

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий у пациентов с внутричерепным кровоизлиянием

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

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Внутричерепное кровоизлияние является наиболее тяжелым и жизнеугрожающим осложнением антикоагулянтной терапии, которое возникает у 0,3-0,7% пациентов в год. Наличие у человека фибрилляции предсердий требует назначения антикоагулянтов с целью профилактики системных тромбоэмболий, и развитие внутричерепного кровоизлияния у таких пациентов представляется весьма непростой клинической ситуацией для врача. С одной стороны, возникает необходимость реверсии действия препаратов для предотвращения увеличения объема гематомы. С другой стороны, прекращение антикоагулянтной терапии ведет к значительному повышению риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий. Авторами был выполнен обзор клинических рекомендаций и исследований, посвященных вопросам терапии пациентов с фибрилляцией предсердий, у которых на фоне приема антикоагулянтов возникло внутричерепное кровотечение. Было выявлено, что в настоящее время мы не располагаем достаточным количеством убедительных данных, касающихся вопросов реверсии действия антикоагулянтов при геморрагическом инсульте и оптимального времени возобновления антикоагулянтной терапии после перенесенного внутричерепного кровоизлияния. Свяzano это, в первую очередь, с отсутствием крупных рандомизированных проспективных исследований в этой области. Большинство имеющихся клинических рекомендаций основано на ретроспективных данных и мнении экспертов, но в скором времени ожидаются результаты нескольких клинических испытаний, которые предоставят дополнительную информацию в отношении терапии таких пациентов.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, внутричерепное кровоизлияние, геморрагический инсульт, прямые оральные антикоагулянты, варфарин.

Для цитирования: Герасименко А.С., Горбатенко В.С., Шаталова О.В., Петров В.И. Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий у пациентов с внутричерепным кровоизлиянием. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(2):303-309. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-13.

Anticoagulation therapy in atrial fibrillation after intracranial hemorrhage

Gerasimenko A.S.*, Gorbatenko V.S., Shatalova O.V., Petrov V.I.
Volgograd State Medical University, Moscow, Russia

Intracerebral hemorrhage (ICH) is severe and fatal complication of anticoagulant therapy with an incidence 0.3-0.7% per year. For patients with atrial fibrillation (AF) anticoagulants are administered for decreasing risk of stroke and systemic embolism. In this case the occurrence of intracranial bleeding is hard task for doctor. From the one side it is necessary to reverse the action of the drug for preventing the growth of hematoma. At the same time the discontinuation of therapy increases the risk of systemic embolism for patients with AF significantly. Clinical guidelines and studies have been reviewed about ICH during anticoagulant therapy. Nowadays there is no quality evidence about reversal of anticoagulant effects after ICH and optimal time of resumption of anticoagulant therapy. Firstly, we do not have large randomized controlled trials on this issue. The majority of clinical guidelines were based on retrospective studies and opinions of experts. Soon several randomized controlled trials will be finished and new data will be presented.

Key words: atrial fibrillation, intracranial hemorrhage, hemorrhagic stroke, direct oral anticoagulants, warfarin.

For citation: Gerasimenko A.S., Gorbatenko V.S., Shatalova O.V., Petrov V.I. Anticoagulation therapy in atrial fibrillation after intracranial hemorrhage. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(2):303-309. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-13.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): 16any_61@mail.ru

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из основных причин развития инсульта. У каждого пятого пациента ишемический инсульт обусловлен наличием ФП в анамнезе [1]. Для предотвращения кардиоэмболического инсульта у пациентов с ФП рекомендуется назначение пероральных антикоагулянтов. Тяжелое

кровотечение является основным фатальным осложнением антикоагулянтной терапии, проявляющимся у 0,3-4,5% пациентов в год в виде желудочно-кишечного кровотечения и у 0,3-0,7% в год – в виде внутричерепного кровоизлияния [2]. Хотя желудочно-кишечное кровотечение – более распространенное осложнение антикоагулянтной терапии, внутричерепное кровоизлияние является основной причиной заболеваемости и смертности, связанной с кровотечением.

Received/Поступила: 03.06.2020

Accepted/Принята в печать: 16.06.2020

Геморрагические инсульты (ГИ) составляют 10-20% от общего числа инсультов и имеют более неблагоприятный прогноз по сравнению с ишемическими [3]. Наличие у пациента ФП является важным независимым предиктором плохого исхода ГИ наряду с возрастом и степенью тяжести инсульта [3,4]. Внутричерепное кровоизлияние, связанное с приемом антикоагулянтов, составляет до 20% от числа всех ГИ и имеет худший прогноз по сравнению со спонтанным кровоизлиянием [5]. Лечение таких пациентов сопряжено с целым рядом сложностей, связанных, с одной стороны, с необходимостью реверсии действия антикоагулянтов с целью предотвращения увеличения объема гематомы, с другой стороны – с повышением риска тромбоэмболических осложнений после отмены препаратов.

