

Вопросы совершенствования ведения пациентов, перенесших ишемический инсульт на фоне фибрилляции предсердий

Кулеш А.А.¹, Демин Д.А.²

¹Кафедра неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия;

²ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Астрахань

¹Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26; ²Россия, 414011, Астрахань, ул. Покровская Роща, 4

В статье рассмотрены клинические особенности кардиоэмболического инсульта (КЭИ). Обсуждаются подходы к обследованию пациента с клиническим подозрением на КЭИ в рамках концепции предсердной кардиопатии и ее основных маркеров. Представлены принципы выбора срока назначения орального антикоагулянта с целью вторичной профилактики. Рассмотрены особенности назначения прямых оральных антикоагулянтов в сложных клинических ситуациях, в частности пациентам пожилого и старческого возраста, после проведения реперфузионной терапии, при развитии геморрагической трансформации, при наличии сочетанного атеросклероза, церебральной микроангиопатии, внутримозгового кровоизлияния в анамнезе, а также выраженных когнитивных нарушений. Представлены подходы к выбору орального антикоагулянта с точки зрения чистой клинической пользы.

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

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

Для ссылки: Кулеш АА, Демин ДА. Вопросы совершенствования ведения пациентов, перенесших ишемический инсульт на фоне фибрилляции предсердий. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(6):115–121. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-115-121

Issues of improving the management of patients with ischemic stroke on the background of atrial fibrillation

Kulesh A.A.¹, Demin D.A.²

¹Department of neurology and medical genetics, Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm; ²Federal Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of Russia, Astrakhan

¹26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia; ²4, Pokrovskaya Roshka St., Astrakhan 414011, Russia

The article discusses the clinical features of cardioembolic stroke (CES). Approaches to the examination of a patient with clinical suspicion of CES are discussed within the framework of the concept of atrial cardiopathy and its main markers. The principles for choosing the timing of oral anticoagulant administration for the purpose of secondary prevention are presented. The article discusses the special aspects of direct oral anticoagulants prescription in difficult clinical situations, in particular, in elderly and senile patients, after reperfusion therapy, with the development of hemorrhagic transformation, in the presence of combined atherosclerosis, cerebral microangiopathy, anamnesis of intracerebral hemorrhage, as well as severe cognitive impairment. Approaches to the choice of oral anticoagulant in terms of purely clinical benefit are presented.

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

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

For reference: Kulesh AA, Demin DA. Issues of improving the management of patients with ischemic stroke on the background of atrial fibrillation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(6):115–121. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-115-121

Своевременное определение патогенетического подтипа инсульта и раннее назначение таргетной вторичной профилактики является одним из императивов ведения пациентов с острым ишемическим инсультом (ИИ) [1]. В последние годы достигнуты существенные успехи в лечении пациентов с кардиоэмболическим инсультом (КЭИ), которые, в первую очередь, связаны с применением тромбэктомии [2], а также с более ранним назначением оральных антикоагулянтов (ОАК) [3]. Однако на повестке остается ряд важных проблем, в числе которых повышение эффективности поиска фибрилляции предсер-

дий (ФП) у пациентов с эмболическим ИИ, решение вопроса о целесообразности ультрараннего (в первые 4 сут) назначения ОАК большинству пациентов, индивидуализация и повышение приверженности при их использовании. Обсуждению данных спорных позиций и посвящена настоящая статья.

Клинические особенности КЭИ

КЭИ на фоне ФП занимает 13–26% в этиологической структуре ИИ. При этом его представленность выше у пациентов пожилого и старческого возраста [4]. Формирование

Таблица 1. «Классическая» клиническая картина КЭИ [8–10]
Table 1. “Classic” clinical picture of CES [8–10]

