сравнению с классическим препаратом — варфарином. В исследовании REAFFIRM был проведен ретроспективный анализ базы данных US Truven MarketScan в период с января 2012 по июнь 2015 года с целью сравнения эффективности и безопасности ривароксабана, апиксабана и дабигатрана с варфарином во вторичной профилактике инсульта или системных эмболий у пациентов с ФП в реальной клинической практике. Первичной конечной точкой исследования была суммарная частота ишемического инсульта и внутримозгового кровотечения. Согласно полученным данным НОАК продемонстрировал свое преимущество в достижении этих целей [6].

В рамках трех крупных исследований (ROCKET AF — ривароксабан, RE-LY — дабигатран, ARISTOTLE — апиксабан) была изучена эффективность и безопасность оральных антикоагулянтов (ОАК) у больных ФП после инсульта, доля которых составила от 19% до 52%. Результаты этих исследований свидетельствуют, что повторные инсульты снижаются на 21% (апиксабан) и 26% (дабигатран) по сравнению с варфарином, что отразилось в снижении общей смертности на 11% и 14%, соответственно. В плане безопасности НОАК уменьшает риск внутримозгового кровотечения и боль-

шие кровотечения по сравнению с варфарином [7–10].

Правила применения антикоагулянтной терапии

У пациентов с ТИА или инсультом на фоне антикоагулянтной терапии следует провести оценку приверженности и оптимизировать соблюдение режима лечения пациентом (рис. 1).

Срок возобновления антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП после инсульта/ТИА зависит от тяжести инсульта и наличия факторов риска кровотечений [11].

Терапию НОАК можно возобновить не только после инсульта, но и после внутримозгового кровотечения.

После ТИА или инсульта комбинированная терапия НОАК и антитромбоцитарного препарата не рекомендуется.

У пациентов с инсультом для вторичной профилактики инсульта до момента начала или возобновления приема перорального антикоагулянта следует рассмотреть терапию аспирином.

Пациенты, получавшие НОАК, имели меньшее количество ишемических событий при отсутствии различий в геморрагических осложнениях в сравнении с пациентами, не получавшими ОАК [12].

Шкала оценки тяжести инсульта (NIHSS) [13] используется для оценки тяжести инсульта, неврологического дефицита, состоящая из 11 элементов:

- За каждый из элементов начисляется 0–4 балла, причем большее количество баллов соответствуют более тяжелому неврологическому нарушению.

- Максимальная сумма баллов по шкале NIHSS — 42.

В зависимости от суммы баллов существует 5 градаций тяжести инсульта:

- нет инсульта;
- легкое нарушение;
- умеренное нарушение;
- тяжелое нарушение;
- крайне тяжелое нарушение.

Оценка дополнительных факторов риска, влияющих на более раннее или позднее начало терапии новыми оральными антикоагулянтами

При определении сроков возобновления или начала терапии НОАК после ишемического инсульта/ТИА необходимо учитывать ряд факторов:



* специалист по инсультам / невролог, кардиолог, нейрорадиолог и нейрохирург.

Рис. 1. Алгоритмы применения НОАК у пациентов с ФП и внутричерепным кровотечением

- кровотечение на фоне АВК или на фоне передозировки НОАК;
- кровотечение на фоне травмы или устранимой причины;
- более молодой возраст;
- хороший контроль за АД;
- кровотечение в области базальных ганглиев;
- хирургическое устранение субдуральной гематомы;
- субарахноидальное кровотечение;
- аневризма на зажиме или перевязана;
- высокий риск ишемического инсульта.

Сроки начала/возобновления терапии НОАК после ишемического инсульта/ТИА зависит от степени тяжести инсульта. Здесь существует эмпирическое правило 1–3–6–12. У больных с ТИА терапию с применением ОАК можно начинать через 1 неделю. При инсульте легкой степени или NIHSS <8 ОАК можно начинать через 3 недели. У пациентов

с инсультом средней степени или NIHSS 8–15 рекомендуется назначение антикоагулянтной терапии через 6 недель. Наиболее большой интервал при назначении НОАК соблюдается у больных с инсультом тяжелой степени или значение шкалы NIHSS >16 [1, 12].

