

УДК 615.015



ФАРМАКОДИНАМИКА ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

В.И. Петров, А.С. Герасименко, В.С. Горбатенко, О.В. Шаталова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации
400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1

E-mail: brain@sprintnet.ru

Получено 01.10.2020

Рецензия (1) 11.10.2020

Рецензия (2) 20.10.2020

Принята к печати 25.10.2020

Введение. Каждый пятый ишемический инсульт обусловлен наличием у пациента в анамнезе фибрилляции предсердий. Для предотвращения тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий в настоящее время широко применяются прямые и непрямые пероральные антикоагулянты. Однако, несмотря на назначение данной группы препаратов, ежегодно у 1–2% пациентов с фибрилляцией предсердий возникает ишемический инсульт. В данной ситуации встает ряд вопросов: возможно ли проведение тромболитической терапии у больных, принимавших антикоагулянты, стоит ли возобновлять антикоагулянтную терапию после перенесенного инсульта, когда именно это нужно делать и какие препараты для этого использовать.

Цель. Целью написания данного обзора было резюмировать имеющиеся клинические рекомендации и результаты исследований, посвященные изучению особенностей антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших ишемический инсульт.

Материалы и методы. Для обзора использовали сведения научной литературы из открытых и доступных источников за период 1997–2020 гг., размещенных в электронных базах данных: PubMed, Scopus, Web of Science Core Collection, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov; Elibrary, Киберленинка, Google-академия. Поисковые запросы – «ишемический инсульт+фибрилляция предсердий+антикоагулянты»; «ишемический инсульт+фибрилляция предсердий+прямые оральные коагулянты» и «фибрилляция предсердий+ишемический инсульт+варфарин» как в русском, так и английском эквиваленте.

Результаты и заключение. Проблема применения антикоагулянтов для профилактики повторных тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП в остром периоде инсульта в настоящее время изучена недостаточно. Сложности вызывает проведение ТЛТ у пациентов, принимавших ПОАК, в первую очередь, из-за невозможности точной оценки состояния гемостаза в виду недоступности рутинного проведения специфических тестов, во вторую очередь, отсутствие зарегистрированных антидотов для большинства препаратов и их высокая стоимость. Также отсутствуют РКИ, посвященные изучению оптимального времени для возобновления или инициации антикоагулянтной терапии в остром периоде ИИ и оптимальных препаратов для данной группы пациентов. Большинство существующих рекомендаций по этим аспектам основаны на согласованном мнении экспертов, что говорит о необходимости дальнейших исследований в данной области.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ишемический инсульт, оральные антикоагулянты

Список сокращений: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ДИ – доверительный интервал, ИИ – ишемический инсульт, МНО – международное нормализованное отношение, ОР – относительный риск, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, РКИ – рандомизированное контролируемое исследование, ТВ – тромбинспецифическое время, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ТЛТ – тромболитическая терапия, ФП – фибрилляция предсердий, ЭВС – экариновое время свертывания.

Для цитирования: В.И. Петров, А.С. Герасименко, В.С. Горбатенко, О.В. Шаталова. Фармакодинамика оральных антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий в остром периоде ишемического инсульта. *Фармация и фармакология*. 2020;8(4):222-232. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-4-222-232

© В.И. Петров, А.С. Герасименко, В.С. Горбатенко, О.В. Шаталова, 2020

For citation: V.I. Petrov, A.S. Gerasimenko, V.S. Gorbatenko, O.V. Shatalova. Pharmacodynamics of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation in the acute period of ischemic stroke. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(4):222-232. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-4-222-232

PHARMACODYNAMICS OF ORAL ANTICOAGULANTS IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION IN THE ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE

V.I. Petrov, A.S. Gerasimenko, V.S. Gorbatenko, O.V. Shatalova

Volgograd State Medical University
1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia 400131

E-mail: brain@sprintnet.ru

Received 01 October 2020

Review (1) 11 October 2020

Review (2) 20 October 2020

Accepted 25 October 2020

Background. Every fifth ischemic stroke is caused by a patient's history of atrial fibrillation. Nowadays, direct and indirect oral anticoagulants are widely used to prevent thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation. However, despite the prescription of this group of drugs, every year 1–2% of patients with atrial fibrillation have an ischemic stroke. In this situation, a number of questions take rise: if it is possible to carry out thrombolytic therapy in the patients who have been taking anticoagulants; if it is worth resuming anticoagulant therapy after a stroke; when exactly this should be done; and what drugs should be used to prevent another stroke.

The aim of this review was to summarize the available clinical guidelines and research results on the study of the anticoagulant therapy characteristics in patients with atrial fibrillation after an ischemic stroke.

Materials and methods. For this review, the information presented in the scientific literature from open and available sources, has been used. The information had been placed in the following electronic databases: PubMed, Scopus, Web of Science Core Collection, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov; Elibrary, Cyberleninka, Google Academy. The covering period was 1997–2020.

The search queries were: “ischemic stroke + atrial fibrillation + anticoagulants”; “ischemic stroke + atrial fibrillation + direct oral coagulants” and “atrial fibrillation + ischemic stroke + warfarin” in both Russian and English equivalents.

Results and conclusion. Currently, the problem of the use of anticoagulants for the prevention of recurrent thromboembolic complications in patients with AF in the acute period of a stroke, is studied insufficiently. The difficulties are caused by the delivery of TLT in the patients who have been taking DOACs, first of all, due to the impossibility of an accurate assessment of the hemostasis state because of the unavailability of routine specific tests; and second, as a result of the lack of registered antidotes for most drugs, and their high costs. Besides, there are no RCTs dedicated to the study of the optimal time for the resumption or initiation of anticoagulant therapy in the acute period of an IS, and the optimal drugs for this group of patients. Most of the existing recommendations on these aspects, are based on the consensus of experts, and this fact indicates the need for further research in the area under review.

Keywords: atrial fibrillation, ischemic stroke, oral anticoagulants

Abbreviations: PTT – partial thromboplastin time; CI – confidence interval; IS – ischaemic stroke; INR – international normalized ratio; RR – risk ratio; DOAC – direct oral anticoagulant; RCT – randomized clinical trial; TT – thrombin time; TIA – transient ischaemic attack; TLT – thrombolytic therapy; AF – atrial fibrillation; ECT – ecarin clotting time.

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) представляет собой наиболее распространенную сердечную аритмию, самым тяжелым осложнением которой является кардиоэмболический инсульт. От 20 до 30% ишемических инсультов (ИИ) ассоциированы с ФП. ИИ у пациентов с ФП характеризуется более высоким риском смерти и чаще приводит к инвалидизации по сравнению с инсультами другой этиологии [1].