Реверсия действия варфарина при внутричерепном кровоизлиянии

В 2019 г. были опубликованы рекомендации Европейской организации по борьбе с инсультом по реверсии действия оральных антикоагулянтов у пациентов с внутричерепным кровоизлиянием [6]. В них рассмотрены вопросы терапии ГИ, возникшего на фоне приема варфарина и прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК). Для нормализации международного нормализованного отношения (МНО) и уменьшения смертности от ГИ, возникшего во время приема варфарина, рекомендовано применение концентрата протромбинового комплекса (КПК) в дозировке 30 МЕ/кг. Рекомендация основана на данных многоцентрового ретроспективного когортного исследования с участием 1547 пациентов с ФП и внутричерепным кровоизлиянием на фоне приема варфарина (при уровне $MNO > 1,3$), сравнивавшего различные режимы терапии с использованием КПК, свежезамороженной плазмы (СЗП), их комбинации и отсутствия реверсии [7]. Наиболее низкая летальность наблюдалась при комбинации КПК со СЗП (23%). Монотерапия КПК или СЗП показали сопоставимые результаты [относительный риск (ОР) 1,075, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,874-1,323, $p=0,492$]. Наиболее высокая летальность наблюдалась при отсутствии реверсии (61,7%).

Иные результаты в отношении эффективности и безопасности СЗП были получены в рандомизированных контролируемых испытаниях (РКИ) с участием 54 пациентов с ГИ при терапии варфарином [8]. Исследование было завершено досрочно после включения 50 человек из-за выявленного влияния СЗП на увеличение объема гематомы. В группе со СЗП умерло 8 человек из 23 (35%), 5 – от расширения объема гематомы в течение 48 ч, в то время как в группе с КПК наблюдалось 5 летальных исходов (19%), ни один из

которых не был связан с увеличением гематомы. Кроме того, в группе со СЗП нормализация МНО в течение 3 ч от начала лечения наблюдалась только у 2 пациентов (9%) по сравнению с группой КПК, где целевого МНО (ниже 1,2) достигло 18 из 27 пациентов (67%).

Превосходство КПК над СЗП в нормализации МНО у больных, принимавших варфарин, было показано еще в двух РКИ, в одном из которых изучалась быстрая реверсия действия антагонистов витамина К перед срочными хирургическими вмешательствами, а в другом – достижение эффективного гемостаза у пациентов с кровотечениями, возникшими на фоне приема варфарина [9, 10].

В пользу КПК свидетельствует также тот факт, что в нем содержатся факторы свертывания в концентрациях в 25 раз больших, чем в СЗП. Следовательно, общий объем жидкости, используемый для терапии витамин К-индуцированной коагулопатии, меньше у КПК в сравнении со СЗП, что теоретически приводит к снижению риска перегрузки жидкостью и более быстрому введению необходимой дозы [11]. Кроме того, КПК хранится при комнатной температуре в отличие от СЗП, которую необходимо размораживать и подогреть перед введением.

Также имеются различные данные по поводу того, какие именно КПК предпочтительно использовать – трехфакторные или четырехфакторные. Трехфакторные КПК содержат II, IX и X факторы свертывания, а в четырехфакторных КПК в дополнение к перечисленным содержится также VII фактор свертывания. В описанном выше многоцентровом когортном исследовании [7] летальность при терапии с использованием четырехфакторного КПК ($n=441$) была выше, чем при терапии трехфакторным КПК ($n=144$, ОР 1,444, 95% ДИ, 1,041-1,995, $p=0,027$). В другом когортном проспективном исследовании с участием 46 пациентов с ГИ, принимавших варфарин, использование трехфакторного КПК привело к снижению МНО до целевых показателей у 75% исследуемых, при этом за время госпитализации не наблюдалось тромботических осложнений или каких-либо других значительных побочных эффектов [12].

В упомянутых ранее РКИ [9,10], показавших быструю нормализацию МНО и достижение эффективного гемостаза, использовался четырехфакторный КПК. В исследовании L. Holland и соавт. изучалась эффективность трехфакторного КПК для реверсии действия варфарина при его передозировке [13]. Пациенты были разделены на группы, из которых одна группа получала низкие (25 МЕ/кг) или высокие (50 МЕ/кг) дозы трехфакторного КПК, а другая – СЗП. Лечение с использованием только СЗП привело к достижению целевого МНО ($< 3,0$) в 63% случаев, в то

время как назначение КПК в низких и высоких дозах привело к достижению целевого МНО у 50% и 43% пациентов соответственно. Дополнительное переливание небольшого количества СЗП пациентам в группе с КПК увеличило процент достижения целевого МНО до 89 и 88 в подгруппах с низкими и высокими дозами. Данные результаты авторы связывают с наличием в СЗП VII фактора свертывания, который является витамин К-зависимым, и играет значительную роль в реверсии действия варфарина. В отличие от других факторов свертывания, требуется лишь 10-15% VII фактора для обеспечения адекватного гемостаза, поэтому трехфакторный КПК рекомендуется использовать для реверсии варфарина при относительно невысоком значении МНО (<4,0), в то время как при значительном повышении МНО следует отдавать предпочтение четырехфакторным КПК [11].

