

Парфенов В.А., Вербицкая С.В.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии и Клиника нервных болезней им А.Я. Кожевникова ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Вторичная профилактика инсульта при фибрилляции предсердий, применение апиксабана (исследования ARISTOTLE, AVERROES)

Профилактика ишемического инсульта (ИИ) у больных, перенесших ИИ или транзиторную ишемическую атаку на фоне неклапанной фибрилляции предсердий (НФП) — актуальная проблема современной неврологии. Анализируются методы вторичной профилактики ИИ при НФП, особенно антикоагулянтная терапия — использование антагониста витамина К варфарина и новых пероральных антикоагулянтов: ингибиторов Ха фактора свертывания крови апиксабана и ривароксабана, прямого ингибитора тромбина дабигатрана. Изложены результаты исследования ARISTOTLE, в котором установлено преимущество апиксабана перед варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), и исследования AVERROES, в котором показано превосходство апиксабана над ацетилсалициловой кислотой у пациентов с НФП. Отмечается, что апиксабан имеет преимущество по сравнению с варфарином по трем конечным точкам исследования: снижение риска инсульта, в том числе повторного, и системной эмболии, уменьшение числа больших кровотечений и снижение общей смертности. Оптимизация вторичной профилактики ИИ при НФП может привести к существенному снижению заболеваемости ИИ и смертности от него в нашей стране.

Ключевые слова: вторичная профилактика ишемического инсульта; фибрилляция предсердий; пероральные антикоагулянты; апиксабан; дабигатран; ривароксабан; исследования ARISTOTLE и AVERROES.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов; vladimirparfenov@mail.ru

Для ссылки: Парфенов ВА, Вербицкая СВ. Вторичная профилактика инсульта при фибрилляции предсердий, применение апиксабана (исследования ARISTOTLE, AVERROES). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(спецвыпуск 2):7–14.

Secondary prevention of stroke in atrial fibrillation, use of apixaban: ARISTOTLE, AVERROES studies

Parfenov V.A., Verbitskaya S.V.

Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery and A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Moscow 119021

Ischemic stroke (IS) prevention in non-valvular atrial fibrillation (NVAF) patients who already had IS or Transient Ischemic Attack (TIA) is the actual problem of up-to-date neurology. The article analyses methods of IS secondary prevention in AF, particularly usage of vitamin K antagonist — warfarin and new oral anticoagulants: inhibitors of Xa factor (apixaban, rivaroxaban) and direct thrombin inhibitor — dabigatran. Presented results ARISTOTLE study, where have defined preference apixaban vs warfarin, and AVEEROES study, where have shown preference apixaban vs ASA in AF patients. It was noted that apixaban demonstrated superiority vs warfarin in all of the 3 key outcomes: stroke/systemic embolism prevention, including recurrent, major bleeding reducing, reduction in all-cause mortality. Optimization of secondary stroke prevention in AF patients can lead to substantial reduction of morbidity and mortality in our country.

Key words: secondary prevention of ischemic stroke; atrial fibrillation; oral anticoagulants; apixaban; dabigatran; rivaroxaban; ARISTOTLE and AVERROES studies.

Contact: Parfenov V.A.; vladimirparfenov@mail.ru

For reference: Parfenov VA, Verbitskaya SV. Secondary prevention of stroke in atrial fibrillation, use of apixaban: ARISTOTLE, AVERROES studies. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2014;(2S):7–14.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2S-7-14>

Около 10% случаев ишемического инсульта (ИИ) и транзиторной ишемической атаки (ТИА) вызваны кардиальной эмболией вследствие постоянной или пароксизмальной формы неклапанной фибрилляции предсердий (НФП) [1–3]. Профилактика повторного ИИ должна начинаться как можно раньше после развития ИИ или ТИА и в большинстве случаев проводиться в течение всей жизни [4–6]. В последние годы активно изучаются возможности профилактики ИИ при фибрилляции предсердий (ФП),

разработаны отечественные рекомендации по профилактике ИИ и системной эмболии при ФП [7].

Профилактика повторного инсульта при ФП

Профилактика повторного ИИ у пациентов с ФП включает нелекарственные методы: отказ от курения или уменьшение числа выкуриваемых сигарет, прекращение злоупотребления алкоголем [3–6]. Рекомендуется регулярная физическая активность; целесообразно достижение физической активно-

сти, которая была до инсульта, и ее постепенное увеличение, если она была недостаточной. Если вследствие двигательных нарушений после инсульта пациент не может передвигаться, показан комплекс физических упражнений в домашних условиях под наблюдением специалиста (физиотерапевта, специалиста по лечебной гимнастике). Рацион больного должен включать фрукты и овощи, растительное масло, ограничивается потребление продуктов, богатых холестерином. Снижение избыточной массы тела возможно путем уменьшения калорийности питания и увеличения физической активности.

