

Явелов И.С., Окшина Е.Ю.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России,  
Москва, Россия  
101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3

## Атеротромботический инсульт при неклапанной фибрилляции предсердий

В обзоре анализируются данные о частоте выявления, возможностях прогнозирования и профилактики некардиоэмболических инсультов при неклапанной фибрилляции предсердий. Отмечено, что, согласно накопленным фактам, при неклапанной фибрилляции предсердий антагонисты витамина К уступают антиагрегантам в том, что касается эффективности профилактики некардиоэмболических (в частности, атеротромботических) инсультов, а широкое использование сочетания пероральных антикоагулянтов с антиагрегантами в целом не способствует снижению частоты неблагоприятных исходов, заметно увеличивая риск серьезных кровотечений. Тем не менее не исключено, что подобная комбинированная антитромботическая терапия сможет оказаться полезной отдельным категориям больных с наиболее высоким риском атеротромботического инсульта и относительно невысокой опасностью геморрагических осложнений. Контингенты больных, у которых разумно рассматривать подобный подход, пока не определены.

**Ключевые слова:** инсульт; ишемический инсульт; некардиоэмболический инсульт; атеротромботический инсульт; фибрилляция предсердий; пероральные антикоагулянты; ацетилсалициловая кислота.

**Контакты:** Игорь Семенович Явелов; [yavelov@yahoo.com](mailto:yavelov@yahoo.com)

**Для ссылки:** Явелов ИС, Окшина ЕЮ. Атеротромботический инсульт при неклапанной фибрилляции предсердий. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(Прил. 3):78–81.

### *Atherothrombotic stroke in non-valvular atrial fibrillation*

*Yavelov I.S., Okshina E.Yu.*

*National Medical Research Center of Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia  
10, Petroverigsky Lane, Build. 3, Moscow 101990*

*The review analyzes data on the detection rate of and the abilities to predict and prevent non-cardioembolic strokes in non-valvular atrial fibrillation. According to accumulated facts, vitamin K antagonists in non-valvular atrial fibrillation are noted to be inferior to antiplatelet drugs in efficiency in preventing non-cardioembolic (atherothrombotic in particular) strokes, and the widespread use of oral anticoagulants in combination with antiplatelet drugs does not generally reduce the incidence of poor outcomes, markedly increasing the risk of serious bleeding. Nevertheless, it is conceivable that this combination antithrombotic therapy may be useful for certain categories of patients at the highest risk for atherothrombotic stroke and at relatively low risk for hemorrhagic complications. Cohorts of patients, to whom such an approach should be reasonable considered to be applied, have not yet been identified.*

**Keywords:** stroke; ischemic stroke; non-cardioembolic stroke; atherothrombotic stroke; atrial fibrillation; oral anticoagulants; acetylsalicylic acid.

**Contact:** Igor Semenovich Yavelov; [yavelov@yahoo.com](mailto:yavelov@yahoo.com)

**For reference:** Yavelov IS, Okshina EYu. Atherothrombotic stroke in non-valvular atrial fibrillation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(Suppl. 3):78–81.

**DOI:** 10.14412/2074-2711-2019-3S-78-81

Для профилактики инсульта у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) современные клинические рекомендации однозначно указывают на необходимость использовать монотерапию пероральными антикоагулянтами (ОАК) [1, 2]. Более того, после ишемического инсульта (ИИ) рекомендуется активный поиск ФП и, при положительном результате, переход с приема антиагрегантов на пожизненное использование ОАК [1]. В настоящее время несомненно, что антиагреганты — ацетилсалициловая кислота (АСК) и ее сочетание с клопидогрелом — заметно уступают ОАК по эффективности профилактики инсульта при неклапанной ФП. При этом, по имеющимся данным, рутинное добавление антиагрегантов (АСК) к ОАК не повышает действенность профилак-

тики, но приводит к заметному росту частоты серьезных кровотечений.

