

ВОЗМОЖНОСТИ СНИЖЕНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОВТОРНОГО ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Давыдкин И. Л.¹, Золотовская И. А.²

Цель. Изучить приверженность выполнения рекомендаций по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), в аспекте возможностей снижения риска развития повторного инсульта.

Материал и методы. Включено 350 больных (227 женщин и 123 мужчины) с ФП неклапанного генеза, перенесших кардиоэмболический инсульт (КЭИ) в каротидном бассейне. Пациенты разделены на 3 группы в соответствии с показателями критерия тяжести инсульта по шкале NIHSS. Проводилось комплексное клинико-инструментальное обследование на момент включения, через 3, 6 месяцев и через 1 год наблюдения, в том числе оценивались показатели плазменного гемостаза.

Результаты. У 28% больных ФП верифицирована впервые в остром периоде инсульта; у 109 (31,1%) пациентов — пароксизмальная форма ФП. До включения в исследование антикоагулянты принимали 23 (6,9%) больных, 8 (2,4%) — НПОАК. Наибольший процент лиц с высоким риском кровотечения по шкале HAS-BLED отмечался в III группе — 27 наблюдений (34,6%). Умерло через 3 мес 6 (1,7%) больных: средний возраст — 74,3±1,34 лет, НПОАК получали только 2 пациента. Через 3 мес в группе больных (n=51), принимавших апиксабан, отмечено достоверное (p<0,05) улучшение показателей гемостаза: снижение уровня фибриногена, стабилизация АЧТВ.

Заключение. Проведение дальнейшего наблюдения позволит определить достоверные маркеры патологии гемостаза, позволяющие предсказать развитие неблагоприятного исхода в раннем реабилитационном периоде у больных с ФП, перенесших КЭИ и имеющих высокий индекс коморбидности.

Российский кардиологический журнал 2015, 6 (122): 87–93
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-06-87-93>

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, кардиоэмболический инсульт, антикоагулянтная терапия, апиксабан.

¹ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет, Самара; ²ГБУЗ СО Самарская городская поликлиника №9, Самара, Россия.

Давыдкин И. Л. — проректор по научной и инновационной работе, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом трансфузиологии, директор НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, главный внештатный гематолог Министерства здравоохранения Самарской области, Золотовская И. А.* — к.м.н., заведующая взрослым поликлиническим отделением, врач-терапевт.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): zolotovskay@list.ru

ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ФП — фибрилляция предсердий, КЭИ — кардиоэмболический инсульт, ИИ — ишемический инсульт, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ТВ — тромбиновое время, РФМК — растворимые фибрин-мономерные комплексы в плазме крови, АКТ — антикоагулянтная терапия, МРТ — магнитно-резонансная томография, ГТ — геморрагическая трансформация, НПОАК — новые пероральные антикоагулянты, АСК — ацетилсалициловая кислота, ЛС — лекарственное средство.

Рукопись получена 12.05.2015

Рецензия получена 13.05.2015

Принята к публикации 20.05.2015

THE OPPORTUNITIES FOR RISK REDUCTION OF RECURRENT STROKE IN ATRIAL FIBRILLATION

Davydkin I. L.¹, Zolotovskaya I. A.²

Aim. To study adherence to guidelines of patients' management in atrial fibrillation (AF) in the spotlight of recurrent stroke risk reduction.

Material and methods. Totally 350 patients (227 women, 123 men) included with AF of non-valvular etiology, with anamnesis of cardioembolic stroke (CES) in carotid pool. Patients were selected into 3 groups according to the parameters of NIHSS stroke severity. A complex clinical and instrumental study was performed at the baseline, in 3, 6 months and 1 year of follow-up, including hemostasis assessment.

Results. In 28% AF was found first time during the stroke acute phase; in 109 (31,1%) patients — paroxysmal AF. Before the inclusion anticoagulants took 23 patients (6,9%), 8 (2,4%) took NOAC. The highest part of persons with the high risk of bleeding by HAS-BLED was marked in the III group — 27 cases (34,6%). In 3 month 6 patients died (1,7%): mean age 74,3±1,34 y., NOAC received only 2 patients. In 3 months in the group of the diseased (n=51) taking apixaban, a

significant (p<0,05) improvement marked, of the clotting parameters: decrease of fibrinogen level, stabilization of APTT.

Conclusion. Conduction of further follow-up would define relevant markers of clotting pathology, making to forecast an adverse outcome in early rehabilitation period in AF, having CES and high comorbidity index.