Антигипертензивная терапия показана большинству пациентов, перенесших ИИ или ТИА; примерно треть повторных инсультов можно предупредить путем постепенного снижения артериального давления (АД) [4, 5]. Уменьшение частоты инсульта установлено при использовании в качестве антигипертензивных средств диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), комбинации ингибиторов АПФ с диуретиком, но не обнаружено при применении бета-адренорблокаторов [4–6]. Целевой уровень АД, которого следует достигнуть в результате антигипертензивной терапии, индивидуален, в среднем целесообразно снижение АД на 10/5 мм рт.ст., однако оно не должно быть ниже 120/80 мм рт. ст. [6].

Выбор конкретного антигипертензивного средства во многом определяется сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет – СД, ишемическая болезнь сердца – ИБС и др.), при этом часто требуется комбинация нескольких антигипертензивных средств. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину II, диуретики рассматриваются как эффективные средства вторичной профилактики ИИ [6].

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ФП, принимающих аписабан или варфарин

Клиническая характеристика	Аписабан (n=9120)	Варфарин (n=9081)
Средний возраст (25-й, 75-й перцентили), годы	70 (63, 76)	70 лет (63, 76)
Женщины	35,5	35,0
Прием АВК в анамнезе	57,1	57,2
Балл по шкале CHADS ₂ (δ):	2,1 (1,1)	2,1 (1,1)
≤1	34,0	34,0
2	35,8	35,8
≥3	30,2	30,2
Возраст 75 лет и старше	31,2	31,1
Инсульт, системная эмболия или ТИА в анамнезе	19,2	19,7
Сердечная недостаточность или снижение фракции выброса левого желудочка	35,5	35,4
СД	25,0	24,9
Требующая лечения АГ	87,3	87,6
Клиренс креатинина, мл/мин		
>80	41,2	41,4
50–80	41,9	41,5
>30–50	15,0	15,2
≤30	1,5	1,5

Примечание. Здесь и в табл. 4: представлен процент пациентов.

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

Статины показаны пациентам, перенесшим ИИ или ТИА на фоне ФП, в тех случаях, когда имеются сопутствующие ИБС, СД, высокий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови [4–6]. Статины, например аторвастатин по 20–80 мг/сут, назначают в различных дозах для существенного снижения уровня холестерина ЛПНП (до 2 ммоль/л и ниже).

Ведущее значение в профилактике инсульта у пациентов с ФП отводится применению антикоагулянтов. В многочисленных сравнительных исследованиях показано преимущество варфарина перед плацебо и ацетилсалициловой кислотой (АСК) в отношении профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с ФП [4–6]. По данным метаанализа, включавшего более 28 тыс. больных с ФП, относительный риск (ОР) инсульта при лечении варфарином снижается на 64% по сравнению с плацебо, при лечении АСК – только на 22% [8].

Антагонист витамина К (АВК) варфарин рекомендуется для вторичной профилактики ИИ у пациентов с ФП, внутривенным тромбом, искусственными клапанами сердца и другой патологией, опасной повторением кардиоэмболического ИИ [4–6]. Дозу варфарина (в среднем 2,5–10 мг/сут) подбирают постепенно, ориентируясь на международное нормализованное отношение (МНО), которое поддерживают на уровне 2–3. У пациентов, перенесших ТИА или ИИ на фоне ФП, при приеме варфарина и поддержании МНО на уровне 2,0–3,5 ишемические события ежегодно развиваются только в 8% случаев при относительно низкой частоте (до 3 % в год) больших кровотечений.

В последние несколько лет опубликованы результаты многоцентровых рандомизированных исследований, в которых у пациентов с НФП изучалась эффективность новых пероральных антикоагулянтов дабигатрана [9], ривароксабана [10], аписабана [11], эдоксабана [12] по сравнению с варфарином. Результаты этих исследований показали, что новые пероральные антикоагулянты не уступают по эффективности варфарину в отношении профилактики ИИ и других системных эмболий, при этом имеют преимущество в виде более низкого риска развития внутричерепных кровотечений [9–12]. Значительная часть пациентов, включенных в эти исследования, ранее перенесли ИИ или ТИА, поэтому антикоагулянты использовались у них в качестве вторичной профилактики ИИ.

Среди новых пероральных антикоагулянтов только аписабан превосходил варфарин (исследование ARISTOTLE) по трем ключевым показателям: снижение риска инсульта, в

том числе повторного, и системной эмболии, уменьшение числа больших кровотечений и снижение общей смертности [11]. Кроме того, продемонстрировано преимущество апиксабана перед АСК (исследование AVERROES) у пациентов с НФП, у которых лечение АВК было признано неподходящим по тем или иным причинам [13].

Исследование ARISTOTLE [11]

ARISTOTLE – рандомизированное двойное слепое многонациональное исследование (39 стран, 1034 центров) с участием 18 201 пациентов с неклапанной ФП, которым была показана терапия АВК (варфарин). В исследование включали пациентов с неклапанной постоянной или пароксизмальной ФП и наличием одного или нескольких дополнительных факторов риска инсульта: инсульт, системная эмболия или ТИА в анамнезе, возраст 75 лет и старше, требующая терапии артериальная гипертензия (АГ), СД, сердечная недостаточность.

