

2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation: what is new for neurologists?

S. N. Yanishevskiy¹, I. B. Skiba², A. Y. Polushin²

¹ Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

² Pavlov University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Iaroslav B. Skiba,
Pavlov University,
6–8 L. Tolstoy street, St Petersburg,
197022 Russia.
E-mail: yaver-99@mail.ru

Received 16 September 2020;
accepted 2 October 2020.

Abstract

Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation (AF) are one of the most regularly updated documents by the European Society of Cardiology. The new version of clinical practice guidelines (2020) contains a number of changes regarding anticoagulant therapy in patients with AF who have developed acute cerebrovascular accidents. In this review, we discuss the statements of the updated document on the timing of the start/restart of anticoagulant therapy after ischemic stroke and intracranial hemorrhage in patients with AF, the choice of antithrombotic therapy in patients with cryptogenic stroke, as well as the need for the additional testing to clarify the origin of the embolism. We provide our original position on the possibility of applying these recommendations to the real clinical practice.

Key words: ischemic stroke, clinical practice guidelines, atrial fibrillation, intracranial bleeding, cryptogenic stroke, embolic stroke of undetermined source, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, warfarin

For citation: Yanishevskiy SN, Skiba IB, Polushin AY. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation: what is new for neurologists? *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(1):6–15. doi: 10.18705/1607-419X-2021-27-1-6-15

Введение

Рекомендации по лечению фибрилляции предсердий (ФП), опубликованные в 2016 году ESC, на протяжении 4 лет являлись практическим руководством, в том числе и для неврологов [1]. Вопросы назначения адекватной антикоагулянтной терапии в рамках первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта (ИИ), особенности назначения терапии оральными антикоагулянтами (ОАК) в острейший и острый период ИИ, а также после перенесенного внутричерепного кровоизлияния (ВЧК) находили свое отражение в соответствующих разделах этого документа. Несмотря на недостаточный объем доказательной базы, рутинное использование рекомендаций 2016 года было весьма удобным для практикующего невролога с учетом четко обозначенных сроков старта/рестарта терапии ОАК у пациента с ФП после

развившегося ИИ и ВЧК. Новая редакция данного документа (2020) содержит в себе ряд изменений по вышеописанным аспектам ведения пациентов с ФП, поэтому требует широкого обсуждения перед принятием их отечественным неврологическим сообществом [2]. Перед тем как начать обсуждение, стоит отметить, что «неврологические» аспекты терапии пациентов с ФП не находятся в фокусе внимания данной редакции рекомендаций. Основной акцент сделан на изменившейся в целом парадигме диагностики и ведения пациента с ФП, на значимых изменениях в тактике контроля за сердечным ритмом, а также значимости коррекции коморбидной патологии.

Изменения в обновленной версии клинических рекомендаций (2020), которые могут интересовать невролога, целесообразно структурировать следующим образом:

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАЗНАЧЕНИЮ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ
ПОСЛЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА [2]**

Рекомендации	Класс	Уровень
Пациентам с ФП и развившимся ИИ или ТИА показана длительная терапия ОАК в рамках вторичной профилактики ИИ (при отсутствии четких противопоказаний к таковой терапии с предпочтением выбора НОАК в сравнении с варфарином)	I	B
У пациентов с ФП и развившимся ИИ раннее назначение антикоагулянтной терапии (< 48 часов) с использованием нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов и антагонистов витамина К не рекомендовано	III	B

Примечание: ИИ — ишемический инсульт; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ОАК — оральные антикоагулянты; НОАК — новые оральные антикоагулянты; ФП — фибрилляция предсердий.

1. Сроки старта/рестарта терапии ОАК после ИИ.
2. Антитромботическая терапия до момента рестарта терапии ОАК.
3. Выбор антитромботической терапии при «криптогенном инсульте/ESUS».
4. Рестарт терапии ОАК после перенесенного ВЧК.

1. Сроки старта/рестарта терапии ОАК

Сроки старта или рестарта терапии антикоагулянтами после развившегося ИИ — один из важнейших практических аспектов осуществления мероприятий по ранней вторичной профилактике повторных цереброваскулярных событий (табл. 1).