В ряде случаев ИИ оказывается первым признаком ФП, учитывая частый бессимптомный характер течения аритмии. При более раннем выявлении ФП всем пациентам с высоким риском тромбоэмболических осложнений показана антикоагулянтная терапия.

В настоящее время в арсенале врачей имеется целый ряд препаратов с доказанной эффективностью в отношении профилактики инсульта и других системных эмболий, включающий прямые (дабига-

тран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) и непрямые (варфарин) оральные антикоагулянты.

Несмотря на успехи, достигнутые в профилактике тромбоэмболических осложнений ФП, частота ИИ у пациентов, принимающих антикоагулянты, составляет 1–2% в год [2]. У таких пациентов должны оцениваться приверженность к терапии, а также альтернативные причины инсульта.

Эффективным методом лечения острого ИИ в течение 4,5 часов от момента появления симптомов является проведение системного тромболизиса рекомбинантным тканевым активатором плазминогена [3]. Однако вызывает сложность применение тромболизиса у пациентов, получающих терапию оральными антикоагулянтами, ввиду высокого риска развития кровотечения. Также спорным остается вопрос о сроках возобновления антикоагулянтной терапии после перенесенного ИИ.

ЦЕЛЬЮ написания данного обзора было резюмировать имеющиеся клинические рекомендации и результаты исследований, посвященные изучению особенностей антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших ишемический инсульт.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для обзора использовали сведения научной литературы из открытых и доступных источников за период 1997–2020 гг., размещенных в электронных базах данных: PubMed, Scopus, Web of Science Core Collection, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov; Elibrary, Киберленинка, Google-академия. Поисковые запросы – «ишемический инсульт+фибрилляция предсердий+антикоагулянты»; «ишемический инсульт+фибрилляция предсердий+прямые оральные коагулянты» и «фибрилляция предсердий+ишемический инсульт+варфарин» как в русском, так и английском эквиваленте.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Системный тромболизис у пациентов, принимающих антикоагулянты

Системный тромболизис противопоказан пациентам, получающим антикоагулянты, при условии эффективной гипокоагуляции [4, 5]. Рекомбинантный тканевой активатор плазминогена может быть введен пациентам, принимающим варфарин, у которых значение международного нормализованного отношения (МНО) ниже 1,7. В данной ситуации проведение тромболитической терапии (ТЛТ) не приводило к существенному увеличению риска геморрагических осложнений [6, 7]. Однако стандартные тесты, такие как МНО, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время, не подходят для оценки коагуляции при использовании прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) [8].

Плазменные концентрации дабигатрана, вызывающие значительный антикоагулянтный эффект, не приводили к существенным изменениям протромбинового времени и МНО. Показатель АЧТВ может изменяться под действием препарата, но соотношение между концентрацией дабигатрана в плазме и АЧТВ не является линейным [5]. Для оценки действия дабигатрана лучше всего подходят определения тромбинспецифического времени (ТВ) и экаринового времени свертывания (ЭВС), но особенно высокочувствительным к действию препарата является разбавленное время образования тромбина, которое дает количественную оценку действия дабигатрана, – Hemoclot (Nyphen BioMed, «Neuville-sur-Oise», Франция) [9].

Хотя протромбиновое время и АЧТВ могут удлиняться под действием прямых ингибиторов Ха фактора (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан), данные анализы не дают количественной оценки антикоагу-

лянтным эффектам препаратов. Результаты протромбинового времени и АЧТВ также могут зависеть от используемого реагента и должны быть прокалиброваны в каждой лаборатории для определения эффекта конкретного препарата [5]. Наиболее достоверно концентрацию ингибиторов Ха фактора в плазме отражал хромогенный анализ анти-Ха активности [10, 11].

Приведенные данные подтверждаются в реальной клинической практике на примере немецкого регистра RASUNOA (Registry of Acute Stroke Under New Oral Anticoagulants), включавшего 290 пациентов, получающих терапию ПОАК, которые были госпитализированы с диагнозом острого ИИ с 2012 по 2015 гг. в неврологические отделения по всей Германии [2]. У пациентов анализировались показатели коагуляции путем проведения неспецифических (МНО, АЧТВ, ТВ, ЭВС) и специфических (анализ на анти-фактор Ха или гемоклот) тестов.

Согласно полученным данным слегка повышенный уровень МНО имело около половины (56,2%) пациентов, получавших дабигатран. Напротив, ТВ было выше верхнего предела у большинства (94%) пациентов на дабигатране и только у 14% пациентов, принимавших ингибиторы Ха фактора (ривароксабан, апиксабан). АЧТВ также чаще пролонгировалось на дабигатране (65%), чем на ривароксабане (32%) и апиксабане (13%). Было выявлено значительное количество ложноотрицательных результатов (11–44%) МНО и АЧТВ даже при превышении пиковых уровней концентрации ПОАК.

Специфические тесты проводились менее чем у половины пациентов, получавших ПОАК. Уровни концентрации препаратов сильно варьировали при поступлении, даже если были отмечены аналогичные интервалы от момента последнего приема (со слов пациентов). У 58% пациентов концентрация препаратов в крови находилась в пределах ожидаемого диапазона. У 25% испытуемых концентрация препарата, напротив, была ниже минимального уровня. Интересно, что 17% пациентов перенесли инсульт, хотя уровень антикоагулянта в крови превышал пиковый диапазон.

На основании выполненных тестов только у 9% пациентов был проведен системный тромболизис. Количество пациентов, теоретически подходящих для проведения тромболизиса, исходя из параметров коагуляции, сильно зависело от того, какими именно параметрами решили бы руководствоваться врачи. Например, если бы решение о ТЛТ в группе пациентов, получавших ривароксабан, принималось бы на основании нормальных значений анти-Ха, то подходящими кандидатами оказались бы только 12% исследуемых. В то время как, если бы решение врачей основывалось на нормальных значениях АЧТВ и ТВ, число подходящих пациентов увеличилось бы до 24%. Это подчеркивает низкую чувствительность не-

специфических тестов для определения концентрации ривароксабана.

Становится очевидным, что стандартные тесты на коагуляцию не надежны в прогнозировании фактического уровня ПОАК в крови. С другой стороны, возможность проведения специфических тестов имеется далеко не во всех медицинских учреждениях, даже в крупных сосудистых центрах. Таким образом, применение ПОАК для профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП является барьером для проведения ТЛТ в случае возникновения у пациентов инсульта.