Раздел	Признак
Симптомы и течение заболевания	<ul style="list-style-type: none"> Внезапное развитие неврологического дефицита с его максимальной выраженностью в дебюте Спонтанный «драматический» регресс симптомов в первые часы заболевания Нарушение высших мозговых функций (афазия, неглект), а также полей зрения в сочетании с проводниковым дефицитом Эмболические вертебробазиллярные синдромы: дорсолатеральный медуллярный синдром Валленберга–Захарченко, синдром вершины основной артерии (дистальная окклюзия основной артерии характерна для эмболии, проксимальная – для атеросклероза)
Нейро-визуализация	<ul style="list-style-type: none"> Кортикальные инфаркты Вовлечение разных артериальных бассейнов, в том числе двусторонние инфаркты (исключить переднюю и заднюю трифуркацию, способную имитировать поражение разных бассейнов) Поражение островка (чаще в сочетании с близлежащими зонами мозга) Геморрагическая трансформация на первичной КТ (до реперфузионной терапии) Симптом «черной артерии» (susceptibility vessel sign) на МР-последовательностях T2*, SWI, SWAN
Ангио-визуализация	<ul style="list-style-type: none"> Эмболический тип окклюзии крупной артерии: симптом «ампутированной артерии» без признаков проксимального атеросклеротического поражения; окклюзия проксимальных участков артерий в месте бифуркации (например, дистальная окклюзия M1 сопровождается окклюзией проксимальных отделов M2, в противоположность «туннельной окклюзии» при интракраниальном атеросклерозе, когда проксимальные отделы M2 сохранены)
Эндоваскулярное лечение	<ul style="list-style-type: none"> Остаточный стеноз и ранняя реокклюзия не характерны (в отличие от интракраниального атеросклероза)

Примечание. КТ – компьютерная томография; МР – магнитно-резонансный.

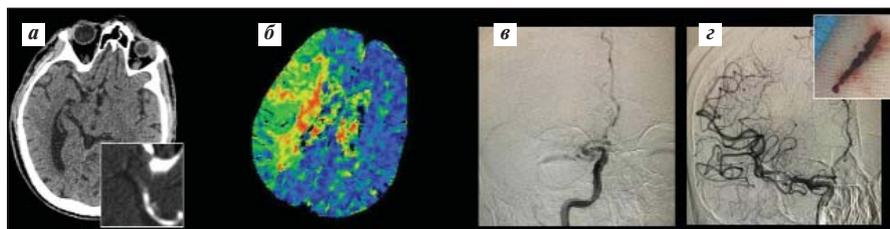


Рис. 1. Клинический пример КЭИ. Пациент А., 74 лет. В 2021 г. перенес КЭИ в бассейне правой средней мозговой артерии с полным восстановлением.

Назначенный прямой оральный антикоагулянт (ПОАК) не принимал. 29.10.2022 упал на улице из-за слабости в левых конечностях, доставлен в приемное отделение через 2 ч от дебюта симптомов. В неврологическом статусе – левосторонняя гемиплегия и выраженный синдром игнорирования. Выполнены КТ (гиперденсная средняя мозговая артерия справа), КТ-ангиография (а, в рамочке: окклюзия сегмента M1 правой средней мозговой артерии), КТ-перфузия (б – зона гипоперфузии в бассейне правой средней мозговой артерии). На ЭКГ – ФП. Выполнен внутривенный тромболитис, пациент транспортирован с рентгеноперационную. Ангиографически подтверждена окклюзия M1 (в), выполнена тромбэктомия, извлечен красно-бурый тромб, восстановлен кровоток TICI III (г). Неврологический дефицит регрессировал, на 2-й день назначен апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в день¹

Fig. 1. Clinical example of CES. Patient A., 74 years old. In 2021 he had CES in the right middle cerebral artery system with complete recovery. The prescribed direct oral coagulant (DOAC) was not taken. On October 29, 2022, he fell on the street due to weakness in the left limb, was taken to the emergency department 2 hours after the onset of symptoms. In the neurological status – left-sided hemiplegia and severe neglect syndrome. On examination: CT (hyperdense middle cerebral artery on the right), CT angiography (a, framed: occlusion of the M1 segment of the right middle cerebral artery), CT perfusion (b – area of hypoperfusion in the territory of the right middle cerebral artery). On the ECG – AF. Intravenous thrombolysis was performed, the patient was transported to the X-ray operating room. M1 occlusion was confirmed angiographically (c), thrombectomy was performed, a reddish-brown thrombus was removed, and TICI III blood flow was restored (d). The neurological deficit regressed; on the 2nd day, apixaban was prescribed at a dose of 5 mg 2 times a day

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net

тромба при ФП в 9 из 10 случаев происходит в ушке левого предсердия на фоне стаза крови вследствие нескоординированного сокращения предсердий. При этом пароксизмальная, персистирующая и перманентная формы ФП несут высокий риск развития ИИ и транзиторной ишемической атаки (ТИА). Миграция тромба также может приводить к системной эмболизации, поэтому у пациентов с КЭИ нередко наблюдаются другие эмболические синдромы – острая ишемия конечности, мезентериальный тромбоз и т. д. [5–7]. Основные клинические особенности КЭИ представлены в табл. 1.

