

Качество предшествующей анти тромботической терапии и тяжесть ишемического инсульта при фибрилляции предсердий

Гераскина Л.А.¹, Алиева М.М.², Фоякин А.В.¹, Максимова М.Ю.¹, Гарабова Н.И.², Буржунова М.Г.²

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва; ²кафедра нервных болезней и нейрохирургии им. Ю.С. Мартынова Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

¹Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80; ²Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Известно, что тяжесть неврологических нарушений при ишемическом инсульте (ИИ) на фоне фибрилляции предсердий (ФП) выше, чем у пациентов с синусовым ритмом. Влияние превентивной анти тромботической терапии (АТТ) на клинические проявления и исходы инсульта остается предметом дискуссий.

Цель исследования — анализ качества превентивной АТТ и уточнение его взаимосвязи с тяжестью ИИ при ФП.

Пациенты и методы. Выполнен анализ данных регистра пациентов с ИИ и ФП [$n=200$, из них 96 (48%) мужчин, средний возраст — 71 ± 9 лет]. Неврологический дефицит при поступлении оценивали по Шкале тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (NIHSS). Изучали наличие и характер АТТ, предшествовавшей инульту.

Результаты и обсуждение. До инсульта АТТ принимали 80 (40%) пациентов, из них 36 (18%) — тромбоцитарные антиагреганты (ААГ). Оральные антикоагулянты (ОАК) получали 44 пациента. Значения международного нормализованного отношения (МНО) на фоне антагонистов витамина К (АВК) в среднем составили 1,26 [1,11; 1,64]. Неврологический дефицит был наиболее выраженным у пациентов, ранее не получавших АТТ: NIHSS 8 [5; 12] баллов. По сравнению с ними регулярный прием АТТ, включая ААГ и ОАК, ассоциировался с увеличением вероятности менее тяжелого неврологического дефицита (NIHSS <8): отношение шансов (ОШ) 2,121; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,178–3,820. Наибольшее снижение тяжести инсульта было связано с прямыми ОАК (ПОАК): ОШ 2,727 (95% ДИ 1,049–7,089), тогда как позитивного влияния АВК не отмечено (ОШ 1,534; 95% ДИ 0,538–4,377), что связано с недостижением целевых значений МНО. Улучшение ассоциировалось также с назначением ААГ: ОШ 2,111 (95% ДИ 0,981–4,539).

Заключение. У значительной части пациентов с ФП превентивная АТТ не соответствует современным рекомендациям. Вместе с тем АТТ, особенно ПОАК, ассоциируется с меньшей тяжестью ИИ.

Ключевые слова: ишемический инсульт; фибрилляция предсердий; анти тромботическая терапия.

Контакты: Людмила Александровна Гераскина; neurocor@mail.ru

Для ссылки: Гераскина ЛА, Алиева ММ, Фоякин АВ и др. Качество предшествующей анти тромботической терапии и тяжесть ишемического инсульта при фибрилляции предсердий. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(5):18–23. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-18-23

The quality of prior antithrombotic therapy and the severity of ischemic stroke in atrial fibrillation Geraskina L.A.¹, Alieva M.M.², Fonyakin A.V.¹, Maksimova M.Yu.¹, Garabova N.I.², Burzhunova M.G.²

¹Research Center of Neurology, Moscow; ²Yu.S. Martynov Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow
¹80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia; ²6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198, Russia

The severity of neurological disorders in ischemic stroke (IS) in the presence of atrial fibrillation (AF) is known to be higher than that in patients with sinus rhythm. The impact of preventive antithrombotic therapy (ATT) on the clinical manifestations and outcomes of stroke remains a matter of debate.

Objective: to analyze the quality of preventive ATT and to clarify its relationship to the severity of IS in AF.

Patients and methods. The data from the registry of patients ($n = 200$; 96 (48%) men) (mean age, 71 ± 9 years) with IS and AF were analyzed. Neurological deficit at admission was graded using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). The presence and nature of pre-stroke antithrombotic therapy were studied.

