

Сложные вопросы ведения пациента с фибрилляцией предсердий с точки зрения невролога

Кулеш А.А.

Кафедра неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь
Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26

В статье отражены современные представления о роли оральных антикоагулянтов во вторичной профилактике кардиоэмболического инсульта. Обсуждаются сроки назначения препаратов при ишемическом инсульте и транзиторной ишемической атаке в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями и результатами клинических исследований. Рассмотрены вопросы назначения оральных антикоагулянтов в некоторых сложных ситуациях, таких как пожилой и старческий возраст пациента, проведение реперфузионной терапии, наличие геморрагической трансформации, сочетанный атеросклероз магистральных артерий головы и шеи, церебральная микроангиопатия, внутримозговое кровоизлияние в анамнезе, криптогенный инсульт, а также низкая комплаентность пациента. Представлен алгоритм антикоагулянтной терапии в остром периоде кардиоэмболического инсульта.

Ключевые слова: инсульт; фибрилляция предсердий; профилактика; прямые оральные антикоагулянты.

Контакты: Алексей Александрович Кулеш; aleksey.kulesh@gmail.com

Для ссылки: Кулеш АА. Сложные вопросы ведения пациента с фибрилляцией предсердий с точки зрения невролога. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(5):4–13. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-4-13

Difficult issues in the management of patients with atrial fibrillation: a neurologist's point of view

Kulesh A.A.

Department of neurology and medical genetics, Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm
26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia

The article evaluates recent perspectives about the role of oral anticoagulants in the secondary prevention of cardioembolic stroke. The timing of prescribing drugs for ischemic stroke and transient ischemic attack is discussed in accordance with current clinical guidelines and the results of clinical trials. The issues of prescribing oral anticoagulants in some problematic situations, such as the elderly and senile age, reperfusion therapy, presence of hemorrhagic transformation, combined atherosclerosis of major head and neck arteries, cerebral microangiopathy, history of intracerebral hemorrhage, cryptogenic stroke, and low patient compliance are considered. Finally, an anticoagulant therapy algorithm in the acute period of cardioembolic stroke is presented.

Keywords: stroke; atrial fibrillation; prevention; direct oral anticoagulants.

Contact: Aleksey Aleksandrovich Kulesh; aleksey.kulesh@gmail.com

For reference: Kulesh AA. Difficult issues in the management of patients with atrial fibrillation: a neurologist's point of view. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):4–13. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-4-13

Доля кардиоэмболических инсультов (КЭИ) на фоне фибрилляции предсердий (ФП) составляет 13–26% в этиологической структуре ишемического инсульта (ИИ), а его частота повышается с увеличением возраста пациентов [1]. Первые несколько дней после КЭИ характеризуются повышением риска как рецидива ИИ, так и геморрагической трансформации (ГТ). Без назначения антикоагулянтов частота повторного ИИ в первые 14 дней варьирует от 0,5 до 1,3% в день [2]. К факторам риска (ФР) раннего рецидива КЭИ относятся пожилой возраст, большой размер инфаркта и увеличение левого предсердия, что анатомически способствует высокому эмболическому потенциалу [3, 4]. Назначение оральных антикоагулянтов (ОАК): апиксабана, дабигатрана, ривароксабана, эдоксабана или варфарина — служит основой вторичной профилактики КЭИ на фоне ФП [5].

Метаанализ данных 20 500 пациентов с ФП и ИИ или транзиторной ишемической атакой (ТИА) показал, что в сравнении с антагонистами витамина К (АВК) прямые ОАК (ПОАК) ассоциированы с более высокой эффективностью во вторичной профилактике КЭИ и большей безопасностью в отношении развития внутримозгового кровоизлияния (ВМК) [6]. На преимущества ПОАК перед АВК во вторичной профилактике КЭИ указывают рекомендации Европейского кардиологического общества (European Society of Cardiology, ESC) 2020 г. [7] и Европейской организации по борьбе с инсультом (European Stroke Organisation, ESO) 2019 г. [8]. Однако реальная клиническая практика ставит перед врачом-неврологом множество вопросов, касающихся особенностей применения ПОАК в сложных клинических ситуациях, часть из которых рассмотрены в данной статье.

Роль ПОАК во вторичной профилактике ИИ

Все четыре рандомизированных клинических исследования (РКИ), посвященных ПОАК (RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI 48), продемонстрировали преимущества ПОАК в сравнении с АВК со снижением риска инсульта и системной эмболии на 19% за счет уменьшения риска геморрагического инсульта на 51%, а также сокращение смертности на 10% [9]. В исследовании ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation; n = 18 201) показано, что в течение 1,8 года наблюдения апиксабан превосходил варфарин в отношении частоты инсультов и системной эмболии (1,27% против 1,60% — снижение риска на 21%), а также частоты кровотечений (2,13% против 3,09% — снижение риска на 31%) [10]. Среди ПОАК только апиксабан превосходил варфарин по трем ключевым показателям: 1) снижение риска инсульта, в том числе повторного, и системной эмболии; 2) уменьшение числа больших кровотечений; 3) уменьшение общей смертности [11]. Недавний анализ данных национального норвежского регистра (n=52 476) продемонстрировал отсутствие различий в частоте инсульта и системной эмболии при приеме дабигатрана, ривароксана и апиксабана у пациентов с ФП, однако дабигатран и апиксабан были ассоциированы с меньшим риском больших кровотечений, в том числе ВМК [12].

Показатели эффективности и безопасности ПОАК в сравнении с варфарином во вторичной профилактике ИИ в рамках реальной клинической практики сопоставимы с таковыми для РКИ [13]. При вторичной профилактике ИИ частота системной эмболии составляет 4,9% для ПОАК и 5,7% для варфарина, тогда как частота геморрагического инсульта при приеме ПОАК снижается вдвое [14]. Данные реальной клинической практики показывают, что эффективность апиксабана и варфарина при профилактике ИИ при ФП сопоставимы, тогда как риск больших кровотечений значительно ниже для апиксабана в сравнении с варфарином, дабигатраном и ривароксаном (снижение относительного риска на 38; 35 и 46%

