

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Антикоагулянтная терапия у пациентов с кардиоэмболическим подтипом ишемического инсульта и фибрилляцией предсердий

Нарышкина Е. А.^{1,2*}, Чашкина М. И.³, Задьян Э. С.³, Курбаналиева Н. К.³, Закарьян Е. М.³, Серова М. В.^{3,4}, Андреев Д. А.³, Комарова А. Г.¹, Ерошкин К. Е.¹, Кулеш А. А.⁵, Сычев Д. А.²

¹ГБУЗ "Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С. П. Боткина" Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

²ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России, Москва, Россия

³ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁴ГБУЗ "Городская клиническая больница № 1 имени Н. И. Пирогова" Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

⁵ФГБОУ ВО "Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера" Минздрава России, Пермь, Россия

Цель. Оценить особенности приема антикоагулянтной терапии (АКТ) у пациентов с кардиоэмболическим (КЭ) подтипом ишемического инсульта (ИИ) и фибрилляцией предсердий (ФП), госпитализированных в сосудистый центр.

Материал и методы. Проведено одномоментное исследование на базе сосудистого центра ГБУЗ "ММНКЦ им. С. П. Боткина" г. Москвы с апреля 2022 г. по апрель 2023 г. В исследование включены пациенты старше 18 лет с подтвержденным КЭ подтипом ИИ и ФП, поступившие в течение первых 12 ч от начала симптомов и принимавшие антикоагулянты более 1 мес. до госпитализации. Не включались пациенты с геморрагическим и другими, кроме КЭ, подтипами ИИ, отсутствием данных о приеме антикоагулянтов или отказавшиеся от участия в исследовании.

Результаты. Из 1038 пациентов с ИИ у 215 (20,7%) выявлен КЭ подтип на фоне ФП. Более половины из них (109 человек) не принимали АКТ на момент ИИ. В исследование включены 106 пациентов, принимавших антикоагулянты на амбулаторном этапе: ривароксабан (n=56), аликсабан (n=30), дабигатран этексилат (n=11), варфарин (n=9). Средний возраст пациентов составил 77,8 лет, средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc – 6. У 33,9% больных дозы прямых пероральных антикоагулянтов не соответствовали клиническим рекомендациям (например, выявлено необоснованное снижение дозы ривароксабана и аликсабана). Средняя оценка тяжести инсульта по шкале NIHSS составила 7 баллов, госпитальная летальность достигла 30,2%. Высокая смертность связана с тяжёлым течением инсульта (у половины пациентов >8 баллов по NIHSS) и высокой частотой коморбидных состояний: гипертоническая болезнь – 95,2% случаев, хроническая сердечная недостаточность – 60,4%, сахарный диабет 2 типа – 30,1%, перенесённый инфаркт миокарда – 37,7%.

Заключение. Высокая частота ИИ на фоне проводимой АКТ подчёркивает необходимость рутинного мониторинга концентрации прямых пероральных антикоагулянтов в крови, регулярной оценки приверженности лечению и систематического информирования пациентов и их родственников о важности соблюдения режима приёма препаратов.

Ключевые слова: кардиоэмболический подтип, фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, ишемический инсульт, прямые пероральные антикоагулянты.



Для цитирования: Нарышкина Е. А., Чашкина М. И., Задьян Э. С., Курбаналиева Н. К., Закарьян Е. М., Серова М. В., Андреев Д. А., Комарова А. Г., Ерошкин К. Е., Кулеш А. А., Сычев Д. А. Антикоагулянтная терапия у пациентов с кардиоэмболическим подтипом ишемического инсульта и фибрилляцией предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(2):149-154. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3173. EDN FNSTIA

Anticoagulant therapy in patients with cardioembolic subtype of ischemic stroke and atrial fibrillation

Naryshkina E. A.^{1,2*}, Chashkina M. I.³, Zadyan E. S.³, Kurbanaliev N. K.³, Zakaryan E. M.³, Serova M. V.^{3,4}, Andreev D. A.³, Komarova A. G.¹, Eroshkin K. E.¹, Kulesh A. A.⁵, Sychev D. A.²

¹S. P. Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Center of the Moscow Health Department, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

³Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

⁴N. I. Pirogov Moscow City Clinical Hospital No. 1 of the Moscow Health Department, Moscow, Russia

⁵E. A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

Aim. To evaluate the characteristics of anticoagulant therapy (ACT) use in patients with cardioembolic (CE) subtype ischemic stroke (IS) and atrial fibrillation (AF) hospitalized in a specialized vascular center.