Results and discussion. Prestroke ATT was performed in 80 (40%) patients, of whom 36 (18%) took antiplatelet agents (APAs). Oral anticoagulants (OACs) were given to 44 patients. The international normalized ratio (INR) in the use of vitamin K antagonists (VKAs) averaged 1.26 [1.11; 1.64]. Neurological deficit was most obvious in the patients who had not previously received ATT (a NIHSS score of 8 [5; 12]). In comparison with them, the regular use of ATT, including APAs and OACs, was associated with the greater likelihood of less severe neurological deficit (a NIHSS of <8): odds ratio (OR), 2.121; 95% confidence interval (CI), 1.178–3.820. The greatest decrease in stroke severity was related to direct (OACs) (DOACs): OR, 2.727 (95% CI, 1.049–7.089), while there was no positive effect of VKAs (OR, 1.534; 95% CI, 0.538–4.377), which was associated with failure to achieve the INR target. Improvement was also related to the prescription of APAs (OR, 2.111; 95% CI, 0.981–4.539).

Conclusion. Preventive ATT for a significant proportion of AF patients does not meet the current recommendations. At the same time, ATT, especially that with DOACs, is associated with the lesser severity of IS.

Keywords: *ischemic stroke; atrial fibrillation; antithrombotic therapy.*

Contact: *Lyudmila Aleksandrovna Geraskina; neurocor@mail.ru*

For reference: *Geraskina LA, Alieva MM, Fonyakin AV, et al. The quality of prior antithrombotic therapy and the severity of ischemic stroke in atrial fibrillation. Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(5):18–23.*

DOI: *10.14412/2074-2711-2020-5-18-23*

Среди факторов риска инсульта фибрилляция предсердий (ФП) занимает особое место. Во-первых, распространенность ФП в популяции составляет 1–3%, увеличиваясь в старших возрастных группах [1–4]. Во-вторых, ФП характеризуется высоким эмбологенным риском, сопоставимым при пароксизмальной и постоянной ФП, при которых ежегодная частота инсульта сопоставима и достигает 3,3%, а в целом при ФП риск инсульта увеличивается в 5 раз по сравнению с общей популяцией [5]. В результате доля случаев инсульта, связанных с ФП, составляет 15–25%, существенно увеличиваясь в старших возрастных группах, и во многом определяет общую заболеваемость, инвалидизацию и смертность населения [1, 2, 6–8].

Наиболее значимым способом предотвращения кардиоэмболических осложнений ФП является длительное регулярное проведение антитромботической терапии (АТТ). Доказано, что оральные антикоагулянты (ОАК) заметно превосходят по эффективности тромбоцитарные антиагреганты (ААГ) и приносят пользу при любой форме ФП, как пароксизмальной, так и постоянной [1, 7, 8]. По современным представлениям, прием антикоагулянтов с целью профилактики инсульта и других эмболических осложнений показан больным с ФП, имеющим дополнительные факторы риска сердечно-сосудистых осложнений. Для оценки суммарного риска используется шкала CHA₂DS₂VASc, которая позволяет выделить категорию лиц с ФП, нуждающихся в превентивной антикоагулянтной терапии [1, 7, 8]. Обоснованное профилактическое лечение ОАК сопровождается снижением относительного риска инсульта на 65–70% по сравнению с плацебо и на 40% по сравнению с ААГ [9]. Однако превентивный эффект терапии, основанной на приеме антагонистов витамина К (АВК), достигается при условии адекватной гипокоагуляции и поддержании международного нормализованного отношения (МНО) в целевом диапазоне 2,0–3,0. Вместе с тем известные неудобства лечения АВК (регулярный контроль МНО, пищевые ограничения, межлекарственные взаимодействия, медицинские противопоказания и т. д.) не способствуют высокой приверженности лечению, что сопровождается существенным снижением клинической эффективности профилактики эмболических осложнений при ФП. Появление прямых ОАК (ПОАК) позволило значительно улучшить ситуацию, так как этот класс средств лишен многих ограничений, присущих АВК, и столь же эффективен в плане предотвращения системных эмболий в сочетании с уменьшением риска геморрагических осложнений [10]. Однако риск инсульта все же сохраняется, и тяжесть неврологических нарушений при инсульте на фоне ФП выше, чем у пациентов с синусовым ритмом [11], поэтому актуальным остается изучение влияния превентивного лечения на клинические проявления и исходы инсульта. Подобный анализ необходим для улучшения мотивации и приверженности лечению пациентов с ФП и, таким образом, повышения эффективности профилактики инсульта.