Представленные клинические особенности наблюдаются далеко не у всех пациентов с КЭИ, часто картина заболевания лишена специфических характеристик [11]. Однако опознание представленных маркерных симптомов необходимо для ранней инициации диагностического поиска (рис. 1).

При наличии у пациента ФП в анамнезе или при проведении первичной электрокардиографии (ЭКГ) диагностика КЭИ не вызывает трудностей и инструментальное обследование обычно ограничивается рутинной трансторакальной эхокардиографией (ЭхоКГ) для исключения структурной патологии, в том числе митрального стеноза, имеющего важное

значение для выбора ОАК [12]. Однако при отсутствии ФП клиницист сталкивается с проблемой ее поиска в условиях, когда время и диагностические ресурсы ограничены.

Обследование пациента с клиническим подозрением на КЭИ

Теоретической основой оптимизации поиска ФП при эмболическом криптогенном инсульте, которому посвящена серия наших публикаций [13–15], является концепция предсердной кардиопатии (ПК; atrial cardiopathy/cardiomyopathy), которая заключается в том, что под воздействием различных этиологических факторов происходит развитие электрической и/или механической дисфункции предсердий, прогрессирование фиброза миокарда, что определяет формирование предсердной эктопической активности от экстрасистолии до клинической ФП и повышенный риск тромбообразования, в том числе и на начальных этапах патологического процесса. Несмотря на то что наличие ПК (равно как и диагностика эмболического криптогенного инсульта, что показано в исследованиях NAVIGATE-ESUS и RE-SPECT ESUS) не является достаточным основанием для инициации ОАК, поиск ФП у пациентов с ПК существенно более продуктивен, чем в группе эмболического инсульта из неустановленного источника (embolic stroke of undetermined source, ESUS). Так, 12-месячный инвазивный кардиомониторинг у пациентов с маркерами ПК позволяет выявить ФП у каждого третьего пациента, причем в 9 из 10 случаев пароксизмы являются бессимптомными [16]. Основные маркеры ПК, применимые в ежедневной практике, суммированы в табл. 2 [15].

Клинический пример, отражающий трудности выявления ФП у пациентов с эмболическим криптогенным инсультом, представлен на рис. 2.

Сроки назначения ОАК

Первые несколько дней после КЭИ характеризуются повышением как риска рецидива ИИ, так и риска геморрагической трансформации (ГТ). С одной стороны, без назначения антикоагулянтов частота повторного ИИ в первые 14 сут достигает 1,3% в день [17], с другой – риск ГТ при больших инфарктах приближается к 60% [18]. При этом важно, что клиническая значимость собы-

тий, характеризующих исход, не равнозначна, так как они различаются по степени тяжести, инвалидизации и летальности.

Долгое время для определения оптимального срока инициации ОАК использовалось эмпирическое правило Динера, согласно которому в зависимости от выраженности неврологического дефицита препарат должен назначаться на 1, 3, 6 или 12-е сутки [19]. Анализ данных реги-

Таблица 2. Основные признаки предсердной кардиопатии
Table 2. Main signs of atrial cardiopathy

Метод исследования	Маркер предсердной кардиопатии
ЭКГ	PTFV1 (P-wave terminal force – конечная часть зубца P в отведении V ₁) >5000 мкВ • мс Наджелудочковые экстрасистолы Далекозашедшая межпредсердная блокада
Холтеровское мониторирование ЭКГ	Частая наджелудочковая экстрасистолия (≥480 в сутки) Пароксизмы наджелудочковой тахикардии ≥20 комплексов (длительность <30 с)
Трансторакальная ЭхоКГ	Диаметр ЛП >40 мм Индекс диаметра ЛП ≥3 см/м ² Индекс объема ЛП >34 мл/м ²
Чреспищеводная ЭхоКГ	Феномен спонтанного эхоконтрастирования в ушке ЛП Скорость кровотока в ушке ЛП <20 см/с
Биомаркеры	NT-proBNP >250 пг/мл

Примечание. ЛП – левое предсердие.