В Рекомендациях ESC (2016) позиция по поиску баланса между попытками снизить риски повторных тромбоэмболических событий и не допустить повышения риска геморрагических осложнений находила свое отражение в рекомендуемом интервале старта/рестарта терапии «1–3–6–12 суток» [1]. Несмотря на низкую доказательную базу такой рекомендации, наличие вполне понятного алгоритма принятия решения (тяжесть неврологического дефицита по шкале NIH и дополнительные факторы «за» и «против» старта/рестарта терапии ОАК в рекомендуемые сроки) позволяло эффективно использовать указанный дифференцированный подход по срокам в повседневной практике. Доказательная база данной рекомендации включала в себя исследование M. Rasiaconi и соавторов (2008) и метаанализ, выполненный под руководством этого же автора (2007), в котором было показано увеличение риска кровотечения при раннем рестарте терапии антикоагулянтами, перевешивающего пользу от снижения риска тромбоэмболических событий. Действительно, назначение антикоагулянтов в первые 48 часов после ИИ было ассоциировано с незначимым снижением риска ИИ (3,0 % в группе раннего назначения антикоагулянтов и 4,9 % в группе без раннего назначения данной группы препаратов, отношение

шансов (ОШ) 0,68; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,44–1,06; $p > 0,05$) на фоне значимого увеличения риска развития симптомного ВЧК (2,5 % в группе раннего назначения антикоагулянтов против 0,7 % в группе без раннего назначения данных препаратов, ОШ 2,89; 95 % ДИ 1,19–7,01; $p < 0,05$) [3, 4]. Кроме того, стоит добавить, что именно эти две публикации приводились в качестве доказательной базы по рассматриваемому вопросу и в рекомендациях по лечению ФП более ранних версий (ESC 2013 и 2010 годов) [5, 6].

К моменту выхода обновленных рекомендаций был доступен еще ряд гетерогенных по дизайну и выбору ОАК наблюдательных и рандомизированных исследований, в том числе оценивающих эффективность и безопасность именно новых ОАК (НОАК) в рамках старта/рестарта терапии у пациентов с ФП после ИИ. Так, например, в исследовании RAF было включено лишь 93 пациента (7 %), у которых старт/рестарт терапии после ИИ осуществлялся в виде назначения НОАК [7], а в исследовании SAMURAI практически у половины пациентов ($n = 466$) в качестве антикоагулянта использовался дабигатран или ривароксабан (другая часть пациентов принимала варфарин) [8]. В данном исследовании в группе пациентов, принимавших НОАК, через 90 дней после ИИ отмечалась более низкая частота повторного ИИ/системной эмболии (2,84 %) и больших геморрагических осложнений (1,11 %) в сравнении с группой пациентов, принимавших варфарин (3,06 % и 2,61 % соответственно; различия между группами незначимы). При этом смертность от любых причин в группе приема НОАК была на 82 % ниже, чем в группе пациентов, принимавших варфарин (ОШ 0,18; 95 % ДИ 0,03–0,63; $p < 0,05$) [8]. Анализ данных проспективного исследования CROMIS-2, в котором 37 % пациентов в качестве антикоагулянтной терапии получали НОАК, показал, что тактика раннего старта/рестарта антикоагулянт-

ной терапии (в течение первых четырех дней после ИИ) в сравнении с более поздним назначением данной терапии не была ассоциирована с более высоким риском достижения первичной комбинированной конечной точки, включавшей в себя повторный ИИ или транзиторную ишемическую атаку, ВЧК или смерть от сосудистых катастроф в течение 90 дней (ОШ 1,17; 95 % ДИ 0,48–2,84; $p = 0,736$) [9].

Особняком стоят два исследования, в которых оценивалась возможность раннего назначения конкретного НОАК после ИИ у пациентов с ФП. Так, в исследовании SPASS (проспективное мультицентровое регистровое исследование без группы контроля) было показано, что на фоне назначения дабигатрана (медиана старта терапии 2 дня от момента ИИ) повторный ИИ развился у 4 пациентов из 101 (3,9 %), при этом у 2 пациентов это привело к тяжелому нарушению жизнедеятельности [10]. В исследовании Triple AXEL сравнивались эффективность и безопасность ривароксабана (стартовая дозировка 10 мг/сут, начало терапии в течение первых 5 суток после ИИ, через 5 дней после старта терапии переход на стандартные дозировки 15 или 20 мг/сут в зависимости от показаний) в сравнении с варфарином [11]. В комбинированную первичную конечную точку входили появление новых очагов ишемического повреждения или внутримозгового кровоизлияния (по данным МРТ головного мозга) через 4 недели после старта терапии антикоагулянтами. Результаты исследования показали, что данные препараты были сопоставимы как по достижению комбинированной точки (49,5 % в группе ривароксабана и 54,5 % в группе варфарина; ОШ 0,91; 95 % ДИ 0,69–1,20; $p = 0,49$), так

и по ее составляющей «новые ишемические очаги» (29,5 % в группе ривароксабана и 35,6 % в группе варфарина; ОШ 0,83; 95 % ДИ 0,54–1,26; $p = 0,38$).