Вместе с тем известно, что далеко не все ИИ у больных с ФП являются кардиоэмболическими. Более того, очевидно, что сердечно-сосудистые факторы риска (ФР), входящие в состав шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, могут указывать на повышенную опасность не только кардиоэмболических осложнений, но и последствий прогрессирования атеротромбоза. Насколько монотерапия ОАК способна предотвращать некардиоэмболические ИИ (НКЭ ИИ) при ФП, и не оправданно ли одновременное применение антиагрегантов хотя бы у отдельных больных с наиболее высоким риском тромботических осложнений каротидного атеросклероза — остается невыясненным.

### Типы ишемического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий

Оценить распространенность разных патогенетических подтипов ИИ при ФП трудно, поскольку большинство крупных регистров и клинических исследований их не дифференцируют.

По данным небольших регистров (включавших от 103 до 1014 больных) и клинических исследований (от 217 до 386 больных), частота ИИ при ФП, расцененных как кардиоэмболические, составляла от 52 до 89% [3–13]. Атеротромботическими считали от 2 до 24% из них, лакунарными — от 10 до 23%. Механизм ИИ оставался невыясненным в 10–23% случаев.

С учетом небольшого числа наблюдений очевидно, что столь выраженное несоответствие результатов отражает не только трудности в определении патогенетического варианта ИИ, но и различия в контингентах изученных больных. Так, по данным анализа данных о 938 больных с ФП, перенесших ИИ или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), как НКЭ были расценены 17,4% случаев ИИ/ТИА. При этом частота НКЭ ИИ/ТИА, связанных с атеросклерозом крупных брахиоцефальных артерий, у больных с суммой баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 0–1 составляла 10,2%, с суммой баллов  $\geq 5$  — 25,4% (относительный риск 2,7;  $p=0,002$ ) [14]. Для ИИ/ТИА, предположительно связанных с окклюзией мелких артерий, такой закономерности отмечено не было.

С другой стороны, есть свидетельства того, что при ФП сумма баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc не различается у больных с кардиоэмболическим и НКЭ ИИ. Так, по данным S.J. Kim и соавт. [15], у 522 последовательно поступивших больных с ФП, обследованных в первые 7 дней после возникновения ИИ, связанными с ФП были признаны 81,2% ИИ, а НКЭ представлялись 17,3% ИИ (из них как возможно атеротромботические расценены 9,8%, возможно лакунарные — 7,3%, смешанные — 0,2%). При этом не было различий по сумме баллов по шкалам CHADS<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc между группами больных с ИИ, связанным и не связанным с ФП. При сравнении с НКЭ ИИ инсульты, связанные с ФП, независимо ассоциировались с женским полом, постоянной формой ФП, неадекватной антикоагуляцией при начале инсульта и дисфункцией левого желудочка.

При углубленном обследовании 860 последовательно поступивших больных с ИИ и неклапанной ФП потенциальный источник сердечной тромбоэмболии был найден у 38,8%, признаки, свидетельствующие в пользу возможного атеротромботического механизма ИИ, — у 27,3% [16]. Доля больных с факторами, предрасполагающими и к тромбоэмболии, и к атеротромботической природе ИИ, увеличивалась с ростом числа баллов по шкалам CHADS<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Аналогичное наблюдение было сделано P.-S. Yang и соавт. [17] при анализе ФР ИИ у 401 больного с неклапанной ФП, госпитализированного с ИИ.

Таким образом, очевидно, что существующий подход к стратификации риска ИИ при неклапанной ФП не позволяет с достаточной надежностью прогнозировать подтип возможного ИИ у конкретного больного. Необходимо создание более точных инструментов прогнозирования патогенетического варианта ИИ у больных с неклапанной ФП, без которого изменение подходов к оптимальным способам профилактики представляется невозможным.