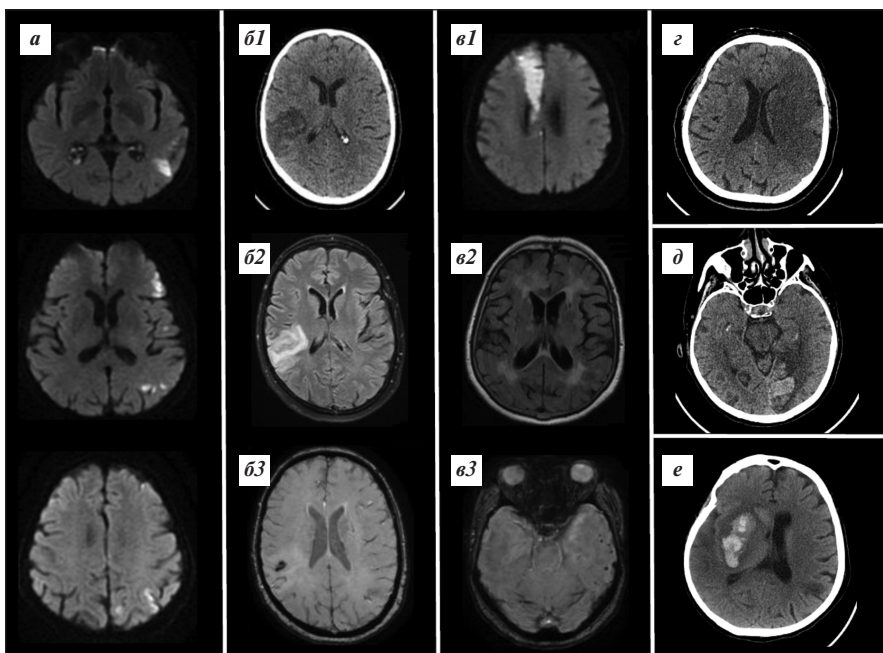


Рис. 1. Определение сроков инициации ОАК в разных клинических ситуациях.
 а — пациентка 72 лет, NIHSS при поступлении — 6 баллов. Наибольший размер очага инфаркта — 2 см (MPT, DWI), геморрагической трансформации нет. ПОАК назначен на 3-й день; б — пациентка 66 лет, NIHSS при поступлении — 3 балла. Наибольший размер очага инфаркта — 4 см (б1 — КТ, б2 — MPT FLAIR). Имеется геморрагический инфаркт 1-го типа по КТ (б1) и MPT SWAN (б3). ПОАК назначен на 10-й день; в — пациентка 76 лет, NIHSS при поступлении — 3 балла. Наибольший размер очага инфаркта — 8 см (в1 — MPT DWI). Геморрагической трансформации нет, однако имеются долевые церебральные микрокровоизлияния на MPT SWAN (в3) и выраженная (Fazekas 3) гиперинтенсивность белого вещества на MPT FLAIR (в2). ПОАК назначен на 10-й день; г — пациентка 68 лет, NIHSS при поступлении — 15 баллов. Наибольший размер инфаркта по КТ — 12 см, геморрагической трансформации нет. ПОАК назначен на 10-й день; д — пациентка 80 лет, при поступлении в ПСО выявлена гемипарез (NIHSS — 1 балл). Очага инфаркта на КТ не выявлено, поэтому в соответствии с правилом Динера на 3-й день назначен ПОАК. КТ-контроль через 1 нед выявил геморрагическую трансформацию по типу геморрагического инфаркта 2-го типа, которая расценена как бессимптомная. Принято решение ПОАК не отменять; е — пациентка 80 лет, NIHSS при поступлении — 14 баллов. Выполнен внутривенный тромболитис. При КТ-контроле визуализирована паренхиматозная гематома 2-го типа. Рекомендовано назначение ПОАК в амбулаторных условиях на 40-й день

Fig. 1. Determination of the time of the OACs initiation in different clinical situations.
 а — 72-year-old female, NIHSS upon admission — 6 points. Maximum infarct size — 2 cm (MRI, DWI), without hemorrhagic transformation. DOACs initiated on the 3rd day; б — 66-year-old female, NIHSS upon admission — 3 points. Maximum infarct size — 4 cm (b1 — CT, b2 — MRI FLAIR). Hemorrhagic infarction type 1 on CT (b1) and MRI SWAN (b3) scans. DOACs initiated on the 10th day; в — 76-year-old female, NIHSS upon admission — 3 points. Maximum infarct size — 8 cm (c1 — MRI DWI). No signs of hemorrhagic transformation, but lobar cerebral microbleeds on MRI SWAN scans (c3) and severe (Fazekas 3) white matter hyperintensities on MRI FLAIR (c2) are present. DOACs initiated on the 10th day; г — 68-year-old female, NIHSS upon admission — 15 points. Maximum infarct size on CT scan — 12 cm, without hemorrhagic transformation. DOACs initiated on the 10th day; е — 80-year-old female, hemiparesis upon admission to the ASU (NIHSS — 1 point). Absence of infarct on CT scan, therefore DOACs were started on the 3rd day according to Diener's rule. CT control after 1 week revealed a hemorrhagic transformation into hemorrhagic infarction type 2, which was regarded as asymptomatic. DOACs were not discontinued; ф — 80-year-old female, NIHSS upon admission — 14 points. Intravenous thrombolysis was administered. CT-control revealed a type 2 intraparenchymal hematoma. DOACs initiation was recommended in the outpatient setting on the 40th day

соответственно). Риск ВМК также существенно ниже для апиксабана, чем для варфарина и ривароксабана (46 и 54%) и сопоставим с таковым при приеме ацетилсалициловой кислоты. Кроме того, прием апиксабана сопряжен с наименьшим риском желудочно-кишечных кровотечений, что имеет значение как в остром периоде ИИ (учитывая высокую частоту стрессовых язв), так и в отдаленные сроки [14, 15].

Сроки назначения ОАК при ИИ и ТИА

Долгое время для определения оптимального срока инициации ОАК использовалось эмпирическое правило Динера, согласно которому в зависимости от выраженности неврологического дефицита (ТИА, малый, средний и тяжелый инсульт в соответствии с результатом NIHSS) препарат должен назначаться на 1, 3, 6, 12-й день соответственно. При этом перед назначением ОАК на 6-й и 12-й день необходимо повторить компьютерную томографию (КТ) головного мозга для исключения ГТ [16]. Анализ данных регистра K-ATTENTION (Korean ATrial fibrillaTion Evaluation regisTry in Ischemic strOke patieNts; n=2321; Южная Корея) продемонстрировал, что соблюдение правила Динера ассоциировано с более низким риском рецидива любого инсульта (1,4% против 3,4%) в сравнении с несоблюдением этих рекомендаций [17]. Тем не менее существенным недостатком правила Динера является ориентация при принятии решения на выраженность неврологического дефицита, а не на размер инфаркта, что может привести к некорректной оценке риска ГТ, например при вертебро-базилярном инсульте (рис. 1).

Клинические рекомендации. Подходы к назначению ОАК в соответствии с современными международными клиническими рекомендациями представлены в табл. 1.

Следует отметить, что большинство рекомендаций основываются на мнениях экспертов, так как на данный момент ни одно из запланированных РКИ не завершено.

Наблюдательные исследования. В настоящее время опубликованы результаты нескольких многоцентровых обсервационных исследований с периодом наблюдения не менее 3 мес (табл. 2) [1, 20–24].

Наблюдательное многоцентровое исследование RAF-NOACs (Early Recurrence and Major Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin K Oral Anticoagulants) проводилось в странах Европы и включало 1127 пациентов, 80% из которых получили ПОАК (примерно в равной степени — дабигатран, ривароксабан и апиксабан) в первые 15 дней заболевания (в среднем на 7–8-е сутки). Исследование показало, что у паци-

ентов с КЭИ лечение ПОАК ассоциировано с комбинированной частотой ишемических и геморрагических событий (инсульт, ТИА, клинически явная системная эмболия, клинически явное ВМК, большие экстрацеребральные кровотечения), составляющей 5,2% в течение 90 дней. ВМК развилось у 1,6% пациентов. При назначении антикоагулянта в первые 2 сут комбинированный показатель составил 12,4%, при инициации с 3-го по 14-й день — 2,1%, а при старте после 14-го дня — 9,1% [22]. С другой стороны, анализ данных регистра VISTA (Virtual International Stroke Trials Archive; n=1644) показал, что назначение АВК на 2–3-й день после инсульта ассоциировано с меньшей частотой рецидивов в сравнении с назначением после 3 сут без дополнительного повышения риска клинически явных ВМК [25].