Согласно практическому руководству Европейской Ассоциации Сердечного Ритма по применению ПОАК при ФП тромболизис не может быть выполнен в течение 24 часов после последнего приема препарата из-за длительности периода полувыведения, который может также пролонгироваться при почечной недостаточности и у пожилых пациентов [12]. Оценка функции почек необходима для всех пациентов, получающих в качестве антитромботической терапии ПОАК, ввиду наличия у данных препаратов в той или иной степени (27–80%) почечного пути выведения. Причем для расчета клиренса креатинина предпочтительно пользоваться формулой Кокрофта-Голта, так как именно по этой формуле оценивали функцию почек во всех рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) III фазы по изучению эффективности и безопасности ПОАК [13].

Помимо оценки почечной функции перед проведением ТЛТ необходима оценка системы гемостаза. В соответствии с Согласительным документом междисциплинарной группы экспертов по оказанию экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам, получающим ПОАК, для качественной оценки остаточного антикоагулянтного эффекта дабигатрана достаточно определения АЧТВ и ТВ, в то время, как для прямых ингибиторов Ха фактора рекомендован к применению только хромогенный метод определения анти-Ха активности [14].

На основании мнения экспертов Европейской Ассоциации Сердечного Ритма допускается применение рекомбинантного тканевого активатора плазминогена у пациентов, получавших терапию ингибиторами Ха фактора свертывания, если по данным специфических тестов, проведенных без значительной задержки, их концентрация составляет менее 30 нг/мл (при измерении более чем через 4 часа после введения препарата) [12].

Согласно Европейским и Российским клиническим рекомендациям по лечению ФП, допускается проведение системного тромболизиса пациентам с нормальным АЧТВ, получавшим терапию дабигатраном, если с момента последнего приема препарата прошло более 48 часов (на основании консенсуса экспертов) [1, 15].

Также проведение ТЛТ у пациентов, принимав-

ших дабигатран, допускается при наличии специфического ингибитора – идаруцизумаба [16]. Идаруцизумаб представляет собой фрагмент человеческого моноклонального антитела, связывающийся с дабигатраном с высокой аффинностью, превосходящей связывающую способность дабигатрана к тромбину примерно в 300 раз [17]. Непосредственно после введения препарата концентрация несвязанного дабигатрана в плазме снижается более чем на 99%, что сопровождается быстрой нормализацией показателей, отражающих антикоагулянтную активность дабигатрана (ТВ, АЧТВ, ЭВС, разведенное тромбиновое время). Данный эффект сохраняется на протяжении по меньшей мере 24 часов. Сам по себе идаруцизумаб прокоагулянтного эффекта не оказывает.

Наиболее крупным проспективным исследованием, изучавшим эффективность препарата для нейтрализации действия дабигатрана у пациентов с кровотечениями или перед срочным оперативным вмешательством, является исследование REVERSEAD, однако в нем не участвовали пациенты, которым планировалось проведение тромболизиса [18]. Но существуют ретроспективные исследования, демонстрирующие эффективность и безопасность применения идаруцизумаба у данной категории больных [19, 20]. Также в 2018 году был опубликован систематический обзор серии случаев проведения ТЛТ после реверсии действия дабигатрана [21]. В нем представлены 55 случаев возникновения ИИ у пациентов, принимавших дабигатран, у которых при поступлении было зарегистрировано удлинение АЧТВ и тромбинового времени. Проведение тромболизиса после применения идаруцизумаба было успешно в 81,9% случаев. Неблагоприятные исходы (смерть/инвалидизация) были зарегистрированы у 10,9% больных. В России в настоящее время опубликовано описание одного успешного случая применения идаруцизумаба для реверсии действия дабигатрана перед проведением тромболизиса [22].

Несмотря на то, что в официальной инструкции проведение ТЛТ не является показанием к назначению идаруцизумаба, использование препарата в данной клинической ситуации регламентируется Протоколом реперфузионной терапии острого ишемического инсульта от 2019 года [16]. В соответствии с инструкцией по медицинскому применению рекомендуемая доза идаруцизумаба составляет 5 г (2 флакона по 2,5 г). Препарат вводится внутривенно в виде двух последовательных инфузий (по 2,5 г каждая) длительностью не более 5–10 мин каждая или в виде болюса.

В виду того, что для ингибиторов Ха фактора специфический антидот, андексанет альфа, не зарегистрирован на территории Российской Федерации, при отсутствии возможности определения анти-Ха-активности проведение тромболизиса противопоказано.

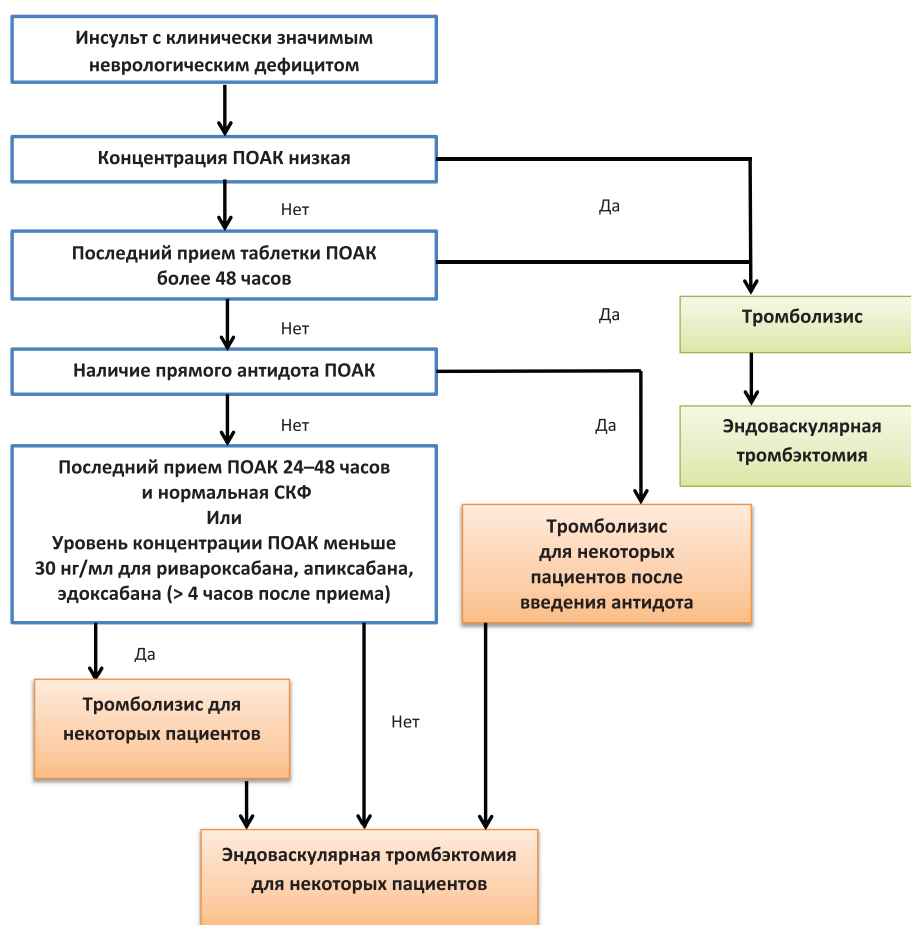


Рисунок 1 – Тактика лечения пациента, принимающего ПОАК, в остром периоде ишемического инсульта (адаптировано по данным J. Steffeletal, 2018 [12])