С другой стороны, в целом, с учетом общего преобладания кардиоэмболических ИИ при неклапанной ФП, опасность данного типа ИИ окажется выше при любой сумме баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

Патогенетический подтип первичного ИИ является, по-видимому, важным предиктором наиболее вероятного механизма повторного инсульта. Так, по данным S.J. Kim и соавт. [15], у больных с повторным инсультом тип первоначального инсульта был важным предиктором патогенетического варианта второго — из 18 больных с кардиоэмболическим ИИ у 16 (88,9%) повторный инсульт тоже был кардиоэмболическим и у всех больных с исходным НКЭ ИИ, кроме одного (87,5%), повторный ИИ тоже был НКЭ. При этом только 11,8% повторных кардиоэмболических ИИ и 44,4% повторных НКЭ ИИ развилось на фоне достаточной антикоагуляции. В исследовании A. Evans и соавт. [10] у 10 из 14 (71%) больных с кардиоэмболическим ИИ повторный инсульт тоже был кардиоэмболическим, и у 8 из 11 (73%) больных с исходным лакунарным ИИ повторный ИИ тоже оказался лакунарным.

### Частота выявления существенного каротидного атеросклероза у больных с фибрилляцией предсердий

Данные о частоте стенозирующего атеросклероза брахиоцефальных артерий и особенно о структуре атеросклеротических бляшек в сонных артериях у больных с ФП также ограничены.

В крупном популяционном исследовании ARIC у 724 больных (средний возраст — 63,3 года) в течение 5 лет после исходного ультразвукового исследования сонных артерий развилась ФП [18]. Атеросклеротические бляшки в сонной артерии выявлялись у 38,1% из них. При наблюдении в течение в среднем 8,5 года у 11,2% диагностирован ИИ. Наличие атеросклеротической бляшки сонной артерии было сопряжено с достоверным увеличением риска ИИ на 56%, и прогностическое значение этого показателя не уменьшалось при учете ФР, входящих в состав шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

По разным данным, у больных с ИИ на фоне ФП доля гемодинамически значимых (>50%) стенозов в сонных артериях составляет от 8 до 15% [3–6, 8, 19, 20]. Очевидно, что она зависит от возраста, наличия и выраженности ФР прогрессирования атеросклероза. Так, в цитированном выше исследовании 938 больных с ФП, перенесших ИИ или ТИА, большая сумма баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc была сопряжена с большей частотой выявления атеросклеротических стенозов в сонных артериях >50% [14].

При изучении 780 больных с неклапанной ФП, последовательно поступивших с инсультом (средний возраст — 69,5 года), церебральный атеросклероз (стенозы  $\geq 50\%$ ) отмечен у 29,6% больных, и сумма баллов по шкале CHADS<sub>2</sub> 3–6 была независимым предиктором как церебрального атеросклероза, так и проксимального стеноза симптом-связанной артерии (отношение шансов 3,1 и 3,0, соответственно; в обоих случаях  $p<0,01$ ) [3].

По данным проспективного исследования C. Vecattini и соавт. [21], у 587 больных с ФП, получающих антикоагулянты (средний возраст — 74,5 года), каротидные стенозы  $\geq 50\%$  были выявлены в 64,7% случаев, включая стенозирование внутренней сонной артерии у 7,7% больных. За время наблюдения в среднем 41 мес частота ИИ или ТИА в изу-

ченной группе больных составила 1,49% на человеко-год, смертность — 4,0% на человеко-год, и каротидный атеросклероз свидетельствовал о повышенном риске ИИ/ТИА или смерти независимо от суммы баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

#### Данные об эффективности профилактики атеротромботического инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий

Согласно накопленным фактам, широкое добавление антиагрегантов к ОАК у больных с ФП не приводит к дальнейшему снижению частоты инсульта. Так, по данным метаанализа D.A. Lane и соавт. [22], включавшего 5 рандомизированных контролируемых исследований, 18 не рандомизированных сравнений и 18 обзоров, у больных 18 лет и старше с ФП и высоким риском сосудистых осложнений добавление антиагреганта (в основном АСК или клопидогрела) к ОАК (в основном антагонисту витамина К) не приводит к уменьшению частоты ИИ, ТИА и системных (артериальных) тромбоэмболий. Вместе с тем авторы подчеркивают недостаточность доказательной базы и необходимость специальных рандомизированных контролируемых исследований, особенно с использованием ОАК.