В недавно опубликованном многоцентровом наблюдательном исследовании IAC (The Initiation of Anticoagulation after Cardioembolic Stroke; n=1289; США) сравнивались эффективность и безопасность назначения ОАК в сроке 0–3 дня, 4–14 дней и >14 дней после КЭИ. Исход оценивался по рецидивам ИИ, ТИА, системной эмболии, клинически явным ВМК и большим экстракраниальным кровоизлияниям в течение 90 сут. Комбинированная конечная точка зафиксирована у 10,1% пациентов, при этом различия в частоте ее достижения между исследуемыми под-

Таблица 1. Подходы к назначению ОАК согласно современным международным клиническим рекомендациям
Table 1. Approaches to prescribing OACs according to current international clinical guidelines

Рекомендации	Сроки назначения
Руководство ESC по лечению ФП, разработанное в сотрудничестве с EACTS, 2016 г. (правило Динера) [16]	На 1–3–6–12-й день в зависимости от тяжести инсульта по Шкале NIHSS: ТИА, NIHSS <8 (малый инсульт), NIHSS 8–15 (среднетяжелый инсульт), NIHSS ≥16 (тяжелый инсульт). При среднетяжелом и тяжелом инсульте необходимо повторить КТ перед назначением ОАК
АНА/ASA 2019 [18]	Для большинства пациентов — 4–14-й день
ESO 2019 [8]	Оптимальное время неизвестно. Экспертное мнение: антиагреганты в первые 48 ч после КЭИ. Старт ОАК на 3–4-й день у пациентов с малым инсультом и инфарктом <1,5 см, на 7-й день при умеренном инфаркте, на 14-й день при большом инфаркте
ESC 2020 [7]	Оптимальные сроки неизвестны, однако не рекомендуется назначение в первые 48 ч
EHRA 2021 [19]	ТИА — в 1-й день, ТИА с острым инфарктом при нейровизуализации — на 1–3-й день, персистирующий малый неврологический дефицит — на 3-й день и позже, персистирующий умеренный неврологический дефицит — на 6–8-й день и позже (контроль КТ/МРТ), персистирующий выраженный неврологический дефицит — на 12–14-й день и позже (контроль КТ/МРТ); при ГТ — на 3–28-й день и позже (контроль КТ/МРТ)
АНА/ASA 2021 [5]	ТИА — незамедлительно, низкий риск ГТ — на 2–14-й день, высокий риск ГТ — после 14-го дня

Примечание. EACTS (European Association for Cardio-Thoracic Surgery) — Европейская ассоциация кардиоторакальных хирургов; NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) — Шкала инсульта Национального института здоровья; АНА/ААА (American Heart Association / American Stroke Association) — Американская ассоциация сердца / Американская ассоциация инсульта; ESO (European Stroke Organisation) — Европейская ассоциация инсульта; EHRA (European Heart Rhythm Association) — Европейская ассоциация сердечного ритма; МРТ — магнитно-резонансная томография.

Таблица 2. Характеристика многоцентровых наблюдательных исследований, посвященных назначению ОАК после ИИ

Table 2. Characteristics of multicenter observational studies focused on the OACs initiation after IS

Исследование, год	Популяция	Средний возраст пациентов, годы	Средний результат по NIHSS	Средний размер инфаркта	Средний срок инициации, дни	Рецидив ИИ	Внутричерепные кровоизлияния
NOACISP, 2016	Швейцария, n=204 (ПОАК – 155)	79	4	–	5 для ПОАК	7,7% в год (5,1% в год для ПОАК ≤7 дней против 9,3% >7 дней)	1,3% в год
SAMURAI-NVAF, 2016	Япония, n=1192 (ПОАК – 466)	78	3	24% – мелкие, 48% – средние, 28% – большие	5 для ПОАК	10,1% в год для ПОАК	0,8% в год для ПОАК
RAF-NOAC, 2017	Европа, n=1127 (ПОАК – все)	76	8	41% – мелкие, 33% – средние, 22% – большие	8	7,8% в год	6,4% в год
Wilson D. и соавт., 2019	Великобритания, n=1355 (ПОАК – 475)	76	4	18% – большие инфаркты	11	5,7% в год	0,6% в год
IAC, 2020	США, n=1289 (ПОАК – 68%)	77	5 для интервала 0–3 дня, 10 для интервала 4–14 дней, 15 для интервала >14 дней	Очаг объемом ≥60 мл встречался у 5,9% пациентов с инициацией терапии в срок 0–3 дня, у 17,4% пациентов с инициацией в срок 4–14 дней, у 32,8% с инициацией в срок >14 дней	–	Для интервала 0–3 дня – 7,3%, для интервала 4–14 дней – 6,0%, для интервала >14 дней – 7,2%	Для интервала 0–3 дня – 1,1%, для интервала 4–14 дней – 1,7%, для интервала >14 дней – 2,9%

группами не выявлено; не различалась также частота клинически явных ВМК и повторных ишемических событий. Таким образом, исследование IAC не подтвердило, что интервал 4–14 дней обладает преимуществами при назначении ОАК после КЭИ, что подчеркивает необходимость проведения РКИ [24].

В наблюдательном исследовании S. Yoshimura и соавт. [26] (n=686; Япония) показано, что раннее назначение апиксабана (<48 ч) при ИИ вследствие окклюзии крупной артерии у пациентов с ФП так же безопасно, как и более поздняя инициация терапии. Средний результат NIHSS в исследовании составил 14 баллов, внутривенный тромболитический получили 39% пациентов, эндоваскулярное лечение – 52% пациентов, ГТ развилась у 16,3% больных. В наблюдательном исследовании A. Alrohim и соавт. [27] (n=100; Канада, Саудовская Аравия) продемонстрирована безопасность раннего назначения апиксабана (в среднем через 2 дня) при нетяжелом КЭИ (средний объем инфаркта – 4 мл).

Рандомизированные клинические исследования. В РКИ Triple AXEL [28] (Acute Stroke With Xarelto to Reduce Intracranial Hemorrhage, Recurrent Embolic Stroke, and Hospital Stay; n=195; Южная Корея) продемонстрировано, что назначение ривароксабана в первые 5 дней малого КЭИ (с средним 2 балла по NIHSS) сравнимо по эффективности и безопасности с варфарином. РКИ DATAS II [29] (The Dabigatran Following Acute Transient Ischemic Attack and Minor Stroke II trial; n=305) показало, что назначение дабигатрана в первые 72 ч малого (NIHSS ≤9; объем инфаркта ≤25 мл) некардиоэмболического инсульта

та не отличается по частоте развития клинически явных ГТ от назначения ацетилсалициловой кислоты. Таким образом, имеются достаточно убедительные доказательства безопасности назначения ПОАК в первые дни малого КЭИ или ТИА.