Material and methods. A cross-sectional study was conducted at the Vascular Center of Botkin City Clinical Hospital from April 2022 to April 2023. Adults (≥ 18 years) with confirmed CE-subtype IS and documented AF, presenting within 12 hours of symptom onset and receiving anticoagulants for over one month prior to admission, were eligible. Patients with hemorrhagic stroke or non-CE IS subtypes, those lacking data on anticoagulant use, or those who declined to participate were excluded.

Results. Among 1.038 patients with IS, 215 (20.7%) were diagnosed with the CE subtype in the setting of AF. More than half ($n=109$) were not receiving ACT at the time of stroke onset. A total of 106 patients who had been on outpatient ACT were included; rivaroxaban ($n=56$), apixaban ($n=30$), dabigatran etexilate ($n=11$), and warfarin ($n=9$). The mean patient age was 77.8 years, with an average CHA₂DS₂-VAsc score of 6. In 33.9% of patients, the prescribed doses of direct oral anticoagulant (DOAC) did not correspond to clinical guidelines (e.g., unjustified dose reductions of rivaroxaban and apixaban were identified). The median National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score at admission was 7, and in-hospital mortality reached 30.2%. Elevated mortality was associated with severe stroke presentation (NIHSS score > 8 in half of the patients) and a high burden of comorbidities: hypertension in 95.2%, chronic heart failure in 60.4%, type 2 diabetes mellitus in 30.1%, and prior myocardial infarction in 37.7% of patients.

Conclusion. The high incidence of IS despite ongoing anticoagulation highlights the need for routine monitoring of DOAC plasma levels, regular assessment of treatment adherence, and systematic education of patients and their families regarding the importance of strict adherence to prescribed anticoagulant regimens.

Keywords: cardioembolic subtype, atrial fibrillation, anticoagulant therapy, ischemic stroke, direct oral anticoagulants.

For citation: Naryshkina E. A., Chashkina M. I., Zadykyan E. S., Kurbanalieva N. K., Zakaryan E. M., Serova M. V., Andreev D. A., Komarova A. G., Eroshkin K. E., Kulesh A. A., Sychev D. A. Anticoagulant therapy in patients with cardioembolic subtype of ischemic stroke and atrial fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(2):149-154. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3173. EDN FNSTIA

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): kata-ryna@yandex.ru

Received/Поступила: 03.03.2025

Review received/Рецензия получена: 08.04.2025

Accepted/Принята в печать: 21.04.2025

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространённая аритмия, одним из самых серьёзных осложнений которой является кардиоэмболический (КЭ) подтип ишемического инсульта (ИИ). На долю ФП приходится от 20 до 30% всех ИИ, которые связаны с повышенным риском летального исхода и большей вероятностью инвалидизации по сравнению с инсультами другой этиологии [1].

Прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) и антагонисты витамина К (АВК) доказали эффективность в профилактике инсульта и системной эмболии у пациентов с ФП. Эффективность ПОАК, таких как апиксабан, дабигатран, ривароксабан и эдоксабан, установлена в ходе четырёх ключевых рандомизированных контролируемых исследований, которые подтвердили их не меньшую эффективность по сравнению с АВК в профилактике инсульта и системной эмболии у пациентов с ФП [2-5].

Несмотря на достижения антикоагулянтной терапии (АКТ) в профилактике тромбоэмболических осложнений при ФП, ~20% пациентов переносят КЭ ИИ на фоне приёма антикоагулянтов [6, 7]. Согласно данным литературы и клинической практики, эта проблема преимущественно связана с низкой приверженностью лечению и снижением концентрации антикоагулянта в плазме [8]. Наиболее распространёнными причинами недостаточной приверженности лечению являются забывчивость пациента, недоверие к рекомендациям врача, высокая стоимость препарата, опасность кровотечения, недостаточная осведомлённость [9]. Определение концентрации ПОАК при поступлении в стационар не внедрена в рутинную практику, поэтому специальные коагулологические тесты выполняют лишь у четверти пациентов с ИИ [10].

Вместе с тем КЭ ИИ имеют место и у приверженных пациентов с терапевтическим уровнем минимальной концентрации антикоагулянта в плазме крови. Это представляется значимой проблемой, поскольку смена антикоагулянта или добавление антиагрегантов не снижает риск повторного инсульта и в настоящий момент не существует регламентирующих документов для таких случаев [11].