Russ J Cardiol 2015, 6 (122): 87–93

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-06-87-93>

Key words: atrial fibrillation, cardioembolic stroke, anticoagulant therapy, apixaban.

¹SBEI HPE Samara State Medical University, Samara; ²SBHI SD Samara City Polyclinic №9, Samara, Russia.

Одной из основных проблем здравоохранения Российской Федерации продолжает оставаться высокий уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Президент РФ Владимир Путин в послании Федеральному собранию объявил 2015 год в России годом борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями, определив, тем самым, вектор, направленный на реализацию развития научно-практических мероприятий по стабилизации демографической ситуации, в том числе — снижение показателей

смертности. Высокий вклад острой цереброваскулярной патологии в общую структуру смертности очевиден. В связи с чем, важно изучение всех возможных аспектов этого вопроса с целью предотвращения как первичных острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), так и повторных.

Фибрилляция предсердий (ФП) является доказанным фактором риска развития инсульта [1]. Более того, с возрастом риск развития ФП увеличивается, о чем свидетельствует ряд наблюдений

и исследований [2]. Становится очевидным, что возрастают риски сердечно-сосудистых событий и, в первую очередь ОНМК [3]. Одну из серьезных проблем представляет собой развитие у пациентов с ФП ишемического инсульта (ИИ) кардиоэмболического типа или кардиоэмболического инсульта (КЭИ). С точки зрения патогенеза ФП, высокие риски тромбоэмболических осложнений обоснованы и понятны. Принятые в 2012г в РФ национальные рекомендации по ведению больных с ФП отражают в полном объеме те лечебные мероприятия, которые необходимо проводить пациентам с данной нозологией, в том числе и мероприятия, направленные на снижение тромбоэмболических осложнений, приводящих к инсульту. В них четко указано, что с помощью антикоагулянтной терапии (АКТ), может быть достигнуто уменьшение случаев первичного ИИ. Эти данные основаны на многочисленных рандомизированных исследованиях [4-7]. Не менее актуальным остается вопрос развития у пациентов с ФП повторного инсульта, так как в раннем реабилитационном периоде нарушения в системе гемостаза, нестабильность гемодинамики существенным образом повышают риски развития повторного ОНМК, в том числе с летальным исходом.

Цель исследования — оценить приверженность (комплаентность) к выполнению российских рекомендаций по ведению пациентов с ФП, в аспекте возможного снижения риска развития повторного инсульта.

Материал и методы

В соответствии с клиническим протоколом, исследование было разделено на 2 фазы. Первая фаза — ретроспективное наблюдение. На этом этапе методом случайной выборки отобрано 350 медицинских карт пациентов, находившихся на лечении в первичных сосудистых центрах г. Самары с диагнозом КЭИ в 2014г. Проведена оценка объема выполнения рекомендаций ведения пациентов с ФП, перенесших инсульт с позиций применения АКТ. Вторая фаза — проспективное интервенционное исследование, предполагающее по согласованию с пациентом, прием АКТ. Конечная точка — проанализировать показатель смертности в раннем восстановительном периоде (через 3 месяца) и через год у больных, перенесших инсульт. На втором этапе в исследование включено 350 больных (227 женщин и 123 мужчины), перенесших КЭИ в каротидном бассейне, не позднее 20 дней после выписки из первичного или регионального сосудистого центра. Средний возраст пациентов — $72,75 \pm 12,54$. У всех больных верифицирован диагноз ФП неклапанного генеза на момент включения в исследование.

Критерии исключения — возраст больных до 45 лет, ФП клапанного генеза, онкологические

заболевания, ревматические пороки сердца, наличие тяжелой сопутствующей патологии (хроническая сердечная недостаточность III-IV класса по NYHA, хроническая дыхательная недостаточность 2-3 ст., ХБП 4-5 стадии).