В апреле 2021 г. опубликованы результаты РКИ AREST [30] (Apixaban for Early Prevention of Recurrent Embolic Stroke and Hemorrhagic Transformation), в котором сравнивалась безопасность раннего назначения апиксабана и варфарина. При ТИА апиксабан назначался на 0–3-й день, при инсульте с инфарктом <1,5 см – на 3–5-й день, при инсульте со средним размером очага (≥1,5 см, за исключением полного территориального кортикального инфаркта) – на 7–9-й день; варфарин назначался через 1 нед после ТИА и через 2 нед после КЭИ. Исследование показало, что апиксабан характеризуется статистически похожей, но в целом более низкой частотой повторных инсультов и ТИА (14,6% против 19,2%; p=0,78), смерти (4,9% против 8,5%; p=0,68), фатального инсульта (2,4% против 8,5%; p=0,37), клинически явных кровоизлияний (0% против 2,1%) и первичного комбинированного исхода, включающего фатальный инсульт, рецидив инсульта и ТИА (17,1% против 25,5%; p=0,44). Таким образом, результаты РКИ AREST расширили область безопасного применения ПОАК в ранние сроки КЭИ и доказали правомерность подхода к определению времени инициации терапии в зависимости от размера инфаркта мозга.

В настоящее время проходят РКИ ELAN (NCT03148457; Швейцария), OPTIMAS (EudraCT, 2018-003859-38; Великобритания), TIMING (NCT02961348; Шве-

ция) и START (NCT03021928; США). Таким образом, поиск оптимального срока назначения ПОАК продолжается.

Примерные сроки назначения ОАК после КЭИ/ТИА в соответствии с изложенными данными и подходом представлены на рис. 2 [31].

Назначение ОАК в некоторых сложных клинических ситуациях

Пожилый и старческий возраст. Анализ назначения ОАК пациентам ($n=117$) в возрасте 85 лет и старше (средний возраст — 89 лет) двух итальянских госпиталей показал, что ОАК были инициированы у 80,5% (97% — ПОАК) больных в среднем через 6 сут после ИИ. Назначение ОАК не ассоциировалось с повышением риска ГТ; это свидетельствует о том, что возраст как самостоятельный ФР не должен влиять на сроки назначения ПОАК после ИИ [32].

Реперфузионная терапия. Анализ данных исследований RAF и RAF-NOACs, в популяции которых 26% пациентов получили внутривенный тромболитис (преимущественно) и/или механическую тромбэкстракцию, продемонстрировал, что реперфузионная терапия не влияет на эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии, назначенной в среднем через 7 дней [33].

Геморрагическая трансформация. В процессе церебральной ишемии происходит нарушение целостности микрососудистого русла вследствие дегенерации базальной мембраны и внеклеточного матрикса, что приводит к нарушению целостности гематоэнцефалического барьера и ГТ ишемизированной ткани, которая, согласно классификации ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study), может быть представлена геморрагическими инфарктами 1-го и 2-го типа, а также паренхиматозным кровоизлиянием 1-го и 2-го типа. Принципиально важно выделять клинически явную ГТ, которая сопровождается неврологическим ухудшением или приводит к смерти пациента, и бессимптомную ГТ [1, 34]. ГТ является частым феноменом при ИИ, даже

в отсутствие реперфузионной терапии. Риск развития симптомной ГТ без внутривенного тромболитиса составляет 1–7% [35], а после внутривенного тромболитиса он варьирует от 2 до 7% [34]. По данным исследования WAKE-UP, частота ГТ составила 17,4% у пациентов без внутривенного тромболитиса и преимущественно была представлена геморрагическими инфарктами 1-го и 2-го типа [36].

Основным ФР ГТ является размер очага инфаркта: для инфарктов размером <2 см риск ГТ составляет 1,5%, при размере 2–5 см — 22%, ≥ 5 см — 58%. При этом остаточный риск ГТ снижается до 10% на 6-й день при среднем размере очага и на 15-й день при больших очагах, что обуславливает необходимость дифференцированного назначения ПОАК после ИИ [37].

Предполагается, что раннее назначение антикоагулянта может вызвать или усугубить ГТ с потенциальными негативными клиническими последствиями, что зачастую приводит к отсроченному назначению препарата [38]. Более высокая летальность вследствие ВМК в сравнении с рецидивом ИИ является еще одним сдерживающим фактором [1]. В популяции исследований RAF и RAF-NOACs частота развития ГТ составила 11%, тогда как клинически явной ГТ — 3%. Инициация ОАК без ГТ проводилась в среднем через 12 дней, при наличии ГТ — через 23 дня. Примечательно, что данная отсрочка не привела к возрастанию числа рецидивов ишемических событий [39]. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что при наличии ГТ слишком раннее назначение ОАК нецелесообразно.

Низкая комплаентность пациента. Прием ПОАК, в отличие от варфарина, не требует регулярного лабораторного контроля, что, теоретически, должно способствовать повышению приверженности антикоагулянтной терапии [11]. Тем менее комплаентность терапии ПОАК варьирует в зависимости от конкретного препарата. Анализ данных 36 652 пациентов с ФП в Великобритании показал, что при-

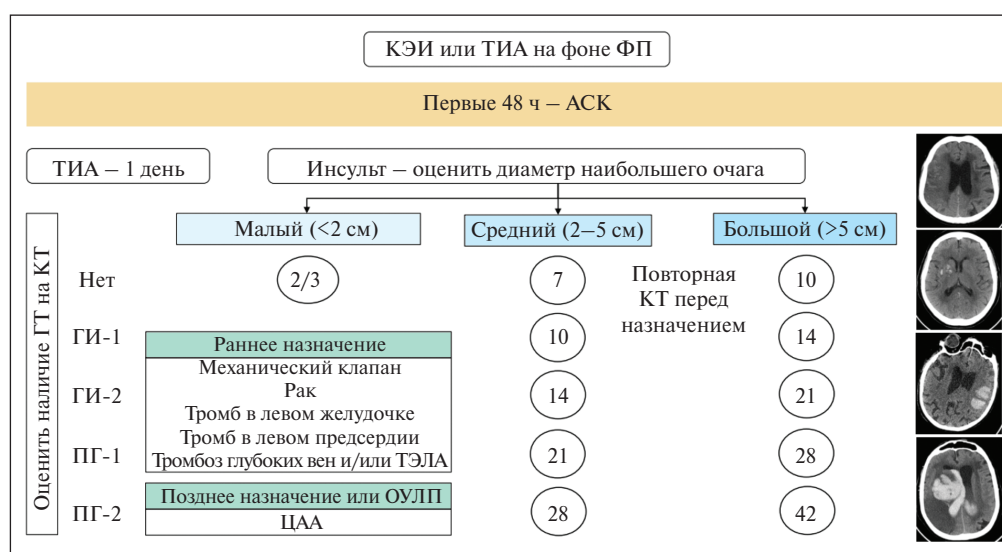


Рис. 2. Примерные сроки назначения ОАК после КЭИ/ТИА (по [31], с изменениями).

ГИ — геморрагический инфаркт; ПГ — паренхиматозная гематома; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ОУЛП — окклюзия ушка левого предсердия

Fig. 2. Approximate timing of the OACs initiation after CIs/TIAs (from [31], with changes)

верженность терапии (прием препарата в соответствии с назначенной врачом схемой) и постоянство терапии (продолжение приема препарата) в течение 1 года составили 55 и 65% соответственно для всех ОАК. Среди изученных препаратов (АВК, дабигатран, ривароксабан и апиксабан) апиксабан характеризовался наиболее высокими показателями приверженности терапии и ее постоянства [40]. По результатам метаанализа данных 594 784 пациентов с ФП, доля больных с хорошей приверженностью составляет 71% для апиксабана, 70% для ривароксабана и 60% для дабигатрана [41]. В другом метаанализе показано, что кратность приема ПОАК (1 или 2 раза в день) не влияет на показатели эффективности и безопасности терапии [42].