Цель исследования – анализ качества превентивной АТТ и уточнение его взаимосвязи с тяжестью ишемического инсульта при ФП.

Пациенты и методы. Выполнен анализ данных регистра пациентов с ишемическим инсультом и ФП, находившихся на лечении во 2-м неврологическом отделении Научного центра неврологии и 10-м неврологическом отделении Клинической больницы им. В.В. Виноградова г. Москвы в период 2014–2018 гг.

Критерии включения: возраст 18 лет и старше, мужчины и женщины, ишемический инсульт, подтвержденный данными нейровизуализации, и наличие ФП.

Всего в исследовании изучены данные 200 пациентов, из них 96 (48%) мужчин, 104 (52%) женщины. Возраст пациентов на момент включения варьировал от 33 до 93 лет, составив в среднем 71±9 лет.

Выраженность неврологических нарушений оценивали с помощью Шкалы тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (NIHSS). С целью верификации характера инсульта и локализации инфаркта мозга больным при поступлении проводили томографию головы – МРТ (Magnetom Symphony, Siemens, Германия; напряженность магнитного поля 1,5 Т) или КТ (Brilliance 16P, Philips, Нидерланды). Также всем больным выполнены дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА), электрокардиография, эхокардиография, исследование гематологических показателей в соответствии со стандартом лечения больных инсультом. Уточняли характер ФП (пароксизмальная; постоянная), причины (клапанная; неклапанная), длительность ФП (впервые выявленная; менее 1 года; длительная – более 1 года).

Риск тромбоэмболических осложнений оценивали с помощью шкалы CHA₂DS₂VASc. Анализировали предшествовавшее превентивное лечение пациентов – прием антитромботических препаратов – и оценивали качество лечения (соответствие современным рекомендациям и достижение целевых уровней гипокоагуляции).

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Используются методы непараметрического анализа. Категориальные и порядковые переменные представлены в виде частот и процентных долей, количественные переменные – в виде медианы и межквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Сравнение двух независимых групп выполнено с помощью U-критерия Манна–Уитни. Рассчитывали отношение шансов наступления события (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Статистически значимым результат считался при $p < 0,05$.

Исследование было одобрено комитетом по этике Российского университета дружбы народов (протокол №27 от 21.12.2017 г.).

Результаты. Постоянная ФП имела место у 104 (52%) больных, пароксизмальная – у 96 (48%); клапанная ФП – у 10 (5%), неклапанная ФП – у 190 (95%) пациентов.

Известная ФП длительностью до 1 года была у 19 (9,5%), более 1 года – у 135 (67,5%) больных. У 46 (23%) пациентов ФП была впервые выявлена в остром периоде инсульта.

Артериальная гипертензия (АГ) имела практически у всех, атеросклероз БЦА – у 2/3 пациентов; стабильные формы ишемической болезни сердца (ИБС; стенокардия напряжения I–III функционального класса, постинфарктный кардиосклероз), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I–II стадий выявлены более чем у половины больных (табл. 1). Также часто встречались сахарный диабет (СД) 2-го типа и хроническая болезнь почек (ХБП). По данным ретроспективной оценки, до инсульта сумма баллов по шкале CHA₂DS₂VASc варьировала от 1 до 8, в среднем составляя 5 [4; 8] баллов, а показатель 1 балл был лишь у 4 (2%) пациентов.

Острое нарушение мозгового кровообращения с образованием инфаркта в левом полушарии головного мозга перенесли 62 (44%) больных, в правом – 49 (35%) и в вертебробазиллярной системе – 29 (21%) больных. Инфаркт головного мозга с обратимым неврологическим дефицитом (по типу преходящего нарушения мозгового кровообращения) развился у трех больных, у остальных имела симптоматика различной степени выраженности. При поступлении оценка неврологического дефицита по шкале NIHSS варьировала от 0 до 24 баллов, в среднем – 7 [4; 10] баллов.

До инсульта антитромботические препараты принимали всего 80 (40%) пациентов (табл. 2), из них почти половина – ААГ. Частота назначения ААГ была сходной среди больных с впервые выявленной ФП и ранее известной ФП.