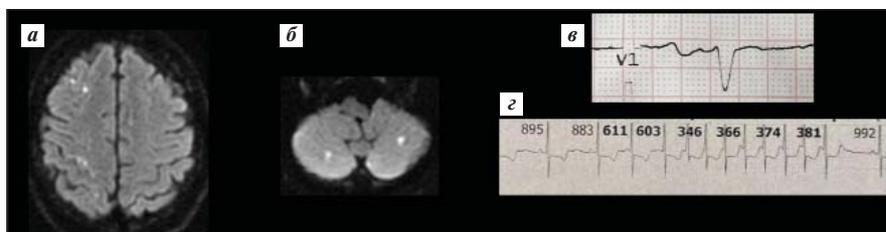


Рис. 2. Клинический пример КЭИ. Пациент С., 64 лет. 09.03.2021 чистил машину от снега, внезапно развилась слабость в левой руке. Госпитализирован в стационар, выполнена МРТ головного мозга, визуализированы множественные мелкие инфаркты в обоих полушариях мозжечка и бассейне правой средней мозговой артерии (а, б). В результате диагностического поиска установлен ESUS. Обращало на себя внимание наличие на ЭКГ двухфазного зубца P в отведении V₁ (в).

При суточном холтеровском мониторировании выявлено 17 пароксизмов наджелудочковой тахикардии (г). При этом увеличения ЛП по данным ЭхоКГ не было. Пациент выписан с рекомендацией в качестве антитромботической терапии принимать ацетилсалициловую кислоту. В ноябре 2021 г. при плановой ЭКГ выявлена ФП, назначен ПАОК

Fig. 2. Clinical examples of CES. Patient S., 64 years old. 03/09/2021 was cleaning the car from snow when a sudden weakness in his left hand developed. He was hospitalized, MRI of the brain was performed, multiple small infarctions were visualized in both hemispheres of the cerebellum and the right middle cerebral artery system (a, b). Diagnosis of ESUS was established. Attention was drawn to the presence of a biphasic P wave on the ECG in lead V₁ (c). 24-hour Holter monitoring revealed 17 paroxysms of supraventricular tachycardia (d). At the same time, there was no enlargement of the left atrium according to echocardiography. The patient was discharged with a recommendation to take acetylsalicylic acid as an antithrombotic therapy. In November 2021, AF was detected during a planned ECG, DOAC was prescribed

стра K-ATTENTION (Korean ATrial fibrillaTion EvaluationN regisTry in Ischemic strokE patieNts, Южная Корея; n=2321) продемонстрировал, что соблюдение правила Динера ассоциировано со снижением риска рецидива инсульта [20]. 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 вертебробазилярном инсульте [3]. Так, инфаркт большого размера в затылочной доле клинически может иметь лишь 2 балла по Шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS), что не отражает истинный риск ГТ.

В соответствии с клиническими рекомендациями Американской кардиологической ассоциации / Американской ассоциации по изучению инсульта (American Heart Association / American Stroke Association, АНА/АСА) 2021 г. ОАК должны незамедлительно назначаться при ТИА, на 2–14-й день при низком риске ГТ и после 14-го дня при высоком риске гемотрансформации инфаркта [12]. Однако в основе данных рекомендаций, равно как и рекомендаций Европейской ассоциации сердечного ритма (European Heart Rhythm Association, EHRA) [21], лежат эмпирические наблюдения и обсервационные исследования, наиболее авторитетными из которых являются RAF-NOACs (Early Recurrence and Major Bleeding in Patients With Acute

Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin K Oral Anticoagulants, Европа; n=1127) [22] и IAC (The Initiation of Anticoagulation after Cardioembolic Stroke, США; n=1289) [23].

В 2022 г. опубликовано правило «1-2-3-4» (назначение ПОАК на 1-й день после ТИА, на 2-й день после легкого инсульта с NIHSS <8 баллов, на 3-й день после умеренного инсульта с NIHSS от 8 до 15 баллов, на 4-й день после тяжелого инсульта с NIHSS >15 баллов), базирующееся на анализе регистров SAMURAI и RELAXED (Япония; n=1797) с последующей валидацией на европейских когортах RAF, RAF-NOACs, CROMIS-2, NOACISP LONGTERM, Erlangen Registry и Verona Registry Investigators (n=2036). В валидационных когортах частота развития ИИ (2,4% против 2,2%) и внутримозгового кровоизлияния (0,2% против 0,6%) через 90 дней не различалась при раннем и отсроченном старте [24]. Наконец, в сентябре 2022 г. были представлены результаты регистрового исследования TIMING (Early Versus Delayed Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Therapy After Acute Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation, Швеция; n=888), в рамках которого сравнивалось раннее (1–4-й день) и отсроченное (5–10-й день) назначение ПОАК. Исследование показало, что раннее назначение ПОАК не уступает отсроченному. По заключению авторов, более низкая частота ИИ и смерти при отсутствии симптомных внутримозговых кровоизлияний указывает на безопасность раннего старта ПОАК [25]. При этом размер инфаркта остается важным предиктором развития ГТ, который составляет 22% при размере инфаркта 2–5 см и 58% при размере ≥5 см. Следует учитывать, что остаточный риск ГТ снижается до 10% на 6-й день при среднем размере очага и на 15-й день при больших инфарктах [18]. Таким образом, накопленные данные подтверждают, что для большинства пациентов с КЭИ целесообразна ранняя (в первые 5–7 дней) инициация ПОАК (рис. 3).

