

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ПЕРОРАЛЬНОЙ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ: РАЗБОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

М.С. Дешко, С.Л. Бойко, Н.В. Шпак, В.А. Снежицкий

УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Беларусь
E-mail: michail_deshko@yahoo.com

УДК 616.12-008.313:615.273.53

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, пероральная антикоагулянтная терапия, приверженность, инсульт, инфаркт миокарда, внутримозговое кровоизлияние.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. М.С. Дешко, С.Л. Бойко, Н.В. Шпак, В.А. Снежицкий. Фибрилляция предсердий и приверженность к пероральной антикоагулянтной терапии: разбор клинических случаев. *Неотложная кардиология и кардиооваскулярные риски*, 2020, Т. 4, № 2, С. 1019–1028.

Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) продолжает увеличиваться. Инсульт у пациентов с ФП является наиболее неблагоприятным осложнением аритмии и отличается тяжелым течением, выраженностью неврологического дефицита и высокой вероятностью летального исхода по сравнению с другими причинами инсульта. Пероральная антикоагулянтная терапия (ОАК) позволяет значительно снизить риск инсульта и других системных эмболий, но одновременно несет риск геморрагических осложнений. Высокая приверженность к лечению является главным условием эффективности и безопасности ОАК. Проблема приверженности в лечении хронических заболеваний, требующих постоянного приема лекарственных средств, остается нерешенной. Социальные, экономические и демографические факторы, психологические особенности личности пациента, инерционность системы здравоохранения,

формализм в реализации рекомендаций в условиях рутинной клинической практики, нарушение преемственности между стационарным и амбулаторно-поликлиническим звеном, ограничения ресурсной базы и другие факторы формируют низкую приверженность среди пациентов с ФП. Отказ, прерывистый прием, несвоевременное назначение ОАК, невыполнение рекомендаций по контролю модифицируемых факторов риска, сопутствующих антикоагулянтной терапии, трансформируются в высокий уровень сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий у пациентов с ФП. В настоящей статье представлен разбор трех клинических случаев пациентов с осложненным течением ФП, обсуждается лечение с позиций доказательной медицины, роль низкой приверженности в развитии осложнений, препятствия на пути повышения приверженности.

ATRIAL FIBRILLATION AND ADHERENCE TO ORAL ANTICOAGULATION: REVIEW OF CLINICAL CASES

M.S. Dzeshka, S.L. Boyko, N.V. Shpak, V.A. Snezhitskiy

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Key words: atrial fibrillation, oral anticoagulation, adherence, stroke, myocardial infarction, intracranial bleeding.

FOR REFERENCES. M.S. Dzeshka, S.L. Boyko, N.V. Shpak, V.A. Snezhitskiy. Atrial fibrillation and adherence to oral anticoagulation: review of clinical cases. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardioovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2020, vol. 4, no. 2, pp. 1019–1028.

Prevalence of atrial fibrillation (AF) is continuously increasing. Stroke in AF patients is the most unfavorable complication of arrhythmia, clinical course being severer, neurological deficit pronounced, and mortality higher compared to stroke patients without AF. Oral anticoagulation (OAC) results in significant reduction of stroke and systemic embolism but at the same time is compromised by haemorrhagic complications. High adherence to treatment is essential for effectiveness and safety of OAC. Nonetheless, poor adherence to treatment in case of chronic diseases requiring drug regimen remains unresolved. Social, economic and demographic factors, patient's psychological markers, inertia of the healthcare system, formalism in the implementation

of recommendations in routine clinical practice, violation of the continuity between inpatient and outpatient care, limited resources and other factors lead to low adherence among patients with AF. Refusal of OAC, intermittent treatment, delayed medication with OAC, failure to follow recommendations for the control of modifiable risk factors associated with anticoagulant therapy, are transformed into a high level of cardiovascular and cerebrovascular events in patients with AF. This article presents an analysis of three clinical cases of patients with complicated AF, discusses treatment from the standpoint of evidence-based medicine, the role of low adherence in the development of complications, and obstacles to increasing adherence.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) в силу высокой распространенности и риска осложнений, ассоциированных с ней, является актуальной проблемой медицинской науки и практического здравоохранения. Тромбоэмболический инсульт у пациентов с ФП является наиболее неблагоприятным осложнением аритмии и отличается тяжелым течением, выраженностью неврологического дефицита и высокой вероятностью летального исхода по сравнению с другими причинами инсульта [1, 2]. Пероральная антикоагулянтная терапия (ОАК) позволяет значимо снизить риск инсульта и других системных эмболий у пациентов с ФП, но одновременно несет риск геморрагических осложнений, в том числе внутримозговых кровоизлияний (ВЧК) [2, 3]. Высокая приверженность к терапии является главным условием эффективности и безопасности ОАК, как в случае использования антагонистов витамина К (АВК, варфарин) для обеспечения высокого времени в терапевтическом диапазоне, так и в случае прямых ОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) вследствие сравнительно короткого времени полувыведения лекарственных средств [4]. Проблема приверженности в лечении хронических заболеваний, требующих постоянного приема лекарственных средств, не решена и складывается из совокупности факторов, связанных с самим пациентом, лечащим врачом и системой здравоохранения [4]. В случае с профилактикой инсульта при ФП на приверженности ОАК негативно отражается тот факт, что такая терапия является превентивной, т.е. направлена на предупреждение вероятного события (инсульта). Одновременно ОАК объективно повышает риск кровотечения, предъявляет требования по регулярному лабораторному мониторингу, диетическим ограничениям и приему других лекарственных средств, планированию медицинских вмешательств и т.д., в совокупности влияя на качество жизни пациента. Социальные, экономические и демографические факторы, психологические особенности личности пациента, инерционность системы здравоохранения, формализм в реализации рекомендаций в условиях рутинной клинической практики, нарушение преемственности между стационарным и амбулаторно-поликлиническим звеном, ограничения ресурсной базы и другие факторы формируют низкую приверженность среди пациентов с ФП. Отказ, прерывистый прием, несвоевременное назначение ОАК, невыполнение рекомендаций, сопутствующих антикоагулянтной терапии, трансформируются в стабильно высокий уровень сердечно-сосудистых и церебро-сосудистых событий у пациентов с ФП.

В настоящей статье представлен разбор трех клинических случаев пациентов с осложненным течением ФП, обсуждается лечение с позиций доказательной медицины, роль низкой приверженности в развитии осложнений, препятствия на пути повышения приверженности.