Данные швейцарского регистра свидетельствуют, что польза от назначения ПОАК у пациентов с ФП и недавним инсультом сохраняется даже при наличии инвалидизации и зависимости от окружающих — 3–5 баллов по Модифицированной шкале Рэнкина (mRS) после выписки из стационара [43]. Тем не менее в практике выраженная дисфагия и mRS ≥ 4 баллов являются ФР неназначения препарата [32], хотя введение через назогастральный зонд не влияет на биодоступность апиксабана и ривароксабана [19].

Сочетанный атеросклероз магистральных артерий головы и шеи. Атеросклеротические бляшки имеют место у 28–64% пациентов с ФП [44]. Более того, есть данные, что пациенты с ФП более склонны к каротидному атеросклерозу, чем больные без ФП. Это может быть обусловлено локальным изменением гемодинамики вследствие аритмии [45]. Пациенты с сочетанием ФП и каротидного атеросклероза могут требовать дополнительных мер профилактики, например комбинированного назначения ОАК и антиагрегантов, строгого контроля ФР и применения хирургических методов [46].

При наличии стеноза свыше 50% невозможно достоверно определить механизм развития настоящего инсульта, если нет вовлечения разных сосудистых территорий. Если у пациента имеется потенциально клинически явный каротидный стеноз, предпочтительно выполнение каротидной эндартерэктомии, тогда как стентирование нежелательно в силу необходимости последующего приема двойной антиагрегантной терапии. Однако при невозможности выполнения открытой операции также можно рассмотреть вариант стентирования с последующим назначением комбинации клопидогрела и ПОАК в течение 1 мес, что допускается рекомендациями ESC 2021 г. [47]. После каротидной эндартерэктомии до инициации терапии ОАК пациент должен принимать ацетилсалициловую кислоту [19, 45].

Церебральная микроангиопатия (ЦМА). Под ЦМА понимают заболевание мелких перфорирующих артериол, капилляров и, возможно, венул, вызывающее спектр нейрпатологических, КТ- и МРТ-изменений, а также ряд клинических синдромов [48]. С точки зрения этиологии ЦМА чрезвычайно гетерогенна и включает как широкий спектр спорадических форм, связанных с артериальной гипертензией и другими сосудистыми ФР, церебральную амилоидную ангиопатию (ЦАА), так и редкие генетические варианты, в первую очередь CADASIL-синдром [48–52]. ЦМА служит основной причиной сосудистых когнитивных нарушений, лакунарного инсульта и гипертензионного ВМК [53].

Благодаря постепенному внедрению стандартов нейровизуализации при сосудистой патологии головного мозга STRIVE (the STAndards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging) неврологи все чаще сталкиваются с проблемой интерпретации таких феноменов, как гиперинтенсивность белого вещества сосудистого происхождения, лакуны, расширенные периваскулярные пространства и церебральные микрокровоизлияния (ЦМК) [54]. ЦМК на МРТ соответствуют фокусам отложения гемосидерина [55], у лиц в возрасте 50 лет и старше одно и более ЦМК встречается в 17% случаев [56]. Наличие ЦМА может влиять на безопасность антикоагулянтной профилактики после ИИ или ТИА — ЦМК повышают риск развития ВМК в 2,7–3,7 раза, тогда как умеренная и выраженная гиперинтенсивность белого вещества — в 5,7 раза [57, 58]. При этом даже при наличии ЦМК абсолютный риск ИИ значительно превышает риск ВМК (5% против 0,9%) вне зависимости от числа и локализации ЦМК, а также от вида антитромботической терапии, что обосновывает недопустимость отказа от приема ОАК в данной клинической ситуации [59].

ЦМК рассматриваются в качестве маркера тяжести цереброваскулярной болезни и сосудистой хрупкости, что отражает риск дальнейших ишемических и геморрагических церебральных событий [60]. В недавно предложенной шкале MINOC (Microbleeds International Collaborative Network) с целью прогнозирования развития внутричерепного кровоизлияния на фоне приема ОАК при вторичной профилактике КЭИ используются следующие показатели: число ЦМК, возраст, популяция, внутричерепные кровоизлияния в анамнезе, ИИ в анамнезе, а также вид ОАК (АВК или ПОАК) [61]. Таким образом, наличие ЦМК само по себе не должно влиять на решение о назначении ОАК после ИИ или ТИА [53, 60].

ВМК в анамнезе. В многоцентровом наблюдательном исследовании (n=4540; Тайвань) показано, что среди пациентов с ФП и перенесенным ВМК использование ПОАК ассоциировано с более низкой частотой развития ВМК и больших кровотечений в сравнении с назначением варфарина, тогда как частота ишемических событий не различается [62]. Последующий метаанализ подтвердил, что применение ПОАК в сравнении с АВК сопряжено со снижением риска инсульта, смерти от любой причины и ВМК у пациентов с внутричерепным кровоизлиянием в анамнезе [63]. Известно, что ВМК вследствие ЦАА отличаются высоким риском рецидивов, но совокупный ишемический риск, включая экстрацеребральные события, может недооцениваться, поэтому наличие ВМК в анамнезе не является поводом для неназначения ОАК после ИИ или ТИА [60]. Только при наличии тяжелой ЦАА (с рецидивирующими ВМК, множественными ЦМК, диссеминированным корковым поверхностным сидерозом) возможен отказ от ОАК. Опцией выбора в таком случае является окклюзия ушка левого предсердия [5, 7].

Криптогенный инсульт. ФП — одна из потенциальных причин криптогенного эмболического инсульта (ESUS), в особенности у пациентов пожилого и старческого возраста [64]. Можно сформулировать две стратегии поиска ФП при ESUS — расширенный и таргетный кардиомониторинг. Известно, что чем длительнее мониторинг электрокардиографии (ЭКГ), тем больше вероятность обнаружения ФП [65]: частота выявления аритмии варьирует от 4,3% при

72-часовом холтеровском мониторинге до 22% при 3-недельном мониторинге [66, 67]. Пролонгированный кардиомониторинг при помощи петлевых регистраторов позволяет выявить ФП в течение 3 лет у 41% пациентов с ESUS, однако в России он малодоступен [68].

Таргетный кардиомониторинг основывается на концепции предсердной кардиопатии, согласно которой ФП может быть маркером предсердной дисфункции или «кардиопатии», которая, в свою очередь, служит прямой причиной эмболических событий [69]. К основным маркерам предсердной кардиопатии, т. е. индикаторам высокой вероятности обнаружения ФП после ИИ/ТИА, относятся: возраст старше 75 лет, диаметр левого предсердия >46 мм, число наджелудочковых экстрасистол при первом мониторинге ≥480 в сутки, наличие эпизода наджелудочковой тахикардии длительностью >20 сердечных циклов при первом мониторинге и концентрация NT-proBNP >400 пг/мл [70].