Средний возраст пациентов – 70 лет, 35,3% – женщины, средняя оценка по шкале оценки риска инсульта при ФП (CHADS2) – 2,1 балла. Около 57% пациентов ранее получали АВК, 19% перенесли инсульт, ТИА или эпизод системной эмболии. В группу апиксабана рандомизировано 9120 пациентов, в группу варфарина – 9081, пациенты обеих групп были сопоставимы по основным клиническим характеристикам (табл. 1).

Пациенты методом рандомизации получали апиксабан по 5 мг 2 раза в день (или 2,5 мг 2 раза в день при наличии ≥2 следующих факторов: возраст 80 лет и старше, масса тела ≤60 кг, уровень креатинина сыворотки крови ≥133 мкмоль/л) либо варфарин (с достижением целевого МНО 2,0–3,0).

Основная цель исследования (первичная конечная точка эффективности) – сравнение эффективности апикса-

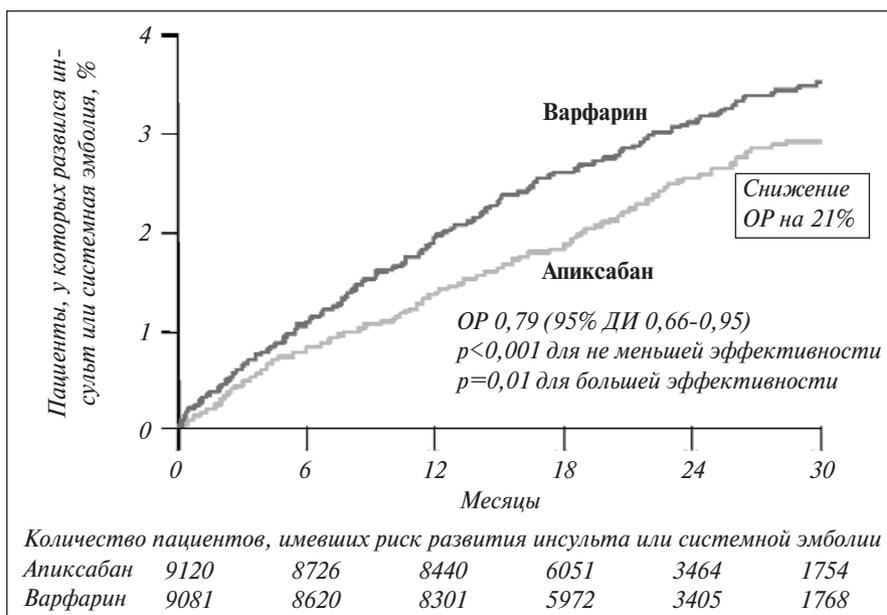


Рис. 1. Основные события (инсульт или системная эмболия) у пациентов с НФП, принимающих варфарин или апиксабан

бана и варфарина в профилактике инсульта и системной эмболии. Первичная конечная точка безопасности – развитие большого кровотечения. Ключевая вторичная конечная точка – смерть от любых причин.

Среднее время наблюдения пациентов, включенных в исследование, составило 1,8 года. Установлено, что пациенты, принимавшие варфарин, чаще (27,5%) прекращали лечение, чем пациенты, леченные апиксабаном (25,3%), до окончания исследования (p=0,001).

За время наблюдения возник инсульт, в том числе повторный, или системная эмболия (первичная конечная точка) у 212 пациентов, принимающих апиксабан (1,27% в год), и у 265 пациентов, использующих варфарин (1,60% в год), что указывало на достоверное (p=0,01) преимущество апиксабана перед варфарином (рис. 1, табл. 2).

Большое кровотечение развилось у 327 пациентов, использующих апиксабан (2,13% в год), и у 462 пациентов, принимающих варфарин (3,09% в год), что указывало на до-

Таблица 2. Исследование ARISTOTLE: основные конечные точки эффективности

Основные конечные точки эффективности	Частота событий, % в год		ОР (95% ДИ)	p
	апиксабан (n=9120)	варфарин (n=9081)		
Первичная конечная точка эффективности: инсульт или системная эмболия	1,27	1,60	0,79 (0,66, 0,95)	0,01
Инсульт	1,19	1,51	0,79 (0,65, 0,95)	0,01
ИИ или неустановленный инсульт	0,97	1,05	0,92 (0,74, 1,13)	0,42
Геморрагический инсульт	0,24	0,47	0,51 (0,35, 0,75)	<0,001
Системная эмболия	0,09	0,10	0,87 (0,44, 1,75)	0,70
ИМ	0,53	0,61	0,88 (0,66, 1,17)	0,37
Смерть от всех причин	3,52	3,94	0,89 (0,80, 0,998)	0,047

Примечание. ИМ – инфаркт миокарда.