Клинический случай пациента с фибрилляцией предсердий и ишемическим инсультом

Пациент В., 59 лет, курит, длительно страдает артериальной гипертензией (АГ), однако артериальное давление (АД) регулярно не контролировал («ориентировался по самочувствию»), антигипертензивную терапию регулярно не принимал. Физическую нагрузку переносил нормально. Около месяца до обращения начал отмечать одышку и сердцебиение при обычной физической нагрузке, которые с течением времени усиливались, в связи с чем и обратился за медицинской помощью. При обследовании выявлена ФП. Точная давность нарушения ритма не установлена. При эхокардиографическом (ЭхоКГ) исследовании выявлены признаки атеросклеротического поражения аорты и аортального клапана, дилатация полостей предсердий, умеренная митральная и трикуспидальная регургитация, а также легочная гипертензия I степени. Принято решение предпринять попытку восстановления синусового ритма посредством электрической кардиоверсии. Пациенту назначен прием варфарина, терапевтический диапазон международного нормализованного отношения (МНО) 2,0–3,0. После трех недель ОАК перед процедурой кардиоверсии выполнено чреспищеводное ЭхоКГ, в ушке левого предсердия (ЛП) обнаружен неорганизованный тромб с флотирующим краем. Пациенту рекомендовано продолжить ОАК с повторной эхокардиографической оценкой. При повторном исследовании через 5 месяцев в ушке ЛП по-прежнему определялись тромботические массы. Пациент отметил, что испытывает сложности, связанные с необходимостью поддержания МНО в терапевтическом диапазоне. Время в терапевтическом диапазоне – 58%, минимальное МНО – 1,6, максимальное – 4,3. С пациентом проведена беседа о возможных вариантах ОАК. Принято решение заменить прием варфарина на ривароксабан в дозе 20 мг в сутки. В рамках дальнейшей тактики осуществлять контроль ЧСС (карведилол 6,25 мг 2 раза в сутки). Пациент продолжал прием ривароксабана в течение полугода, на фоне чего развилась клиника инфаркта головного мозга: утром появилась выраженная слабость в правых конечностях, подергивания в правой ноге, пропала речь.

При сборе анамнеза пациент признался, что около недели не принимал ривароксабан, возобновив прием только несколько дней назад. Пациент доставлен машиной скорой медицинской помощи в неврологический стационар. Объективно: состояние тяжелое, в сознании, сглаженность правой носогубной складки; сенсомоторная афазия; умеренный правосторонний гемипарез; сухожильно-периостальные рефлексы $D > S$; правосторонняя гемипестезия; патологический рефлекс Бабинского справа. Менингеальные знаки отсутствуют. При рентгеновской компьютерной томографии головного мозга с контрастированием сосудов выявлены ишемические изменения в левом полушарии головного мозга; окклюзия сегмента M2 левой средней мозговой артерии. Учитывая, что от последнего приема ривароксабана прошло около 14 часов, тромболитическая терапия не проводилась. Прием ривароксабана возобновлен через 5 суток от развития инфаркта головного мозга. В настоящее время пациент проходит реабилитацию с положительной динамикой неврологического статуса.

АГ является главным фактором риска в развитии ФП [5, 6]. Популяционный атрибутивный риск АГ в развитии ФП составляет 32%, т.е. из 100 пациентов с ФП 32 случая потенциально могут быть предотвращены при условии эффективного контроля АД [7]. Вместе с тем, если в странах с высоким уровнем дохода в результате реализации национальных программ по контролю факторов сердечно-сосудистого риска в течение последних лет наблюдается снижение распространенности АГ, улучшение осведомленности, доли пациентов, получающих лечение и достигающих целевых значений АД, то в странах с низким и средним уровнем дохода распространенность АГ увеличивается, при этом осведомленность и лечения пациентов меняются незначительно, а эффективность контроля АД снижается [8]. Контроль АД является неотъемлемой составляющей в лечении пациентов с ФП, т.к. является не только причиной развития и рецидивирования ФП, но и фактором риска инсульта (см. таблицу 1) и влияет на безопасность терапии ОАК (см. таблицу 2).

Оценивая риск инсульта у пациентов с ФП, следует учитывать и другие потенциальные факторы риска, которые не были включены в шкалу CHA₂DS₂-VASc, но значимо повышают риск осложнений, например, курение – ОР 3,64 95% ДИ 1,88–7,07 у женщин, ОР 2,17, 95% ДИ 1,59–2,95 у мужчин. Имеют значение употребление алкоголя, ожирение, нарушение функции почек, эхокардиографические параметры (спонтанное эхоконтрастирование, низкая скорость кровотока в ушке левого предсердия), лабораторные биомаркеры (фактор фон Виллебранда,

| Фактор риска | Балл | Шкала CHA ₂ DS ₂ -VASc |
|--|------|--|
| Застойная сердечная недостаточность ¹ | 1 | C |
| Артериальная гипертензия | 1 | H |
| Возраст ≥75 лет | 2 | A |
| Сахарный диабет | 1 | D |
| Инсульт / транзиторная ишемическая атака / системные тромбоэмболии | 2 | S |
| Поражение артериального сосудистого русла ² | 1 | V |
| Возраст 65–74 | 1 | A |
| Женский пол | 1 | Sc |
| Максимальное количество баллов | 9 | |

Примечания:

1. Застойная сердечная недостаточность / дисфункция левого желудочка (ЛЖ): умеренное или выраженное нарушение систолической функции ЛЖ (фракция выброса ЛЖ ≤ 40%) либо недавний эпизод декомпенсации ХСН, потребовавший госпитализации)

2. Инфаркт миокарда, атеросклероз артерий нижних конечностей, атеросклеротическая бляшка в аорте, коронарная реваскуляризация

| Risk factor | Score | CHA ₂ DS ₂ -VASc |
|---|-------|--|
| Congestive heart failure ¹ | 1 | C |
| Arterial hypertension | 1 | H |
| Age ≥ 75 yrs | 2 | A |
| Diabetes Mellitus | 1 | D |
| Stroke / transient ischemic attack / systemic thromboembolism | 2 | S |
| Arterial vascular bed lesion ² | 1 | V |
| Age 65–74 | 1 | A |
| Female sex | 1 | Sc |
| Maximum score | 9 | |

Notes:

1. Congestive heart failure / left ventricular dysfunction (LV): moderate or severe impairment of LV systolic function (LV ejection fraction ≤ 40%) or a recent episode of CHF decompensation that required hospitalization)

2. Myocardial Infarction, atherosclerosis of the lower limb arteries, atherosclerotic plaque in the aorta, coronary revascularization

D-димеры, мозговой натрийуретический пептид) и другие [1].

Выбор ОАК также связан со степенью комплаенса [9]. Например, в Дрезденском регистре пациентов, получавших прямые ОАК для профилактики инсульта при ФП, и исследовании XANTUS (Xarelto for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation) 81,5% и 80% пациентов, соответственно, непрерывно принимали ривароксабан. Анализ базы данных IMS Health Real-World Data Adjudicated Claims продемонстрировал значимо более высокую приверженность к приему ривароксабана по показателю PDC (число дней приема препарата, отнесенное к общей длительности анализируемого промежутка времени) по сравнению с другими ОАК. Например, PDC > 0,9 имел место при назначении ривароксабана на 8% чаще по сравнению с приемом апиксабана, 11,2% – дабигатрана, 14,7% – варфарина, а расчетная вероятность прекращения приема ривароксабана через год после начала лечения была на 9%, 29%

Таблица 1.
Оценка риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc

Table 1.
Stroke risk assessment by CHA₂DS₂-VASc score

Таблица 2.
Оценка риска
кровотечения
по шкале HAS-BLED

| Фактор риска | Балл | Шкала HAS-BLED |
|---|----------|----------------|
| Артериальная гипертензия ¹ | 1 | H |
| Нарушение функции почек ² и/или печени ³ | 1 or 2 | A |
| Инсульт | 1 | S |
| Кровотечение ⁴ | 1 | B |
| Лабильное МНО ⁵ | 1 | L |
| Возраст ⁶ | 1 | E |
| Прием лекарств ⁷ | 1 or 2 | D |
| Максимальное значение | 9 | |

Примечания:

1. Систолическое АД ≥ 160 мм рт. ст.
2. Нарушение функции почек: хронический гемодиализ, трансплантация почки, креатинин ≥ 200 мкмоль/мл
3. Нарушение функции печени: цирроз, билирубин $> \times 2$ верхнего нормального значения, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза $> \times 3$ верхнего нормального значения
4. Анамнез кровотечения или предрасположенность (анемия)
5. Только при приеме варфарина, любое из нижеперечисленного: время в терапевтическом диапазоне $< 65\%$; два значения МНО более 5 или одно значение МНО более 8 в течение последних 6 месяцев; два значения МНО менее 1,5 в течение последних 6 месяцев
6. 65 лет и старше либо требующий ухода (дряхлый пациент)
7. Антитромбоцитарные препараты, НПВС, избыточное (≥ 8 единиц в неделю) употребление или зависимость от алкоголя

Table 2.
Bleeding risk
assessment
by HAS-BLED score

| Risk factor | Score | HAS-BLED Scale |
|--|----------|----------------|
| Arterial hypertension ¹ | 1 | H |
| Impaired renal ² and/or hepatic function ³ | 1 or 2 | A |
| Stroke | 1 | S |
| Bleeding ⁴ | 1 | B |
| Unstable INR ⁵ | 1 | L |
| Age ⁶ | 1 | E |
| Drug intake ⁷ | 1 or 2 | D |
| Maximum score | 9 | |

Notes:

1. Systolic pressure ≥ 160 mm Hg
2. Impaired renal function: chronic hemodialysis, kidney transplantation, creatinine ≥ 200 mcmol/ml
3. Impaired hepatic function: cirrhosis, bilirubin $> \times 2$ upper normal value, AST, ALT, alkaline phosphatase $> \times 3$ upper normal value
4. History of bleeding or predisposition (anaemia)
5. Only when taking warfarin, any of the following: time in the therapeutic range $< 65\%$; two INR values over 5 or one INR value over 8 in the last 6 months; two INR values below 1.5 in the last 6 months
6. 65 years and older or requiring care (senile patient)
7. Antiplatelet medications, NSAIDs, excessive (≥ 8 units per week) use or alcohol addiction

и 37% ниже, чем в случае вышеперечисленных ОАК [10].

Увеличение удовлетворенности пациентов при переходе с приема варфарина на прямые ОАК (например, на ривароксабан по результатам исследования XANTUS-ACTS) не удивительно, т.к. последние имеют ряд фармакодинамических и фармакокинетических преимуществ – фиксированный режим дозирования, отсутствие необходимости индивидуального подбора дозы, сравнительно небольшое число продуктов питания и лекарственных средств, влияющих на антикоагулянтный эффект, а также продемонстрировали сравнимую эффективность в предотвра-

щении инсульта и системных эмболий при более низкой частоте ВЧК [11, 12].

С другой стороны, отсутствие необходимости регулярного лабораторного контроля и рутинных тестов для определения степени гипокоагуляции, наоборот, рассматривалось как фактор риска некомплаенса и снижения эффективности профилактики инсульта. У всех прямых ОАК период полувыведения значительно короче такового у варфарина [13]. В одном из регистров пациентов с ФП медиана развития тромбоэмболических осложнений после прекращения приема ривароксабана или дабигатрана составила 14 дней, ОР 21,6 (95% CI 10,3–45,2) по сравнению с пациентами, постоянно принимавшими ОАК [14]. Кроме того, пропуск приема лекарственного средства с однократным режимом дозирования может иметь более негативные последствия, чем при двукратном режиме дозирования. Тем не менее терапевтический эффект в каждом из случаев является специфичным для конкретного лекарственного средства и его фармакодинамических особенностей [13].

Таким образом, терапия ОАК требует скрупулезной работы для повышения комплаенса. Если при назначении варфарина требуется достижение максимально высокого времени в терапевтическом диапазоне, рекомендуемое значение – более 70% [2], что является практически недостижимым для большинства пациентов в отсутствие либо ограниченной доступности специализированного сервиса, например, кабинетов антикоагулянтной терапии, то при приеме прямых ОАК – для достижения непрерывности приема и терапевтического эффекта. Проблема приверженности к приему ОАК остается открытой и в странах с развитыми экономиками [15–17]. Несмотря на более высокую приверженность терапии ОАК при назначении прямых ОАК по сравнению с варфаринотерапией, в ряде исследований показана недопустимо низкая приверженность и при приеме прямых ОАК, а в наблюдении пациентов бывают длительные промежутки времени, когда они «теряются», что приводит к снижению эффективности приема ОАК. Так, каждый пропущенный визит в антикоагулянтную клинику в расчете на один человеко-год приводил к снижению времени в терапевтическом диапазоне на 9,2% [18].

Врач и пациент при назначении ОАК и динамическом наблюдении должны понимать, что ОАК значимо снижает риск инсульта, но даже при высокой приверженности к лечению не исключает его полностью. Вместе с тем, результаты многих исследований продемонстрировали снижение тяжести ишемического инсульта и риска смерти от инсульта, а также более благоприятное течение с позиции восстановления неврологического

дефицита, как для АВК, так и для прямых ОАК [19–22].

Второй аспект, который возникает в случае развития инсульта у пациента, это возможность проведения тромболитической терапии. В случае приема варфарина допускается тромболизис рекомбинантным тканевым активатором плазминогена в течение 4,5 часов после развития инсульта при значении МНО < 1,7 и ПВ < 15 секунд, т.е. у пациентов с субоптимальной терапией ОАК, что одновременно повышает риск и тяжесть инсульта [23]. В рутинной практике данная возможность реализуется редко в силу вероятности геморрагической трансформации ишемического инсульта. У пациентов, получавших один из прямых ОАК, с учетом периода полувыведения тромболизис возможен не ранее 24 часов от приема последней дозы (или даже в более поздние сроки, например, у пациентов с нарушением функции почек), что делает его проведение нецелесообразным. Выходом из данной ситуации может быть введение антидота, позволяющее быстро связать ОАК в кровотоке [24]. Описан ряд клинических случаев успешного тромболизиса у пациентов, получавших дабигатран, после введения идаруцизумаба [25, 26]. При приеме антагонистов фактора Ха (ривароксабана, апиксабана и эдоксабана) в роли нейтрализующего средства может быть использован андексанет альфа (в настоящее время не доступен в Беларуси) [24, 27].

Наконец, факт развития инсульта или другого тромбоэмболического осложнения на фоне терапии ОАК может снизить комплаенс пациента, особенно, если это произошло на фоне исходно высокой приверженности к лечению. Поэтому важно убедить пациента в необходимости дальнейшего продолжения терапии. В настоящее время рекомендации основываются на мнении экспертов и результатов observational исследований, которые свидетельствуют о возможности безопасного возобновления ОАК в течение 3–5 дней после инсульта, тогда как более поздние сроки возобновления ОАК (позже 7–14 дней) было ассоциировано с увеличением риска рецидива ишемического инсульта [28]. В зависимости от тяжести неврологического дефицита ОАК может быть назначен (возобновлен) через 1 сутки после транзиторной ишемической атаки, 3 дня – у пациентов с легким неврологическим дефицитом, 6–8 и 12–14 дней, соответственно, при умеренном и тяжелом неврологическом дефиците при условии исключения геморрагической трансформации при МРТ-исследовании, выполненном в течение 24 часов до приема ОАК [27]. Продолжающиеся рандомизированные клинические исследования: Early Versus Late Initiation of Direct Oral Anticoagulants in Post-ischaemic Stroke Patients With Atrial

fibrillation (ELAN), Optimal Delay Time to Initiate Anticoagulation After Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation (START), Optimal Timing of Anticoagulation after AF-associated acute ischaemic Stroke (OPTIMAS), TIMING of Oral Anticoagulant Therapy in Acute Ischemic Stroke With Atrial Fibrillation (TIMING), – позволяют определить оптимальные сроки [28].