Пролонгированный мониторинг у пациентов с маркерами предсердной кардиопатии более эффективен: 12-месячное наблюдение позволяет выявить ФП у 33% пациентов [71]. В рутинной практике наиболее удобными биомаркерами предсердной кардиопатии представляются структурные и функциональные характеристики левого предсердия по данным трансторакальной эхокардиографии: диаметр, индекс объема (LAVI), фракция выброса (LAEF) [72], а также сывороточная концентрация натрийуретических пептидов, особенно NT-proBNP [73–75]. Данные маркеры целесообразно использовать для отбора пациентов на пролонгированный мониторинг.

В недавнем ретроспективном исследовании показано, что назначение ОАК в подгруппе пациентов с отклонением маркеров коагуляции и гемостаза или выраженным увеличением левого предсердия (индекс объема левого предсердия ≥40 см/м²) ассоциировано со снижением частоты

повторного инсульта в сравнении с антиагрегантной терапией — 3% против 14% в течение года без повышения риска внутримозговых кровоизлияний [76].

В настоящее время в исследовании ARCADIA (The Atrial Cardiac Pathology and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial) проводится оценка гипотезы, согласно которой апиксабан превосходит ацетилсалициловую кислоту в профилактике повторного инсульта у пациентов с ESUS и предсердной кардиопатией, устанавливаемой при наличии как минимум одного из следующих маркеров: терминальный индекс Р-волны в отведении V₁ на ЭКГ >5000 мВ·мс, сывороточный уровень NT-proBNP >250 пг/мл и индекс диаметра ЛП ≥3 см/м² по данным эхокардиографии [77].

Заключение

Антикоагулянтная терапия является эффективным и безопасным методом вторичной профилактики КЭИ, особенно при использовании ПОАК. В приоритете ранняя инициация антикоагулянтной терапии, однако сроки должны определяться индивидуально с учетом размера очага инфаркта и наличия ГТ. Антикоагулянтная терапия сохраняет высокую эффективность и безопасность в различных клинических ситуациях, с которыми может столкнуться врач-невролог сосудистого отделения, такими как пожилой возраст пациента, выполнение реперфузионной терапии, наличие ЦМА, ЦМК, геморрагического инсульта в анамнезе, а также функциональных ограничений. У пациентов с эмболическим криптогенным инсультом при наличии маркеров предсердной кардиопатии целесообразен пролонгированный ЭКГ-мониторинг с целью выявления скрытой ФП и своевременного назначения ОАК. Любой специалист, назначающий ОАК, должен укреплять приверженность пациента данному виду вторичной профилактики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, et al. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet Neurol.* 2019 Jan;18(1):117–26. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30356-9
- Hart RG, Coull BM, Hart D. Early recurrent embolism associated with nonvalvular atrial fibrillation: a retrospective study. *Stroke.* 1983 Sep-Oct;14(5):688–93. doi: 10.1161/01.str.14.5.688
- Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early Recurrence and Cerebral Bleeding in Patients with Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation: Effect of Anticoagulation and Its Timing: The RAF Study. *Stroke.* 2015 Aug;46(8):2175–82. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.008891
- Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Prognostic value of trans-thoracic echocardiography in patients with acute stroke and atrial fibrillation: findings from the RAF study. *J Neurol.* 2016 Feb;263(2):231–7. doi: 10.1007/s00415-015-7957-3
- Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2021 Jul;52(7):e364–e467. doi: 10.1161/STR.0000000000000375
- Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, et al. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Stroke.* 2017 Aug;12(6):589–96. doi: 10.1177/1747493017700663. Epub 2017 Mar 15.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021 Feb 1;42(5):373–498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612
- Klijn CJ, Paciaroni M, Berge E, et al. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J.* 2019 Sep;4(3):198–223. doi: 10.1177/2396987319841187
- 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 randomized trials. *Lancet.* 2014 Mar 15;383(9921):955–62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 15;365(11):981–92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039