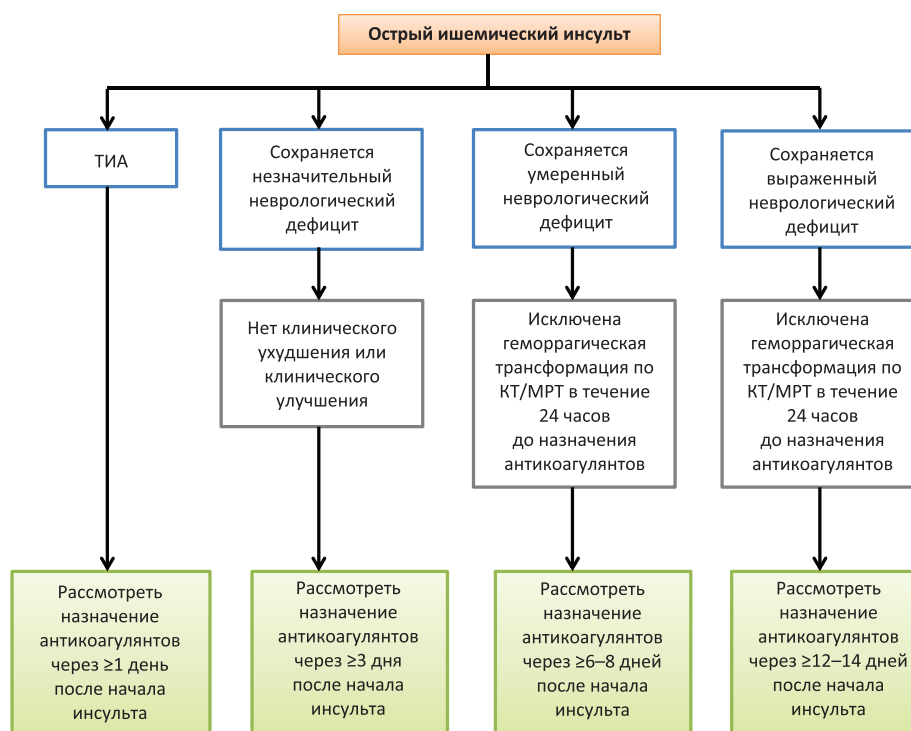


Рисунок 2 – Инициация/возобновление антикоагулянтной терапии после транзиторной ишемической атаки/ишемического инсульта (адаптировано по данным J. Steffeletal, 2018 [12])

Доказана польза от проведения эндоваскулярной тромбэктомии в интервале вплоть до 7,3 часов после начала инсульта у пациентов с дистальной окклюзией внутренней сонной артерии или проксимальной окклюзией средней мозговой артерии, не получавших антикоагулянты [12]. В рекомендациях Европейской Ассоциации Инсульта эндоваскулярная тромбэктомия упоминается в качестве терапии первой линии у больных с противопоказаниями к системному тромболизису [23]. Хотя испытания, лежащие в основе этих рекомендаций, включали лишь несколько пациентов, принимающих антикоагулянты, небольшое количество доступных данных говорит о том, что эндоваскулярная тромбэктомия может быть безопасной и у этих людей [12].

Тактика лечения пациента, принимающего ПОАК, в остром периоде ишемического инсульта отражена в рисунке 1.

Возобновление приема антикоагулянтов после транзиторной ишемической атаки или ишемического инсульта

У пациентов с ФП, перенесших кардиоэмболический инсульт, риск повторного инсульта в течение первых двух недель выше, чем у пациентов с ИИ другой этиологии, и частота его варьирует от 0,1 до 1,3% в день [24]. С другой стороны, наличие большого ишемического очага является предрасполагающим фактором к развитию геморрагической трансформации [25]. Шкалы CHA₂DS₂VASc и HAS-BLED, которые широко применяются для оценки рисков тромбоэмболических и геморрагических осложнений при ФП для принятия решения о назначении антикоагулянтов, не подходят для использования в остром периоде инсульта [26]. Таким образом, вопрос о назначении антикоагулянтов после перенесенного ИИ является весьма непростым.

В метаанализе Paciaroni M. и соавторов [24], включавшем семь РКИ с участием 4624 пациентов с острым кардиоэмболическим инсультом, оценивалось назначение нефракционированного и низкомолекулярного гепарина в течение 48 часов от момента инсульта. Было показано, что назначение парентеральных антикоагулянтов в течение 7–14 дней после инсульта способствует незначительному снижению риска повторного ИИ (относительный риск (ОР) 0,68, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,44–1,06), при этом отмечается значительное увеличение вероятности внутричерепного кровоизлияния (ОР 2,89, 95% ДИ 1,19–7,01).

В 2015 году были опубликованы результаты международного проспективного исследования RAF [27], которое включало 1037 пациентов с ФП из 29 инсультных отделений по всей Европе и Азии. Участвовавшие в исследовании пациенты наблюдались в течение 90 дней с момента возникновения ИИ на предмет развития повторного инсульта либо транзи-

торной ишемической атаки (ТИА), а также кровотечения (как внутричерепного, так и экстракраниального). Из 1029 человек, включенных в анализ (8 человек было исключено по причине недостатка данных), 766 получали терапию антикоагулянтами: 113 (14,7%) пациентам был назначен низкомолекулярный гепарин, 284 (37,1%) – антагонисты витамина К, 93 (12,1%) принимали ПОАК, 276 человек получали низкомолекулярный гепарин с последующим переходом на антагонисты витамина К. Из 263 пациентов, которые не получали антикоагулянты, 231 человек принимали антиагреганты, 32 человека не получали никакой антитромботической терапии.