Клинический случай пациента с фибрилляцией предсердий и внутричерепным кровоизлиянием

Пациент Б., 68 лет, болен АГ III степени в сочетании с сахарным диабетом (СД) II типа. В составе антигипертензивной терапии принимал рамиприл, дилтиазем и гидрохлоротиазид, на фоне которых отмечает лабильность АД. Для контроля гликемии использует метформин и ситаглиптин (HbA1c 6,2 %). Пароксизмы ФП были выявлены около года назад, однако большинство пароксизмов носят бессимптомный характер (EHRAI). CHA2DS2-VASc 3 балла (АГ, СД, возраст). HAS-BLED 3 (систолическое АД во время визита к врачу при повторных измерениях более 160 мм рт. ст.; возраст старше 65 лет; употребление алкоголя – со слов пациента, около 0,5 л вина большинство дней в неделю). В течение года пациент получал варфарин 2,5 мг, время в терапевтическом диапазоне 67%. Пациенту даны рекомендации по оптимизации контроля АД и необходимости уменьшения употребления алкоголя, антикоагулянтной терапии, наблюдению врачом общей практики.

Через полтора года после последнего визита в клинику ФП пациент был госпитализирован с жалобой на головную боль справа, смазанность и спутанность речи и нарушение глотания. Родственники отметили, что данные жалобы появились около 5 дней, предшествовавших госпитализации. Внешние признаки травмы отсутствовали, пациент отрицал падения. При госпитализации МНО 1,1. При рентгеновском компьютерном томографическом исследовании была выявлена острая правосторонняя субдуральная гематома преимущественно в области височной доли размером до 13 мм со смещением срединных структур 9 мм. Во время обследования имели место судорожные припадки, купированные введением диазепамов. Гематома была эвакуирована, однако в послеоперационном периоде развилась субдуральная эмпиема, потребовавшая повторной краниотомии и антибактериальной терапии. Пациент направлен на реабилитацию. Возобновлена пероральная антикоагулянтная терапия. С учетом более низкого риска развития ВЧК варфарин заменен на прямой

ОАК – ингибитор тромбина дабигатран 220 мг в сутки в два приема. За время наблюдения ишемические и геморрагические события зарегистрированы не были.

Увеличение риска развития кровотечения на фоне приема ОАК является обратной стороной профилактики инсульта у пациентов с ФП. При каждом посещении врача требуется повторная оценка как риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc, так и риска кровотечения по шкале HAS-BLED [1–3].

Высокий риск кровотечения (3 и более баллов по шкале HAS-BLED) не следует рассматривать как противопоказание к приему ОАК. Наоборот, важно выявление и коррекция обратимых факторов риска кровотечения – употребления алкоголя, повышенного АД, одновременного приема антитромбоцитарных препаратов и нестероидных противовоспалительных средств в ситуациях, когда их назначение не является обязательным, и т.д. Если сравнить шкалы CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED, то видно, что одни и те же состояния повышают риск и инсульта, и кровотечения [1, 29]. Таким образом, чистая клиническая польза (превышение пользы над рисками лечения) может быть выше как раз у пациентов с высоким риском кровотечения, так эти пациенты имеют одновременно и высокий риск инсульта [30].

В повседневной клинической практике опасения, связанные с риском кровотечения, особенно ВЧК, со стороны врача и пациента нередко выступают психологической преградой к назначению ОАК. Разрушить эти преграды сложно, так как развитие инсульта представляется как вероятностное событие, независящее от врача (на самом деле, врач таком случае сознательно идет на увеличение риска инсульта у пациента), тогда как кровотечение рассматривается врачом (и его коллегами) и пациентом (и его семьей) как лекарственная ятрогения. Вместе с тем, некоторые исследования показали, что пациенты осознают риск кровотечения и готовы «принять» до 4,4 эпизодов больших кровотечений на фоне лечения, если это позволит предупредить один ишемический инсульт [31].

Даже малые кровотечения (например, носовые кровотечения) в зависимости от их частоты, обстоятельств возникновения, особенностей личности пациента, могут значительно влиять на качество его жизни, одновременно снижая комплаенс. Внутричерепные кровоизлияния являются противопоказанием к назначению или возобновлению терапии ОАК, если сослаться на инструкцию по медицинскому применению (информация указана в листке-вкладыше), но имеющиеся данные указывают на то, что это возможно [32]. К сожалению, доказательная база ограничена – данные получены при ретроспек-

тивном анализе наблюдательных исследований, так как такие пациенты исключались из рандомизированных клинических исследований. Мета-анализ, который включил 8 исследований и 5306 пациентов с ВЧК, преимущественно на фоне приема АВК, показал, что возобновление приема ОАК была ассоциировано со значимо более низким риском тромбоэмболических осложнений (относительный риск [ОР] 0,34; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,25–0,45), при этом частота рецидивов ВЧК не отличалась относительно пациентов, не получающих ОАК. Наиболее распространенными показаниями к ОАК были профилактика инсульта при ФП (34,7%–77,8%), протезирование клапанов сердца (2,6%–27,8%), венозные тромбоэмболии (7,9%–20,8%), ишемический инсульт (3,7%–71,8%). Прием ОАК возобновлялся от 10–39 дней после события [33]. Результаты другого мета-анализа соотносятся с описанными выше данными, кроме того, назначение антитромбоцитарных препаратов в данном случае не является альтернативой, поскольку только ОАК значимо снижает частоту развития ишемического инсульта по сравнению с антиагрегантами (ОР 0,45, 95% ДИ 0,27–0,74) и без антитромботической терапии (ОР 0,47, 95% ДИ 0,29–0,77) [34]. Вместе с тем, авторы всех мета-анализов отмечают гетерогенность включенных исследований, некоторые из которых продемонстрировали увеличение частоты рецидивов ВЧК.

Успех терапии зависит от многих составляющих, например, локализации кровоизлияния. Лобарные внутримозговые кровоизлияния, предположительно связанные с церебральной амилоидной ангиопатией, характеризуются более высоким риском рецидивирования кровотечения, но не все исследования подтверждают этот тезис [35]. Известно, что использование любого из прямых ОАК позволяет снизить риск ВЧК по сравнению с хорошо контролируемым приемом варфарина, что является одним из главных преимуществ этого класса относительно АВК [12, 13, 36]. Если ВЧК все же развивается, прогноз пациентов неблагоприятный независимо от использованного ОАК до кровоизлияния – АВК или прямых ОАК, – хотя имеются указания на более низкую внутригоспитальную летальность при развитии кровоизлияния на фоне последних 26,5% по сравнению с 32,6% у пациентов, получавших варфарин (скорректированная разница риска –5,7%, 97,5% ДИ –7,3% – –4,2%; отношение шансов 0,75, 97,5% ДИ 0,69–0,81) [37]. Продолжающиеся клинические исследования: Start or STop Anticoagulants Randomised Trial (SoSTART), PREvention of STroke in Intracerebral haemorrhage survivors with Atrial Fibrillation (PRESTIGE-AF) и Anticoagulation

in ICH Survivors for Prevention and Recovery (ASPIRE), – расширят доказательную базу назначения ОАК после ВЧК [38].