Цель исследования – оценить особенности приёма АКТ у пациентов с КЭ подтипом ИИ и ФП, госпитализированных в сосудистый центр.

Материал и методы

Одномоментное исследование проводилось на базе сосудистого центра ГБУЗ "ГКБ им. С. П. Боткина" г. Москвы в период с 1 апреля 2022 г. по 1 апреля 2023 г. В исследование включены пациенты с ФП и КЭ подтипом ИИ, развившимся на фоне приема АКТ (рис.).

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- пациенты с критериями КЭ подтипа ИИ;
- наличие ФП, подтвержденное медицинской документацией;
- поступление в стационар в течение первых 12 ч после появления симптомов ИИ;
- приём АКТ на протяжении >1 мес. до момента госпитализации;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании, а также на публикацию персональных данных, полученных в ходе исследования, в научных целях, в порядке, установленном законодательством Российской Федерации о персональных данных.

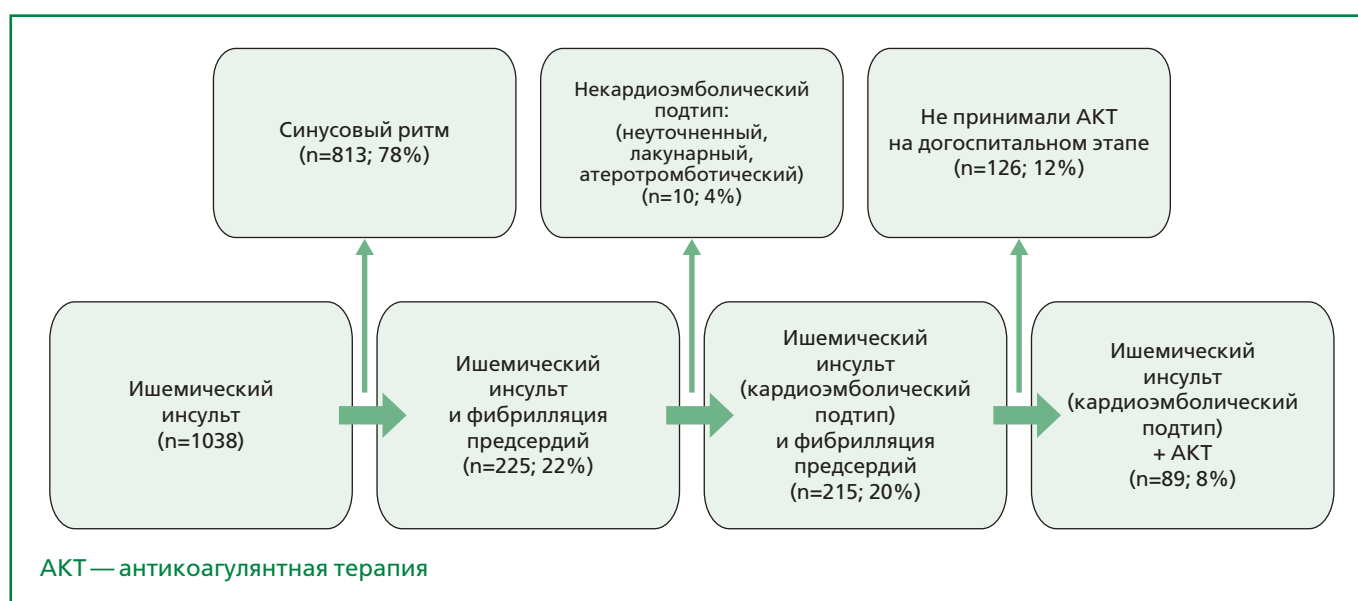


Рисунок. Алгоритм включения пациентов в исследование.

Критерии невключения пациентов:

- геморрагический тип инсульта;
- другие подтипы ИИ;
- отсутствие данных о приёме антикоагулянтов (варфарин, прямые пероральные антикоагулянты);
- отказ пациента от участия в исследовании.

Диагноз КЭ инсульта устанавливался в соответствии с текущими клиническими рекомендациями¹, оценка тяжести инсульта осуществлялась по шкале Национального института здоровья (NIH Stroke Scale/Score, NIHSS). В зависимости от тяжести инсульта пациенты были разделены на 5 групп.