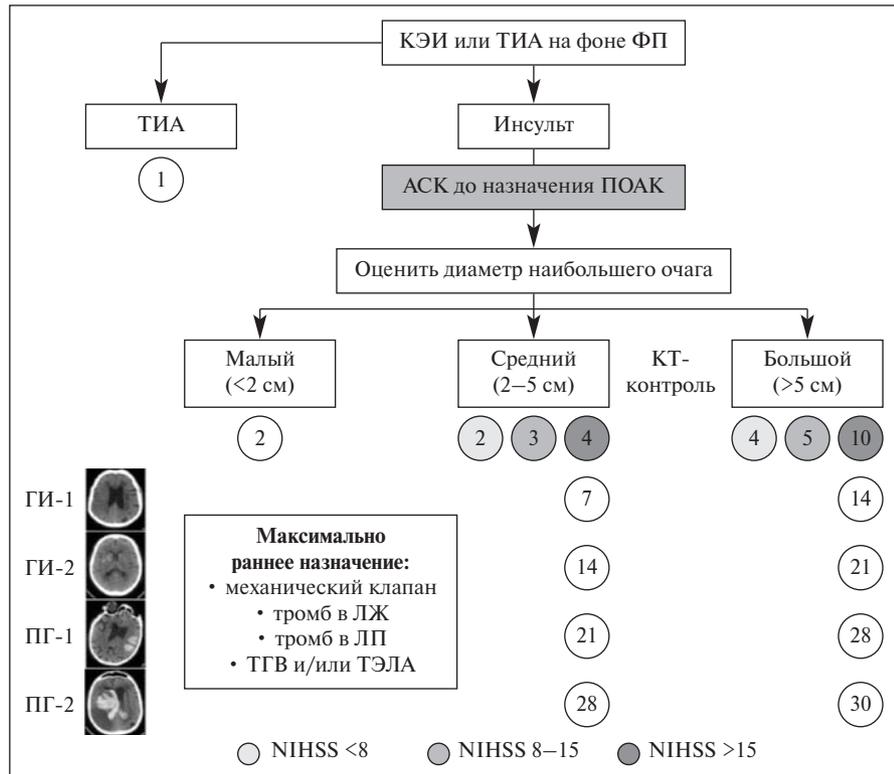


Рис. 3. Сроки назначения ПОАК при КЭИ на фоне ФП. АСК – ацетилсалициловая кислота; ГИ – геморрагический инфаркт; ПГ – паренхиматозная гематома; ЛЖ – левый желудочек; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоз легочной артерии

Отдельные ситуации назначения ПОАК

В табл. 3 представлены особенности назначения ПОАК в отдельных клинических ситуациях в контексте существующих по этим вопросам опасений и предвзятостей.

Подходы к выбору антикоагулянта

Выбор ПОАК у пациентов с КЭИ должен быть максимально индивидуализирован с целью поддержания баланса эффективности и безопасности, который описывается понятием «чистая клиническая польза» (net clinical benefit, NCB), включающим наиболее серьезные события, относящиеся к обеим категориям [34].

Приоритет ПОАК перед варфарином во вторичной профилактике

Таблица 3. Назначение ПОАК в отдельных ситуациях
Table 3. Prescribing DOACs in selected situations