Аналогичные наблюдения были сделаны при метаанализе результатов 4 крупных рандомизированных контролируемых исследований ОАК при неклапанной ФП, в котором были сопоставлены исходы у больных, получавших монотерапию ОАК или варфарином, и больных, которым в дополнение к ОАК назначалась АСК. По совокупным данным, добавление к ОАК антиагреганта не приносило дополнительной клинической пользы в профилактике кардиоэмболических осложнений, но увеличивало риск кровотечений [23]. Вместе с тем следует учитывать, что, хотя за основу были взяты результаты рандомизированных контролируемых исследований, сопоставление этих ретроспективно выделенных подгрупп не было рандомизированным.

Отсутствие пользы от добавления АСК к ОАК и более высокая частота крупных кровотечений при таком подходе продемонстрированы и в повседневной врачебной практике в рамках регистров, выполненных в разных странах [24–26].

В национальном японском регистре Fukuoka, включавшем 1302 больных с неклапанной ФП, госпитализированных в первые 24 ч после начала ИИ, было отмечено, что, в отличие от кардиоэмболических ИИ, НКЭ ИИ (атеротромботические и лакунарные) достоверно чаще отмечаются у больных, получающих терапевтические дозы варфарина [27]. Соответственно, возникают сомнения в способности антагонистов витамина К достаточно эффективно защищать больных от НКЭ ИИ.

R.G. Hart и соавт. [7] проанализировали данные об ИИ, развившихся у 3950 больных с неклапанной ФП, включенных в исследования SPAF I–III по изучению профилактической эффективности варфарина и АСК. Среди 217 ИИ как вероятно кардиоэмболические были расценены 52%, как НКЭ — 24%. В остальных 24% случаев причина оставалась неясной. По сравнению с плацебо или отсутствием антиагрегантов лечение частота кардиоэмболических ИИ была достоверно ниже у получавших варфарин в дозе, подобранной по международному нормализованному отношению. По сравнению с АСК, варфарин оказался заметно

эффективнее и уменьшал риск кардиоэмболических ИИ на 86% ( $p < 0,001$ ). АСК в первую очередь снижала частоту НКЭ ИИ. При этом большинство (56%) ИИ, развившихся в группе варфарина, были НКЭ, в то время как на фоне приема АСК НКЭ ИИ было всего 16%. Соответственно, эти данные дают основание полагать, что варфарин заметно уступает АСК в отношении эффективности профилактики НКЭ ИИ у больных с неклапанной ФП. С другой стороны, в исследовании A. Evans и соавт. [11] частота повторных ИИ у больных с ФП и лакунарным инсультом была аналогичной при использовании АСК и варфарина. Эти несоответствия могут быть связаны как с особенностями контингентов изученных больных, так и с преобладающими патогенетическими подтипами НКЭ ИИ (атеротромботический, лакунарный), которые не всегда подробно охарактеризованы.

Таким образом, очевидно, что в целом из-за преобладания кардиоэмболических ИИ при неклапанной ФП общий эффект от применения ОАК заметно перевешивает и способен замаскировать возможную недостаточную эффективность препаратов этой группы в профилактике атеротромботических ИИ. При этом возможная дополнительная польза от добавления к ОАК антиагреганта у больных с клинически (и прогностически) значимым каротидным атеросклерозом, очевидно, уменьшается (или нивелируется) за счет увеличения риска серьезных кровотечений. Соответственно, целесообразность подобного подхода (условия, при которых можно ожидать приемлемого баланса эффективности и безопасности) остается не выясненной.