Было установлено, что пациенты, которые получали только пероральные антикоагулянты, имели значительно более низкий риск возникновения кровотечения по сравнению с пациентами, получавшими низкомолекулярный гепарин с последующим переходом на пероральные антикоагулянты либо только низкомолекулярный гепарин (этот режим был ассоциирован с самым высоким риском кровотечений). Пациенты, принимавшие только ПОАК, имели низкий риск как внутричерепного кровотечения (2,1%), так и повторного ишемического события (4,3%). Кроме того, в исследовании определялся наиболее оптимальный срок для начала лечения антикоагулянтами. Было показано, что назначение антикоагулянтной терапии с 4 по 14 день от момента развития ИИ является одновременно безопасным и эффективным по сравнению с началом лечения до или после этого периода.

Однако исследование RAF имело некоторые ограничения, связанные с отсутствием рандомизации и, как следствие, влиянием на отбор: пациенты с меньшим очагом поражения головного мозга и с более благоприятным течением заболевания, вероятно, начали получать антикоагулянтную терапию в более ранние сроки, чем пациенты с тяжелыми инсультами. Также назначение только низкомолекулярного гепарина в раннем постинсультном периоде могло быть связано с развитием дисфагии и, вероятно, более тяжелым течением заболевания у таких пациентов.

Несколько проспективных обсервационных исследований изучали потенциальные риски и преимущества раннего назначения ПОАК пациентам, перенесшим ИИ, связанный с ФП. Три исследования включали пациентов, недавно перенесших кардиоэмболический инсульт, которые наблюдались в течение не менее 3 месяцев до клинических исходов (рецидивирующий ИИ и внутричерепное кровотечение) [28–30]. Во всех трех исследованиях значительная доля пациентов принимала ПОАК: NOACISP – 155 (75%), SAMRUAI-NVAF – 475 (41%), RAF-NOAC – 1127 (100%). Средний возраст их составил 76–79 лет, тяжесть инсульта оценивалась с помощью шкалы инсульта Национального института здоровья – NIHSS и составила от 3 до 8 баллов. Начало приема

антикоагулянтов приходилось в среднем на 5 день от перенесенного острого события. Годовой риск рецидивирующего ИИ был примерно равным во всех исследованиях и составил 7,7% в NOACISP, 8,5% в SAMRUI-NVAF и 7,8% в RAF-NOAC. Риск внутрисердечных кровотечений был низким в исследованиях NOACISP и SAMRUI-NVAF (1,3% и 1,2% в год соответственно), тогда как в исследовании RAF-NOAC он составил 6,4% в год. Большинство внутрисердечных кровотечений в RAF-NOAC были ассоциированы с более поздним началом антикоагулянтной терапии.

В двух небольших РКИ изучалось раннее назначение ПОАК после нетяжелого инсульта. Одно из исследований, проводившееся в 14 академических медицинских центрах Южной Кореи, включало 183 пациента, которым спустя 5 дней после перенесенного кардиоэмболического ИИ (тяжесть в среднем 2 балла по шкале NIHSS) назначалась антикоагулянтная терапия [31]. Участники были рандомизированы в две группы: первая группа принимала ривароксабан 10 мг в сутки в течение 5 дней, затем 15 или 20 мг в сутки; вторая – варфарина с целевым МНО 2,0–3,0. Первичной конечной точкой было сочетание нового ишемического поражения или нового внутрисердечного кровоизлияния, наблюдаемое по результатам магнитно-резонансной томографии через 4 недели. Группа ривароксабана ($n = 95$) и группа варфарина ($n = 88$) не показали различий в первичной конечной точке (47 [49,5%] против 48 [54,5%]; ОР 0,91; 95% ДИ 0,69–1,20) или в ее отдельных компонентах (новое ишемическое поражение: 28 [29,5%] против 31 из 87 [35,6%]; ОР 0,83; 95% ДИ 0,54–1,26; новое внутрисердечное кровоизлияние: 30 [31,6%] против 25 из 87 [28,7%], ОР 1,10; 95% ДИ 0,70–1,71).

В исследовании DATAS II дабигатран сравнивали с аспирином у 301 пациента с ТИА или нетяжелым инсультом (до 9 баллов по шкале NIHSS), но без подтвержденной ФП [32]. Прием препаратов начинался в течение 72 часов с момента развития острого события и продолжался в течение 30 дней. Магнитно-резонансная томография выполнялась до рандомизации и повторялась на 30 день. Первичной конечной точкой была симптомная геморрагическая трансформация. Симптомы геморрагической трансформации не проявились ни в одной из групп. Бессимптомная петехиальная геморрагическая трансформация развилась у 11/142 (7,8%) пациентов, которым назначали дабигатран, и у 5/142 (3,5%) пациентов, которым назначали аспирин (ОР 2,301; ДИ 95%, 0,778–6,802). Таким образом, дабигатран имеет аналогичный аспирину риск геморрагической трансформации при остром нетяжелом некардиоэмболическом ИИ или ТИА. Хотя полученные данные нельзя экстраполировать на пациентов с ИИ, обусловленным ФП, исследовании DATAS II дает некоторую уверенность в безопасности раннего начала антикоагулянтной терапии у таких пациентов.

В настоящее время продолжают четыре РКИ (ELAN, Швейцария; TIMING, Швеция; OPTIMAS, Великобритания; START, США) с участием в общей сложности до 9000 человек, перенесших ИИ на фоне ФП [26]. Участникам исследований назначают ПОАК в остром периоде инсульта. Конечными точками во всех РКИ являются наступление ишемических или геморрагических событий, три из них также включают сердечно-сосудистую смертность или смертность от всех причин. Результаты исследований ожидаются в 2021 году.

В 2013 году Европейская Ассоциация Сердечного Ритма от Европейского Общества Кардиологов предложила пользоваться правилом «1–3–6–12 дней», согласно которому начало приема антикоагулянта зависит от тяжести перенесенного инсульта [33]. Наиболее ранняя инициация или возобновление антикоагулянтной терапии рекомендованы пациентам с ТИА – на следующий день после острого события, и легким инсультом (NIHSS < 8) – через 3 дня после острого события. У пациентов с инсультом средней тяжести (NIHSS 8–15) и тяжелым инсультом (NIHSS ≥ 16) рекомендовано воздержаться от назначения антикоагулянтов после острого события на 6 и 12 дней соответственно.

Данная стратегия по вторичной профилактике ИИ сохраняется и в последующей редакции рекомендаций от 2016 года [34]. Аналогичный подход находит отражение и в Российских клинических рекомендациях «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий» 2017 года [15]. Однако оба документа основывают свои рекомендации на согласованном мнении экспертов, ввиду отсутствия достаточного количества проспективных исследований.