Ситуация	Опасения и предвзятости	Доказательная база	Минимизация рисков
Пожилые и старческий возраст	В данной группе выше риск ГТ при применении ПОАК, их следует назначать позднее и с осторожностью	Возраст как самостоятельный фактор риска не должен влиять на сроки назначения ПОАК [26]	Необходим подбор корректной дозы ПОАК
Реперфузионная терапия	Назначение ПОАК после реперфузионной терапии опасно, лучше отложить инициацию лечения	Реперфузионная терапия не влияет на эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии [27]	Контроль АД после реперфузии с быстрым достижением, поддержанием целевых значений и минимизацией вариабельности
ГТ	После ГТ назначение ПОАК противопоказано или должно быть максимально отсрочено	Срок назначения должен определяться симптомностью ГТ и ее выраженностью по классификации ECASS [28]	Контроль АД после реперфузии с быстрым достижением, поддержанием целевых значений и минимизацией вариабельности
Сочетанный атеросклероз магистральных артерий головы и шеи	ПОАК не защитит данного пациента от инсульта	Пациенты с сочетанием ФП и асимптомного каротидного атеросклероза не требуют дополнительного рутинного назначения антитромбоцитарной терапии; при симптомном экстракраниальном атеросклерозе, а также при интракраниальном атеросклерозе могут требоваться дополнительные меры профилактики [29]	Каротидная эндартерэктомия или стентирование при симптомном экстракраниальном атеросклерозе; возможно назначение комбинации ПОАК и антитромбоцитарного препарата при симптомном интракраниальном атеросклерозе; интенсивная терапия статинами или комбинированная гиполипидемическая терапия
Церебральные микрокровоизлияния	Назначение ПОАК в этой ситуации опасно	Даже при наличии микрокровоизлияний абсолютный риск ИИ значительно превышает риск ВМК вне зависимости от числа и локализации микрогеморрагий [30]	Строгий долгосрочный контроль АД; при тяжелой церебральной амилоидной ангиопатии с феноменом поверхностного коркового сидероза и/или повторными ВМК показана имплантация окклюдера в ушко ЛП
ВМК в анамнезе	Назначение ПОАК в этой ситуации опасно	Применение ПОАК в сравнении с варфарином сопряжено со снижением риска ишемического, повторного геморрагического инсульта и смерти от любой причины у пациентов с внутрисрепным кровоизлиянием в анамнезе [31]	Строгий долгосрочный контроль АД. При наличии тяжелой церебральной амилоидной ангиопатии — окклюзия ушка ЛП
Выраженные когнитивные нарушения	Назначение ПОАК в этой ситуации опасно или нецелесообразно	Применение ОАК снижает риск деменции на 12% через 1–2 года терапии; при этом величина снижения риска у пациентов 75 лет и старше достигает 16% (A. Rahman, ESO 2021). Среди изученных препаратов (антагонисты витамина К, дабигатран, ривароксабан и аписабан) аписабан характеризовался наиболее высокими показателями приверженности терапии и ее постоянства [32, 33]	Убедиться в способности пациента понимать необходимость приема препарата и корректно выполнять это. Для повышения приверженности могут использоваться недельные раскладки (коробки), напоминания и контроль со стороны родственников / ухаживающих лиц

Примечание. АД – артериальное давление; ECASS (The European Cooperative Acute Stroke Study) – Европейское кооперативное исследование острого инсульта; ВМК – внутримозговое кровоизлияние.

КЭИ несомненен и закреплен в рекомендациях АНА/ASA 2021 г. [12]. Известно, что все ПОАК характеризуются большей NCV в сравнении с варфарином [35–38]. При анализе данных системы Medicare (n = 198 321) показано, что у пациентов 65 лет и старше аписабан, в сравнении с варфарином, характеризуется меньшим риском инсульта / системной эмболии, больших кровотечений и высокой NCV. У других ПОАК не было выявлено преимуществ одновременно по всем указанным параметрам [39]. Изучение данных реальной клинической практики (n=1361) продемонстрировало, что, в сравнении с приемом антагонистов витамина К, аписабан ассоциирован с наибольшим среди ПОАК сниже-

нием риска больших кровотечений и смертности. Что касается желудочно-кишечных кровотечений, только при применении аписабана наблюдалось существенное снижение риска в сравнении с антагонистами витамина К [40]. В табл. 4 представлены основные принципы выбора ПОАК при КЭИ [1].

Заключение

КЭИ зачастую проявляется характерными клиническими и нейровизуализационными паттернами, что облегчает диагностику. При отсутствии ФП на ЭКГ наличие данных клинических особенностей необходимо для инициации поиска аритмии. Эффективный поиск у пациентов

Таблица 4. Принципы выбора ПОАК после КЭИ
Table 4. Principles for choosing DOAC after CES

Клинический сценарий	Предпочтительный ПОАК
Возраст 80 лет и старше	Апиксабан 5 мг 2 раза в день (2,5 мг 2 раза в день по показаниям) Дабигатран 110 мг 2 раза в день
Высокий риск желудочно-кишечного кровотечения	Апиксабан 5 мг 2 раза в день (2,5 мг 2 раза в день по показаниям) Дабигатран 110 мг 2 раза в день
Хроническая болезнь почек с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин	Апиксабан 2,5 мг 2 раза в день
Дисфагия (назогастральный зонд)	Апиксабан 5 мг 2 раза в день (2,5 мг 2 раза в день по показаниям) Ривароксабан 20 мг (15 мг по показаниям)