Таким образом, результаты недавних исследований показывают возможность раннего назначения ОАК после ИИ, в том числе и НОАК: эффективность по снижению рисков повторных ИИ на фоне незначительно увеличивающихся рисков ВЧК без итогового влияния на выживаемость пациентов. Эти результаты несколько противоречат результатам исследований М. Paciaroni и соавторов (2007, 2008). Причиной этому может быть использование нефракционированного гепарина и низкомолекулярных гепаринов в качестве антикоагулянтной терапии в этих работах [3, 4]. Эти данные, безусловно, повышают приверженность к тактике раннего старта/рестарта ОАК после ИИ у пациентов с ФП, однако не уточняют конкретные временные рамки начала терапии в зависимости от конкретных характеристик пациента. На основе этого можно сделать предположение, что эмпирическое правило «1–3–6–12», по сути, не пошатнулось от результатов новых исследований, и в этой связи его фактическая отмена может затруднить принятие решения для практического врача. Безусловно, и у этой медали есть своя обратная сторона. Дифференцированное принятие решения по срокам старта/рестарта терапии ОАК теперь возможно вне каких-либо временных рамок, что может быть полезно в определенных ситуациях (например, стволовой инсульт с высоким баллом NIHSS, но малым размером очага ишемии). Однако полное исключение данного правила из практической деятельности в настоящее время требует обсуждения в неврологическом сообществе. В будущем же нет

Таблица 2

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С КРИПТОГЕННЫМ ИНСУЛЬТОМ [2]

Рекомендации	Класс	Уровень
Пациентам без ранее диагностированной ФП, у которых развились ИИ или ТИА, показан ЭКГ-мониторинг длительностью не менее 24 часов с желательной продолжительностью до 72 часов	I	B
У отдельных групп пациентов с ИИ и без ранее диагностированной ФП должен проводиться продленный неинвазивный ЭКГ-мониторинг либо мониторинг ЭКГ с использованием имплантируемых петлевых регистраторов*	IIa	B

Примечание: ФП — фибрилляция предсердий; ИИ — ишемический инсульт; ТИА — транзиторная ишемическая атака;

* — не у всех пациентов с ишемическим инсультом продленный ЭКГ-мониторинг будет иметь клиническую пользу. Данное исследование целесообразно выполнять пациентам, относящимся к группам риска развития фибрилляции предсердий (пожилые, сопутствующие сердечно-сосудистые факторы риска, коморбидная патология, признаки ремоделирования левого предсердия, высокий риск фибрилляции предсердий по шкале C₂HES₂T и другое), а также пациентам, перенесшим криптогенный инсульт или инсульт, характеристики которого предполагают его эмболический генез.

сомнений, что более конкретное формулирование рекомендаций касемо сроков старта/рестарта терапии ОАК после ИИ у пациентов с ФП будет сделано после публикации результатов ряда рандомизированных клинических исследований, таких как OPTIMAS, TIMING, ELAN и START [12].

2. Антитромботическая терапия до момента рестарта терапии ОАК

Следующий вопрос, требующий обсуждения: проведение антитромботической терапии до момента старта/рестарта терапии ОАК. Ранее этот вопрос был регламентирован вполне четкой рекомендацией: «у пациентов с ФП, у которых развился ИИ, необходимо назначать аспирин в рамках вторичной профилактики ИИ до момента старта/рестарта терапии антикоагулянтами» (Класс IIa; Уровень B). В рекомендациях ESC 2016 года в качестве доказательной базы такой рекомендации приводится глава из монографии R. Weber (2012), в которой проанализирован данный вопрос [13]. Однако базисным в рассуждениях авторов рекомендаций оставался метаанализ M. Paciaroni и соавторов (2007), в котором, как указывалось выше, стратегия раннего назначения антикоагулянтов не превосходила по своей эффективности иные тактики (аспирин или плацебо) с тенденцией более высоких шансов развития геморрагических осложнений в сравнении с аспирином [4]. К сожалению, в настоящий момент отсутствует понимание, на основании чего была исключена данная рекомендация. Таким образом, в практическом поле сформирован пробел по выбору адекватной тактики антитромботической терапии до момента рестарта терапии антикоагулянтами, так как взамен не сформулирована иная рекомендация негативного характера (класс III). Стоит подчеркнуть, что вопрос об альтернативе антикоагулянтной терапии как длительной вторичной профилактике ИИ у пациентов с ФП фактически не стоит. И если ранее альтернативой антагонистам витамина К после ИИ у пациентов с ФП могли рассматриваться антитромбоцитарные препараты (аспирин [14]; аспирин в комбинации с клопидогрелом — исследование ACTIVE [15]), то в настоящее время с появлением НОАК этот вопрос с повестки дня снят.

3. Выбор антитромботической терапии при «криптогенном инсульте/ESUS»

В рекомендациях появился отдельный блок, посвященный вопросу выбора антитромботической терапии и некоторым аспектам диагностического алгоритма у пациентов с криптогенным инсультом/эмболическим инсультом из неустановленного источника (ESUS) (ранее краткое обсуждение ESUS

было представлено в разделе «Выявление ФП в инсультных блоках», 2016) (табл. 2).