Превентивное лечение ОАК в основном получали больные с ранее известной ФП: 27 из 57 (47%) с пароксизмальной ФП и 15 из 97 (15,5%) больных с постоянной ФП, – однако и у них частота приема ОАК была низкой (см. табл. 2). Примечательно, что ПОАК назначались несколько чаще, чем АВК. Эта тенденция соответствует современным рекомендациям, однако пять из 44 пациентов принимали ОАК нерегулярно («курсом», самовольно отменяли), причем как АВК (два пациента), так и ПОАК (три пациента). В группе впервые выявленной ФП единичные пациенты принимали ОАК в связи с наличием

механического протеза клапанов сердца, кардиомиопатии с низкой фракцией выброса и тромбозом глубоких вен нижних конечностей.

Показатель МНО у пациентов, получавших АВК, варьировал от 0,93 до 2,01 и в среднем составил 1,26 [1,11; 1,64], что явно ниже рекомендуемого целевого диапазона гипокоагуляции (2,0–3,0). Только у одного пациента уровень МНО соответствовал нижней границе требуемых значений.

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных

Характеристика	Число больных		
	все пациенты (n=200)	известная ФП (n=154)	впервые выявленная ФП (n=46)
Пол, м/ж	96/104	70/84	26/20
Возраст, годы	71±9	71±9,5	71±8,6
АГ, n (%)	196 (98)	151 (98)	45 (98)
ИБС, n (%) в том числе постинфарктный кардиосклероз, n (%)	60 (30) 32 (16)	48 (31,2) 27 (17,5)	12 (26,1) 5 (10,9)
ХСН I–II ст., n (%)	136 (68)	104 (67,5)	32 (69,6)
Пароксизмальная форма ФП, n (%)	96 (48)	57 (37)	39 (84,8)*
Постоянная форма ФП, n (%)	104 (52)	97 (63)	7 (15,2)*
Клапанная ФП, n (%)	10 (5)	9 (6)	1 (2)
Ревматизм, n (%)	8 (4)	8 (5,2)	–
Протезированные клапаны сердца, n (%)	4 (2)	3 (2)	1 (2)
СД 2-го типа, n (%)	45 (22,5)	37 (24)	8 (17,4)
ХБП 2–4-й ст., n (%)	154 (77)	121 (78,6)	33 (71,7)
Атеросклероз БЦА, n (%) в том числе со стенозом ≥70%, n (%)	137 (68,5) 28 (14)	104 (67,5) 25 (16,2)	33 (71,7) 3 (6,5)
CHA ₂ DS ₂ VASc, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [4; 7]	5 [4; 6]	5 [4; 5]
CHA ₂ DS ₂ VASc 1 балл, n (%)	4 (2)	3 (2)	1 (2)
Оценка NIHSS, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7 [4; 10]	7 [4; 10]	8 [6; 10]

* – p<0,01 по сравнению с группой известной ФП.

Таблица 2. Медикаментозная терапия у больных ФП до развития инсульта, n (%)

Препараты	Все пациенты (n=200)	Известная ФП (n=154)	Впервые выявленная ФП (n=46)
Тромбоцитарные ААГ	36 (18)	26 (16,9)	10 (21,7)
Все ОАК	44 (22)	42 (27,3)	2 (4,3)
АВК	18 (9)	17 (11)	1 (2,2)
ПОАК	26 (13)	25 (16,2)	1 (2,2)

Неврологический дефицит был наиболее выраженным у пациентов, ранее не получавших никаких антитромботических препаратов (табл. 3). Прием ААГ и ОАК ассоциировался с менее тяжелыми нарушениями ($p < 0,05$).

Для уточнения влияния приема антитромботических средств на тяжесть инсульта больные были разделены на две группы: NIHSS < 8 баллов ($n=105$) и NIHSS ≥ 8 баллов ($n=95$). Оценка NIHSS 8 баллов выбрана как пороговая, так как это медиана значений NIHSS в группе пациентов, не получавших лечения никакими антитромботическими препаратами. Эти группы были сопоставимы по всем основным параметрам: полу, возрасту, наличию факторов сердечно-сосудистого риска, характеристикам ФП. Однако группы различались по локализации инфаркта мозга в каротидной/вертебробазилярной системе: 71/34 в группе NIHSS < 8 по сравнению с 84/11 в группе NIHSS ≥ 8 ($p < 0,001$). Вместе с тем различий в распределении больных по локализации инфаркта в зависимости от наличия и качества предшествующей антитромботической терапии не выявлено.