с эмболическим криптогенным инсультом возможен в рамках концепции предсердной кардиопатии, когда решение о длительности мониторинга сердечного ритма принимается на основании наличия структурных и функциональных маркеров атриопатии. При обнаружении ФП показано скорейшее назначение ПОАК с учетом факторов, определяющих баланс эффективности и безопасности у конкретного пациента. В большинстве случаев терапия антикоагулянтам может быть инициирована в первые 5–7 дней инсульта. В сложных клинических ситуациях, в частности при назначении ПОАК пациентам пожилого и старческого возраста, после реперфузионной терапии, при развитии геморрагической трансформации, при наличии церебральной микроангиопатии, ВМК в анамнезе, а также выраженных когнитивных нарушений, необходимо обеспечение безопасности терапии за счет подбора корректной дозы и достижения целевого уровня АД. Наиболее оптимальным с точки зрения чистой клинической выгоды является назначение апиксабана.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Виноградов ОИ, Кулеш АА, Демин ДА. Ишемический инсульт: диагностика, лечение, реабилитация и профилактика. Руководство для врачей. Москва: ИД Третьяковъ; 2022. 252 с. ISBN 978-5-90657-776-4 [Vinogradov OI, Kulesh AA, Demin DA. *Ishemicheskiiy insul't: diagnostika, lecheniye, rehabilitatsiya i profilaktika. Rukovodstvo dlya vrachey* [Ischemic stroke: diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention. Guide for doctors]. Moscow: ID Tretyakov; 2022. 252 p. ISBN 978-5-90657-776-4 (In Russ.)].
2. Zhang Z, Wang C, Xia W, et al. Efficacy and safety of mechanical thrombectomy for cardioembolic stroke: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Jan 15;100(2):e24340. doi: 10.1097/MD.0000000000024340
3. 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 [Kulesh AA. Difficult issues in the management of patients with atrial fibrillation: a neurologist's point of view. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):4-13. doi: 10.14412/2074-2711-2021-5-4-13 (In Russ.)].
4. 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
5. Sacchetti DC, Furie KL, Yaghi S. Cardioembolic Stroke: Mechanisms and Therapeutics. *Semin Neurol*. 2017 Jun;37(3):326-38. doi: 10.1055/s-0037-1603465
6. Kang J, Hong JH, Jang MU, et al. Cardioembolism and Involvement of the Insular Cortex in Patients with Ischemic Stroke. *PLoS One*. 2015 Oct 21;10(10):e0139540. doi: 10.1371/journal.pone.0139540
7. Кулеш АА, Демин ДА, Виноградов ОИ. Патогенетические механизмы ишемического инсульта: от верификации до вторичной профилактики. *Consilium Medicum*. 2021;23(11):792-9. doi: 10.26442/20751753.2021.11.201153 [Kulesh AA, Demin DA, Vinogradov OI. Pathogenetic mechanisms of ischemic stroke: from verification to secondary prevention. *Consilium Medicum*. 2021;23(11):792-9. doi: 10.26442/20751753.2021.11.201153 (In Russ.)].
8. Kamel H, Healey JS. Cardioembolic Stroke. *Circ Res*. 2017 Feb 3;120(3):514-26. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308407
9. Кулеш АА, Куликова СП, Дробаха ВЕ и др. Роль поражения островковой коры в определении патогенетического подтипа ишемического инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(2):11-7. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-11-7 [Kulesh AA, Kulikova SP, Drobakha VE, et al. Role of insular cortex lesions in determining the pathogenetic subtype of ischemic stroke. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(2):11-7. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-11-7 (In Russ.)].
10. Kang DW, Jeong HG, Kim DY, et al. Prediction of Stroke Subtype and Recanalization Using Susceptibility Vessel Sign on Susceptibility-Weighted Magnetic Resonance Imaging. *Stroke*. 2017 Jun;48(6):1554-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016217. Epub 2017 Apr 21.
11. Arboix A, Alio J. Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis. *Curr Cardiol Rev*. 2010 Aug;6(3):150-61. doi: 10.2174/157340310791658730
12. 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
13. Кулеш АА, Демин ДА, Виноградов ОИ. Криптогенный инсульт. Часть 1: аорто-артериальная эмболия. *Медицинский Совет*. 2021;(4):78-87. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-78-87 [Kulesh AA, Demin DA, Vinogradov OI. Cryptogenic stroke. Part 1: Aorto-arterial embolism. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):78-87. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-78-87 (In Russ.)].
14. Кулеш АА, Демин ДА, Белопасова АВ и др. Криптогенный инсульт. Часть 2: парадоксальная эмболия. *Медицинский Совет*. 2021;(19):16-33. doi: 10.21518/2079-701X-2021-19-16-33 [Kulesh AA, Demin DA, Belopasova AV, et al. Cryptogenic stroke. Part 2: paradoxical embolism. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(19):16-33. doi: 10.21518/2079-701X-2021-19-16-33 (In Russ.)].
15. Демин ДА, Кулеш АА, Янишевский СН и др. Криптогенный инсульт. Часть 3: предсердная кардиопатия и скрытая фибрилляция предсердий. *Медицинский Совет*. 2022;(21):8-18. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-21-8-18 [Demin DA, Kulesh AA, Yanishevskiy SN, et al. Cryptogenic stroke. Part 3: atrial cardiopathy and silent atrial fibrillation. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;(21):8-18. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-21-8-18 (In Russ.)].
16. 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
17. 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
18. Muscari 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