Под криптогенным инсультом понимают ИИ, при котором рутинное обследование не выявляет причины его развития (нелакунарный инфаркт мозга, отсутствие значимого стеноза артерий в соответствующей очагу зоне кровоснабжения). При этом отсутствуют явные источники кардиоэмболии (ФП, устойчивое трепетание предсердий, внутрисердечные тромбы, протезированный клапан, опухоли сердца, митральный стеноз, инфаркт миокарда в недавнем прошлом, фракция выброса менее 30 %, вегетации на клапанах сердца и клапанных протезах, инфекционный эндокардит, открытое овальное окно), а также исключены другие специфические причины (например, диссекция артерии) [16]. ESUS по сути является одним из вариантов криптогенного инсульта, при этом клинические и нейровизуализационные характеристики указывают именно на эмболический характер его развития (нелакунарный инфаркт мозга без проксимального стеноза артерии и источника кардиоэмболии). Идея применения ОАК у пациентов с ESUS активно освещалась в литературе в последние 5 лет с учетом высокой частоты рецидива ИИ на фоне терапии антитромбоцитарными препаратами у данной группы больных [17]. Предпосылками к проведению исследований с НОАК у данной группы больных явился анализ особенностей клинической картины криптогенных инсультов (каждый 6-й ИИ имеет признаки его эмболического генеза без установленного источника), а также результаты исследований по длительному мониторингу ЭКГ у данной группы пациентов (прежде всего, исследование CRISTAL-AF) [18], показавшие возможность более эффективной детекции ФП при удлинении времени мониторинга. Увы, но результаты исследований NAVIGATE ESUS и RESPECT ESUS не доказали превосходства применения ривароксабана и дабигатрана соответственно в сравнении с ацетилсалициловой кислотой для профилактики повторных ИИ и системной эмболии, при этом показав сопоставимый у дабигатрана или даже более высокий относительный у ривароксабана риск развития геморрагических осложнений [19, 20]. Продолжающееся исследование ATTICUS по оценке эффективности апиксабана у пациентов с ESUS выглядит перспективным с учетом выбранной первичной конечной точки — выявление по крайней мере одного «нового» ишемического очага при выполнении МРТ за период наблюдения (12 месяцев) [21]. Возможно, именно такой дизайн исследования (учет не только клинических событий, но и «немых» инфарктов мозга) позволит получить значимые различия между группами сравнения.

Таблица 3

ШКАЛА C₂HEST (АДАПТИРОВАНО ИЗ Y. LI ET AL. (2019) [25])

	Параметр	Баллы
C ₂	ИБС ХОБЛ (по одному баллу за каждый пункт)	1–2
H	АГ	1
E	Пожилый возраст (≥ 75 лет)	2
S	СН со сниженной ФВ	2
T	Заболевание щитовидной железы (гипертиреоз)	1
Сумма баллов	Встречаемость ФП на 1000 пациентов/лет	Итоговая оценка риска
0	23,5	Низкий
1	36,1	
2	52,3	
3	88,6	Промежуточный
4	107,2	
5	150,5	Высокий
6	196,8	

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; АГ — артериальная гипертензия; СН — сердечная недостаточность; ФВ — фракция выброса; ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица 4

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАЗНАЧЕНИЮ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПОСЛЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА [2]

Рекомендации	Класс	Уровень
У пациентов с ФП и высоким риском ИИ старт/рестарт терапии ОАК (предпочтительно НОАК в сравнении с варфарином для пациентов, которым назначение НОАК возможно) следует согласовывать с неврологом/специалистом в области лечения инсульта при развившемся: ВЧК травматического генеза, спонтанном ВЧК (субдуральное, субарахноидальное или внутримозговое кровоизлияние) после тщательного учета возможных рисков и пользы от начала терапии*	Па	C

Примечание: ФП — фибрилляция предсердий; ИИ — ишемический инсульт; ОАК — оральные антикоагулянты; НОАК — новые оральные антикоагулянты; ВЧК — внутричерепное кровоизлияние; * — больше клинических преимуществ при рестарте терапии при глубинном внутричерепном кровоизлиянии/медиальной гематоме и при отсутствии признаков церебральной амилоидной ангиопатии или множественных кровоизлияний.

В то же время выявленная эффективность НОАК у отдельных групп пациентов с ESUS (возраст старше 75 лет [19] и увеличение размеров левого предсердия [22]) позволяет полагать, что тактика назначения НОАК при ESUS имеет свою точку приложения. Например, в настоящее время продолжается исследование ARCADIA (апикс-бан против аспирина во вторичной профилактике инсульта у пациентов, ранее перенесших ESUS), в котором изучается возможность применения НОАК в рамках вторичной профилактики у пациентов без ФП по иным показаниям (предсердная кардиомиопатия без верифицированной ФП) [23]. Возможно, изменения левого предсердия

в дальнейшем станут одним из показаний к терапии НОАК в рамках вторичной профилактики ИИ у пациентов с ESUS. Так, в мультицентровом исследовании N. Akoum и соавторов (2020) было показано, что среди пациентов с ESUS с уровнем фиброза предсердий более 12 % (определялся как процент толщины стенки левого предсердия по данным МРТ с гадолинием) пропорция больных с последующим развитием повторного инсульта или документацией ФП была выше, чем в группе пациентов с меньшим уровнем фиброза (22,6 % и 5,5 % соответственно; $p = 0,045$) [24].