Также следует понимать, что как при ишемическом инсульте присутствует риск геморрагической трансформации, так при ВЧК есть вероятность развития инфаркта мозга вследствие прекращения приема ОАК, использования специфических антагонистов ОАК (идаруцизумаб для дабигатрана) и, особенно, неспецифических антагонистов, обладающих прокагулянтным эффектом (концентрат протромбинового комплекса, активный фактор VIIa), что ограничивает их использование [24, 27, 39].

Возобновление ОАК допускается через 4–8 недель при условии, что ВЧК развилось на фоне влияния какого-либо из факторов риска кровотечений, который к моменту возобновления контролируется, а риск инсульта превышает риск кровотечения. Однако это правило сложно использовать на практике, так как в силу общности факторов риска инсульта кровотечения и инсульта пациенты с высоким риском инсульта имеют и высокий риск кровотечения и наоборот. Ситуации, в которых возобновление ОАК целесообразно, включают следующее: тяжелое внутримозговое кровоизлияние, множественные микрокровоизлияния (более 10), возраст (чем старше, тем менее целесообразно), кровоизлияние вследствие необратимой причины, во время перерыва приема ОАК, а также на фоне недостаточной гипокоагуляции (МНО менее 2 при приеме антагонистов витамина К, необоснованное использование сниженной дозы прямых ОАК) или оптимальной терапии ОАК (МНО 2–3 при приеме антагонистов витамина К, рекомендованной дозы прямых ОАК), неконтролируемая артериальная гипертензия, злоупотребление алкоголем, необходимость двойной антитромбоцитарной терапии после чрескожного коронарного вмешательства [27].

Как альтернатива ОАК пациентам с ВЧК может быть имплантирован окклюдер ушка ЛП, но нужно принимать во внимание необходимость приема аспирина по крайней мере в течение трех месяцев после имплантации [27]. В продолжающихся клинических исследованиях STROKECLOSE (Prevention of Stroke by Left Atrial Appendage Closure in Atrial Fibrillation Patients After Intracerebral Hemorrhage), A3ICH (Avoiding Anticoagulation After IntraCerebral Hemorrhage) и CLOSURE-AF (Left Atrial Appendage CLOSURE in Patients With Atrial Fibrillation Compared to Medical Therapy) оценивают эффективность окклюдера ЛП в сравнении с оптимальной антитромботической терапией после ВЧК (в CLOSURE-AF также у пациентов с другими состояниями, обуславливающими высокий риск кровотечения) [38].

Клинический случай пациента с фибрилляцией предсердий и инфарктом миокарда

Пациент С., 51 год, длительно страдал АГ, регулярно принимал антигипертензивные лекарственные средства, отмечал редкие приступы стенокардии при интенсивной физической нагрузке после выполненного 3 года назад чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) – ангиопластика и стентирования передней межжелудочковой ветви. В течение этого же времени имели место пароксизмы ФП, купирующиеся спонтанно или медикаментозно. Несмотря на высокий риск инсульта (АГ, ишемическая болезнь сердца [ИБС]), пациент принимал только аспирин 75 мг. На этом фоне у него развился передний распространенный инфаркт миокарда (ИМ). Пациент находился в командировке в районном центре, транспортировка в кардиологический стационар для первичной ЧКВ на инфаркт-связанной артерии была невозможна. Выбрана фармакоинвазивная стратегия: проведен тромболизисальтеплазой с последующей коронароангиографией, выполнена ангиопластика и стентирование (использованы сиролimus-элюирующие стенты) ветви тупого края 1 (стеноз 75% в проксимальной трети) и задней межжелудочковой ветви (стеноз 75% в средней трети). После ИМ и стентирования пациенту была назначена двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ), ОАК назначены не были. Во время консультирования пациента, он признался, что лечащий врач упоминал о возможности назначения «более сильных разжижающих кровь средств», таких как варфарин, однако сделал акцент на предупреждение осложнений, связанных с имплантированными коронарными стентами, таких, как тромбоз стентов и риск развития повторного ИМ. «Необязательность» ОАК он мотивировал опасностью развития жизнеугрожающих геморрагических осложнений, особенно геморрагического инсульта и ВЧК; тем, что ДАТ (аспирин и клопидогрел) могут использоваться как альтернатива варфарину, а пароксизмы ФП у пациента нечастые. После дополнительного обсуждения рисков ишемических и геморрагических осложнений пациент дал согласие на прием комбинации ОАК (ривароксабан 15 мг в сутки) и ингибитора P2Y12 (клопидогрел 75 мг в сутки) до 12 месяцев от даты ИМ.

От 20% до 35% пациентов с ФП имеют клинически значимый коронароатеросклероз. С одной стороны, это является независимым фактором риска инсульта у пациентов с ФП (таблица 1), с другой, при ФП более высокий риск ИМ по сравнению с пациентами с синусовым ритмом [40, 41]. Соответственно, такие пациенты требуют назначения ОАК,

а в случае проведения ЧКВ с имплантацией стентов и при развитии острых коронарных синдромов (ОКС) – комбинации ОАК и антиагрегантной терапии. В зависимости от клинической ситуации (первичное ЧКВ при ОКС или плановое ЧКВ у пациентов с хронической ИБС, соотношение риска ишемических и геморрагических событий длительность тройной антитромботической терапии (ОАК в сочетании с ДАТ) может составлять от 1 недели до 6 месяцев. Далее до 1 года с момента ЧКВ или ОКС пациент должен принимать двойную терапию (ОАК в сочетании с ингибитором P2Y₁₂ рецепторов клопидогрелем), после чего продолжает принимать монотерапию ОАК (как и все пациенты с по крайней мере одним дополнительным фактором риска инсульта из числа CHA₂DS₂-VASc) [40, 41].

Ни монотерапия, ни двойная антитромботическая терапия у пациентов с ФП и хроническими формами ИБС, у которых не выполнялось ЧКВ, не могут служить заменой ОАК, т.к. при сравнимой с ОАК частоте кровотечений на фоне приема антиагрегантов не обеспечивают должного снижения риска инсульта [2, 3]. У пациентов, которым выполнено ЧКВ, либо у них развился ОКС, требуется одновременное назначение ОАК и антиагрегантной терапии, т.к. в силу разных механизмов тромбообразования ни одна из составляющих лечения отдельно не позволяет снизить риски тромбоза стента, рецидива ИМ, инсульта и системных эмболий [42]. Метаанализ исследований, предметом которых была данная проблема, продемонстрировал их высокую безопасность без увеличения частоты ишемических событий при использовании одного из прямых ОАК в комбинации с монотерапией ингибитором P2Y₁₂ (чаще всего назначался клопидогрел) [43, 44]: Randomized Evaluation of Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran versus Triple Therapy with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention (REDUAL-PCI) с дабигатраном; Study Exploring Two Treatment Strategies of Rivaroxaban and a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects with Atrial Fibrillation who Undergo Percutaneous Coronary Intervention (PIONEER AF-PCI) с ривароксабаном, A Study of Apixaban in Patients With Atrial Fibrillation, Not Caused by a Heart Valve Problem, Who Are at Risk for Thrombosis Due to Having Had a Recent Coronary Event, Such as a Heart Attack or a Procedure to Open the Vessels of the Heart (AUGUSTUS) с аликсабаном, позже дополненный результатами Edoxaban Treatment Versus Vitamin K Antagonist in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention (ENTRUST-AF PCI) с эдоксабаном. Однако согласно дизайну

перечисленных исследований рандомизирование выполнялось в течение нескольких дней после ИМ / ЧКВ, таким образом, до 1 недели пациенты получали тройную антитромботическую терапию. Это нашло отражение в Североамериканских рекомендациях, которые приняли комбинацию ОАК (предпочтение прямым ОАК) с ингибитором P2Y₁₂ как стандартную терапию у этой категории пациентов [45]. Европейское кардиологическое общество осталось на более консервативных позициях, рекомендуя тройную антитромботическую терапию от 1 до 6 месяцев, исключая только пациентов с очень высоким риском кровотечения [40].