В 2019 году были опубликованы рекомендации Европейской Организации Инсульта по вторичной профилактике инсульта у пациентов с ФП [35]. Авторы документа также указывают на необходимость проведения дополнительных исследований для определения оптимального времени начала антикоагулянтной терапии. В отсутствие таковых предложено возобновлять прием антикоагулянтов через 3–4 дня после легкого инсульта, через 7 дней после умеренного и не ранее, чем через 14 дней после тяжелого. Кроме того, в течение 48 после ИИ до начала антикоагулянтной терапии рекомендовано назначение аспирина в дозировке 100–300 мг для профилактики тромбоэмболических осложнений. Данные рекомендации основаны на двух больших РКИ без ослепления (IST и CAST), которые продемонстрировали, что при назначении аспирина в течение 48 часов после острого события смертность и частота рецидива инсульта минимальны [36, 37].

Руководство Американской Кардиологической Ассоциации и Американской Ассоциации Инсульта 2018 года по раннему ведению пациентов с ИИ рекомендуют назначать оральные антикоагулянты через

4–14 дней после развития неврологической симптоматики, основываясь на результатах исследования RAF [38].

Таким образом, большинство руководств по лечению пациентов с ФП и ИИ, рекомендуют начинать антикоагулянтную терапию в первые 14 дней от развития острой симптоматики, ориентируясь на тяжесть течения заболевания и размеры очага поражения (алгоритм назначения антикоагулянтов после ТИА или ИИ представлен на рис. 2). Данные рекомендации основываются на консенсусе экспертов и нескольких проспективных исследованиях, имеющих в настоящее время. Для определения более точной тактики ведения таких пациентов требуется больше данных, полученных на основании крупных РКИ.

В настоящее время мы также не располагаем исчерпывающими данными относительно того, каким препаратам следует отдавать предпочтение в остром периоде ИИ. Пациенты с острым инсультом не были включены в РКИ 3 фазы, изучавшие эффективность ПОАК. Однако в этих исследованиях выделялась subgroup больных, когда-либо ранее переносивших ИИ или ТИА. Так, в исследовании RE-LY, в котором изучалась эффективность двух дозировок дабигатрана 110 мг или 150 мг 2 раза/сут в сравнении с варфарином, subgroup пациентов, перенесших инсульт, составила 2428 человек с медианой наблюдения равной 2 годам [39]. В исследовании ROCKET AF с ривароксabanом в дозе 20 мг или 15 мг (при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин) однократно 7468 участников с предшествующими ИИ или ТИА наблюдались в течение 1,85 лет [40]. В РКИ с апиксabanом (ARISTOTLE) в дозе 5 мг или 2,5 мг (для пациентов с двумя или более из следующих: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, креатинин сыворотки ≥ 133 мкмоль/л) 2 раза/день количество пациентов с предшествующим инсультом составило 3436 человек со средней продолжительностью наблюдения 1,8 лет [41]. В исследовании ENGAGE AF-TIMI 48, сравнивавшем эффективность эдоксана при однократном приеме в режиме высоких (60/30 мг) или низких (30/15 мг) доз с варфарином, subgroup из 5973 человек с предшествующими

ИИ или ТИА наблюдалась в течение 2,8 лет [42]. При объединенном анализе результатов этих исследований выявлено, что прием ПОАК был ассоциирован со значительным снижением геморрагического инсульта (ОР 0,43; 95% ДИ 0,29–0,64) и смерти от любой причины (ОР 0,87; 95% ДИ 0,80–0,95) по сравнению с варфарином. Однако не было существенной разницы в риске развития тромбоэмболических осложнений (ОР 0,91; 95% ДИ 0,81–1,02) или повторного ишемического инсульта (ОР 1,15; 95% ДИ 0,84–1,57) [35]. Следует отметить, что наблюдалось значительное снижение тромбоэмболических осложнений и инсульта в пользу ПОАК, когда были включены схемы более высоких доз дабигатрана и эдоксана, в то время как снижение геморрагического инсульта оставалось сходным. Таким образом, на основании рекомендаций Европейской Организации Инсульта ПОАК следует отдавать предпочтение в отношении вторичной профилактики ИИ в сравнении с варфарином по причине их большей безопасности (низкий риск развития внутричерепного кровотечения).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя все выше сказанное, можно заметить, что проблема применения антикоагулянтов для профилактики повторных тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП в остром периоде инсульта в настоящее время изучена недостаточно. Сложности вызывает проведение ТЛТ у пациентов, принимавших ПОАК, в первую очередь, из-за невозможности точной оценки состояния гемостаза в виду недоступности рутинного проведения специфических тестов, во вторую очередь, отсутствие зарегистрированных антидотов для большинства препаратов и их высокая стоимость. Также отсутствуют РКИ, посвященные изучению оптимального времени для возобновления или инициации антикоагулянтной терапии в остром периоде ИИ и оптимальных препаратов для данной группы пациентов. Большинство существующих рекомендаций по этим аспектам основаны на согласованном мнении экспертов, что говорит о необходимости дальнейших исследований в данной области.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Данный обзор не имел финансирования от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

В.И. Петров – планирование и редактирование обзора; А.С. Герасименко – написание обзора; В.С. Горбатенко – сбор материала для обзора; О.В. Шаталова – сбор материала обзора.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., Castella M., Diener H., Heidbuchel H., Hendriks J., Hindricks G., Manolis A.S., Oldgren J., Popescu B.A., Schotten U., Van Putte B., Vardas P. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with eacets // Russian Journal of Cardiology. – 2017. – V. 7. – P. 77–86. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-7-86>
2. Purrrucker J.C., Haas K., Rizos T., Khan S., Poli S., Kraft P.,