Для обращения действия варфарина у пациентов с ГИ согласно рекомендациям Европейской организации по борьбе с инсультом целесообразно также использовать витамин К в дозе 10 мг внутривенно. Данная рекомендация основана на небольшом ретроспективном исследовании, в котором было проанализировано 17 случаев серьезных внутричерепных кровотечений у пациентов, принимавших варфарин [14]. Анализ показал, что введение КПК в комбинации с витамином К или без него было более эффективно, чем назначение только витамина К. Однако назначение одного только КПК приводило к быстрому снижению МНО, но повторному его увеличению через 12-24 ч у двух пациентов, у одного из которых отмечалось увеличение объема гематомы.

В исследовании М. Makris и соавт. сравнивалась эффективность СЗП и КПК в комбинациях с витамином К у пациентов с жизнеугрожающими кровотечениями (кровоизлияние в головной или спинной мозг, желудочно-кишечное кровотечение и другие), возникшими на фоне приема варфарина [15]. Пациенты были разделены на две группы, одна из которых получала КПК в дозе 20-30 МЕ/кг, а другая – СЗП в дозе 800 мл. В обеих группах также назначался витамин К в дозе 1-5 мг. В группе со СЗП целевые значения МНО не были достигнуты ни у одного из участников, в то время как в группе с КПК МНО полностью нормализовалось у 28 из 29 человек.

Продолжительность действия КПК и СЗП зависит от периода полувыведения введенных факторов свертывания. Так, период полувыведения VII фактора составляет 6 ч, и его последующее увеличение активности влияет на МНО в большей степени, чем изменение активности других факторов [16]. В то же время действие инъекционного витамина К через 6-12 ч только достигает максимального эффекта. Таким образом, добавление витамина К предотвращает чрезмерную

гипокоагуляцию, которая может развиваться через 12-24 ч после введения КПК или СЗП, и обеспечивает длительную коррекцию МНО [16].

Эксперты Европейской организации по борьбе с инсультом не рекомендуют использовать для реверсии действия варфарина активированный фактор свертывания VIIa и транексамовую кислоту в виду отсутствия достаточного количества доказательств их эффективности и безопасности у пациентов с внутричерепным кровоизлиянием [6]. Имеющиеся немногочисленные исследования с применением VIIa фактора свертывания и транексамовой кислоты не выявили значительных преимуществ данных препаратов над плацебо, в то же время отмечалось повышение риска тромбоэмболических осложнений при назначении VIIa фактора свертывания [6, 17].

Реверсия действия ПОАК при внутричерепном кровоизлиянии

Что же касается реверсии действия ПОАК, в настоящее время разработаны специфические ингибиторы для трех препаратов. Идаруцизумаб представляет собой фрагмент человеческого моноклонального антитела, который быстро и специфически связывается с дабигатраном, что приводит к устойчивой нейтрализации его действия (до 24 ч) [18]. Непосредственно после введения идаруцизумаба концентрация несвязанного дабигатрана в плазме крови снижается более чем на 99%, что сопровождается быстрой нормализацией показателей, отражающих антикоагулянтную активность дабигатрана. Для оценки эффективности действия дабигатрана могут использоваться специфические и неспецифические лабораторные тесты. К специфическим показателям относятся разбавленное тромбиновое время и экариновое время свертывания, к неспецифическим – тромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ).

РКИ, сравнивающих эффективность идаруцизумаба с КПК или СЗП, не проводилось [6]. Наиболее крупным проспективным исследованием, изучавшим эффективность препарата у пациентов с кровотечениями или перед срочным оперативным вмешательством, является исследование RE-VERSEAD [19]. Из 301 пациента с кровотечением у 98 человек было внутричерепное кровоизлияние. Первичная конечная точка эффективности – максимальный процент обращения антикоагулянтного действия дабигатрана, которое оценивалось по уровню разбавленного тромбинового времени и экаринового времени. Эта конечная точка была достигнута у всех 98 человек. Смертность через 90 дней среди этих пациентов составила 16%.

Андексанет альфа представляет собой рекомби-

нантный инактивированный Ха фактор, который был разработан в качестве универсального антидота для отмены антикоагулянтного действия прямых или непрямых ингибиторов фактора Ха. В настоящее время препарат одобрен в США для реверсии действия ривароксабана и апиксабана [20]. Поскольку стандартные тесты, такие как МНО, АЧТВ, протромбиновое время не подходят для оценки коагуляции при использовании ингибиторов Ха фактора, концентрацию препаратов в плазме после введения антидота рекомендовано оценивать по изменению уровня анти-Ха активности [21].