Необходимость комбинированной антитромботической терапии, хотя она и является временной, вызывает и у пациента, и у врача еще большие опасения, что может негативно влиять на приверженность к лечению. Например, анализ данных Medicare продемонстрировал, что анамнез ИМ и прием антиагрегантов на момент определения показаний к ОАК были предикторами отказа от терапии, несмотря на то, что доказательная база свидетельствует об эффективности и безопасности такого лечения [46]. Совокупность мер, включая сосудистый доступ, профилактику желудочно-кишечного кровотечения, выбор стента, комбинации и режима дозирования соответственно рискам геморрагических и ишемических событий пациента, должны утвердить врача и пациента в максимально возможных безопасных условиях комбинированной терапии [47].

Еще одно ошибочное представление о профилактике инсульта у пациентов с ФП – это мнение об отсутствии необходимости приема ОАК в случае пароксизмальной формы аритмии, особенно, короткими эпизодами ФП. Действительно, время или длительность ФП влияет на прогноз пациентов. Например, в рандомизированном клиническом исследовании фазы III профилактике инсульта у пациентов с использованием ривароксабана по сравнению с варфарином ROCKETAF частота инсульта и смертность были значительно выше у пациентов с персистирующей формой – 2,18 и 4,78 событий на 100 пациенто-лет наблюдения, соответственно, по сравнению с таковыми у пациентов с пароксизмальной ФП – 1,73 и 3,42 на 100 пациенто-лет, соответственно [48]. Эти данные согласуются с аналогичным анализом исследования ARISTOTLE с аликсабаном [49]. Несмотря на более низкие риски у пациентов с пароксизмальной ФП они достаточно высокие для обоснования назначения ОАК, польза от назначения которых перевешивает риски кровотечения при частоте инсульта и системных эмболий более 0,9 на 100 пациенто-лет. Последнее примерно соответствует риску инсульта при

наличии у пациента с ФП по крайней мере одного дополнительного фактора риска [50]. Поэтому ОАК должны назначаться независимо от формы аритмии. Более того, учитывая, что ФП нередко не проявляется какими-либо симптомами, реальная частота пароксизмов ФП может быть значительно выше.

Заключение

В практике врачей кардиологов с увеличением числа пациентов с ФП возникает все больше вопросов, которые относятся к профилактике инсульта и назначению антитромботической профилактики. Абсолютное большинство пациентов с ФП имеют умеренный или высокий риск инсульта и нуждаются в назначении ОАК. Клинические рекомендации не могут обеспечить врача руководством к действию с высоким классом показаний и уровнем доказательности во всех возможных клинических сценариях, часто основываясь на мнении экспертов в области и оставляя место для клинической оценки соотношения риска и пользы в каждом от-

дельном случае. Риск геморрагических осложнений негативно отражается на частоте назначения ОАК. Динамичное развитие доказательной базы для ОАК у пациентов с ФП требует своевременного внедрения в практику и позволит принимать все более обоснованные решения. Формальный подход к назначению антитромботической терапии без скрупулезной работы с пациентом, обсуждения «за» и «против», а также создания условий для следования рекомендациям врача со стороны системы здравоохранения в большом числе случаев приводит к низкой приверженности и не позволяет рассчитывать на эффективность и безопасность лечения в той степени, в которой они заявляются в клинических рекомендациях, испытаниях лекарственных средств и регистрах.

Источник финансирования: статья подготовлена при поддержке гранта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанного с написанием статьи, отраженными в ней данными и сделанными выводами.

REFERENCES

- Dzeshka M.S., Lip G.Y. Stroke And Bleeding Risk Assessment: Where Are We Now? *J Atr Fibrillation*, 2014, vol. 6, no. 6, pp. 49-57. doi: 10.4022/jafb.1042.
- Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., Castella M., Diener H.C., Heidbuchel H., Hendriks J., Hindricks G., Manolis A.S., Oldgren J., Popescu B.A., Schotten U., Van Putte B., Vardas P., ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, 2016, vol. 37, no. 38, pp. 2893-2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
- Dzeshka M.S., Lip G.Y. Antithrombotic and anticoagulant therapy for atrial fibrillation. *Cardiol Clin*, 2014, vol. 32, no. 4, pp. 585-599. doi: 10.1016/j.ccl.2014.07.009.
- Raparelli V., Proietti M., Cangemi R., Lip G.Y., Lane D.A., Basili S. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. Focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Thromb Haemost*, 2017, vol. 117, no. 2, pp. 209-218. doi: 10.1160/TH16-10-0757.
- Dzeshka M.S., Shantsila A., Shantsila E., Lip G.Y.H. Atrial Fibrillation and Hypertension. *Hypertension*, 2017, vol. 70, no. 5, pp. 854-861. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08934.
- Dzeshka M.S., Shahid F., Shantsila A., Lip G.Y.H. Hypertension and Atrial Fibrillation: An Intimate Association of Epidemiology, Pathophysiology, and Outcomes. *Am J Hypertens*, 2017, vol. 30, no. 8, pp. 733-755. doi: 10.1093/ajh/hpx013.
- Vermond R.A., Geelhoed B., Verweij N., Tieleman R.G., Van der Harst P., Hillege H.L., Van Gilst W.H., Van Gelder I.C., Rienstra M. Incidence of Atrial Fibrillation and Relationship With Cardiovascular Events, Heart Failure, and Mortality: A Community-Based Study From the Netherlands. *J Am Coll Cardiol*, 2015, vol. 66, no. 9, pp. 1000-1007. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.1314.
- Mills K.T., Bundy J.D., Kelly T.N., Reed J.E., Kearney P.M., Reynolds K., Chen J., He J. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*, 2016, vol. 134, no. 6, pp. 441-450. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912.
- Beyer-Westendorf J., Camm A.J., Coleman C.I., Tamayo S. Rivaroxaban real-world evidence: Validating safety and effectiveness in clinical practice. *Thromb Haemost*, 2016, vol. 116, no. Suppl. 2, pp. S13-S23. doi: 10.1160/TH16-06-0485.
- McHorney C.A., Ashton V., Laliberte F., Germain G., Wynant W., Crivera C., Schein J.R., Lefebvre P., Peterson E.D. Adherence to Rivaroxaban Compared with Other Oral Anticoagulant Agents Among Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm*, 2017, vol. 23, no. 9, pp. 980-988. doi: 10.18553/jmcp.2017.23.9.980.
- Coleman C.I., Haas S., Turpie A.G., Kuhls S., Hess S., Evers T., Amarenco P., Kirchhof P., Camm A.J., Investigators X. Impact of Switching From a Vitamin K Antagonist

to Rivaroxaban on Satisfaction With Anticoagulation Therapy: The XANTUS-ACTS Substudy. *Clin Cardiol*, 2016, vol. 39, no. 10, pp. 565-569. doi: 10.1002/clc.22565.