Пациенты были разделены на 3 группы в соответствии с показателями критерия тяжести инсульта по шкале NIHSS, оцененными в баллах. Данная шкала позволяет объективно оценивать результаты лечебно-диагностических мероприятий в остром периоде инсульта, а также является высоко достоверным и прогностически значимым инструментом, как для практической, так и для исследовательской работы. В I группу вошли больные, имеющие от 0 до 6 баллов по шкале NIHSS — 153 пациента (43,7%); во II группу — 119 пациентов (34,0%), имеющих от 7 до 12 баллов по шкале NIHSS и в III группу — больные, имеющие более 13 баллов по шкале NIHSS — 78 пациентов (22,3%). Для определения риска развития геморрагических осложнений использована шкала HAS-BLED, разработанная группой ученых Маастрихтского университета под руководством Рона Пистерса [8, 9]. Всем больным проводили комплексное клиничко-инструментальное обследование в начале исследования, через 3, 6 месяцев и через 1 год наблюдения. Для объективизации динамики неврологического статуса и функциональных нарушений, оценки эффективности реабилитационных мероприятий были использованы шкала Рэнкин и индекс Бартела. Когнитивные функции оценивались по шкале Mini-Mental State Examination (MMSE). Параметры системы коагуляционного гемостаза оценивали на автоматическом коагулометре AUTOCLOT, RAL (Испания). Проводили мониторинг следующих показателей: концентрация фибриногена в плазме крови, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время в плазме крови (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), растворимые фибрин-мономерные комплексы в плазме крови (РФМК), Д-димер. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартной программы Microsoft Excel и пакета статистических программ Statistika for Windows. Достоверность различий рассчитывали с помощью t-критерия Стьюдента, коэффициенты корреляции — по методу Спирмена. Результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведенный ретроспективный анализ в первую фазу исследования медицинских карт выявил следующее: у всех больных в анамнезе имела место артериальная гипертензия (АГ), все пациенты получали гипотензивную терапию. Сопутствующая патология выявлена у 336 больных (96%): сахарный диабет — у 184 (54,8%), ревматоидный артрит — у 23 (6,8%),

Таблица 1

Распределение больных по группам и срокам диагностики ФП

Сроки диагностики ФП	Группы больных						Всего	
	I		II		III		Абс.	%
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
До КЭИ	122	34,8	93	26,6	37	10,6	252	72,0
В остром периоде КЭИ	31	8,9	26	7,4	41	11,7	98	28,0
Итого	153	43,7	119	34,0	78	22,3	350	100,0

Таблица 2

Распределение больных по типу ФП

ФП	Группы больных						Всего	
	I		II		III		Абс.	%
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Постоянная	104	29,7	91	26,0	46	13,2	241	68,9
Пароксизмальная	49	14,0	28	8,0	32	9,1	109	31,1
Итого	153	43,7	119	34,0	78	22,3	350	100,0

хроническая болезнь почек — у 55 (16,4%), ишемическая болезнь сердца — у 74 (22,0%). То есть, пациенты с ФП имели коморбидную патологию, ухудшающую прогноз по ведению пациентов в раннем реабилитационном периоде. Дополнительным немаловажным фактом является то, что сочетание ФП и инсульта является высоким фактором риска развития геморрагических осложнений, и подтверждается рядом клинических наблюдений и исследований [10-12]. Данное обстоятельство ставит ряд вопросов по срокам назначения АКТ у пациентов, перенесших инсульт. По нашим данным, у 252 человек (72,0%), включенных во вторую фазу исследования, длительность анамнеза ФП составляла от 1 года до 10 лет. Только в 28,0% случаев ФП была диагностирована впервые в остром периоде ОНМК. В таблице 1 представлено распределение пациентов с ФП по группам.

Обращает внимание, что в III группе больных с тяжелым неврологическим дефицитом у 11,7% пациентов ФП не была ранее диагностирована, и первый приступ достоверно зафиксирован в остром периоде ОНМК, среди пациентов I и II группы таких больных было значительно меньше и составляло 8,9% и 7,4%, соответственно. Отмечена четкая корреляционная связь ($r=0,56$; $p<0,05$) между тяжестью неврологического дефицита, и развитием приступа ФП в остром периоде инсульта. По данным ряда исследований вклад пароксизмальной формы ФП в развитие КЭИ достаточно высок. На стационарный этап попадает не менее 25% пациентов с впервые диагностированной ФП, из которых значительная часть больных имеет выраженный неврологический дефицит. В нашем исследовании у пациентов, с впервые диагностированной ФП, средний балл по NIHSS при

поступлении составил $17,3\pm 1,9$, при выписке — $14,9\pm 1,5$, что свидетельствовало о тяжести состояния. Несмотря на достоверное улучшение показателей неврологического статуса ($p<0,05$), обращает на себя внимание тяжесть состояния больных, ранее не получавших АКТ. Пароксизмальная форма ФП диагностирована у 109 (31,1%) больных. Распределение по видам ФП представлено в таблице 2. Наибольшее число случаев пароксизмальной ФП зафиксировано у пациентов III группы: ($n=32$; 41,0%), во II группе таких больных было существенно меньше: ($n=28$; 23,0%) от всех пациентов данной группы.