Антикоагулянтная терапия у пациентов с ФП после внутричерепного кровотечения может быть возобновлена спустя 4–8 недель.

Клинические ситуации для отмены оральных антикоагулянтов

В ряде случаев во избежание возможных осложнений применение НОАК ограничено вплоть до отмены [1, 12]. Ниже перечислены эти факторы:

- кровотечение при адекватной или сниженной дозе;
- НОАК или при перерыве в лечении;
- старческий возраст;

- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- кровотечение в корковый слой головного мозга;
- тяжелое внутримозговое кровотечение;
- множественные очаги микрокровоизлияний (т.е. >10);
- причина кровотечения не устранена или неизлечима;
- хроническое злоупотребление спиртными напитками;
- необходимость в двойной антитромбоцитарной терапии после ЧКВ.

Литература / References

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. Published online ahead of print. doi:10.1093/eurheartj/ehw210
2. Vermeer S.E., Longstreth W.T.Jr., Koudstaal P.J. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2007; 6 (7): 611–9.
3. Proietti M., Laroche C., Nieuwlaat R., Crijns H.J.G.M., Maggioni A.P., Lane D.A., Boriani G., Lip G.Y.H. EORP-AF General Pilot Registry; Euro Heart Survey on AF Investigators. Increased burden of comorbidities and risk of cardiovascular death in atrial fibrillation patients in Europe over ten years: A comparison between EORP-AF pilot and EHS-AF registries. *Eur J Intern Med*. 2018 Sep;55:28–34. doi: 10.1016/j.ejim.2018.05.016
4. Daniele Pastori et al. CV risk stratification in patients with NVAF: the 2MACE score. *Intern Emerg Med* [2016] 11:199–204. Doi: 10.1007/s11739-015-1326-1
5. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. *Neurology*. 2007 Aug 7; 69 (6): 546–54. Marini C. et al. *Stroke*. 2005 Jun; 36 (6): 1115–9.
6. Coleman C.I., Peacock W.F., Bunz T.J., Alberts M.J. Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Previous Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2017 Aug;48 (8): 2142–2149. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017474
7. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A., Pogue J., Reilly P.A., Themeles E., Varrone J., Wang S., Alings M., Xavier D., Zhu J., Diaz R., Lewis B.S., Darius H., Diener H.C., Joyner C.D., Wallentin L. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361 (12): 1139–51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561
8. Lip G. 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
9. Easton J.D., Lopes R.D., Bahit M.C., Wojdyla D.M., Granger C.B., Wallentin L., Alings M., Goto S., Lewis B.S., Rosenqvist M., Hanna M., Mohan P., Alexander J.H., Diener H.C. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol*. 2012 Jun;11 (6): 503–11. doi: 10.1016/S1474-4422 (12) 70092-3. Epub 2012 May 8
10. Hankey G.J., Patel M.R., Stevens S.R., Becker R.C., Breithardt G., Carolei A., Diener H.C., Donnan G.A., Halperin J.L., Mahaffey K.W., Mas J.L., Massaro A., Norrving B., Nessel C.C., Paolini J.F., Roine R.O., Singer D.E., Wong L., Califf R.M., Fox K.A., Hacke W. ROCKET AF Steering Committee Investigators. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol*. 2012 Apr;11 (4): 315–22. doi: 10.1016/S1474-4422 (12) 70042-X. Epub 2012 Mar 7
11. Lip G.Y., Frison L., Halperin J.L., Lane D.A. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jan 11;57 (2): 173–80. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.024. Epub 2010 Nov 24
12. Практическое руководство EHRA по антикоагулянтной терапии у больных с фибрилляцией предсердия: комментарии российских экспертов. — М.: Кардионпрогресс, 2018. — 27 с.
13. https://www.ninds.nih.gov/sites/default/files/NIH_Stroke_Scale.pdf

Заключение

У пациента с ФП и инсультом/ТИА в анамнезе повышен риск рецидива инсульта. В этой группе пациентов также повышен риск внутримозгового кровотечения. У пациентов с инсультом/ТИА в анамнезе новый НОАК снижал сердечно-сосудистую смертность и характеризовался меньшим риском больших кровотечений и внутримозгового кровотечения по сравнению с антагонистами витамина К.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.