По сравнению с группой нелеченых пациентов (см. рисунок), регулярный прием АТТ, включая ААГ и ОАК, ассоциировался с двукратным увеличением шансов развития менее тяжелой неврологической симптоматики: ОШ 2,121 (95% ДИ 1,178–3,820). Наиболее отчетливое снижение тяжести инсульта было связано с ПОАК: ОШ 2,727 (95% ДИ 1,049–7,089). На фоне неоптимальной терапии АВК превентивный результат в отношении уменьшения выраженности

сти неврологического дефицита практически отсутствовал: ОШ 1,534 (95% ДИ 0,538–4,377). Определенное позитивное воздействие на тяжесть инсульта оказал и прием ААГ: ОШ 2,111 (95% ДИ 0,981–4,539).

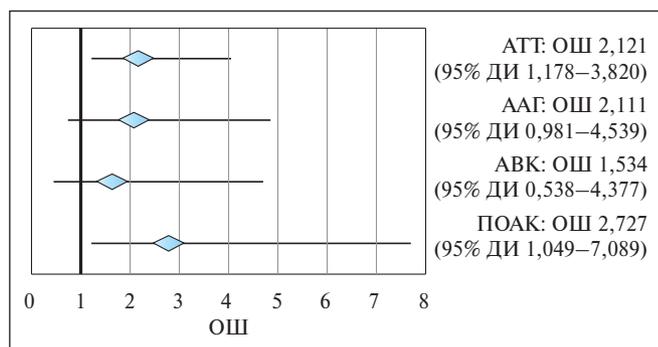
Обсуждение. Роль ФП как фактора высокого риска инсульта хорошо известна. Более того, ожидается трехкратное увеличение распространенности ФП к 2050 г. [2], что в отсутствие должной медикаментозной профилактики неизбежно приведет к росту числа случаев инсульта. В настоящее время до трети пациентов с ФП и CHA₂DS₂VASc > 1 не получают антикоагулянтной терапии, а среди всех пациентов с инсультом и ФП отсутствие превентивной терапии ОАК отмечено у половины, причем частота достижения целевого уровня МНО на фоне приема АВК также не превышает 50% [4, 12–14]. В исследовании С. Wang и соавт. [15] среди 592 больных с инсультом и ранее установленной ФП только 96 (16,2%) получали АВК и всего лишь у одного пациента МНО соответствовало целевому диапазону 2,0–3,0. Столь неудовлетворительные результаты связывают с различными факторами, среди которых – недостаточная осведомленность специалистов о современных рекомендациях по ведению пациентов с ФП, невысокая приверженность пациентов лечению АВК, низкая выявляемость ФП, что в значительной степени объясняется бессимптомным течением аритмии [4].

В России ситуация с назначением ОАК также остается тревожной. По данным крупного регистра РЕКВАЗА, несмотря на то что доля больных с ФП, получающих ОАК, на протяжении 2012–2016 гг. возросла с 5,4 до 27,3%, частота использования ААГ достигает 28,2% [16]. Особо отметим, что в этом наблюдении сумма баллов по шкале CHA₂DS₂VASc была высокой – $5,14 \pm 1,50$. В том же регистре выявлено, что при более тяжелых коморбидных состояниях – сочетании ФП с АГ, ИБС, ХСН – частота лечения ОАК составляет 31,8% при пароксизмальной ФП, 51,7% – при персистирующей и 55% – при постоянной форме ФП [17]. В европейских странах преобладает применение АВК: 75–84% среди всех ОАК [18], – но в последние годы доля пациентов, получающих ПОАК, стала увеличиваться [8]. В России на фоне общего низкого назначения ОАК (27,3%) соотношение иное: АВК – 7,1% против ПОАК – 20,2% [16].