19. 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
20. 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
21. 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
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. 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
24. Kimura S, Toyoda K, Yoshimura S, et al; SAMURAI, RELAXED, RAF, RAF-NOAC, CROMIS-2, NOACISP LONGTERM, Erlangen Registry and Verona Registry Investigators. Practical “1-2-3-4-Day” Rule for Starting Direct Oral Anticoagulants After Ischemic Stroke With Atrial Fibrillation: Combined Hospital-Based Cohort Study. *Stroke*. 2022 Feb 2;STROKEA-HA121036695. doi: 10.1161/STROKEA-HA.121.036695
25. Oldgren J, Asberg S, Hijazi Z, et al; National TIMING Collaborators. Early Versus Delayed Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Therapy After Acute Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation (TIMING): A Registry-Based Randomized Controlled Noninferiority Study. *Circulation*. 2022 Oct 4;146(14):1056-66. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060666
26. 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
27. 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/STROKEA-HA.120.030143
28. 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
29. Katsi V, Georgiopoulou G, Skafida A, et al. Noncardioembolic Stroke in Patients with Atrial Fibrillation. *Angiology*. 2019 Apr;70(4):299-304. doi: 10.1177/0003319718791711
30. 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
31. 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
32. 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
33. 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/CIRCOUT-COMES.119.005969
34. Кулеш АА. Чистая клиническая выгода (net clinical benefit) антикоагулянтной терапии с точки зрения невролога. *Consilium Medicum*. 2022;24(2):79-84. doi: 10.26442/20751753.2022.2.201537 [Kulesh AA. Net clinical benefit of anticoagulant therapy from a neurologist's perspective: A review. *Consilium Medicum*. 2022;24(2):79-84. doi: 10.26442/20751753.2022.2.201537 (In Russ.)].
35. Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, Lip GY. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a 'real world' atrial fibrillation population: a modelling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2012 Mar;107(3):584-9. doi: 10.1160/TH11-11-0784
36. Renda G, di Nicola M, De Caterina R. Net Clinical Benefit of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Phase III Atrial Fibrillation Trials. *Am J Med*. 2015 Sep;128(9):1007-14.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.03.034
37. Hsu JC, Hsieh CY, Yang YH, Lu CY. Net clinical benefit of oral anticoagulants: a multiple criteria decision analysis. *PLoS One*. 2015 Apr 21;10(4):e0124806. doi: 10.1371/journal.pone.0124806
38. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, et al. Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2017 Sep;48(9):2494-503. doi: 10.1161/STROKEA-HA.117.017549
39. Amin A, Keshishian A, Dina O, et al. Comparative clinical outcomes between direct oral anticoagulants and warfarin among elderly patients with non-valvular atrial fibrillation in the CMS medicare population. *J Thromb Thrombolysis*. 2019 Aug;48(2):240-9. doi: 10.1007/s11239-019-01838-5
40. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldan V, et al. Estimated Effectiveness and Safety of Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Compared With Optimally Acenocoumarol Anticoagulated “Real-World” in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2018 Sep 1;122(5):785-92. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.05.012

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

29.08.2022/23.11.2022/25.11.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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.

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.

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

Демин Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-2670-4172>