Отличаются ли от варфарина современные ОАК по способности предотвращать НКЭ ИИ при неклапанной ФП, остается неясным. Вместе с тем результаты исследования одного из них — ривароксабана — у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза внушают определенную оптимизм. В крупное проспективное рандомизированное контролируемое исследование COMPASS были включены стабильные больные с высоким риском осложнений атеротромбоза, включая выраженный коронарный атеросклероз, симптомы атеросклероза артерий нижних конечностей, стенозирующий атеросклероз сонных артерий  $\geq 50\%$ , не имеющие явных показаний к длительному использованию антикоагулянтов для профилактики или лечения тромбоэмболических осложнений [28, 29]. Монотерапию АСК в дозе 100 мг 1 раз в сутки получали 9126 из них, монотерапию ривароксабаном в дозе 5 мг 2 раза в сутки — 9117, сочетание АСК с ривароксабаном 2,5 мг 2 раза в сутки — 9162. По сравнению с монотерапией АСК, за период в среднем 23 мес риск инсульта в группе сочетания АСК и ривароксабана уменьшился на 42% ( $p < 0,0001$ ), риск ИИ / инсульта неопределенного подтипа — на 49% ( $p < 0,0001$ ), смертельного или инвалидизирующего инсульта — на 42% ( $p = 0,01$ ). Статистически значимых различий по частоте инсульта между монотерапией АСК и монотерапией ривароксабаном не было. И хотя эти данные не имеют отношения к больным с ФП, есть надежда, что монотерапия прямыми ОАК может оказаться более полезной для больных с каротидным атеросклерозом, чем использование антагонистов витамина К.

#### Заключение

Таким образом, несомненно, при неклапанной ФП чаще развивается кардиоэмболический ИИ. Кроме того, он имеет наиболее неблагоприятные последствия и в сравне-

нии с другими подтипами ИИ вносит наиболее существенный вклад в общую смертность. Поэтому направленность усилий преимущественно на предотвращение кардиоэмболического инсульта вполне оправдана с точки зрения общего результата. Вместе с тем, по некоторым данным, антагонисты витамина К уступают антиагрегантам в отношении эффективности профилактики НКЭ (в частности, атеротромботических) инсультов. Очевидно, с этим приходится мириться, поскольку широкое использование сочетания антикоагулянтов в дозах, необходимых для профилактики

кардиоэмболических осложнений, с антиагрегантами в целом не способствует снижению частоты неблагоприятных исходов, заметно увеличивая риск серьезных кровотечений. Тем не менее не исключено, что подобная комбинированная антитромботическая терапия сможет оказаться полезной отдельным категориям больных с наиболее высоким риском атеротромботического инсульта и относительно невысокой опасностью геморрагических осложнений. Контингенты больных, у которых разумно рассматривать подобный подход, пока не определены.