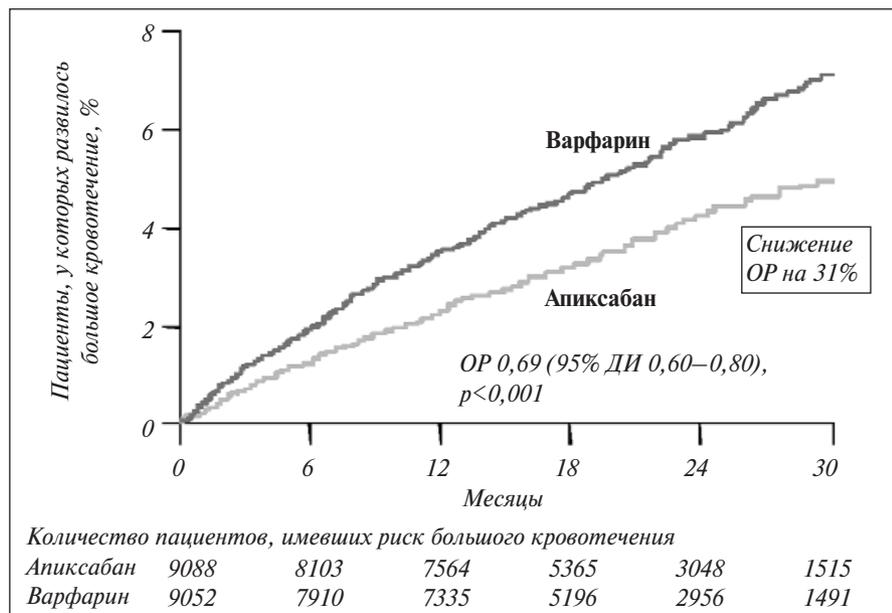


Рис. 2. Большие кровотечения у пациентов с ФП, принимающих варфарин или апиксабан

Таблица 3. Исследование ARISTOTLE: основные конечные точки безопасности

Основные конечные точки безопасности	Частота событий, % в год		ОР (95% ДИ)	p
	апиксабан (n=9088),	варфарин (n=9,052),		
Первичная конечная точка безопасности: большое кровотечение	2,13	3,09	0,69 (0,60, 0,80)	<0,001
Внутричерепное кровотечение	0,33	0,80	0,42 (0,30, 0,58)	<0,001
Кровотечение другой локализации	1,79	2,27	0,79 (0,68, 0,93)	0,004
Желудочно-кишечное кровотечение	0,76	0,86	0,89 (0,70, 1,15)	0,37
Тяжелое или клинически значимое нетяжелое кровотечение	4,07	6,01	0,68 (0,61, 0,75)	<0,001
Тяжелое кровотечение: GUSTO	0,52	1,13	0,46 (0,35, 0,60)	<0,001
	TIMI	0,96	1,69	0,57 (0,46, 0,70)
Любое кровотечение	18,1	25,8	0,71 (0,68, 0,75)	<0,001

статистически достоверно ($p < 0,001$) более высокую безопасность апиксабана по сравнению с варфарином (рис. 2, табл. 3). Частота развития геморагического инсульта была на 49% ниже в группе апиксабана, чем в группе варфарина.

Смертность от всех причин (ключевая вторичная конечная точка, см. табл. 2) была достоверно ниже ($p = 0,047$) в группе пациентов, леченных апиксабаном (3,52% в год), чем в группе пациентов, принимающих варфарин (3,94% в год).

В целом результаты исследования ARISTOTLE показали, что у пациентов с НФП апиксабан эффективнее варфарина в снижении уровня всех трех ключевых исходов: инсульта или системной эмболии, больших кровотечений и общей смертности. На основании результатов исследования можно сделать заключение: если 1000 пациентов с НФП будут принимать апиксабан вместо варфарина в течение 1,8 года, дополнительно можно предотвратить в среднем 6 инсультов, 18 больших кровотечений и 8 смертельных исходов.

Среди участников исследования ARISTOTLE 3436 (19%) ранее перенесли инсульт или ТИА. У них по сравнению с пациентами без инсульта или ТИА в анамнезе повторный инсульт или системная эмболия возникали чаще (ОР 2,52, 95% ДИ 2,09–3,04), как и смерть от любых причин (ОР 1,27, ДИ 1,11–1,45).

За весь период наблюдения инсульт или системную эмболию (первичная конечная точка) у пациентов, перенесших инсульт или ТИА и принимающих апиксабан, регистрировали реже, чем у пациентов, перенесших инсульт или ТИА и использующих варфарин (рис. 3).

По сравнению с пациентами без инсульта или ТИА в анамнезе у пациентов, перенесших инсульт или ТИА, вероятность развития тяжелого кровотечения была выше (ОР 1,37, 95% ДИ 1,17–1,62), как и

вероятность внутричерепного кровоизлияния (ОР 2,15, ДИ 1,57–2,96). Преимущество апиксабана перед варфарином в снижении риска больших кровотечений сохранялось у пациентов с ФП как с предшествующим инсультом или ТИА, так и без них.

Исследование AVERROES [13]

AVERROES – рандомизированное двойное слепое многонациональное исследование, включавшее более 5500 пациентов с неклапанной ФП, которым терапия АВК не подходила по тем или иным причинам. В исследование вошли пациенты с неклапанной пароксизмальной или постоянной ФП и одним или несколькими следующими дополнительными факторами риска: ТИА в анамнезе, возраст 75 лет и старше, требующая терапии АГ, СД, сердечная недостаточность, заболевание периферических артерий.