11. Парфенов ВА, Вербицкая СВ. Вторичная профилактика инсульта при фибрилляции предсердий, применение апиксабана (исследования ARISTOTLE, AVERROES). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(2S):7-14. doi: 10.14412/2074-2711-2014-2S-7-14
[Parfenov VA, Verbitskaya SV. Secondary prevention of stroke in atrial fibrillation, use of apixaban: ARISTOTLE, AVERROES studies. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(2S):7-14. doi: 10.14412/2074-2711-2014-2S-7-14 (In Russ.)].
12. Rutherford OW, Jonasson C, Ghanima W, et al. Comparison of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban for effectiveness and safety in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020 Apr 1;6(2):75-85. doi: 10.1093/ehjcvp/pvz086
13. Coleman CI, Peacock WF, Bunz TJ, Alberts MJ. Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Previous Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2017 Aug;48(8):2142-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017474
14. Diener HC, Hankey GJ, Easton JD, et al. Non-vitamin K oral anticoagulants for secondary stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Suppl*. 2020 Sep 15;22(Suppl 1):113-121. doi: 10.1093/eurheartj/suaa104
15. Proietti M, Romanazzi I, Romiti GF, et al. Real-World Use of Apixaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2018 Jan;49(1):98-106. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018395
16. 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
17. Eun MY, Kim JY, Hwang YH, et al. Initiation of Guideline-Matched Oral Anticoagulant in Atrial Fibrillation-Related Stroke. *J Stroke*. 2021 Jan;23(1):113-23. doi: 10.5853/jos.2020.03440
18. Warner JJ, Harrington RA, Sacco RL, Elkind MSV. 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. *Stroke*. 2019 Dec;50(12):3331-2. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.027708
19. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021 Apr 25;euab065. doi: 10.1093/europace/euab065
20. Seiffge DJ, Traenka C, Polymeris A, et al. Early start of DOAC after ischemic stroke: Risk of intracranial hemorrhage and recurrent events. *Neurology*. 2016 Nov 1;87(18):1856-62. doi: 10.1212/WNL.0000000000003283
21. Arihiro S, Todo K, Koga M, et al; SAMURAI Study Investigators. Three-month risk-benefit profile of anticoagulation after stroke with atrial fibrillation: The SAMURAI – Nonvalvular Atrial Fibrillation (NVAf) study. *Int J Stroke*. 2016 Jul;11(5):565-74. doi: 10.1177/1747493016632239
22. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early Recurrence and Major Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin-K Oral Anticoagulants (RAF-NOACs) Study. *J Am Heart Assoc*. 2017 Nov 29;6(12):e007034. doi: 10.1161/JAHA.117.007034
23. Wilson D, Ambler G, Banerjee G, et al; Clinical relevance of Microbleeds in Stroke (CROMIS-2) collaborators. Early versus late anticoagulation for ischaemic stroke associated with atrial fibrillation: multicentre cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Mar;90(3):320-5. doi: 10.1136/jnnp-2018-318890
24. Yaghi S, Trivedi T, Henninger N, et al. Anticoagulation Timing in Cardioembolic Stroke and Recurrent Event Risk. *Ann Neurol*. 2020 Oct;88(4):807-16. doi: 10.1002/ana.25844
25. Abdul-Rahim AH, Fulton RL, Frank B, et al; VISTA collaborators. Association of improved outcome in acute ischaemic stroke patients with atrial fibrillation who receive early antithrombotic therapy: analysis from VISTA. *Eur J Neurol*. 2015 Jul;22(7):1048-55. doi: 10.1111/ene.12577
26. Yoshimura S, Uchida K, Sakai N, et al. Safety of Early Administration of Apixaban on Clinical Outcomes in Patients with Acute Large Vessel Occlusion. *Transl Stroke Res*. 2021 Apr;12(2):266-74. doi: 10.1007/s12975-020-00839-4
27. Alrohani A, Buck B, Jickling G, et al. Early apixaban therapy after ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. *J Neurol*. 2021 May;268(5):1837-46. doi: 10.1007/s00415-020-10335-2
28. Hong KS, Kwon SU, Lee SH, et al; Phase 2 Exploratory Clinical Study to Assess the Effects of Xarelto (Rivaroxaban) Versus Warfarin on Ischemia, Bleeding, and Hospital Stay in Acute Cerebral Infarction Patients With Non-valvular Atrial Fibrillation (Triple AXEL) Study Group. Rivaroxaban vs Warfarin Sodium in the Ultra-Early Period After Atrial Fibrillation-Related Mild Ischemic Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2017 Oct 1;74(10):1206-15. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.2161
29. Butcher KS, Ng K, Sheridan P, et al. Dabigatran Treatment of Acute Noncardioembolic Ischemic Stroke. *Stroke*. 2020 Apr;51(4):1190-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.027569
30. Labovitz AJ, Rose DZ, Fradley MG, et al; AREST Investigators. Early Apixaban Use Following Stroke in Patients with Atrial Fibrillation: Results of the AREST Trial. *Stroke*. 2021 Apr;52(4):1164-71. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030042
31. Mac Grory B, Flood S, Schrag M, et al. Anticoagulation Resumption After Stroke from Atrial Fibrillation. *Curr Atheroscler Rep*. 2019 May 20;21(8):29. doi: 10.1007/s11883-019-0790-x
32. Vannucchi V, Moroni F, Grifoni E, et al. Management of oral anticoagulation in very old patients with non valvular atrial fibrillation related acute ischemic stroke. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Jan;49(1):86-93. doi: 10.1007/s11239-019-01972-0
33. Giustozzi M, Acciarresi M, Agnelli G, et al. Safety of Anticoagulation in Patients Treated With Urgent Reperfusion for Ischemic Stroke Related to Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2020 Aug;51(8):2347-54. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030143
34. Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017 Dec;48(12):e343-e361. doi: 10.1161/STR.0000000000000152
35. Jaillard A, Cornu C, Durieux A, et al. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. The MAST-E study. MAST-E Group. *Stroke*. 1999 Jul;30(7):1326-32. doi: 10.1161/01.str.30.7.1326
36. Jensen M, Schlemm E, Cheng B, et al. Clinical Characteristics and Outcome of Patients With Hemorrhagic Transformation After Intravenous Thrombolysis in the WAKE-UP Trial. *Front Neurol*. 2020 Aug 28;11:957. doi: 10.3389/fneur.2020.00957
37. Muscarì A, Faccioli L, Lega MV, et al. Predicting hemorrhagic transformation and its timing from maximum cerebral lesion diameter in nonlacunar ischemic strokes. *Brain Behav*. 2020 Jan;10(1):e01497. doi: 10.1002/brb3.1497
38. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study. *Stroke*. 2008 Aug;39(8):2249-56. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.510321
39. Paciaroni M, Bandini F, Agnelli G, et al. Hemorrhagic Transformation in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation: Time to Initiation of Oral Anticoagulant Therapy and Outcomes. *J Am Heart Assoc*. 2018 Nov 20;7(22):e010133. doi: 10.1161/JAHA.118.010133
40. Banerjee A, Benedetto V, Gichuru P, et al. Adherence and persistence to direct oral anticoagulants in atrial fibrillation: a population-based study. *Heart*. 2020 Jan;106(2):119-26. doi: 10.1136/heartjnl-2019-315307