- Kleinschnitz C., Dziewas R., Binder A., Palm F., Jander S., Soda H., Heuschmann P.U., Veltkamp R. RASUNOA Investigators (Registry of Acute Stroke Under New Oral Anticoagulants). Coagulation Testing in Acute Ischemic Stroke Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants // *Stroke*. – 2017. V. 1. – P. 152–158. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.014963
3. Emberson J., Lees K.R., Lyden P., Blackwell L., Albers G., Bluhmki E., Brott T., Cohen G., Davis S., Donnan G., Grotta J., Howard G., Kaste M., Koga M., von Kummer R., Lansberg M., Lindley R.I., Murray G., Olivot J.M., Parsons M., Tilley B., Toni D., Toyoda K., Wahlgren N., Wardlaw J., Whiteley W., del Zoppo G.J., Baigent C., Sandercock P., Hacke W. Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials // *Lancet*. 2014. – V. 384, N 9958. – P. 1929–1935. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60584-5
 4. Diener H.C., Stanford S., Abdul-Rahim A., Christensen L., Hougaard K.D., Bakhai A., Veltkamp R., Worthmann H. Anti-thrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and intracranial hemorrhage // *Expert Rev Neurother*. – 2014. – V. 14, N 9. – P. 1019–1028. DOI: 10.1586/14737175.2014.945435
 5. Hankey GJ, Norrving B, Hacke W, Steiner T. Management of acute stroke in patients taking novel oral anticoagulants // *Int J Stroke*. – 2014. – V. 9, N 5. – P. 627–632. DOI: 10.1111/ijis.12295
 6. Xian Y., Liang L., Smith E.E., Schwamm L.H., Reeves M.J., Olson D.M., Hernandez A.F., Fonarow G.C., Peterson E.D. Risks of intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator // *JAMA*. – 2012. – V. 307. – P. 2600–2608. DOI: 10.1001/jama.2012.6756.
 7. Veltkamp R, Rizos T. Stroke: is thrombolysis safe in anticoagulated ischaemic stroke? // *Nat Rev Neurol*. – 2013. – V. 9. – P. 492–493. DOI: 10.1038/nrneurol.2013.159
 8. Мелкумян А.Л., Берковский А.Л., Кишинец Р.С., Козлов А.А. Мониторинг эффективности применения прямых антикоагулянтов // *Гематология и трансфузиология*. – 2013. – Т. 58, №1. – С. 32–38.
 9. Van Ryn J., Stangier J., Haertter S., Liesenfeld K.H., Wienen W., Feuring M., Clemens A. Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity // *Thromb Haemost*. – 2010. – V. 103, N 6. – P. 1116–1127. DOI: 10.1160/TH09-11-0758
 10. Lindhoff-Last E., Samama M.M., Ortel T.L., Weitz J.I., Spiro T.E. Assays for measuring rivaroxaban: their suitability and limitations // *Ther Drug Monit*. – 2010. – V. 32, N 6. – P. 673–679. DOI: 10.1097/FTD.0b013e3181f2f264
 11. Hillarp A., Gustafsson K.M., Faxälv L., Strandberg K., Baghaei F., Fagerberg Blixter I., Berndtsson M., Lindahl T.L. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor apixaban on routine coagulation assays and anti-FXa assays // *J Thromb Haemost*. – 2014. – V. 12, N 9. – P. 1545–53. DOI: 10.1111/jth.12649
 12. Teffel J., Verhamme P., Potpara T.S., Albaladejo P., Antz M., Desteghe L., Haeusler K.G., Oldgren J., Reinecke H., Roldan-Schilling V., Rowell N., Sinnaeve P., Collins R., Camm A.J., Heidbüchel H. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation // *Eur Heart J*. – 2018. – V. 39. – P. 1330–1393. DOI:10.1093/eurheartj/ehy136
 13. Петров В.И., Шаталова О.В., Герасименко А.С., Горбатенко В.С. Безопасность применения прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15, №4. – С. 530–537. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-530-537
 14. Ревитшвили А.Ш., Шляхто Е.В., Замятин М.Н., Баранова Е.И., Божкова С.А., Вавилова Т.В., Голухова Е.З., Драпкина О.М., Жибурт Е.Б., Журавлева М.В., Загородний Н.В., Затейщиков Д.А., Золотухин И.А., Иванова Г.Е., Кобалава Ж.Д., Лебединский К.М., Михайлов Е.Н., Напалков Д.А., Новикова Н.А., Новикова Т.Н., Сапелкин С.В., Стойко Ю.М., Хасанова Д.Р., Шамалов Н.А., Явелов И.С., Янишевский С.Н. Особенности оказания экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам, получающим прямые оральные антикоагулянты: согласительный документ междисциплинарной группы экспертов // *Вестник аритмологии*. – 2018. – V. 92. – P. 59–72.
 15. Ревитшвили А.Ш., Шляхто Е.В., Сулимов В.А., Рзаев Ф.Г., Горев М.В., Нардая Ш.Г., Шпектор А.В., Голицын С.П., Попов С.В., Шубик Ю.В., Яшин С.М., Михайлов Е.Н., Покушалов Е.А., Гиляров М.Ю., Лебедев Д.С., Андреев Д.А., Баталов Р.Е., Пиданов О.Ю., Медведев М.М., Новикова Н.А. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические рекомендации. – М.: Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции, 2017. – 211 с.
 16. Реперфузионная терапия ишемического инсульта. Клинический протокол. – Москва: Изд-во Медпресс, 2019. – 80 с.
 17. Праксбайнд. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. [Электронный ресурс]: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8666bf48-05a5-4dc2-b2cf-1c2d7aee7543&t=. (дата обращения 30.04.2020)
 18. Pollack C.V. Jr., Reilly P.A., van Ryn J., Eikelboom J.W., Glund S., Bernstein R.A., Dubiel R., Huisman M.V., Hylek E.M., Kam C.W., Kamphuisen P.W., Kreuzer J., Levy J.H., Royle G., Sellke F.W., Stangier J., Steiner T., Verhamme P., Wang B., Young L., Weitz J.I. Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis // *N Engl J Med*. – 2017. – V. 377. – P. 431–441. DOI: 10.1056 / NEJMoa1707278
 19. Tse D.M., Young L., Ranta A., Barber P.A. Intravenous alteplase and endovascular clot retrieval following reversal of dabigatran with idarucizumab // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2018. – V. 89, N 5. – P. 549–550. DOI: 10.1136/jnnp-2017-316449.
 20. Kermer P., Eschenfelder C.C., Diener H.C., Grond M., Abdalla Y., Althaus K., Berrouschot J., Cangür H., Daffertshofer M., Edelbusch S., Gröschel K., Haase C.G., Harloff A., Held V., Kauert A., Kraft P., Lenz A., Müllges W., Obermann M., Partowi S., Purruker J., Ringleb P.A., Röther J., Rossi R., Schäfer N., Schneider A., Schuppner R., Seitz R.J., Szabo K., Wruck R. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany // *A national case collection. Int J Stroke*. – 2017. V. 12, N 4. – P. 383–391. DOI: 10.1177/1747493017701944