Анализ данных нашего регистра больных, перенесших инсульт, также подтверждает, что превентивное назначение антикоагулянтов пациентам с ФП является крайне неудовлетворительным. Несмотря на то что до инсульта индекс CHA₂DS₂VASc ≥ 2 был у 151 из 154 пациентов с известной ФП, ОАК были назначены только 27,8% (42 из 151). Другой негативный фактор – лечение АВК не сопровождалось необходимым титрованием дозы, и в результате целевой уровень МНО не удерживался. Несколько чаще больные использовали ПОАК, что соответствует современным тенденциям рационализации лечения за счет приема стандартной дозы лекарства и отсутствия необходимости постоянного контроля уровня гипокоагуляции [8]. Однако даже среди этих пациентов трое принимали ПОАК нерегулярно, самостоятельно отменяли препараты, что отражает низкую приверженность лечению и недостаточную осведомленность о превентивных возможностях антикоагулянтов.

Таблица 3. Неврологический дефицит по NIHSS в зависимости от превентивной АТТ

Превентивная АТТ	NIHSS, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Без терапии	8 [5; 12]
Все АТТ (ААГ+ОАК)	6 [4; 8]
ААГ	5 [4; 8]
АВК	6,5 [4; 10]
ПОАК	6 [4; 8]



Вероятность неврологического дефицита NIHSS < 8 баллов при ИИ в зависимости от характера предшествующей АТТ по сравнению с ее отсутствием (1 – референсное значение)

Тромбоцитарные ААГ и ОАК до инсульта применялись сходным числом пациентов, но при известной ФП все же преобладало назначение ОАК (в 1,5 раза чаще, чем ААГ), тогда как у единичных пациентов с ФП, впервые выявленной после инсульта, прием ОАК был обусловлен иными причинами и терапевтическим выбором были ААГ. С одной стороны, в определенной мере сам факт назначения ААГ может быть объяснен наличием коморбидных состояний, требующих их назначения, прежде всего — стабильных форм ИБС, однако даже среди этих пациентов далеко не все получали антитромботические средства. В частности, превентивное назначение ААГ до инсульта в группе пациентов с впервые выявленной нами ФП представляется вполне обоснованным при наличии таких показаний, как ИБС или другие клинические проявления атеросклероза. Однако в этой группе ААГ были рекомендованы только 10 из 17 (59%) пациентов с ИБС. С другой стороны, при известной ФП отсутствие превентивного назначения ОАК и использование ААГ могут быть связаны с недостаточной осведомленностью специалистов о современных рекомендациях по выбору класса антитромботических средств при сочетании коронарной патологии с ФП.

В последние годы интерес к изучению взаимосвязи клинических проявлений инсульта при ФП с предшествующей АТТ возрос. Это обусловлено как собственно преобладающей тяжестью инсульта при ФП по сравнению с инсультом на фоне синусового ритма, так и появлением новых терапевтических возможностей, в первую очередь нескольких ПОАК.

В наиболее ранних исследованиях было установлено, что инсульт, ассоциированный с ФП, характеризуется меньшей выраженностью неврологических нарушений у больных, получавших с целью профилактики АТТ [19]. Так, по сравнению с терапией АВК и МНО ≥ 2 , отсутствие антитромботической профилактики сопровождалось 4-кратным увеличением вероятности более тяжелого инсульта: ОШ 4 (95% ДИ 1,7–10). Если терапия включала ААГ, эта вероятность тоже была выше: ОШ 2,2 (95% ДИ 1,0–9,4), так же как и если на фоне АВК МНО было < 2 : ОШ 2,7 (95% ДИ 1,1–6,7) [19].

Позже были получены доказательства, что позитивное влияние АВК наблюдается только у лиц, стабильно удерживающих МНО в целевом диапазоне. Сходный результат был достигнут и при лечении ПОАК [14, 20]. В исследовании S. Hellwig и соавт. [14], по сравнению с отсутствием медикаментозной профилактики инсульта, применение АВК с достижением МНО ≥ 2 ассоциировалось с более низкой веро-

ятностью тяжелого инсульта (NIHSS > 11) — ОШ 0,23 (95% ДИ 0,1–0,53), так же как и лечение ПОАК — ОШ 0,48 (95% ДИ 0,27–0,86). Напротив, при МНО < 2 (на фоне АВК) позитивный эффект превентивного лечения не определялся: ОШ 0,62 (95% ДИ 0,33–1,16).