41. Ozaki AF, Choi AS, Le QT, et al. Real-World Adherence and Persistence to Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020 Mar;13(3):e005969. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005969
42. Mainbourg S, Cucherat M, Provencher S, et al; META-EMBOl group. Twice- or Once-Daily Dosing of Direct Oral Anticoagulants, a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2021 Jan;197:24–32. doi: 10.1016/j.thromres.2020.10.011
43. Meysa L, Polymeris AA, Schaedel S, et al. Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients With Recent Stroke Who Are Dependent on the Daily Help of Others. *Stroke*. 2021 Jul 27;STROKEAHA120033862. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.033862
44. Chen LY, Leening MJ, Norby FL, et al. Carotid Intima-Media Thickness and Arterial Stiffness and the Risk of Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), and the Rotterdam Study. *J Am Heart Assoc*. 2016 May 20;5(5):e002907. doi: 10.1161/JAHA.115.002907
45. Wang Z, Korantzopoulos P, Liu T. Carotid Atherosclerosis in Patients with Atrial Fibrillation. *Curr Atheroscler Rep*. 2019 Nov 29;21(12):55. doi: 10.1007/s11883-019-0808-4. Erratum in: *Curr Atheroscler Rep*. 2019 Dec 10;22(1):1.
46. Katsi V, Georgiopoulos G, Skafida A, et al. Noncardioembolic Stroke in Patients with Atrial Fibrillation. *Angiology*. 2019 Apr;70(4):299–304. doi: 10.1177/0003319718791711
47. Aboyans V, Bauersachs R, Mazzolai L, et al. Antithrombotic therapies in aortic and peripheral arterial diseases in 2021: a consensus document from the ESC working group on aorta and peripheral vascular diseases, the ESC working group on thrombosis, and the ESC working group on cardiovascular pharmacotherapy. *Eur Heart J*. 2021 Jul 19;ehab390. doi: 10.1093/eurheartj/ehab390
48. Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Церебральная болезнь мелких сосудов: классификация, клинические проявления, диагностика и особенности лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3S):4–17. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-4-17 [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Cerebral small vessel disease: classification, clinical manifestations, diagnosis, and features of treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3S):4–17. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-4-17 (In Russ.)].
49. Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Церебральная спорадическая неамилоидная микроангиопатия: патогенез, диагностика и особенности лечебной тактики. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):13–22. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-13-22 [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Sporadic cerebral non-amyloid microangiopathy: pathogenesis, diagnosis, and features of treatment policy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):13–22. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-13-22 (In Russ.)].
50. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol*. 2019;18(7):684–96. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30079-1
51. Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Геморрагические проявления церебральной амилоидной ангиопатии — от патогенеза к клиническому значению. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(3):4–11. [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Hemorrhagic manifestations of cerebral amyloid angiopathy: from pathogenesis to clinical significance. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(3):4–11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-4-11 (In Russ.)].
52. Данченко ИЮ, Кулеш АА, Дробаха ВЕ и др. Синдром CADASIL: дифференциальная диагностика с рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(10–2):128–36. doi: 10.17116/jnevro201911910128 [Danchenko IYu, Kulesh AA, Drobakha VE, et al. CADASIL syndrome: differential diagnosis with multiple sclerosis. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(10–2):128–36. doi: 10.17116/jnevro201911910128 (In Russ.)].
53. Кулеш АА, Сыромятникова ЛИ. Терапия оральными антикоагулянтами у пациентов после внутримозгового кровоизлияния. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(3):4–10. doi: 10.14412/2074-2711-2020-3-4-10 [Kulesh AA, Syromyatnikova LI. Oral anticoagulant therapy in patients after intracerebral hemorrhage. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(3):4–10. doi: 10.14412/2074-2711-2020-3-4-10 (In Russ.)].
54. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration: a united approach. *Lancet Neurol*. 2013;12:822–38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8
55. Petraut M, Casolla B, Ouk T, et al. Cerebral microbleeds: Beyond the microscope. *Int J Stroke*. 2019 Jul;14(5):468–75. doi: 10.1177/1747493019830594. Epub 2019 Feb 12.
56. Graff-Radford J, Lesnick T, Rabinstein AA, et al. Cerebral microbleed incidence, relationship to amyloid burden: The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*. 2020 Jan 14;94(2):e190–e199. doi: 10.1212/WNL.00000000000008735
57. Wilson D, Ambler G, Shakeshaft C, et al; CROMIS-2 Collaborators. Cerebral microbleeds and intracranial haemorrhage risk in patients anticoagulated for atrial fibrillation after acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CROMIS-2): a multicentre observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2018;17:539–47. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30145-5
58. Marti-Fabregas J, Medrano-Martorell S, Merino E, et al; HERO Study Investigators. MRI predicts intracranial hemorrhage in patients who receive longterm oral anticoagulation. *Neurology*. 2019;92:e2432–e2443. doi: 10.1212/WNL.00000000000007532
59. Wilson D, Ambler G, Lee KJ, et al; Microbleeds International Collaborative Network. Cerebral microbleeds and stroke risk after ischaemic stroke or transient ischaemic attack: a pooled analysis of individual patient data from cohort studies. *Lancet Neurol*. 2019 Jul;18(7):653–65. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30197-8
60. Casolla B, Cordonnier C. Intracerebral haemorrhage, microbleeds and antithrombotic drugs. *Rev Neurol (Paris)*. 2021 Jan-Feb;177(1–2):11–22. doi: 10.1016/j.neurol.2020.05.008
61. Best JG, Ambler G, Wilson D, et al; Microbleeds International Collaborative Network. Development of imaging-based risk scores for prediction of intracranial haemorrhage and ischaemic stroke in patients taking antithrombotic therapy after ischaemic stroke or transient ischaemic attack: a pooled analysis of individual patient data from cohort studies. *Lancet Neurol*. 2021 Apr;20(4):294–303. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00024-7
62. Tsai CT, Liao JN, Chiang CE, et al. Association of Ischemic Stroke, Major Bleeding, and Other Adverse Events With Warfarin Use vs Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Use in Patients With Atrial Fibrillation With a History of Intracranial Hemorrhage. *JAMA Netw Open*. 2020 Jun 1;3(6):e206424. doi: 10.1001/jamanet-workopen.2020.6424
63. Guo Z, Ding X, Ye Z, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in atrial fibrillation patients with previous stroke or intracranial hemorrhage: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Cardiol*. 2021 Jul;44(7):917–24. doi: 10.1002/clc.23647
64. Ntaios G. Embolic Stroke of Undetermined Source: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jan 28;75(3):333–40. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.024
65. Tsigoulis G, Katsanos AH, Köhrmann M, et al. Duration of Implantable Cardiac Monitoring and Detection of Atrial Fibrillation in Ischemic Stroke Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke*. 2019 Sep;21(3):302–11. doi: 10.5853/jos.2019.01067

66. Grond M, Jauss M, Hamann G, et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke*. 2013 Dec;44(12):3357-64. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001884
67. Rubio Campal JM, Garcia Torres MA, Sanchez Borque P, et al. Detecting Atrial Fibrillation in Patients With an Embolic Stroke of Undetermined Source (from the DAF-ESUS registry). *Am J Cardiol*. 2020 Feb 1;125(3):409-14. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.10.050
68. Kitsiou A, Rogalewski A, Kalyani M, et al. Atrial Fibrillation in Patients with Embolic Stroke of Undetermined Source during 3 Years of Prolonged Monitoring with an Implantable Loop Recorder. *Thromb Haemost*. 2021 Jun;121(6):826-33. doi: 10.1055/a-1346-2899
69. Elkind MSV. Atrial Cardiopathy and Stroke Prevention. *Curr Cardiol Rep*. 2018 Sep 12;20(11):103. doi: 10.1007/s11886-018-1053-0
70. Schnabel RB, Haessler KG, Healey JS, et al. Searching for Atrial Fibrillation Poststroke: A White Paper of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation*. 2019 Nov 26;140(22):1834-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040267
71. Poli S, Diedler J, Härtig F, et al. Insertable cardiac monitors after cryptogenic stroke — a risk factor based approach to enhance the detection rate for paroxysmal atrial fibrillation. *Eur J Neurol*. 2016 Feb;23(2):375-81. doi: 10.1111/ene.12843
72. Markus A, Valerie S, Mira K. Promising Biomarker Candidates for Cardioembolic Stroke Etiology. A Brief Narrative Review and Current Opinion. *Front Neurol*. 2021 Feb 25;12:624930. doi: 10.3389/fneur.2021.624930
73. Wasser K, Weber-Krüger M, Gröschel S, et al. Brain Natriuretic Peptide and Discovery of Atrial Fibrillation After Stroke: A Subanalysis of the Find-AFRANDOMISED Trial. *Stroke*. 2020 Feb;51(2):395-401. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026496
74. Zhang K, Kamtchum-Tatuene J, Li M, Jickling GC. Cardiac natriuretic peptides for diagnosis of covert atrial fibrillation after acute ischaemic stroke: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Stroke Vasc Neurol*. 2021 Mar;6(1):128-32. doi: 10.1136/svn-2020-000440
75. Мехряков СА, Кулеш АА, Сыромятникова ЛИ, Собянин КВ. Биомаркеры предсердной кардиопатии у пациентов с разными патогенетическими подтипами ишемического инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(6):33-41. doi: 10.14412/2074-2711-2020-6-33-41 [Mekhryakov SA, Kulesh AA, Syromyatnikova LI, Sobyenin KV. Biomarkers of atrial cardiopathy in patients with different pathogenetic subtypes of ischemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(6):33-41. doi: 10.14412/2074-2711-2020-6-33-41 (In Russ.)].
76. Patel K, Mikhael E, Liu M, et al. Anticoagulation Therapy Reduces Recurrent Stroke in Embolic Stroke of Undetermined Source Patients With Elevated Coagulation Markers or Severe Left Atrial Enlargement. *Front Neurol*. 2021 Jun 7;12:695378. doi: 10.3389/fneur.2021.695378
77. Kamel H, Longstreth WT Jr, Tirschwell DL, et al. The Atrial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial: Rationale and methods. *Int J Stroke*. 2019 Feb;14(2):207-14. doi: 10.1177/1747493018799981

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.06.2021/16.08.2021/19.08.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке компании «Пфайзер». В статье выражена позиция автора, которая может отличаться от позиции компании «Пфайзер». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Publication of this article has been supported by Pfizer. The article expresses the position of the author, which may differ from that of Pfizer. The author are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Кулеш А.А. <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>