21. Giannandrea D., Caponi C., Mengoni A., Romoli M., Marando C., Gallina A., Marsili E., Sacchini E., Mastrocola S., Padiglioni C., Mazzoli T., Cenciarelli S., Ricci S. Intravenous thrombolysis in stroke after dabigatran reversal with idarucizumab: case series and systematic review // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2019. – V. 90, N 5. – P. 619–623. doi:10.1136/jnnp-2018-318658
22. Пудов Е.В., Сухачева Н.Н., Петелина И.С. Первый опыт тромболитической терапии инфаркта мозга в Российской Федерации после применения идабугизумаба // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2020. – Т. 12, №1. – С. 68–71. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-1-68-71>
23. Wahlgren N., Moreira T., Michel P., Steiner T., Jansen O., Cognard C., Mattle H.P., van Zwam W., Holmin S., Tatlisumak T., Petersson J., Caso V., Hacke W., Mazighi M., Arnold M., Fischer U., Szikora I., Pierot L., Fiehler J., Gralla J., Fazekas F., Lees K.R.; ESO-KSU, ESO, ESMINT, ESNR and EAN. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN // *Int J Stroke*. – 2016. – V. 11, N 1. – P. 134–147. DOI: 10.1177/1747493015609778.
24. Paciaroni M., Agnelli G., Micheli S., Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Stroke*. – 2007. – V. 38, N 2. – P. 423–30. DOI: 10.1161/01.STR.0000254600.92975.1f
25. Paciaroni M., Agnelli G., Corea F., Ageno W., Alberti A., Lanari A., Caso V., Micheli S., Bertolani L., Venti M., Palmerini F., Biagini S., Comi G., Previdi P., Silvestrelli G. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study // *Stroke*. – 2008. – V. 39. – P. 2249–2256. DOI: 10.1161 / STROKEAHA.107.510321
26. Seiffge D.J., Werring D.J., Paciaroni M., Dawson J., Warach S., Milling T.J., Engelter S.T., Fischer U., Norrving B. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation // *Lancet Neurol*. – 2019. – V. 18. – P. 117–126. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30356-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30356-9)
27. Paciaroni M., Agnelli G., Falocci N., et al. Early recurrence and cerebral bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: effect of anticoagulation and its timing: The RAF study // *Stroke*. – 2015. – V. 46, N 8. – P. 2175–2182. DOI: 10.1161/STROKEAHA
28. Seiffge D.J., Traenka C., Polymeris A., Hert L., Peters N., Lyrer P., Engelter S.T., Bonati L.H., De Marchis G.M. Early start of DOAC after ischemic stroke: Risk of intracranial hemorrhage and recurrent events // *Neurology*. – 2016. – V. 87, N 18. – P. 1856–1862. DOI: 10.1212/ WNL.0000000000003283
29. Arihiro S., Todo K., Koga M., et al. Three-month risk-benefit profile of anticoagulation after stroke with atrial fibrillation: the SAMURAI-Nonvalvular Atrial Fibrillation (NVAf) study // *Int J Stroke*. – 2016. – V. 11. – P. 565–574. DOI: 10.1177/1747493016632239
30. Paciaroni M., Agnelli G., Falocci N., et al. Early recurrence and major bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation treated with non-vitamin-K oral anticoagulants (RAF-NOACs) study // *J Am Heart Assoc*. – 2017. – V. 6. – e007034. DOI: 10.1161/JAHA.117.007034
31. Hong K.S., Kwon S.U., Lee S.H., Lee J.S., Kim Y.J., Song T.J., Kim Y.D., Park M.S., Kim E.G., Cha J.K., Sung S.M., Yoon B.W., Bang O.Y., Seo W.K., Hwang Y.H., Ahn S.H., Kang D.W., Kang H.G., Yu K.H. Phase 2 exploratory clinical study to assess the effects of xarelto (rivaroxaban) versus warfarin on ischemia, bleeding, and hospital stay in acute cerebral infarction patients with non-valvular atrial fibrillation (triple axel) study group. rivaroxaban vs warfarin sodium in the ultra-early period after atrial fibrillation-related mild ischemic stroke: a randomized clinical trial // *JAMA Neurol*. – 2017. – V. 74, N 10. – P. 1206–1215. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.2161
32. Ng K.H., Sharma M., Benavente O., et al. Dabigatran following acute transient ischemic attack and minor stroke II (DATAS II) // *Int J Stroke*. – 2017. – V. 12. – P. 910–914. DOI: 10.1177/1747493017711947
33. Heidebuchel H., Verhamme P., Alings M., Antz M., Hacke W., Oldgren J., Sinnaeve P., Camm A.J., Kirchhof P. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. // *Eur Heart J*. – 2013. – V. 34. – P. 2094–106. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd134
34. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., Castella M., Diener H.C., Heidebuchel H., Hendriks J., Hindricks G., Manolis A.S., Oldgren J., Popescu B.A., Schotten U., Van Putte B., Vardas P. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // *Eur Heart J*. – 2016. – V. 37. – P. 2893–2962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210
35. Klijn C.J., Paciaroni M., Berge E., et al. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline // *Eur Stroke J*. – 2019. – V. 4, N 3. – P. 198–223. DOI: 10.1177/2396987319841187
36. 36. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke // *International Stroke Trial Collaborative Group. Lancet*. – 1997. – V. 349. – P. 1569–1581.
37. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke // *CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. Lancet*. – 1997. – V. 349. – P. 1641–1649.
38. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., et al. 2018 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*. – 2018. – V. 49. – P. 46–110. DOI: 10.1161/STR.0000000000000158
39. Diener H.C., Connolly S.J., Ezekowitz M.D., et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial // *Lancet Neurol*. – 2010. – V. 9. – P. 1157–1163. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70274-X
40. Hankey G.J., Patel M.R., Stevens S.R., et al. 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. – V. 11. – P. 315–322. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70042-X

41. 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. – V. 11. – P. 503–511. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70092-3
42. Rost N.S., Giugliano R.P., Ruff C.T., Murphy S.A., Crompton A.E., Norden A.D., Silverman S., Singhal A.B., Nicolau J.C., SomaRaju B., Mercuri M.F., Antman E.M., Braunwald E.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Outcomes With Edoxaban Versus Warfarin in Patients With Previous Cerebrovascular Events: Findings From ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48) // *Stroke.* – 2016. – V. 47. – P. 2075–2082. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013540.

АВТОРЫ

Петров Владимир Иванович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолгГМУ, главный внештатный специалист - клинический фармаколог Министерства Здравоохранения Российской Федерации, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ. ORCID ID: 0000-0002-0258-4092. E-mail: brain@sprintnet.ru

Герасименко Анастасия Сергеевна – ассистент кафедры клинической фармакологии и интенсивной

терапии ВолгГМУ. ORCID ID: 0000-0002-7957-3770. E-mail: 16any_61@mail.ru

Горбатенко Владислав Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолгГМУ. ORCID ID: 0000-0002-6565-2566. E-mail: vsgorbatenko@volgmed.ru

Шаталова Ольга Викторовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолгГМУ. ORCID ID: 0000-0002-7311-4549. E-mail: ovshatalova@volgmed.ru