В многоцентровое исследование ANNEXA-4 было включено 352 пациента, которым не позднее 18 ч от момента кровотечения вводился андексанет альфа в виде болюса с последующей двухчасовой инфузией [22]. Кровотечения были преимущественно внутричерепными – у 227 пациентов (64%), или желудочно-кишечными – у 90 пациентов (26%). До возникновения кровотечения 128 человек (36%) принимали ривароксабан, 194 (55%) – апиксабан, 10 (3%) – эдоксабан. ФП являлась первичным показанием для антикоагулянтной терапии у 280 (80%) пациентов. Для оценки эффективности применения андексанета альфа использовались два основных критерия: процентное изменение активности анти-фактора Ха после лечения и процент пациентов с превосходным или хорошим гемостатическим эффектом через 12 ч после окончания инфузии. Относительное снижение активности анти-фактора Ха в конце инфузии составило 92% для апиксабана и ривароксабана. Отличный или хороший гемостаз наблюдался у 204 из 249 пациентов (82%). В течение 30 дней смерть наступила у 49 пациентов (14%), тромботические осложнения возникли у 34 (10%) человек.

Таким образом, специфические ингибиторы ида-руцизумаб и андексанет альфа являются препаратами первого выбора для реверсии действия ПОАК [6]. К недостаткам данной терапии можно отнести ее высокую стоимость, а также отсутствие регистрации андексанета альфа на территории Российской Федерации. Кроме того, для оценки действия ПОАК рекомендовано применять специфические лабораторные тесты (экариновое время, разбавленное тромбиновое время, анти-Ха активность), возможность проведения которых отсутствует в большинстве клиник, в то время как неспецифические показатели (АЧТВ, тромбиновое время) имеют более низкую чувствительность. Так, в исследовании RE-VERSEAD у каждого пятого пациента с удлинённым разбавленным временем образования тромбина АЧТВ сохранялось в пределах нормального диапазона [44].

В том случае, когда специфические ингибиторы недоступны, Европейская организация по борьбе с ин-

сультом предлагает рассмотреть четырехфакторный КПК для реверсии действия ПОАК. Хотя в исследованиях на здоровых добровольцах КПК продемонстрировали полное или частичное обращение антикоагулянтного действия ингибиторов Ха фактора свертывания, убедительных клинических данных по их эффективности у пациентов с кровотечениями не получено [6].

Авторы руководства по реверсии действия антикоагулянтов при внутричерепном кровоизлиянии обращают внимание на то, что в целом рекомендации были основаны на данных низкого качества ввиду отсутствия достаточного количества РКИ. Практически отсутствует информация о влиянии всех стратегий реверсии на функциональные исходы и на смертность у пациентов с ГИ. В исследованиях RE-VERSEAD и ANNEXA-4 отсутствуют данные о влиянии идаруцизумаба и андексанета на объем гематомы при внутричерепном кровоизлиянии.

В 2018 г. был опубликован Согласительный документ междисциплинарной группы экспертов «Особенности оказания экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам, получающим прямые оральные антикоагулянты», в котором была представлена тактика действий в случае возникновения у пациентов кровотечений различной степени тяжести и локализации, в том числе, внутричерепных [21]. В соответствии с тактикой действий при жизнеугрожающем кровотечении или кровотечении критической локализации (к которым относится внутричерепное кровотечение) необходима отмена антикоагулянтной терапии, прием активированного угля в дозировке 30-50 г, коррекция модифицируемых факторов риска кровотечения (нормализация артериального давления, отмена препаратов, которые могут повышать риск кровотечений), обеспечение адекватного диуреза, введение плазмозаменителей, СЗП или эритроцитной взвеси (при необходимости). Пациентам, получавшим дабигатран, с целью нейтрализации антикоагулянтного эффекта следует ввести идаруцизумаб, в случае его неэффективности возможно проведение гемодиализа. У пациентов, получавших ингибиторы Ха фактора, можно рассмотреть применение КПК, рекомбинантного активированного фактора свертывания VIIa или транексамовой кислоты. Авторы документа также подчеркивают ограниченность клинических данных по эффективности и безопасности использования данной стратегии у пациентов, принимавших ПОАК, а также потенциально возможное повышение риска артериальных и венозных тромбозов после применения КПК. Алгоритм реверсии действия пероральных антикоагулянтов у пациентов с ГИ, основанный на рекомендациях Европейской организации по борьбе с инсультом, представлен в табл. 1.