Есть основания говорить об особом фенотипе ИИ именно у больных с пароксизмальной формой ФП. Предпосылками к такому заключению были наблюдения по результатам проводимого кардиомониторинга амбулаторных больных и обсуждение вопроса о возможной роли пароксизмов ФП в патофизиологии нарушений мозгового кровообращения [13]. Авторами исследования сделано заключение, что этап стационарной помощи больным с ОНМК предполагает постоянный ЭКГ мониторинг для фиксации возможных пароксизмов ФП с последующим решением вопроса о назначении АКТ [14]. Мы полагаем, что этап ЭКГ мониторинга после КЭИ должен быть в обязательном порядке отражен в медицинских выписках пациентов с целью дальнейшего ведения на амбулаторном этапе терапевтом и кардиологом. Более того, необходим мониторинг артериального давления (АД), так как ФП ассоциирована не только с нарастающей гипоперфузией мозговой ткани за счет увеличения очага ишемии, но и за счет более нестабильной АГ, что также приводит к неблагоприятным клиническим исходам [15]. Вопрос своевременной диагностики ФП у пациента с ОНМК имеет

Таблица 3

Распределение больных относительно рекомендованных и принимаемых лекарственных средств

Препараты	Группы больных			
	Рекомендованные ЛС		Принимаемые ЛС	
	Абс.	%	Абс.	%
Варфарин	14	4,0	15	4,5
НПОАК	56	16,0	8	2,4
Клопидогрель	-	-	-	-
АСК	179	51,2	283	84,7
АСК + клопидогрель	39	11,1	28	8,4
Варфарин или НПОАК	62	17,7	-	-
Итого	350	100,0	334	100,0

большое значение для практического здравоохранения в связи с необходимостью определения объема профилактических мероприятий, в том числе в отношении повторного ОНМК кардиоэмболического генеза. В сегодняшнем представлении врачей-терапевтов, неврологов и даже кардиологов неоправданно занижен риск развития инсульта, особенно при пароксизмальной форме ФП, что находит свое отражение в недостаточно активном применении антикоагулянтов у данной категории больных. Это приводит к крайне негативным последствиям. Особенно следует учитывать, что бессимптомные пароксизмы ФП могут сопровождаться бессимптомными нарушениями на уровне микроциркуляторного русла головного мозга, а в дальнейшем выявляться не только клиническими проявлениями, а, в первую очередь, когнитивными нарушениями и объективно — по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга.

Сложным и не в полной степени решенным остается вопрос о сроках назначения АКТ в остром периоде инсульта и в период ранней реабилитации. Вопрос использования антикоагулянтов у пациентов с ФП после перенесенного инсульта, с одной стороны, должен лежать в плоскости понимания их клинической профилактической значимости в части профилактики повторного ОНМК, с другой — риска развития геморрагических осложнений. Нельзя не учитывать факт изменений микроциркуляции в структурах головного мозга на фоне произошедшего ОНМК. Именно в зоне микроциркуляторного русла самым тесным образом проявляется связь процессов свертывания крови с ее реологическими свойствами [16, 17].

Впервые в 1968г в работах Ames A. были отмечены существенные морфологические изменения микроциркуляторного русла после глобальной ишемии головного мозга [18]. Так-же морфологические изменения микроциркуляции были продемонстрированы в ряде экспериментальных и клинических работ и при лакунарных ишемических повреждениях голов-

ного мозга [19, 20]. Из представленных работ можно сделать вывод, что только один объем очага поврежденной ткани головного мозга не может служить основанием для определения сроков назначения антикоагулянтов при ФП у пациента с инсультом.

Предпосылками для изучения нами анамнеза пациентов, начиная с острого периода инсульта, служит все более и более широкое использование ранней АКТ с назначением новых пероральных антикоагулянтов (НПОАК) на долгосрочной основе у пациентов с ФП, перенесших инсульт. Но, несмотря на проводимые исследования и наблюдения имеется достаточно мало накопленного опыта лечения пациентов НПОАК, а также не хватает данных о клинических рисках геморрагической трансформации (ГТ) очага ишемии и риска развития любых геморрагических событий у больных с инсультом. Необходимо обратить внимание на экспериментальную работу, опубликованную в 2011г, где был изучен риск ГТ при ишемическом инсульте, возникающей в процессе лечения варфарином [21]. Было показано, что у серии мышей C57BL на терапии варфарином в острейшем периоде смоделированного ИИ было больше геморрагических трансформаций, чем у серии мышей не получавших АКТ. В данном эксперименте показан факт высокой ГТ на фоне ранней АКТ варфарином. Вопрос сроков назначения НПОАК у пациентов с КЭИ остается крайне актуальным для клинической практики.