## ЛИТЕРАТУРА

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210
- January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *JACC*. 2019. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.011
- Kim YD, Cha MJ, Kim J, et al. Increases in cerebral atherosclerosis according to CHADS<sub>2</sub> scores in patients with stroke with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke*. 2011;42:930-4. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.602987
- Arboix A, Garcia-Eroles L, Massons JB, et al. Atrial fibrillation and stroke: clinical presentation of cardioembolic versus atherothrombotic infarction. *Int J Cardiol*. 2000;73:33-42. doi: 10.1016/S0167-5273(99)00214-4
- Benbir G, Uluduz D, Ince B, Bozluolcay M. Atherothrombotic ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007;109:485-90. doi: 10.1016/j.clineuro.2007.03.009
- Bogousslavsky J, van Melle G, Regli F, Kappenberger L. Pathogenesis of anterior circulation stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: the Lausanne Stroke Registry. *Neurology*. 1990;40:1046-50. doi: 10.1212/WNL.40.7.1046
- Hart RG, Pearce LA, Miller VT, et al. Cardioembolic vs. noncardioembolic strokes in atrial fibrillation: frequency and effect of antithrombotic agents in the stroke prevention in atrial fibrillation studies. *Cerebrovasc Dis*. 2000;10:39-43. doi: 10.1159/000016023
- Chang YJ, Ryu SJ, Lin SK. Carotid artery stenosis in ischemic stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis*. 2002;13:16-20. doi: 10.1159/000047740
- Park YS, Chung PW, Kim YB, et al. Small deep infarction in patients with atrial fibrillation: evidence of lacunar pathogenesis. *Cerebrovasc Dis*. 2013;36:205-10. doi: 10.1159/000353736
- Evans A, Perez I, Yu G, Kalra L. Secondary stroke prevention in atrial fibrillation: lessons from clinical practice. *Stroke*. 2000;31:2106-11. doi: 10.1161/01.STR.31.9.2106
- Evans A, Perez I, Yu G, Kalra L. Should stroke subtype influence anticoagulation decisions to prevent recurrence in stroke patients with atrial fibrillation? *Stroke*. 2001;32:2828-32. doi: 10.1161/hs1201.099520
- Katsi V, Georgiopoulos G, Skafida A, et al. Noncardioembolic stroke in patients with atrial fibrillation. *Angiology*. 2019;70:299-304. doi: 10.1177/0003319718791711
- Cano LM, Cardona P, Quesada H, et al. Ischaemic stroke in patients treated with oral anticoagulants. *Neurologia*. 2016;31:395-400. doi: 10.1016/j.nrl.2014.09.010
- Hwang J, Chung J-W, Lee MJ, et al. Implications of CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score in Stroke Patients with Atrial Fibrillation: An Analysis of 938 Korean Patients. *Eur Neurol*. 2017;77:307-15. doi: 10.1159/000475495
- Kim SJ, Ryoo S, Kwon S, et al. Is atrial fibrillation always a culprit of stroke inpatients with atrial fibrillation plus stroke? *Cerebrovasc Dis*. 2013;36:373-82. doi: 10.1159/000355571
- Cha M-J, Kim YD, Nam HS, et al. Stroke mechanism in patients with non-valvular atrial fibrillation according to the CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores. *Eur J Neurol*. 2012;19:473-9. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03547.x
- Yang P-S, Pak H-N, Park D-H, et al. Non-cardioembolic risk factors in atrial fibrillation-associated ischemic stroke. *PLoS ONE*. 2018;13:e0201062. doi: 10.1371/journal.pone.0201062
- Bekwelem W, Jensen PN, Norby FL, et al. Carotid atherosclerosis and stroke in atrial fibrillation: the atherosclerosis risk in Communities study. *Stroke*. 2016;47:1643-46. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013133
- Paciaroni M, Agnelli G, Ageno W, et al. Risk factors for cerebral ischemic events in patients with atrial fibrillation on warfarin for stroke prevention. *Atherosclerosis*. 2010;212:564-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.06.016
- Miller VT, Pearce LA, Feinberg WM, et al. Differential effect of aspirin versus warfarin on clinical stroke types in patients with atrial fibrillation. Stroke prevention in atrial fibrillation investigators. *Neurology*. 1996;46:238-40. doi: 10.1212/WNL.46.1.238
- Becattini C, Dentali F, Camporese G, et al. Carotid atherosclerosis and risk for ischemic stroke in patients with atrial fibrillation on oral anticoagulant treatment. *Atherosclerosis*. 2018;271:177-81. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.004
- Lane DA, Raichand S, Moore D, et al. Combined anticoagulation and antiplatelet therapy for high-risk patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2013;17(30). doi: 10.3310/hta17300
- Kumar S, Danik SB, Altman RK, et al. Non-VKA Oral Anticoagulants and Antiplatelet Therapy for Stroke Prevention in Patients with Atrial Fibrillation: a Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiol Rev*. 2016;24:218-23. doi: 10.1097/CRD.000000000000088
- Masanaga N, Abe M, Ogawa H, et al. Current Status, Time Trends and Outcomes of Combination Therapy With Oral Anticoagulant and Antiplatelet Drug in Patients With Atrial Fibrillation. The Fushimi AF Registry. *Circ J*. 2018;82:2983-91. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0872
- Steinberg BA, Kim S, Piccini JP, et al. Use and Associated Risks of Concomitant Aspirin Therapy with Oral Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation: Insights from the ORBIT-AF Registry. *Circulation*. 2013;128:721-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002927
- Olesen JB, Lip GYH, Lindhardsen J, et al. 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;106:739-49. doi: 10.1160/TH11-05-0364
- Nakamura A, Kuroda J, Ago T, et al. Causes of Ischemic Stroke in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Cerebrovasc Dis*. 2016;42:196-204. doi: 10.1159/000445723
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *NEJM*. 2017;377:1319-30. doi: 10.1056/NEJMoa1709118
- Sharma M, Hart RG, Connolly SJ, et al. Stroke Outcomes in the COMPASS Trial. *Circulation*. 2019;139:1134-45. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035864

Поступила 15.04.2019

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.