Методом рандомизации пациенты получали лечение апиксабаном в дозе 5 мг 2 раза в день или АСК в дозе от 81 до

324 мг в день. Аписабан по 2,5 мг дважды в день назначали пациентам, которые имели как минимум два из следующих критериев: возраст 80 лет и старше, масса тела ≤ 60 кг, уровень креатинина сыворотки крови ≥ 133 мкмоль/л. Дозу варфарина подбирали до достижения целевого МНО на уровне 2,0–3,0.

По основным исходным клиническим показателям не наблюдалось различий в группах пациентов, леченных аписабаном или АСК (табл. 4).

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

Наблюдение показало, что пациенты, принимающие АСК, чаще (20,5% в год) прекращали лечение, чем пациенты, получающие аписабан (17,9%), до окончания исследования ($p=0,03$).

За период наблюдения возник инсульт, в том числе повторный, или системная эмболия (первичная конечная точка) у 51 пациента, принимающего аписабан (1,6% в год), и у 113 пациентов, использующих АСК (3,7% в год), что указывало на достоверное ($p<0,001$) преимущество аписабана перед АСК (рис. 4).

Смертность от всех причин была ниже ($p=0,07$) в группе пациентов, леченных аписабаном (3,5% в год), чем в группе пациентов, принимающих варфарин (4,4% в год).

Среди пациентов, принимавших аписабан, зарегистрировано 44 случая больших кровотечений (1,4% в год), а среди пациентов, принимавших АСК – 39 (1,2% в год), что указывало на отсутствие статистически значимых различий ($p=0,57$).

Основные точки безопасности лечения представлены в табл. 5.

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

Результаты исследования показывают, что если 1000 пациентов с НФП будут получать в течение 1 года аписабан вместо АСК, дополнительно у 21 пациента можно предотвратить инсульт или системную эмболию, 9 пациентам сохранить жизнь, при этом только у 2 пациентов разовьется большое кровотечение.

В исследовании AVERROES были изучены эффективность и безопасность аписабана по сравнению с АСК в подгруппе пациентов, перенесших инсульт или ТИА до начала исследования. У этих пациентов отмечалась более высокая частота повторного инсульта или системной эмболии,

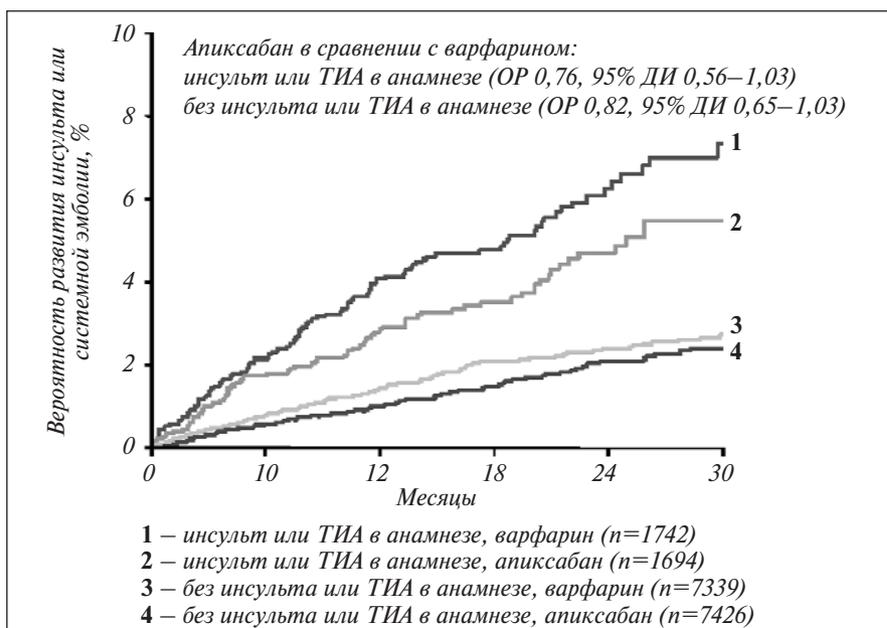


Рис. 3. Основные события (инсульт и/или системная эмболия) у пациентов с ФП, перенесших инсульт или ТИА, или без них в анамнезе при лечении варфарином или аписабаном

Таблица 4. Клиническая характеристика пациентов с ФП, принимающих аписабан или АСК

Клиническая характеристика	Аписабан (n=2808)	АСК (n=2791)
Средний возраст (\pm д), годы	70 \pm 9	70 \pm 10
Мужчины	59	58
Средний балл по шкале CHADS ₂ (\pm д):	2,0 \pm 1,1	2,1 \pm 1,1
≤ 1	36	37
2	37	34
≥ 3	27	29
Факторы риска:		
инсульт или ТИА в анамнезе	14	13
терапия АВК на протяжении 30 дней до скрининга	14	15
терапия АСК на протяжении 30 дней до скрининга	76	75

чем у пациентов без инсульта или ТИА в анамнезе; при этом преимущество аписабана перед АСК было более значительным в группе больных, перенесших инсульт или ТИА, чем у больных без этих событий (рис. 5).