На начало исследования в раннем реабилитационном периоде нами была проведена анамнестическая оценка лекарственной терапии (антиагрегантной/антикоагулянтной). Следует обратить внимание, что в рекомендациях у всех пациентов были указаны лекарственные препараты, относящиеся к фармакологическим группам антикоагулянтов и/или антиагрегантов. Данные анализа сравнения рекомендованных и принимаемых пациентами лекарственных средств (ЛС) на момент включения в исследование представлены в таблице 3. Они свидетельствуют о крайне низкой приверженности к АКТ. До включе-

Таблица 4

Распределение больных по шкале HAS-BLED на начало исследования с баллом ≥ 3

Показатель	Группы больных						Всего (n=350)	
	I (n=153)		II (n=119)		III (n=78)		Абс.	%
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Шкала HAS-BLED (от 3 баллов и выше)	48	13,7	31	8,8	27	7,7	106	30,3

ния в исследование антикоагулянты принимали 23 (6,9%) больных, и только 8 (2,4%) пациентов принимали НПОАК.

Стратегия АКТ на сегодняшний день отрабатывается не только экспериментально, но и клинически во многих многоцентровых исследованиях. При этом врачу-специалисту следует понимать, что в каждой клинической ситуации будут решаться свои непосредственные задачи терапии. Ответа на вопрос об однозначных критериях назначения АКТ пациентам, перенесшим КЭИ, на сегодняшний день нет. На наш взгляд, сложность в реальной клинической практике для лечащего врача заключается, с одной стороны, в понимании важности АКТ, как возможности решения стратегической задачи снижения уровня и смертности от повторного инсульта, а с другой стороны — в адекватной оценке риска развития осложнений и кровотечений. Помимо ФП и перенесенного инсульта в анамнезе у лиц в возрасте старше 65 лет имеет место коморбидная патология: АГ, хроническая болезнь почек, инфаркт миокарда, другая артериальная эмболия любой локализации в анамнезе, кардиомиопатии, сахарный диабет и др. Каждое из этих заболеваний может явиться самостоятельным фактором высокого риска развития повторного инсульта. У всех пациентов с КЭИ в обязательном порядке должна проводиться оценка необходимости АКТ, при этом особенно внимательно следует относиться к оценке противопоказаний к ее назначению.

Нами априорно рассматривался вопрос, что в клинической практике старту АКТ должен предшествовать анализ риска развития большого кровотечения, особенно внутримозгового, приводящего к летальному исходу. Обоснованием данного положения может служить то, что современная фармакокоррекция, направленная на профилактику тромбоэмболических осложнений, ассоциирована со значительным увеличением риска кровотечений. Все пациенты были протестированы по шкале HAS-BLED с целью определения риска развития кровотечений. В таблице 4 представлены результаты, которые показывают большой процент больных с высоким риском развития кровотечения: у 106 (30,3%) пациентов балл по шкале HAS-BLED ≥ 3 , что ограничивало врача в активном назначении АКТ у таких больных.

Внутри групп наибольший процент лиц с высоким риском кровотечения отмечался в III группе

Таблица 5

Анализ показателей системы гемостаза на начало исследования (V1)

Показатель	Группы больных		
	I группа (n=153)	II группа (n=119)	III группа (n=78)
Фибриноген в г/л	4,50±0,63	4,7±0,22	4,9±0,87*
ПВ в с	16,0±1,13	15,2±1,54	15,4±1,17
АЧТВ в с	35,7±1,34	33,9±1,78	36,1±1,15*
Д-димер	0,42±0,29	0,42±0,34	0,44±0,21*

Примечание: * — статистически достоверные различия при $p < 0,05$ по сравнению с I группой.