- Dzeshka M.S., Lip G.Y. Warfarin versus dabigatran etexilate: an assessment of efficacy and safety in patients with atrial fibrillation. *Expert Opin Drug Saf*, 2015, vol. 14, no. 1, pp. 45-62. doi: 10.1517/14740338.2015.973847.
- Dzeshka M.S., Lip G.Y. Non-vitamin K oral anticoagulants in atrial fibrillation: Where are we now? *Trends Cardiovasc Med*, 2015, vol. 25, no. 4, pp. 315-336. doi: 10.1016/j.tcm.2014.10.017.
- Vene N., Mavri A., Gubensek M., Tratar G., Vizintin Cuderman T., Pohar Perme M., Blinc A. Risk of Thromboembolic Events in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation After Dabigatran or Rivaroxaban Discontinuation - Data from the Ljubljana Registry. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 6, pp. e0156943. doi: 10.1371/journal.pone.0156943.
- Urbanas G., Valius L., Sakalyte G., Petniunas K., Petniuniene I. The Quality of Anticoagulation Therapy among Warfarin-Treated Patients with Atrial Fibrillation in a Primary Health Care Setting. *Medicina (Kaunas)*, 2019, vol. 55, no. 1, pp. doi: 10.3390/medicina55010015.
- Raparelli V., Proietti M., Butta C., Di Giosia P., Sirico D., Gobbi P., Corrao S., Davi G., Vestri A.R., Perticone F., Corazza G.R., Violi F., Basili S. Medication prescription and adherence disparities in non valvular atrial fibrillation patients: an Italian portrait from the ARAPACS study. *Intern Emerg Med*, 2014, vol. 9, no. 8, pp. 861-870. doi: 10.1007/s11739-014-1096-1.
- Banerjee A., Benedetto V., Gichuru P., Burnell J., Antoniou S., Schilling R.J., Strain W.D., Ryan R., Watkins C., Marshall T., Sutton C.J. Adherence and persistence to direct oral anticoagulants in atrial fibrillation: a population-based study. *Heart*, 2020, vol. 106, no. 2, pp. 119-126. doi: 10.1136/heartjnl-2019-315307.
- Rose A.J., Miller D.R., Ozonoff A., Berlowitz D.R., Ash A.S., Zhao S., Reisman J.I., Hylek E.M. Gaps in monitoring during oral anticoagulation: insights into care transitions, monitoring barriers, and medication nonadherence. *Chest*, 2013, vol. 143, no. 3, pp. 751-757. doi: 10.1378/chest.12-1119.
- Hylek E.M., Go A.S., Chang Y., Jensvold N.G., Henault L.E., Selby J.V., Singer D.E. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2003, vol. 349, no. 11, pp. 1019-1026. doi: 10.1056/NEJMoa022913.
- Auer E., Frey S., Kaesmacher J., Hakim A., Seiffge D.J., Goeldlin M., Arnold M., Fischer U., Jung S., Meinel T.R. Stroke severity in patients with preceding direct oral anticoagulant therapy as compared to vitamin K antagonists. *J Neurol*, 2019, vol. 266, no. 9, pp. 2263-2272. doi: 10.1007/s00415-019-09412-y.
- Wang C., Wang Y., Wang C., Zhao X., Liu L., Liu G., Wang D.Z., Li H., Wang Y. Anticoagulation-related reduction of first-ever stroke severity in Chinese patients with atrial fibrillation. *J Clin Neurosci*, 2014, vol. 21, no. 10, pp. 1755-1760. doi: 10.1016/j.jocn.2014.01.022.