Получены пилотные данные, свидетельствующие, что благоприятный клинический эффект может быть связан с формированием инфаркта мозга меньшего объема [21]. Так, выявлен статистически значимо больший объем инфаркта у больных, не получавших ранее ОАК (14,5 [2,0; 59,8] cm^3), и в случае недостаточной гипокоагуляции на фоне АВК (24,8 [2,1; 63,0] cm^3), тогда как при МНО ≥ 2 объем инфаркта составлял 1,3 [0,3; 13,5] cm^3 , а у пациентов, ранее принимавших ПОАК, — 2,3 [0,5; 21,0] cm^3 . Кроме того, лечение ПОАК независимо и отрицательно ассоциировалось с вероятностью окклюзии более проксимальной внутричерепной артерии (ОШ 0,34; $p=0,015$), по сравнению с отсутствием предшествующей терапии ОАК.

Результаты наших сопоставлений согласуются с данными литературы: инсульт у пациентов, получавших превентивную АТТ, характеризовался меньшей тяжестью, однако наиболее убедительно позитивное влияние было подтверждено только для ПОАК. Учитывая диапазон значений МНО, стоит признать лечение АВК у наших пациентов абсолютно неудовлетворительным и не следует ожидать при таких обстоятельствах благоприятного влияния на тяжесть инсульта. Более того, Y. Sakamoto и соавт. [21] было показано, что нерациональный прием АВК может чаще сопровождаться окклюзией более крупных внутричерепных артерий не только по сравнению с больными, достигшими целевой гипокоагуляции, но и с пациентами, ранее не получавшими ОАК.

Отмеченный нами некоторый благоприятный эффект ААГ в отношении уменьшения тяжести инсульта также согласуется с ранее полученными данными [20] и должен стать аргументом для более строгого соблюдения рекомендаций по ведению пациентов с коронарной патологией.

Заключение. В настоящее время у значительной части пациентов с ФП превентивное назначение ОАК для предупреждения системных эмболических осложнений, включая инсульт, не соответствует современным рекомендациям. Основными факторами данного несоответствия, по-видимому, являются недостаточная осведомленность специалистов и низкая приверженность пациентов лечению. Вместе с тем адекватная антикоагулянтная терапия не только существенно снижает риск развития инсульта, но и ассоциируется с меньшей его тяжестью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. Российский кардиологический журнал. 2017;7(147):7-86. doi: 10.15829/1560-4071-2017-7-7-86 [2016 ESC Guidelines for the Management of atrial fibrillation developed with EACTS. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russ J Cardiol.* 2017;7(147):7-86. doi: 10.15829/1560-4071-2017-7-7-86 (In Russ.)].
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke.* 1991 Aug;22(8):983-8. doi: 10.1161/01.str.22.8.983
3. Heemstra HE, Nieuwlaet R, Meijboom M, Crijns HJ. The burden of atrial fibrillation in the Netherlands. *Neth Heart J.* 2011 Sep;19(9):373-8. doi: 10.1007/s12471-011-0175-4
4. Ceonodolea AD, Bal R, Severens JL. Epidemiology and Management of Atrial Fibrillation and Stroke: Review of Data from Four European Countries. *Stroke Res Treat.* 2017;2017:8593207. doi: 10.1155/2017/8593207. Epub 2017 May 28.
5. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Jan;35(1):183-7. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00489-1