у больных с грубым неврологическим дефицитом — 27 наблюдений (34,6%). Безусловно выявленный риск по шкале не должен являться единственным фактором, приводящим к невыполнению рекомендаций и отсутствию терапии антикоагулянтами у пациентов с ФП в раннем восстановительном периоде после перенесенного инсульта. Необходимо учесть, что риски развития повторного ОНМК могут существенным образом превышать и риски развития кровотечений. В таблице 5 представлены показатели системы гемостаза на момент включения больных в исследование.

Достоверно ($p < 0,05$) в III группе больных отмечался более высокий показатель фибриногена и уровень Д-димера по сравнению с другими группами больных. Также, в III группе на момент выписки был существенно выше показатель АЧТВ. Следует отметить, что именно в этой группе больных было больше пациентов с проведенным тромболлизисом на стационарном этапе — 4 человека (5,1%), что также затрудняло использование АКТ в раннем реабилитационном периоде. После оценки риска кровотечения в соотношении с риском развития повторного КЭИ, а также возможности и согласия пациента на использование АКТ, 54 (15,4%) больной начал прием НПОАК.

Нами в качестве одного из НПОАК выбран препарат апиксабан (Эликвис, Пфайзер, США). Предварительно проанализированы данные исследования ARISTOTLE, свидетельствующие о высокой эффективности апиксабана в отношении уменьшения тромбоэмболических событий, в том числе инсульта у пациентов с ФП. В ранее проводимых исследова-

Таблица 6

Анализ показателей системы гемостаза до начала (V1) и через 3 месяца исследования (V2) по группам больных

Показатель	Группы больных											
	I группа (n=153/151)				II группа (n=119)				III группа (n=78/74)			
	Получающие АКТ (n=23/21)		Без АКТ (n=130)		Получающие АКТ (n=20)		Без АКТ (n=99)		Получающие АКТ (n=11)		Без АКТ (n=67/63)	
	V1 (n=23)	V2 (n=21)	V1 (n=130)	V2 (n=130)	V1 (n=20)	V2 (n=20)	V1 (n=99)	V2 (n=99)	V1 (n=11)	V2 (n=11)	V1 (n=67)	V2 (n=63)
Фибриноген в г/л	4,7±0,21	3,8±0,11*	4,1±0,19	4,9±0,18*	4,3±0,21	3,8±0,15*	4,5±0,13	4,9±0,22*	4,9±0,22	4,0±0,18*	4,6±0,13	5,1±0,23*
ПВ	16,1±1,15	15,8±1,15	15,9±1,43	12,1±1,3*	15,8±1,32	15,1±1,49	14,7±1,64	12,3±1,53	15,1±1,48	15,4±1,48	15,7±1,62	13,4±1,87
АЧТВ в с	35,9±0,33	36,9±1,28*	33,4±0,16	29,4±2,49	33,8±0,36	34,8±2,37	34,6±0,21	25,6±1,7*	36,2±0,42	34,2±1,38	35,5±0,31	29,35±2,6
Д-димер	0,35±0,31	0,37±0,28	0,49±0,13	0,50±0,45	0,38±0,47	0,33±0,34	0,32±0,29	0,34±0,33	0,46±0,61	0,43±0,33	0,39±0,29	0,43±0,21

Примечание: * — статистически достоверные различия при p<0,05 по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 7

Анализ когнитивного статуса при поступлении (V1) и через 3 месяца исследования (V2) по шкале MMSE в группах больных

Показатель	Группы больных											
	I группа (n=153/151)				II группа (n=119)				III группа (n=78/74)			
	АКТ		Без АКТ		АКТ (n=20)		Без АКТ (n=99)		АКТ (n=11)		Без АКТ (n=67/63)	
	V1 (n=23)	V2 (n=21)	V1 (n=130)	V2 (n=130)	V1 (n=20)	V2 (n=20)	V1 (n=99)	V2 (n=99)	V1 (n=11)	V2 (n=11)	V1 (n=67)	V2 (n=63)
MMSE (балл)	23,4±1,02	24,1±1,54	24,1±1,34	25,7±1,12	21,8±1,18	23,3±1,69	21,3±1,43	23,4±2,22*	16,1±0,65	18,5±1,96	15,9±1,65	15,1±2,69

Примечание: * — статистически достоверные различия при p<0,05 по сравнению с исходным уровнем.

Сокращение: АКТ — антикоагулянтная терапия.