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

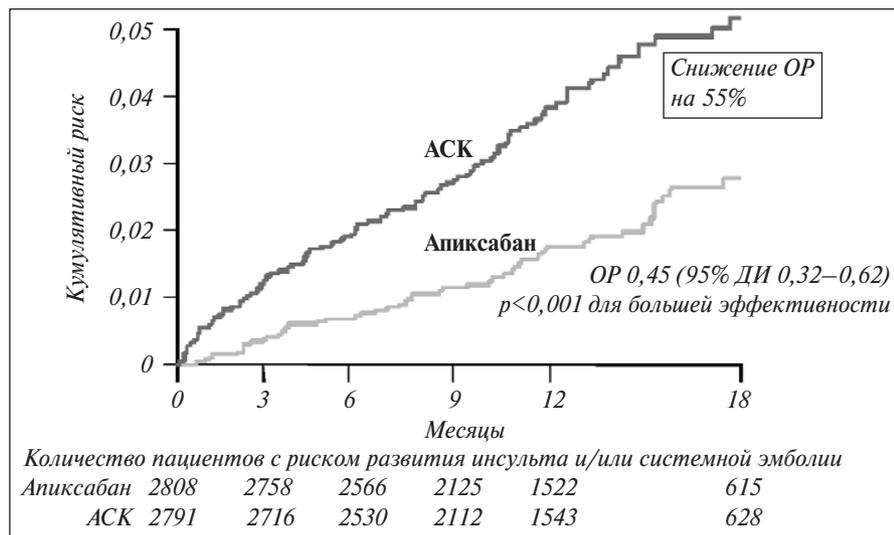


Рис. 4. Основные события (инсульт и/или системная эмболия) у пациентов с ФП, принимающих АСК или апиксабан

венно препараты, улучшающие мозговое кровообращение и метаболические процессы в головном мозге, но при этом не применяют в полной мере эффективные средства для предупреждения повторного ИИ. Варфарин назначается сравнительно редко, что связано преимущественно с относительной сложностью частого контроля МНО, его многочисленными возможными нежелательными взаимодействиями с другими препаратами и пищевыми продуктами.

Собственный опыт ведения 350 пациентов, перенесших инсульт, был подробно изложен ранее [14]. Во время проведения исследования новые пероральные антикоагулянты еще не были разрешены к применению для вторичной профилактики ИИ в нашей стране, поэтому из антикоагулянт-

Таблица 5. Исследование AVERROES: основные конечные точки безопасности

Исход	Частота событий, % в год апиксабан (n=2808)	Частота событий, % в год АСК (n=2791)	ОР (95% ДИ)	p
Большое кровотечение	1,4	1,2	1,13 (0,74, 1,75)	0,57
Внутричерепное кровотечение	0,4	0,4	0,85 (0,38, 1,90)	0,69
Внечерепное и неклассифицированное кровотечение	1,1	0,9	1,23 (0,74, 2,05)	0,42
Желудочно-кишечное кровотечение	0,4	0,4	0,86 (0,40, 1,86)	0,71
Кровотечение другой локализации	0,6	0,4	1,55 (0,77, 3,12)	0,22
Фатальное кровотечение	0,1	0,2	0,67 (0,19, 2,37)	0,53
Клинически значимое небольшое кровотечение	3,1	2,7	1,15 (0,86, 1,54)	0,35
Малое кровотечение	6,3	5,0	1,24 (1,00, 1,53)	0,05

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

В целом у больных, перенесших ИИ или ТИА на фоне неклапанной ФП, апиксабан рекомендуется назначать по 5 мг внутрь 2 раза в день независимо от приема пищи. Снижение дозы до 2,5 мг 2 раза в сутки показано при наличии у пациента ≥ 2 следующих критериев: возраст 80 лет и старше, при массе тела ≤ 60 кг, уровне креатинина сыворотки крови ≥ 133 мкмоль/л. Лечение апиксабаном не требует рутинного лабораторного контроля.

Оптимизация вторичной профилактики инсульта у пациентов с ФП

К сожалению, в нашей стране только небольшая часть пациентов, перенесших ИИ или ТИА на фоне ФП, лечатся согласно международным рекомендациям, постоянно получают адекватную терапию [3, 14, 15]. Значительная часть пациентов курсами (или регулярно) используют преимущест-

тов можно было использовать только АВК. Из 77 больных, перенесших кардиоэмболический инсульт и имевших показание к лечению АВК, только 21 (27%) принимал варфарин и смог достигнуть рекомендуемых значений МНО (от 2 до 3). Остальные 56 больных отказались от приема варфарина (в большинстве случаев вследствие сложности регулярного контроля МНО), поэтому принимали АСК в дозе 75–325 мг/сут. Сравнение основных событий (инсульт, ИМ, системная эмболия и сосудистая смерть) показало достоверное их снижение ($p < 0,001$) в группе больных, принимавших варфарин, по сравнению с больными, использовавшими АСК.