Появление блока рекомендаций о возможности назначения НОАК у пациентов с ESUS — безус-

ловный шаг вперед. Действительно, в настоящий момент выбор НОАК в качестве антитромботического препарата для вторичной профилактики ИИ в рутинной практике не оправдан ввиду отсутствия должной доказательной базы. Вместе с тем необходимо рассматривать концепцию ESUS не только как цель для формирования терапевтической стратегии, но и как возможность моделировать оптимальный диагностический поиск, зачастую выходящий за отведенные временные рамки госпитализации по поводу ИИ. И если необходимость 24-часового мониторинга не так актуальна (и так включен в стандарт оказания помощи), то необходимость продлевать его до 72 часов в стационаре и организовывать длительный мониторинг на последующих этапах оказания помощи пациенту с ИИ — это ценная практическая рекомендация. Однако требует обсуждения возможность практического выполнения данной рекомендации в условиях большинства стационаров.

Важным видится появление в тексте рекомендации указания на возможность использования шкалы для выявления пациентов высокого риска наличия ФП, например, C₂HEST, которая может использоваться для селекции пациентов на продленный мониторинг (табл. 3) [25]. Появление такой рекомендации для неврологов, безусловно, является важным, так как может позволить уточнить порядок работы внутри мультидисциплинарной бригады при принятии решения о плане диагностического обследования пациента, в том числе в раннем восстановительном периоде.

4. Рестарт терапии ОАК после перенесенного ВЧК

Сроки рестарта терапии после ВЧК у пациентов с ФП также определяются балансом рисков (повторное ВЧК, прогрессирование уже развившегося кровоизлияния) и пользы (профилактика системной эмболии). Ранее сроки старта/рестарта устанавливались в диапазоне 4–8 недель, предлагалось учитывать ряд факторов за ранний рестарт (например, ВЧК травматического генеза, ВЧК на фоне гипокоагуляции вследствие неадекватного контроля международного нормализованного отношения (МНО) при использовании антагонистов витамина К) и факторов, предполагающих откладывание старта/рестарта терапии (например, лобарное кровоизлияние и необходимость двойной дезагрегантной терапии после чрескожного коронарного вмешательства) (Класс IIb; Уровень В) [1]. В обновленной версии документа данная рекомендация трансформировалась, изменив при этом класс и уровень доказательности (табл. 4).

При сравнении двух вышеперечисленных рекомендаций можно отметить:

- отсутствие конкретных временных рамок старта/рестарта терапии в обновленной версии документа;
- появление указаний на необходимость принятия решения совместно с неврологом;
- появление отдельно вынесенной пометки о возможности достичь больших клинических преимуществ при старте/рестарте терапии при локализации гематомы в глубинных отделах головного мозга и при отсутствии признаков церебральной амилоидной ангиопатии (ЦАА);
- указание на предпочтительный выбор НОАК в сравнении с варфарином у данной группы пациентов.

Временные рамки старта/рестарта терапии ОАК. Ранее имевшийся интервал старта/рестарта терапии ОАК после ВЧК (4–8 недель) был сформулирован на основе результатов регистровых исследований [26, 27] и не имел жесткой директивности (Класс IIb). При этом важно отметить, что данные исследования прежде всего оценивали эффективность и безопасность рестарта терапии после ВЧК, развившегося на фоне терапии варфарином. В Рекомендациях 2016 года также были указаны и факторы, позволявшие рассматривать максимально ранний (в пределах данного интервала) рестарт терапии и, наоборот, предрасполагающие к отсроченному назначению ОАК [1]. Таким образом, модель принятия решения на практике была весьма удобной и в определенной степени персонализированной.

В обновленной версии документа непосредственно в рекомендации указание на интервал сроков старта/рестарта терапии отсутствует. Более того, в документе заложено небольшое противоречие: в тексте указана необходимость воздерживаться от назначения ОАК в острый период после ВЧК (не менее 4 недель), однако в рисунке, который отражает алгоритм принятия решения по назначению ОАК после ВЧК, указаны новые временные рамки (2–4 недели). Действительно, даже появившиеся в настоящее время результаты наблюдательных исследований, метаанализов и результатов исследований с применением статистического моделирования [28] не позволяют более точно сформулировать сроки старта/рестарта терапии. Целый ряд продолжающихся в настоящее время исследований позволит в дальнейшем уточнить вопрос о сроках старта/рестарта терапии антитромботической терапии после ВЧК в целом, и терапии ОАК в частности [29, 30]. Однако имеющиеся к настоящему времени результаты исследований объединяет один вывод — ри-

ски развития системной эмболии у пациентов с ФП после перенесенного ВЧК, как правило, выше, чем риски рецидива кровотечения. Таким образом, видится, что удаление временного интервала старта/рестарта терапии ОАК после ВЧК непосредственно из рекомендаций может сыграть и негативную роль для практического врача, убирая хоть и временный, но вполне рабочий инструмент из рук невролога (нет сомнений, что результаты рандомизированных клинических исследований позволят сформулировать более конкретную позицию по этому вопросу).