ниях были продемонстрированы преимущества апиксабана по сравнению с варфарином. Исследованием доказано, что апиксабан в дозе 5 мг два раза ежедневно, по сравнению с варфарином, уменьшал риск развития инсульта и системной эмболии, вызывал меньше кровотечений, а также достоверно влиял на показатели снижения смертности [22, 23]. Более того, по сравнению с варфарином, апиксабан показал снижение риска инсульта и крупных кровотечений, вне зависимости от функции почек, что немаловажно для пациентов с ОНМК и высоким риском развития и прогрессирования ХБП в силу ряда причин, в том числе нарушения функции тазовых органов. Это очень важный вывод, поскольку значительная доля пожилых пациентов, перенесших инсульт, имеют снижение СКФ. Превосходство апиксабана у этой категории лиц высокого риска, как в отношении эффективности, так и в отношении безопасности, делает препарат убедительным препаратом выбора для данной группы пациентов [24].

Через 3 мес. группа пациентов в исследовании составила 344 человека. В связи с развитием летального исхода выбыло 6 (1,7%) больных. Причина смерти — острые сердечно-сосудистые события: инфаркт миокарда, повторный КЭИ. Характеристика группы умерших: средний возраст 74,3±1,34 лет, у всех ФП была диагностирована

впервые в остром периоде первого КЭИ, форма ФП — пароксизмальная. Все пациенты имели выраженную сопутствующую патологию: АГ, СД, ХБП. Смерть наступила в условиях стационара, временной интервал между первым КЭИ и повторным острым сердечно-сосудистым событием составил 37±4,6 дней. Антикоагулянты получали 2 больных (I группа), 4 пациента не получали АКТ (III группа). Из 4 больных, не получавших антикоагулянты, у 3-х верифицирован инфаркт миокарда, у одного — повторный инсульт (геморрагический). У 2-х больных, находящихся на АКТ, как причина смерти установлен повторный КЭИ. Показатели гемостаза на момент включения по группе умерших больных: фибриноген — 4,9±0,49 г/л; ПВ — 15,8±1,06 с; АЧТВ — 36,9±0,57 с; Д-димер — 0,1±0,19 мг/л; РФМК — 3 ±1,6 мг%.

В таблице 6 представлен сравнительный анализ показателей гемостаза у 350 пациентов на начало исследования и 344 больных через 3 мес.

Через три месяца наблюдения в группах пациентов, принимавших АКТ, отмечено снижение уровня фибриногена, тогда как в группе пациентов без АКТ этот показатель достоверно увеличивался. Наиболее показательным оказался критерий АЧТВ, так как на фоне приема АКТ этот показатель оставался стабильным, тогда как в группе пациентов, не получав-

ших антикоагулянты, он достоверно уменьшился ($p < 0,05$) через 3 мес., что может свидетельствовать об активации процессов тромбообразования и ухудшении прогноза в плане риска развития повторного ОНМК.

В клинической картине неврологических нарушений у пациентов с ФП после перенесенного инсульта в начале исследования отчетливо проявлялись когнитивные расстройства. В таблице 7 представлена динамика данных по шкале MMSE в группах больных, принимавших антикоагулянты и без АКТ через 3 мес.

Как видно, достоверных различий ни в одной группе больных через 3 мес. не наблюдалось, однако, в I и II группах пациентов, принимавших антикоагулянты, отмечена более выраженная тенденция к улучшению когнитивных функций по шкале MMSE. В III группе больных, не получавших АКТ, отмечено ухудшение когнитивных функций. Требуется дальнейшее наблюдение для выявления взаимосвязей показателей гемостаза и когнитивного статуса пациентов с ФП, перенесших инсульт.