Table 1. Reverse action of anticoagulants in hemorrhagic stroke (adapted from [6])

Таблица 1. Реверсия действия антикоагулянтов при геморрагическом инсульте (адаптировано из [6])

Этап	Антагонисты витамина К	Апиксабан, ривароксабан	Дабигатран
Специфические тесты	МНО	При возможности получения результатов в течение 20 мин	При возможности получения результатов в течение 20 мин
1 линия терапии	При МНО > 1,3-1,9 – КПК 10 МЕ/кг; При МНО > 1,9 – КПК 30 МЕ/кг	Андексанет альфа: Последняя доза > 7 ч назад: болюс 400 мг; инфузия 480 мг/120 мин; Последняя доза > 7 ч назад: болюс 800 мг; инфузия 960 мг/120 мин.	Идаруцизумаб 2,5 г 2 флакона внутривенно
2 линия терапии	СЗП 20 мл/кг	КПК 50 МЕ/кг (если андексанет недоступен)	–
Контроль специфических тестов	МНО в течение 12-24 ч	Через 3, 6, 1,24 ч после введения андексанета	Через 12 и 24 ч
МНО – международное нормализованное отношение, СЗП – свежемороженая плазма, КПК – концентрат протромбинового комплекса			

Возобновление антикоагулянтной терапии после геморрагического инсульта

Еще менее изученным остается вопрос о возобновлении приема антикоагулянтов после перенесенного ГИ. У больных с высоким баллом по шкале CHA₂DS₂-VASc, значительный риск тромбоэмболических осложнений сохраняется даже независимо от того, нужно ли было прерывать антикоагулянтную терапию после внутримозгового кровоизлияния. Особенно это актуально для пациентов с механическими клапанами сердца, а также для иммобилизованных пациентов после ГИ, у которых дополнительно повышается риск тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии [23].

В настоящее время отсутствуют РКИ, оценивающие пользу и риск возобновления антикоагулянтной терапии после ГИ [6]. В марте 2020 г. были опубликованы данные обсервационного исследования, изучавшего отдаленные последствия возобновления приема антикоагулянтов у пациентов с ФП после внутримозгового кровоизлияния, ассоциированного с предшествующей антитромботической терапией [24]. В исследование были включены 93 человека, 38 (40,9%) из которых возобновили прием антикоагулянтов после ГИ: 8 (21%) получали терапию ПОАК (апиксабан – 4, ривароксабан – 3, дабигатран – 1), остальные принимали варфарин. Более 70% пациентов возобновили прием препаратов в течение 2-х мес после острого события. Средняя продолжительность приема антикоагулянтов после возобновления терапии составила 28,4±21,5 мес. Во второй группе, которая не возобновила антикоагулянтную терапию, более 83% пациентов получали антиагреганты. Обе группы были сопоставимы между собой по возрастным и клиническим характеристикам. Частота рецидивов ГИ была выше в группе пациентов, вернувшихся к приему антикоагулянтов (ОР 2,9; 95% ДИ 0,3-30,8), в то время как значительных различий в частоте развития ИИ или системной тромбоэмболии не было вы-

явлено (ОР 0,9; 95% ДИ 0,3-2,7). Показатели смертности также были сопоставимы в обеих группах (ОР 0,8; 95% ДИ 0,3-1,9).

Несмотря на полученные результаты, авторы обращают внимание на то, что существуют исследования, которые демонстрируют преимущество возобновления антикоагулянтной терапии после ГИ в отношении профилактики тромбоэмболических осложнений, что подтверждается метаанализом S.V. Murthy и соавт., включившим 8 ретроспективных когортных испытаний с участием 5603 пациентов [25]. Все участники исследований перенесли внутримозговое кровоизлияние, связанное с предшествующей антикоагулянтной терапией, показанием для которой в большинстве случаев служила ФП. Возобновление приема препаратов произошло в среднем в срок от 10 до 39 дней. Реинициация антикоагуляции была связана со значительно более низким риском тромбоэмболических осложнений (объединенный ОР, 0,34; 95% ДИ, 0,25-0,45), в то же время не было никаких доказательств повышенного риска рецидивирующего ГИ после восстановления антикоагулянтной терапии (объединенный ОР, 1,01; 95% ДИ, 0,58-1,77).

В более позднем метаанализе Z. Zhou и соавт., включившем 12 когортных исследований с участием 3431 пациента с ГИ, также не было получено никаких доказательств того, что возобновление антикоагулянтной терапии связано с более высокой долгосрочной смертностью (объединенный ОР 0,60, 95% ДИ 0,30-1,19; $p=0,14$), или рецидивом ГИ (объединенный ОР 1,14, 95% ДИ 0,72-1,80; $p=0,57$) [2]. В то же время возобновление приема антикоагулянтов было связано со значительно меньшим количеством тромбоэмболических событий (объединенный ОР 0,31, 95% ДИ 0,23-0,42; $p<0,001$), а в подгруппе пациентов с ФП – с меньшим числом долговременной смертности (объединенный ОР 0,27, 95% ДИ 0,20-0,37; $p<0,001$).