6. Perera KS, Vanassche T, Bosch J, et al., on behalf of the ESUS Global Registry Investigators. Global Survey of the Frequency of Atrial Fibrillation-Associated Stroke. Embolic Stroke of Undetermined Source Global Registry. *Stroke*. 2016;47:2197-202. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013378
7. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 2;64(21):e1-76. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.022. Epub 2014 Mar 28.
8. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016 Nov;18(11):1609-78. doi: 10.1093/europace/euw295. Epub 2016 Aug 27.
9. Bouscier M-G. Antithrombotic agents in the prevention of ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27 Suppl 3:12-9. doi: 10.1159/000209261. Epub 2009 May 14.
10. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, 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 Mar 15;383(9921):955-62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0. Epub 2013 Dec 4.
11. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke Severity in Atrial Fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*. 1996 Oct;27(10):1760-4. doi: 10.1161/01.str.27.10.1760
12. Shantsila E, Wolff A, Lip GYH, Lane DA. Optimising stroke prevention in patients with atrial fibrillation: application of the GRASP-AF audit tool in a UK general practice cohort. *Br J Gen Pract*. 2015 Jan;65(630):e16-23. doi: 10.3399/bjgp15X683113
13. DeWilde S, Carey IM, Emmas C, et al. Trends in the prevalence of diagnosed atrial fibrillation, its treatment with anticoagulation and predictors of such treatment in UK primary care. *Heart*. 2006 Aug;92(8):1064-70. doi: 10.1136/hrt.2005.069492. Epub 2005 Dec 30.
14. Hellwig S, Grittner U, Audeberg H, et al. Non-vitamin K-dependent oral anticoagulants have a positive impact on ischemic stroke severity in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2018 Apr 1;20(4):569-74. doi: 10.1093/europace/eux087
15. Wang C, Yang Z, Wang C, et al. Significant underuse of warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: results from the China national stroke registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(5):1157-63. doi: 10.1016/j.jstroke-cerebrovasdis.2013.10.006
16. Переверзева КГ, Мосейчук КА, Воробьев АН и др. Динамика назначения оральных антикоагулянтов амбулаторным пациентам с фибрилляцией предсердий в течение 2012–2016 гг. по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА). *Кардиология: Новости, Мнение, Обучение*. 2017;(1):44-7. [Pereverzeva KG, Moseichuk KA, Vorobyev AN, et al. Dynamics of prescribing of oral anticoagulants to outpatients with atrial fibrillation during 2012–2016 according to Registry of cardiovascular diseases (REKVAZA). *Kardiologiya: Novosti, Mneniye, Obucheniye*. 2017;(1):44-7 (In Russ.)].
17. Степина ЕВ, Лукьянов ММ, Бичурин МА и др. Терапия оральными антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью на госпитальном и амбулаторном этапах лечения по данным регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(2):146-54. doi: 10.20996/1819-6446-20117-13-2-146-154
- [Stepina EV, Loukianov MM, Bichurina MA, et al. Oral anticoagulants in ambulatory and in-hospital treatment of patients with atrial fibrillation associated with hypertension, ischemic heart disease and chronic heart failure: Data from Hospital Registry RECVASA-CLINIC. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(2):146-54. doi: 10.20996/1819-6446-20117-13-2-146-154 (In Russ)].
18. Le Heuzey J-Y, Ammentorp B, Darius H, et al. Differences among western European countries in anticoagulation management of atrial fibrillation: data from the PREFER IN AF Registry. *Thromb Haemost*. 2014;111(5):833-41. doi: 10.1160/TH13-12-1007
19. Garcia Escriba A, Lopez Hernandez N, Hernandez Lorigo R, et al. Modification of clinical profile of stroke in atrial fibrillation patients. Effect of antithrombotic treatment. *Rev Neurol*. 2004 Mar 1-15;38(5):401-5.
20. Sakamoto Y, Okubo S, Nito C, et al. Insufficient warfarin therapy is associated with higher severity of stroke than no anticoagulation in patients with atrial fibrillation and acute anterior-circulation stroke. *Circ J*. 2018 Apr 25;82(5):1437-42. doi: 10.1253/circj.CJ-17-1110. Epub 2017 Dec 21.
21. Sakamoto Y, Okubo S, Sekine T, et al. Prior Direct Oral Anticoagulant Therapy is Related to Small Infarct Volume and No Major Artery Occlusion in Patients With Stroke and Non-Valvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2018 Sep 4;7(17):e009507. doi: 10.1161/JAHA.118.009507
22. Schwammenthal Y, Bornstein N, Schwammenthal E, et al. Relation of effective anticoagulation in patients with atrial fibrillation to stroke severity and survival (from the National Acute Stroke Israeli Survey [NASIS]). *Am J Cardiol*. 2010 Feb 1;105(3):411-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.09.050. Epub 2009 Dec 22.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted

14.05.2020/18.06.2020/29.06.2020

Заявление о конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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.

Conflict of Interest Statement

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Гераскина Л.А. <https://orcid.org/0000-0002-1253-1082>

Алиева М.М. <https://orcid.org/0000-0002-8523-4919>

Фонякин А.В. <https://orcid.org/0000-0001-5452-2152>

Максимова М.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>

Гарабова Н.И. <https://orcid.org/0000-0002-8140-6699>

Буржунова М.Г. <https://orcid.org/0000-0003-4238-9985>