Литература

1. Camm JA, Singer DE. Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of >10,000 patients from the SOS AF project (Stroke prevention Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices). *Eur Heart J* 2014; 35(8): 508-16.
2. He Boriani G, Glotzer TV, Santini M, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27: 949-53.
3. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263-72.
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. ROCKET AF Investigators. Collaborators (1236). Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 883-91.
5. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 981-92.
6. Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A. Rationale and design of RE-LY®: Randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J.* 2009; 157(5): 805-10.
7. National Heart, Lung, and Blood Institute. Types of Strokes. Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/stroke/types.html>. Accessed 21 November 2013.
8. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The Euro Heart Survey. *Chest.* 2010; 138 (5): 1093.
9. Boriani G, Diemberger I, Biffi M, et al. Balancing the risk of hemorrhage vs thromboembolism in patients with atrial fibrillation: how to navigate between scylla and charybdis? *Chest.* 2010; 138 (5): 1032-3.
10. Lee JH, Park KY, Shin JH, et al. Symptomatic hemorrhagic transformation and its predictors in acute ischemic stroke with atrial fibrillation. *Eur Neurol* 2010; 64: 193-200.
11. Tan S, Wang D, Liu M, et al. Frequency and predictors of spontaneous hemorrhagic transformation in ischemic stroke and its association with prognosis. *J Neurol* 2014; 261: 905-12.
12. Nogueira RG, Gupta R, Jovin TG, et al. Predictors and clinical relevance of hemorrhagic transformation after endovascular therapy for anterior circulation large vessel occlusion strokes: a multicenter retrospective analysis of 1122 patients. *J Neurointerv Surg* 2014.
13. Ethem MA, Demet FB, Atalar E, et al. Ischemic Stroke Phenotype in Patients With Nonsustained Atrial Fibrillation. *STROKE*. 114.006396. Published online before print January 29, 2015, doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006396.
14. Reliability and Limitations of Automated Arrhythmia Detection in Telemetric Monitoring After Stroke Natalia Kurka, Tobias Bobinger, Bernd Kallmünzer, Julia Koehn, Peter D. Schellinger, Stefan Schwab, and Martin Köhrmann. *Stroke.* 2015; 46: 560-3, published online before print December 23 2014. doi:10.1161/STROKEAHA.114.007892.
15. Tu HT, Campbell BC, Christensen S, et al. Worse stroke outcome in atrial fibrillation is explained by more severe hypoperfusion, infarct growth, and hemorrhagic transformation. *Int J Stroke* 2013.
16. Alekseev OV. Microcirculatory homeostasis. Homeostasis (Ed. P.D. Gorizontova). М.: Медицина, 1981; 419-60. Russian (Алексеев О.В. Микроциркуляторный гомеостаз. В кн: Гомеостаз. Под ред. П.Д. Горизонтова. М.: Медицина, 1981; 419-60).
17. Dementeva II, Charnaya MA, Morozov YuA. The hemostatic system during operations on the heart and great vessels. Disorders, prevention, correction: a guide for physicians. *Seriya "Biblioteka vracha-spetsialista".* 2009. Russian (Деметьева И. И., Чарная М. А., Морозов Ю. А. Система гемостаза при операциях на сердце и магистральных сосудах. Нарушения, профилактика, коррекция: руководство для врачей. (Сер "Библиотека врача-специалиста"). 2009).
18. Ames A, Wright RL, Kowada M, et al. Cerebral ischemia. II. The no-reflow phenomenon. *Am J Pathol* 1968; 52: 437-53.
19. Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, et al. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. 2007; 38: 423-30.
20. Pfeilschifter W, Spitzer D, Czech-Zechmeister B, et al. Increased Risk of Hemorrhagic Transformation in Ischemic Stroke Occurring During Warfarin Anticoagulation An Experimental Study in Mice. *Stroke.* 2011; 42: 1116-21.
21. Gliem M, Hermsen D, van Rooijen N, et al. Secondary Intracerebral Hemorrhage Due to Early Initiation of Oral Anticoagulation After Ischemic Stroke An Experimental Study in Mice. *Stroke.* 2012; 43: 3352-57.
22. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, et al. ARISTOTLE Investigators. Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J* 2010; 159: 331-9.
23. Granger CB, Alexander JH, McMurray, et al. ARISTOTLE Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-92.
24. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012; 33: 2821-30.

Заключение

Результаты проведенного нами исследования показали крайне низкую приверженность к АКТ не только больных с ФП, перенесших инсульт, но также и врачей-специалистов, что не соответствует разработанной тактике лечения в соответствии с национальными рекомендациями. С учетом медикаментозной коррекции, назначения НПОАК через 3 мес. наблюдения уровень смертности составил 1,7% (умерло 6 человек), что является крайне низким показателем по сравнению с популяционными данными и свидетельствует о необходимости назначения АКТ у пациентов с ФП, перенесших инсульт. По итогам трех месяцев наблюдения в группе больных, принимавших препарат апиксабан, отмечено достоверное ($p < 0,05$) улучшение следующих показателей гемостаза: снижение уровня фибриногена, стабилизация АЧТВ. Проведение дальнейшего наблюдения позволит определить достоверные маркеры патологии гемостаза, позволяющие предсказать развитие неблагоприятного исхода в раннем реабилитационном периоде у больных с ФП, перенесших КЭИ и имеющих высокий индекс коморбидности.