Появление указаний на необходимость принятия решения о старте/рестарте терапии ОАК после ВЧК совместно с неврологом в очередной раз определяет необходимость реального формирования мультидисциплинарных бригад для принятия решения. Хотя с практической точки зрения возможным выходом из сложившейся ситуации будет принятие решения врачебной комиссией или консилиумом.

Появились определенные изменения в факторах «за» и «против» раннего старта/рестарта терапии ОАК после ВЧК. Прежде всего, обращает на себя внимание появление ЦАА наряду с микрокровоизлияниями как факторов, определяющих более высокий риск рецидива ВЧК. Стоит отметить, что если ранее количество микрокровоизлияний более 10 присутствовало в предыдущей версии рекомендаций как неблагоприятный по отношению к риску рецидива ВЧК фактор, то появление ЦАА в рекомендациях упоминается впервые. И действительно, в исследовании А. Charidimou и соавторов (2017) была описана роль ЦАА в риске рецидива ВЧК. Так, риск развития повторного ВЧК был выше при развитии кровоизлияния на фоне ЦАА, чем без нее (7,4 % и 1,1 % соответственно; $p = 0,01$). В группе пациентов с множественными микрокровоизлияниями, связанными не с ЦАА, а с болезнью мелких сосудов иной этиологии, только выявление их в количестве более 10 было ассоциировано с более высоким риском рецидива ВЧК (ОШ 5,6; 95 % ДИ 2,1–15,0; $p = 0,001$). При этом меньшее количество микрокровоизлияний, но ассоциированных с ЦАА (группы 2–4 и 5–10 кровоизлияний), повышало риск рецидива ВЧК [31].

Из этого следует, что принятие решения о старте терапии ОАК будет требовать выполнения МРТ (признаки ЦАА нельзя фактически описать при выполнении КТ) с описанием количества микрокровоизлияний и включения радиологов в круг лиц, принимающих решение о старте/рестарте терапии ОАК.

Необходимо обратить внимание на появление указаний о желательном выборе НОАК в сравнении с варфарином у пациентов, перенесших ВЧК

(новое указание). И действительно, ранее выполненный метаанализ показал, что прием НОАК снижает риск развития ВЧК более чем на 50 % в сравнении с варфарином (ОШ 0,48; 95 % ДИ 0,39–0,59; $p < 0,0001$) [32], что может обуславливать приоритет перевода пациентов, принимающих варфарин, и у которых развилось ВЧК, на терапию НОАК. Данные проспективных исследований выглядят еще более впечатляющими, показывая снижение риска ВЧК до 62 % (для дабигатрана 150 мг 2 раза в день в сравнении с варфарином) [33]. Данное утверждение, имеющееся в обновленной версии клинических рекомендаций, согласуется с ранее имевшимися рекомендациями по ведению пациентов с ВЧК (АНА, 2015), в которых для данной рекомендации установлен класс IIa, уровень В [34].

Интересным в этом свете выглядит вопрос: необходимо ли придерживаться правил ведения пациента с ВЧК при геморрагической трансформации ИИ, в частности после проведения тромболитической терапии? Ряд наблюдательных исследований показывает, что ранний рестарт НОАК даже у таких пациентов вполне возможен. Так, в исследовании А. Alrohim и соавторов у 7 пациентов с ИИ, у которых перед рестартом терапии дабигатраном выявлялась геморрагическая трансформация, раннее назначение антикоагулянтной терапии не привело к появлению симптоматической геморрагической трансформации ни в одном из этих случаев [10]. Более того, у 3 из этих 7 пациентов на фоне терапии дабигатраном на 7-й день после ИИ отмечалось полное разрешение петехиальных кровоизлияний.

Таким образом, появление четких указаний на предпочтительное использование НОАК у пациентов с ВЧК, появление дополнительных критериев принятия решения о сроках старта/рестарта терапии (ЦАА) и утверждение консенсусного порядка принятия решения о сроках назначения ОАК, безусловно, являются полезным приобретением в новых рекомендациях. В то же время отсутствие временного интервала, несмотря на возможный низкий класс его доказательности, может представлять определенную проблему для практикующих врачей в реальной клинической практике.