В настоящее время для профилактики повторного ИИ рекомендуются АВК варфарин или новые пероральные антикоагулянты – ингибиторы Ха фактора свертывания крови апиксабан и ривароксабан, прямой ингибитор тромбина дабигатран [7]. Только в тех случаях, когда пациент отказывается от приема антикоагулянтов или имеются противопоказания к их применению, используются антитромбоцитарные средства.

Преимущество новых пероральных антикоагулянтов заключается в том, что при их использовании в отличие от

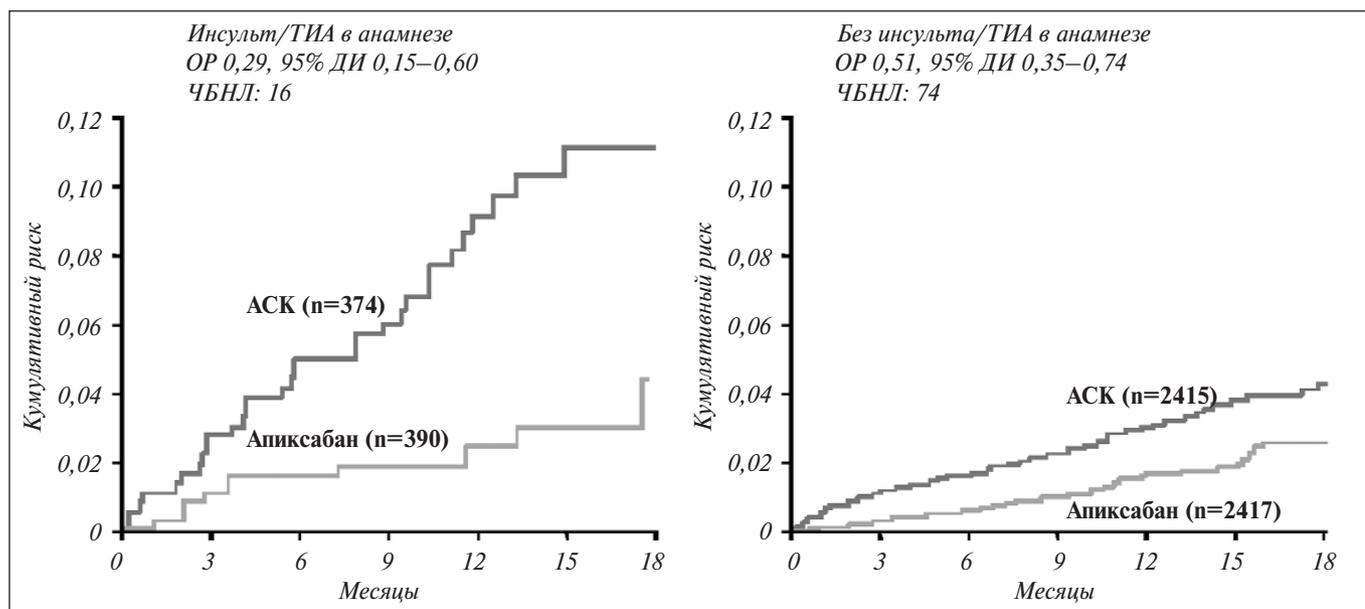


Рис. 5. Основные события (инсульт и/или системная эмболия) у пациентов, перенесших инсульт или ТИА, и у пациентов без инсульта и ТИА в анамнезе.

ЧБНЛ – число больных, которых необходимо лечить в течение 1 года для предотвращения одного исхода

варфарина не требуется регулярный лабораторный контроль. Возможность лечения новыми пероральными антикоагулянтами имеет большое практическое значение, потому что часть пациентов не могут принимать варфарин из-за невозможности регулярного контроля МНО и поддержания его на требуемом уровне.

Целесообразно назначать новые пероральные антикоагулянты сразу после ТИА и в первые 14 дней с момента развития ИИ, однако в случае неконтролируемой АГ или больших размеров инсульта (с геморрагической трансформацией) назначение такой терапии может быть более поздним. Некоторые авторы предлагают назначать новые пероральные антикоагулянты сразу после ТИА, на 3-й день после малого инсульта, на 6-й день после среднего по объему инфаркта мозга и на 14–21-й день большого инфаркта мозга [16].

Существенное улучшение профилактики повторного ИИ при ФП может быть достигнуто путем совершенствования имеющихся медико-экономических стандартов, введения их в соответствие с имеющимися международными рекомендациями. Необходимо, чтобы все пациенты, перенесшие ИИ или ТИА на фоне НФП, регулярно принимали варфарин под контролем МНО или новые пероральные антикоагулянты, если для этого нет противопоказаний. Большое значение имеют нелекарственные методы вторичной профилактики ИИ, достижение нормального уровня АД на фоне антигипертензивной терапии, что позволяет снизить риск кровотечений при антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП.

Многие неврологи в нашей стране у пациентов, перенесших ИИ или ТИА на фоне НФП, предпочитают применение новых пероральных антикоагулянтов варфарину вследствие их эффективности и безопасности, отсутствия взаи-

модействия с рядом пищевых продуктов и необходимости регулярного лабораторного контроля крови. Основным ограничением к широкому применению новых пероральных антикоагулянтов может быть их более высокая стоимость, однако следует учитывать расходы на лабораторные исследования (контроль МНО) и лечение возможных геморрагических осложнений при использовании варфарина.