22. Tziomalos K, Giampatzis V, Bouziana S.D., Spanou M., Kostaki S., Papadopoulou M., Dourliou V., Sofogianni A., Savopoulos C., Hatzitolios A.I. Adequacy of preadmission oral anticoagulation with vitamin K antagonists and ischemic stroke severity and outcome in patients with atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, vol. 41, no. 2, pp. 336-342. doi: 10.1007/s11239-015-1262-y.
23. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K., Biller J., Brown M., Demerschalk B.M., Hoh B., Jauch E.C., Kidwell C.S., Leslie-Mazwi T.M., Ovbiagele B., Scott P.A., Sheth K.N., Southerland A.M., Summers D.V., Tirschwell D.L. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2019, vol. 50, no. 12, pp. e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211.
24. Dzeshka M.S., Pastori D., Lip G.Y.H. Direct oral anticoagulant reversal: how, when and issues faced. *Expert Rev Hematol*, 2017, vol. 10, no. 11, pp. 1005-1022. doi: 10.1080/17474086.2017.1379896.
25. Berrouschot J., Stoll A., Hogg T., Eschenfelder C.C. Intravenous Thrombolysis With Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator in a Stroke Patient Receiving Dabigatran Anticoagulant After Antagonization With Idarucizumab. *Stroke*, 2016, vol. 47, no. 7, pp. 1936-1938. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013550.
26. Lin Y.T., Lai Y.J., Lai T.H. Idarucizumab for Intravenous Thrombolysis and Endovascular Thrombectomy in Acute Stroke: A Case Report. *J Emerg Med*, 2020, vol. 58, no. 3, pp. e113-e116. doi: 10.1016/j.jemermed.2019.09.040.
27. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., Albaladejo P., Antz M., Desteghe L., Georg Haeusler K., Oldgren J., Reinecke H., Roldan-Schilling V., Rowell N., Sinnaeve P., Collins R., Camm A.J., Heidbuchel H., ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. *Europace*, 2018, vol. 20, no. 8, pp. 1231-1242. doi: 10.1093/eurpace/euy054.
28. Seiffge D.J., Werring D.J., Paciaroni M., Dawson J., Warach S., Milling T.J., Engelter S.T., Fischer U., Norrving B. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet Neurol*, 2019, vol. 18, no. 1, pp. 117-126. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30356-9.
29. Dzeshka M.S., Lip G.Y. Specific risk scores for specific purposes: use CHA2DS2-VASc for assessing stroke risk, and use HAS-BLED for assessing bleeding risk in atrial fibrillation. *Thromb Res*, 2014, vol. 134, no. 2, pp. 217-218. doi: 10.1016/j.thromres.2014.06.003.
30. Olesen J.B., Lip G.Y., Lindhardsen J., Lane D.A., Ahlehoj O., Hansen M.L., Raunso J., Tolstrup J.S., Hansen P.R., Gislason G.H., Torp-Pedersen C. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost*, 2011, vol. 106, no. 4, pp. 739-749. doi: 10.1160/TH11-05-0364.
31. Lahaye S., Reggala S., Lacombe S., Sharma M., Gibbens S., Ball D., Francis K. Evaluation of patients' attitudes towards stroke prevention and bleeding risk in atrial fibrillation. *Thromb Haemost*, 2014, vol. 111, no. 3, pp. 465-473. doi: 10.1160/TH13-05-0424.
32. Poli L., Grassi M., Zedde M., Marcheselli S., Silvestrelli G., Sessa M., Zini A., Paciaroni M., Azzini C., Gamba M., Toriello A., Tassi R., Giorli E., Calabro R.S., Ritelli M., De Vito A., Pugliese N., Martini G., Lanari A., Lodigiani C., Padroni M., De Giuli V., Caria F., Morotti A., Costa P., Strambo D., Corato M., Pascarella R., Del Sette M., Malferrari G., Colombi M., Padovani A., Pezzini A., Multicenter Study on Cerebral Hemorrhage in Italy I. Anticoagulants Resumption after Warfarin-Related Intracerebral Haemorrhage: The Multicenter Study on Cerebral Hemorrhage in Italy (MUCH-Italy). *Thromb Haemost*, 2018, vol. 118, no. 3, pp. 572-580. doi: 10.1055/s-0038-1627454.
33. Murthy S.B., Gupta A., Merkle A.E., Navi B.B., Mandava P., Iadecola C., Sheth K.N., Hanley D.F., Ziai W.C., Kamel H. Restarting Anticoagulant Therapy After Intracranial Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*, 2017, vol. 48, no. 6, pp. 1594-1600. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016327.
34. Korompoki E., Filippidis F.T., Nielsen P.B., Del Giudice A., Lip G.Y.H., Kuramatsu J.B., Huttner H.B., Fang J., Schulman S., Marti-Fabregas J., Gathier C.S., Viswanathan A., Biffi A., Poli D., Weimar C., Malzahn U., Heuschmann P., Veltkamp R. Long-term antithrombotic treatment in intracranial hemorrhage survivors with atrial fibrillation. *Neurology*, 2017, vol. 89, no. 7, pp. 687-696. doi: 10.1212/WNL.0000000000004235.
35. Paciaroni M., Agnelli G. Should oral anticoagulants be restarted after warfarin-associated cerebral haemorrhage in patients with atrial fibrillation? *Thromb Haemost*, 2014, vol. 111, no. 1, pp. 14-18. doi: 10.1160/TH13-08-0667.
36. Dzeshka M.S., Lip G.Y. Edoxaban for reducing the risk of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, vol. 16, no. 17, pp. 2661-2678. doi: 10.1517/14656566.2015.1104301.
37. Inohara T., Xian Y., Liang L., Matsouka R.A., Saver J.L., Smith E.E., Schwamm L.H., Reeves M.J., Hernandez A.F., Bhatt D.L., Peterson E.D., Fonarow G.C. Association of Intracerebral Hemorrhage Among Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist vs Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants With In-Hospital Mortality. *JAMA*, 2018, vol. 319, no. 5, pp. 463-473. doi: 10.1001/jama.2017.21917.
38. Sembill J.A., Kuramatsu J.B., Schwab S., Huttner H.B. Resumption of oral anticoagulation after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurological Research and Practice*, 2019, vol. 1, no. 1, pp. 12. doi: 10.1186/s42466-019-0018-0.
39. Dzeshka M.S., Lip G.Y.H. Editorial commentary: Reversal agents in the era of non-vitamin k antagonists oral anticoagulants: Necessity or psychological crutch? *Trends Cardiovasc Med*, 2020, vol. 30, no. 2, pp. 91-92. doi: 10.1016/j.tcm.2019.04.007.
40. Lip G.Y.H., Collet J.P., Haude M., Byrne R., Chung E.H., Fauchier L., Halvorsen S., Lau D., Lopez-Caballeros N., Lettino M., Marin F., Obel I., Rubboli A., Storey R.F., Valgimigli M., Huber K., ESC Scientific Document Group. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace*, 2019, vol. 21, no. 2, pp. 192-193. doi: 10.1093/eurpace/euy174.
41. Dzeshka M.S., Brown R.A., Capodanno D., Lip G.Y. Antiplatelet and Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Coronary Stenting. *Interv Cardiol Clin*, 2017, vol. 6, no. 1, pp. 91-117. doi: 10.1016/j.iccl.2016.08.007.
42. Dzeshka M.S., Brown R.A., Lip G.Y. Patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. Current concepts and concerns: part I. *Pol Arch Med Wewn*, 2015, vol. 125, no. 1-2, pp. 73-81. doi: 10.20452/pamw.2650.
43. Lopes R.D., Hong H., Harskamp R.E., Bhatt D.L., Mehran R., Cannon C.P., Granger C.B., Verheugt F.W.A., Li J., Ten Berg J.M., Sarafoff N., Vranckx P., Goette A., Gibson C.M., Alexander J.H. Optimal Antithrombotic Regimens for Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: An Updated Network Meta-analysis. *JAMA Cardiol*, 2020. doi: 10.1001/jamacardio.2019.6175.
44. Potpara T.S., Mujovic N., Piroetti M., Dagnes N., Hindricks G., Collet J.P., Valgimigli M., Heidbuchel H., Lip G.Y.H. Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials. *Europace*, 2020, vol. 22, no. 1, pp. 33-46. doi: 10.1093/eurpace/euz259.
45. Angiolillo D.J., Goodman S.G., Bhatt D.L., Eikelboom J.W., Price M.J., Moliterno D.J., Cannon C.P., Tanguay J.F., Granger C.B., Mauri L., Holmes D.R., Gibson C.M., Faxon D.P. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A North American Perspective-2018 Update. *Circulation*, 2018, vol. 138, no. 5, pp. 527-536. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034722.
46. Hernandez I., He M., Chen N., Brooks M.M., Saba S., Gellad W.F. Trajectories of Oral Anticoagulation Adherence Among Medicare Beneficiaries Newly Diagnosed With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*, 2019, vol. 8, no. 12, pp. e011427. doi: 10.1161/JAHA.118.011427.
47. Dzeshka M.S., Brown R.A., Lip G.Y. Patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: current concepts and concerns: part II. *Pol Arch Med Wewn*, 2015, vol. 125, no. 3, pp. 172-180. doi: 10.20452/pamw.2711.
48. Steinberg B.A., Hellkamp A.S., Lokhnygina Y., Patel M.R., Breithardt G., Hankey G.J., Becker R.C., Singer D.E., Halperin J.L., Hacke W., Nessel C.C., Berkowitz S.D., Mahaffey K.W., Fox K.A., Califf R.M., Piccini J.P., ROCKET-AF Steering Committee and Investigators. Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial. *Eur Heart J*, 2015, vol. 36, no. 5, pp. 288-296. doi: 10.1093/eurheartj/ehu359.
49. Al-Khatib S.M., Thomas L., Wallentin L., Lopes R.D., Gersh B., Garcia D., Ezekowitz J., Alings M., Yang H., Alexander J.H., Flaker G., Hanna M., Granger C.B. Outcomes of apixaban vs. warfarin by type and duration of atrial fibrillation: results from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*, 2013, vol. 34, no. 31, pp. 2464-2471. doi: 10.1093/eurheartj/eh135.
50. Olesen J.B., Torp-Pedersen C. Stroke risk in atrial fibrillation: Do we anticoagulate CHADS2 or CHA2DS2-VASc >1=1, or higher? *Thromb Haemost*, 2015, vol. 113, no. 6, pp. 1165-1169. doi: 10.1160/TH15-02-0154.