Недостатком существующих исследований является то, что все они были ретроспективными, отсутствовали

единые критерии отбора, учитывающие тип гематомы, не учитывалось влияние дополнительных факторов, таких как артериальное давление, а также то, что во всех исследованиях большей части пациентов в качестве препарата для реинициации антикоагулянтной терапии назначался варфарин.

Согласно последним Европейским рекомендациям по лечению ФП, у пациентов, перенесших ГИ, в качестве препаратов выбора следует рассмотреть антикоагулянты с низким риском кровотечения, и, как известно, ПОАК по данным РКИ показали значительно более низкий риск внутримозговых кровотечений по сравнению с варфарином [1]. Так, по данным исследования RE-LY дабигатран снижал риск внутримозгового кровоизлияния по сравнению с варфарином на 58% в дозировке 150 мг 2 р/сут (ОР 0,42, 95% ДИ 0,29-0,61; $p < 0,001$), а в дозировке 110 мг 2 р/сут на 71% (ОР 0,29, 95% ДИ 0,19-0,45; $p < 0,001$) [26]. Аписабан в исследовании ARISTOTLE также показал снижение риска внутримозгового кровоизлияния на 58% по сравнению с варфарином (ОР 0,42, 95% ДИ 0,30-0,58; $p < 0,001$) [27]. Для эдоксабана в исследовании ENGAGE AF-TIMI 48 снижение относительного риска по данному показателю составило 53% для дозы 60 мг/сут (ОР 0,47, 95% ДИ 0,34-0,63; $p < 0,001$) и 70% – для дозы 30 мг/сут (ОР 0,30, 95% ДИ 0,21-0,43; $p < 0,001$) [28]. В исследовании ROCKET-AF ри-

вароксабан также продемонстрировал превосходство над варфарином в отношении снижения риска внутримозговых кровотечений (ОР 0,67, 95% ДИ 0,47-0,93; $p = 0,02$) [29]. В настоящее время продолжается исследование APACHE-AF, изучающее применение аписабана у пациентов после внутримозгового кровоизлияния, которое в дальнейшем предоставит дополнительную информацию по использованию ПОАК, в частности, аписабана, в данной клинической ситуации [30].

Также отсутствуют убедительные доказательства касательно оптимально времени возобновления антикоагулянтной терапии после перенесенного ГИ [24]. Проведенный в 2016 г. мета-анализ F. Alkheraif и соавт., посвященный данному вопросу, показал, что оптимальным временем для начала приема антикоагулянтов является срок 4-7 дней от момента острого события [31]. В то же время большинство современных рекомендаций указывают сроки не ранее четырех недель [1, 32, 33]. Согласно Российским клиническим рекомендациям при возобновлении терапии антикоагулянтами для каждого пациента, перенесшего ГИ, необходимо взвешивать факторы «за» и «против» [32]. Данный вопрос должен решаться специалистами мультидисциплинарной бригады с привлечением пациента и его родственников. Начать прием антикоагулянтов рекомендовано в период от 4 до 8 нед (рис. 1).