Заключение

Появление обновленной версии клинических рекомендаций по такой значимой проблеме, как лечение ФП, — это своего рода контрольный пункт, на котором можно оценить направление движения научной мысли и ее приложение к практике. Касаясь обновленных положений о проведении антикоагулянтной терапии пациентам с ИИ и ВЧК можно сделать следующие выводы:

1. Постепенно накапливающиеся данные по выбору оптимальных сроков старта/рестарта терапии после ИИ в настоящее время не привели к качественному прорыву в понимании данного вопроса. Более того, отмена правила «1–3–6–12» требует обсуждения в неврологическом сообществе.

2. Отмена рекомендации назначения аспирина до рестарта НОАК после ИИ не играет значимой роли с учетом ее низкой доказательной базы, однако отсутствие обсуждений по этому вопросу в тексте рекомендаций требует уточнения данной позиции.

3. Появление в фокусе внимания рекомендаций вопроса ESUS, безусловно, отражает возрастающее внимание к данной проблеме, однако выбор оптимальной антитромботической терапии в настоящий момент ограничен ввиду недостаточной доказательной базы при данном патогенетическом варианте ИИ. Вместе с тем появление возможности выявлять с помощью шкал пациентов с возможной наибольшей пользой от дополнительного исследования является однозначным шагом вперед. Реализация этого аспекта на практике (технические возможности лечебных учреждений) требует обсуждения «на местах».

4. Появление дополнительных критериев выбора сроков рестарта терапии после ВЧК является плюсом и включает в междисциплинарную бригаду новых специалистов (рентгенологов) для принятия решения. Тем не менее отмена привычных рамок рестарта «4–8 недель» требует обсуждения с позиции «удобности» имевшихся временных сроков для принятия решения на практике.

5. Отмена правила «1–3–6–12» для ИИ и временных рамок «4–8 недель» для ВЧК отражает тенденцию к персонализированному подходу принятия решения в вопросах рестарта терапии ОАК в условиях отсутствия качественного прорыва в доказательной базе по данным вопросам. Однако однозначное принятие этой позиции может создать определенные трудности в рутинной практике.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50(5):e1–e88. doi:10.1093/ejcts/ezw313
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020; ehaa612. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
3. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, Ageno W, Alberti A, Lanari A et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate,

predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study. *Stroke*. 2008;39(8):2249–2256. doi:10.1161/STROKEAHA.107.510321

4. 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;38(2):423–430. doi:10.1161/01.STR.0000254600.92975.1f

5. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J 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):625–651. doi:10.1093/europace/eut083

6. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010;12(10):1360–1420. doi:10.1093/europace/euq350

7. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, Caso V, Becattini C, Marcheselli S 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;46(8):2175–2182. doi:10.1161/STROKEAHA.115.008891

8. Arihiro S, Todo K, Koga M, Furui E, Kinoshita N, Kimura K 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;11(5):565–574. doi:10.1177/1747493016632239

9. Wilson D, Ambler G, Banerjee G, Shakeshaft C, Cohen H, Yousry TA et al. Early versus late anticoagulation for ischaemic stroke associated with atrial fibrillation: multicentre cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(3):320–325. doi:10.1136/jnnp-2018-318890

10. Alrohimi A, Ng K, Dowlatshahi D, Buck B, Stotts G, Thirunavukkarasu S et al. Early dabigatran treatment after transient ischemic attack and minor ischemic stroke does not result in hemorrhagic transformation. *Can J Neurol Sci*. 2020;47(5):604–611. doi:10.1017/cjn.2020.84

11. Hong KS, Kwon SU, Lee SH, Lee JS, Kim YJ, Song TJ et al. Rivaroxaban vs warfarin sodium in the ultra-early period after atrial fibrillation-related mild ischemic stroke: a Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2017;74(10):1206–1215. doi:10.1001/jamaneurol.2017.2161

12. Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, Dawson J, Warach S, Milling TJ et al. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet Neurol*. 2019;18(1):117–126. doi:10.1016/S1474-4422(18)30356-9

13. Weber R, Brenck J, Diener HC. Antiplatelet therapy in cerebrovascular disorders. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;(210):519–546. doi:10.1007/978-3-642-29423-5_21

14. Saxena R, Koudstaal P. Anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attack. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4): CD000187. Published. 2004. doi:10.1002/14651858.CD000187.pub2

15. ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360(20):2066–2078. doi:10.1056/NEJMoa0901301

16. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014;13(4):429–438. doi:10.1016/S1474-4422(13)70310-7

17. Hart RG, Catanese L, Perera KS, Ntaios G, Connolly SJ. Embolic stroke of undetermined source: a systematic review and clinical update. *Stroke*. 2017;48(4):867–872. doi:10.1161/STROKEAHA.116.016414

18. Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2014;370(26):2478–2486. doi:10.1056/NEJMoa1313600
19. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, Uchiyama S et al. Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1906–1917. doi:10.1056/NEJMoa1813959
20. Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD et al. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med*. 2018;378(23):2191–2201. doi:10.1056/NEJMoa1802686
21. Geisler T, Poli S, Meisner C, Schreieck J, Zuern CS, Nägele T et al. Apixaban for treatment of embolic stroke of undetermined source (ATTICUS randomized trial): rationale and study design. *Int J Stroke*. 2017;12(9):985–990. doi:10.1177/1747493016681019
22. Healey JS, Gladstone DJ, Swaminathan B, Eckstein J, Mundl H, Epstein AE et al. Recurrent stroke with rivaroxaban compared with aspirin according to predictors of atrial fibrillation: secondary analysis of the NAVIGATE ESUS Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2019;76(7):764–773. doi:10.1001/jamaneurol.2019.0617
23. Elkind M. ARCADIA: predicting risk for atrial cardiopathy poststroke. Available from: https://www.medscape.com/viewarticle/925471#vp_2.
24. Akoum N. Atrial fibrosis predicts recurrent stroke or new atrial fibrillation in patients with embolic stroke of undetermined source — a multi-center study. Available from: <https://www.dicardiology.com/content/atrial-fibrosis-predicts-recurrent-stroke-or-new-af-onset%20%20A0>
25. Li YG, Bisson A, Bodin A, Herbert J, Grammatico-Guillon L, Joung B et al. C2HEST score and prediction of incident atrial fibrillation in poststroke patients: a French Nationwide Study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(13):e012546. doi:10.1161/JAHA.119.012546
26. Nielsen PB, Larsen TB, Skjøth F, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, Lip GY. Restarting anticoagulant treatment after intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation and the impact on recurrent stroke, mortality and bleeding: a Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 2015;132(6):517–525. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015735
27. Yung D, Kapral MK, Asllani E, Fang J, Lee DS; Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network. Reinitiation of anticoagulation after warfarin-associated intracranial hemorrhage and mortality risk: the best practice for reinitiating anticoagulation therapy after intracranial bleeding (BRAIN) study. *Can J Cardiol*. 2012;28(1):33–39. doi:10.1016/j.cjca.2011.10.002
28. Eckman MH, Rosand J, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? A decision analysis. *Stroke*. 2003;34(7):1710–1716. doi:10.1161/01.STR.0000078311.18928.16
29. van Nieuwenhuizen KM, van der Worp HB, Algra A, Kappelle LJ, Rinkel GJE, van Gelder IC et al. Apixaban versus antiplatelet drugs or no antithrombotic drugs after anticoagulation-associated intra cerebral haemorrhage in patients with atrial fibrillation (APACHE-AF): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2015;16:393. doi:10.1186/s13063-015-0898-4
30. Al-Shahi Salman R, Dennis MS, Murray GD, Innes K, Drever J, Dinsmore L et al. The REstart or STopAntithromboticsRandomised Trial (RESTART) after stroke due to intracerebral haemorrhage: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2018;19(1):162. doi:10.1186/s13063-018-2542-6
31. Charidimou A, Imaizumi T, Moulin S, Biffi A, Samarasekera N, Yakushiji Y et al. Brain hemorrhage recurrence, small vessel disease type, and cerebral microbleeds: a meta-analysis. *Neurology*. 2017;89(8):820–829. doi:10.1212/WNL.0000000000004259
32. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955–962. doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0
33. Graham DJ, Baro E, Zhang R, Liao J, Wernecke M, Reichman ME et al. Comparative stroke, bleeding and mortality risks in older medicare patients treated with oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Med*. 2019;132(5):596–604. e11. doi:10.1016/j.amjmed.2018.12.023
34. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M 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):2032–2060. doi:10.1161/STR.0000000000000069

Информация об авторах

Янишевский Станислав Николаевич — доктор медицинских наук, доцент, заведующий научно-исследовательской лабораторией неврологии и нейрореабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–6484–286X, e-mail: yanishevskiy_sn@almazovcentre.ru;

Скиба Ярослав Богданович — кандидат медицинских наук, врач-невролог Научно-исследовательского института онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000–0003–1955–1032, e-mail: yaver-99@mail.ru;

Полушин Алексей Юрьевич — кандидат медицинских наук, врач-невролог Научно-исследовательского института онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой, ассистент кафедры неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000–0001–8699–2482.

Author information

Stanislav N. Yanishevskiy, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head, Research Laboratory for Neurology and Neurorehabilitation, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–6484–286X, e-mail: yanishevskiy_sn@almazovcentre.ru;

Iaroslav B. Skiba, MD, PhD, Neurologist, Research Institute of Oncology. Hematology and Transplantology n.a. R. M. Gorbacheva, Pavlov University, ORCID: 0000–0003–1955–1032, e-mail: yaver-99@mail.ru;

Alexey Y. Polushin, MD, PhD, Neurologist, Research Institute of Oncology. Hematology and Transplantology n.a. R. M. Gorbacheva, Pavlov University, ORCID: 0000–0001–8699–2482.