Таким образом, для вторичной профилактики ИИ пациентам с НФП рекомендуется регулярный прием варфарина под контролем МНО или новых пероральных антикоагулянтов (апиксабан, дабигатран, ривароксабан). Новые пероральные антикоагулянты в отличие от варфарина не требуют регулярного лабораторного контроля, как минимум не уступают ему по эффективности и некоторые из них имеют более низкую частоту кровотечений. При этом применение всех новых пероральных антикоагулянтов по сравнению с варфарином характеризуется меньшим риском возникновения внутримозговых кровотечений. По результатам непрямым сравнений новых пероральных антикоагулянтов с варфарином только апиксабан имеет преимущество перед варфарином по трем основным показателям: снижение риска инсульта, в том числе повторного, и системной эмболии, уменьшение числа больших кровотечений и снижение общей смертности [17, 18]. При ведении пациентов после инсульта следует использовать нелекарственные методы профилактики, антигипертензивную терапию и в части случаев статины. В нашей стране для вторичной профилактики ИИ у пациентов с НФП в недостаточной мере применяются как варфарин, так и новые пероральные антикоагулянты, однако их использование открывает перспективы для снижения заболеваемости ИИ и смертности от него.

1. Скворцова ВИ, Губский ЛВ, Стаховская ЛВ и др. Ишемический инсульт. В кн.: Неврология. Национальное руководство. Под редакцией Е.И. Гусева, А.И. Коновалова, В.И. Скворцовой. Москва: ГЭОТАР-МЕДИА; 2009, С. 592–615. [Skvortsova VI, Gubskii LV, Stakhovskaya LV, et al. *Ischemic stroke*. In: *Nevrologiya, natsional'noe rukovodstvo* [Neurology. National Guide]. Guseva EI, Konovalova AI, Skvortsovoi VI, editors. Moscow: GEOTAR-MEDIA; 2009, P. 592–615.]
2. Суслина ЗА, Фоякин АВ, Гераскина ЛА и др. Практическая кардионеврология. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2010. 304 с. [Suslina ZA, Fonyakin AV, Geraskina LA, et al. *Prakticheskaya kardionevrologiya* [Practical cardioneurology]. Moscow: IMA-PRESS; 2010. 304 p.]
3. Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. Москва: МИА; 2012. 288 с. [Parfenov VA, Khasanova DR. *Ishemicheskii insult'* [Ischemic stroke]. Moscow: MIA; 2012. 288 p.]
4. Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006;37(2):577–617. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000199147.30016.74>.
5. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457–507. DOI: 10.1159/000131083. Epub 2008 May 6.
6. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(1):227–76. DOI: 10.1161/STR.0b013e3181f7d043. Epub 2010 Oct 21.
7. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Москва; 2012. 112 с. [*Diagnostika i lechenie fibrillyatsii predserdii. Rekomendatsii RKO, VNOA i ASSKh* [Diagnostics and treatment of fibrillation of auricles. RKO, VNOA and ACCX recommendations]. Moscow; 2012. 112 p.]
8. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857–67. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007>.
9. Connolly S, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139–51. DOI: 10.1056/NEJMoA0905561. Epub 2009 Aug 30.
10. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883–91. DOI: 10.1056/NEJMoA1009638. Epub 2011 Aug 10.
11. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981–92. DOI: 10.1056/NEJMoA1107039. Epub 2011 Aug 27.
12. 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. Epub 2013 Nov 19.
13. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyneret C, et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *KN Engl J Med*. 2011;364(9):806–17. DOI: 10.1056/NEJMoA1007432. Epub 2011 Feb 10.
14. Вербицкая СВ, Парфенов ВА. Вторичная профилактика инсульта в амбулаторных условиях. Неврологический журнал. 2011;16(1):42–6. [Verbitskaya SV, Parfenov VA. The secondary prevention of stroke in out-patient conditions. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2011;16(1):42–6. (In Russ.)]
15. Шандалин ВА, Фоякин АВ, Гераскина ЛА. Вторичная профилактика ишемического инсульта: от рекомендаций – к реальной клинической практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;(2):35–41. [Shandalin VA, Fonyakin AV, Geraskina LA. Secondary prevention of ischemic stroke: from recommendations to real clinical practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;(2):35–41. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-379>.
16. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013;15(5):625–51. DOI: 10.1093/europace/eut083.
17. Lip GYH, Larsen TB, Skjoth F, Rasmussen LH. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:738–746. Doi: 10.1016/j.jacc.2012.03.019.
18. Potpara TS, Polovina MM, Licina MM, et al. Novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: focus on apixaban. *Adv Ther*. 2012 Jun;29(6):491–507. Doi: 10.1007/s12325-012-0026-8.

Исследования ARISTOTLE и AVERROES проводились при поддержке Альянса BMS&Pfizer. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.