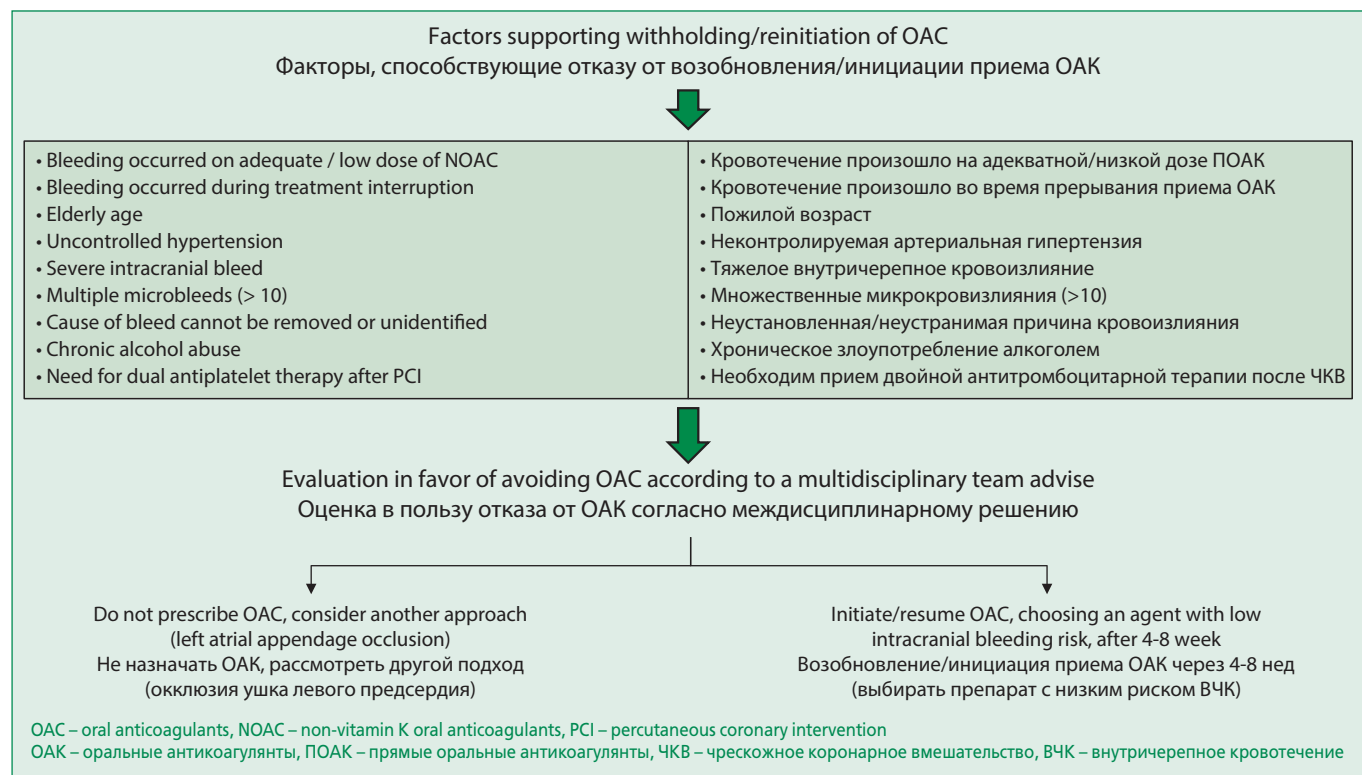


Figure 1. Algorithm for resuming anticoagulant therapy after intracranial hemorrhage (adapted from [1])
Рисунок 1. Алгоритм возобновления антикоагулянтной терапии после внутримозгового кровоизлияния (адаптировано из [1]).

Закключение

Таким образом, значительная часть имеющихся в настоящее время рекомендаций основана, по большей мере, на данных ретроспективных исследований и немногочисленных проспективных испытаниях. В первую очередь, это связано с тем, что пациенты с таким серьезным осложнением, как ГИ, не включались в крупные РКИ, исследующие антикоагулянты. В скором времени ожидаются результаты двух РКИ: исследования TICH-NOAC (NCT02866838), изучающего применение транексамовой кислоты для обращения

действия ПОАК у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием, а также исследования APACHE-AF (NCT02565693), в котором аликсабан сравнивают с антиагрегантами у пациентов, перенесших ГИ. Результаты этих исследований позволят получить дополнительную информацию, касающуюся терапии больных с внутримозговым кровоизлиянием.

Отношения и Деятельность: нет.
Relationships and Activities: none.

References / Литература

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Russian Journal of Cardiology* 2017;(7):7-86 (In Russ.) [Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. *Российский Кардиологический Журнал*. 2017;(7):7-86]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-7-7-86.
- Zhou Z, Yu J, Carcel C, et al. Resuming anticoagulants after anticoagulation-associated intracranial haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018;8(5):e019672. DOI:10.1136/bmjopen-2017-019672.
- Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009;8(4):355-69. DOI:10.1016/S1474-4422(09)70025-0.
- D'Amore C, Paciaroni M, Silvestrelli G, et al. Severity of acute intracerebral haemorrhage, elderly age and atrial fibrillation: independent predictors of poor outcome at three months. *Eur J Intern Med*. 2013;24(4):310-13. DOI:10.1016/j.ejim.2012.12.007.
- Flaherty ML. Anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Semin Neurol*. 2010;30(5):565-72. DOI:10.1055/s-0030-1268866.
- Christensen H, Cordonnier C, Körv J, et al. European Stroke Organisation Guideline on Reversal of Oral Anticoagulants in Acute Intracerebral Haemorrhage. *Eur Stroke J*. 2019;4(4):294-306. DOI:10.1177/2396987319849763.
- Parry-Jones AR, Di Napoli M, Goldstein JN, et al. Reversal strategies for vitamin K antagonists in acute intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol*. 2015;78:54-62. DOI:10.1002/ana.24416.
- Steiner T, Poli S, Griebel M, et al. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurol*. 2016;15:566-73. DOI:10.1016/S1474-4422(16)00110-1.
- Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ Jr, et al. Four factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2015;385:2077-87. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61685-8.
- Sarode R, Milling TJ Jr, Refaai MA, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation*. 2013;128:1234-43. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002283.
- Galstyan GM. Label and off-label applications of prothrombin complex concentrates. New perspectives of old drugs. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2018;63(1):78-91 (In Russ.) [Галстян Г.М. Применение концентратов протромбинового комплекса по утвержденным и неутвержденным показаниям: новые перспективы старых препаратов. *Гематология и Трансфузиология*. 2018;63(1):78-91]. DOI:10.25837/HAT.2018.30.1.008.
- Imberti D, Barillari G, Biasioli C, et al. Emergency reversal of anticoagulation with a three-factor prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage. *Blood Transfus*. 2011;9:148-55. DOI:10.2450/2011.0065-10.
- Holland L, Warkentin TE, Refaai M, et al. Suboptimal effect of a three-factor prothrombin complex concentrate (Profilin-S) in correcting supratherapeutic international normalized ratio due to warfarin overdose. *Transfusion*. 2009;49:1171-7. DOI:10.1111/j.1537-2995.2008.02080.x.
- Yasaka M, Sakata T, Minematsu K, et al. Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. *Thromb Res*. 2002;108:25-30. DOI:10.1016/S0049-3848(02)00402-4.
- Makris M, Greaves M, Phillips WS, et al. Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost*. 1997;77:477-80. PMID: 9065997.
- Patriquin C, Crowther M. Treatment of warfarin-associated coagulopathy with vitamin K. *Expert Rev Hematol*. 2011;4(6):657-65. DOI:10.1586/ehm.11.59.

- Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2008;358:2127-37. DOI:10.1056/NEJMoa0707534.
- Shakhmatova O.O. Idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran: the present-day knowledge. *Atherothrombosis*. 2018;(2):147-57 (In Russ.) [Шахматова О.О. Специфический антагонист дабигатрана идарузизумаб: что известно на сегодняшний день. *Атеротромбоз*. 2018;(2):147-57]. DOI:10.21518/2307-1109-2018-2-147-158.
- Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis. *N Engl J Med*. 2017;377:431-41. DOI:10.1056/NEJMoa1707278.
- Young A-H. Andexanet Alfa: First Global Approval. *Drugs*. 2018;78(10):1049-55. DOI:10.1007/s40265-018-0940-4.
- Revishevili AS, Shlyakhto EV, Zamyatin MN, et al. Features of emergency medical care for patients receiving direct oral anticoagulants. Conciliation document of the interdisciplinary group of experts. *Vestnik Aritmologii*. 2018;(92):59-72 (In Russ.) [Ревишвили А.Ш., Шляхто Е.В., Замятин М.Н. и др. Особенности оказания экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам, получающим прямые оральные антикоагулянты. Согласительный документ междисциплинарной группы экспертов. *Вестник Аритмологии*. 2018;(92):59-72]. DOI:10.25760/VA-2018-92-59-72.
- Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2019;4:380(14):1326-1335. DOI:10.1056/NEJMoa1814051.
- Diener HC, Stanford S, Abdul-Rahim A, et al. Anti-thrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and intracranial hemorrhage. *Expert Rev Neurother*. 2014;14:1019-28. DOI:10.1586/14737175.2014.945435.
- Sadighia A, Waskoa L, DiCristina H, et al. Long-term outcome of resuming anticoagulation after anticoagulation-associated intracerebral hemorrhage. *eNeurologicalSci*. 2020;18:100222. DOI:10.1016/j.ensci.2020.100222.
- Murthy SB, Gupta A, Merkle AE, et al. Restarting Anticoagulant Therapy After Intracranial Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2017;48(6):1594-600. DOI:10.1161/STROKEAHA.116.016327.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-104. DOI:10.1056/NEJMoa1310907.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
- Van Nieuwenhuizen KM, van der Worp HB, Algra A, et al. Apixaban versus Antiplatelet drugs or no antithrombotic drugs after anticoagulation-associated intracerebral HaEmorrhage in patients with Atrial Fibrillation (APACHE-AF): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2015;4(16):393. DOI:10.1186/s13063-015-0898-4.
- Alkheraf F, Xu Y, Gandara E, et al. Timing of vitamin K antagonist re-initiation following intracranial hemorrhage in mechanical heart valves: Systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2016;144:152-7. DOI:10.1016/j.thromres.2016.06.014.
- Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *Clinical Guidelines* (2017). Available from: <https://racs.ru/clinic/files/2017/Atrial-Fibrillation.pdf> (In Russ.) [Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические Рекомендации (2017). Доступно на: <https://racs.ru/clinic/files/2017/Atrial-Fibrillation.pdf>].
- Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46(7):2032-60. DOI:10.1161/STR.0000000000000069.

About the Authors / Информация об авторах

Герасименко Анастасия Сергеевна [Anastasiya S. Gerasimenko]
eLibrary SPIN 5800-2710, ORCID 0000-0002-7957-3770
Горбатенко Владислав Сергеевич [Vladislav S. Gorbatenko]
eLibrary SPIN 6486-9110, ORCID 0000-0002-6565-2566

Шаталова Ольга Викторовна [Olga V. Shatalova]
eLibrary SPIN 3783-6286, ORCID 0000-0002-7311-4549
Петров Владимир Иванович [Vladimir I. Petrov]
eLibrary SPIN 2224-5311, ORCID 0000-0002-0258-4092