Наличие ФП подтверждалось данными электрокардиограммы на догоспитальном и госпитальном этапах, системы Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС) и выписных эпикризов. Факт приёма АКТ устанавливался на основании данных, полученных при прямом опросе пациентов и/или их ближайших родственников и подтверждённых данными ЕМИАС.

При поступлении всем пациентам проводились:

- лабораторные исследования: клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма с использованием общепринятых рутинных методов на анализаторах Beckman Coulter;
- инструментальные исследования: компьютерная томография головного мозга с последующей оценкой по шкале Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS), магнитно-резонансная томография головного мозга, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, эхокардиография. При наличии показаний выполняли инвазивные процедуры:

церебральную ангиографию, тромбэктомия из церебральных артерий или тромбаспирацию, а также внутривенный тромболитизис. В соответствии с критериями невключения пациентов с другим типом и подтипом ИИ не включали в исследование.

Для оценки риска тромбоэмболических осложнений использовали шкалу оценки риска инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с ФП CHA₂DS₂-VASc, оценки риска кровотечений — шкалу HAS-BLED. Расчёт скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) выполняли по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), а также с использованием формулы Кокрофта—Голта для дополнительной оценки состояния функции почек [1].

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Российской Медицинской академии непрерывного профессионального образования (выписка из Протокола № 18 заседания от 13 декабря 2022 г.).

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 4.2.7 (ООО "Статтех", Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные представлены с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95% ДИ для процентных долей рассчитывали по методу Клоппера—Пирсона.

¹ ID: 814_1 Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака: клинические рекомендации. 2024 Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/814_1.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов (n=106)

Характеристика	Значение
Возраст, годы, М±SD	77,8±9,7
Мужчины/Женщины, n (%)	35/71 (33/67)
Сопутствующие заболевания	
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	64 (60,4)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	32 (30,1)
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	40 (37,7)
Гипертоническая болезнь, n (%)	101 (95,2)
Риск по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, балл, Ме [Q1;Q3]	6 [2;9]
Риск по шкале HAS-BLED, балл, Ме [Q1;Q3]	3 [2;5]

Таблица 2. Расчётная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ)

Параметр	Значение
pСКФ СКD-EPI (мл/мин/1,73 м ²)	
>60, n (%)	41 (38,7)
30-59, n (%)	58 (54,7)
15-29, n (%)	6 (5,6)
<15, n (%)	1 (0,9)
pСКФ по Кокрофту–Голту	
>50, n (%)	62 (58,5)
15-49, n (%)	43 (40,6)
<15, n (%)	1 (0,9)

Таблица 3. Тяжесть инсульта по шкале NIHSS и исходы

Тяжесть инсульта по NIHSS, баллы	n (%)
1 (0-3 баллов)	25 (23,6)
2 (4-7 баллов)	22 (20,8)
3 (8-15 баллов)	31 (29,2)
4 (16-24 балла)	24 (22,6)
5 (>25 баллов)	4 (3,8)
Смерть во время госпитализации	32 (30,2)

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Проанализированы данные всех пациентов, госпитализированных с ИИ, из них отобраны больные с ФП и КЭ подтипом ИИ. Включали пациентов, принимавших АКТ на амбулаторном этапе.

Критериям включения соответствовали 106 (49,3%) больных. Основные клинико-демографические характеристики представлены в табл. 1.

Функция почек

Величины pСКФ представлены в табл. 2.

Антикоагулянтная терапия

Сведения о факте, дозе и времени последнего приёма ПОАК получены при непосредственном контакте с пациентом в 53 (50%) случаях. При отсутствии речевого контакта информация получена от родственников – в 37 (35%) случаях и из ЕМИАС – в 16 (15%) случаях.

На догоспитальном этапе АКТ принимали 106 пациентов: дабигатрана этексилат – 11, апиксабан – 30, ривароксабан – 56, варфарин – 9 пациентов. Медиана длительности приёма ПОАК составила 15 [1; 132] мес.

У 33,9% пациентов принимаемые дозы ПОАК не соответствовали клиническим рекомендациям: ривароксабан 15 мг 1 раз в день (n=15), апиксабан 2,5 мг 2 раза в день (n=12), дабигатран 110 мг 2 раза в день при сохранённой почечной функции (n=4), апиксабан 2,5 мг 1 раз в день (n=2), апиксабан 5 мг 1 раз в день (n=1), ривароксабан 10 мг 1 раз в день (n=2).

Тяжесть инсульта и исходы

Тяжесть инсульта оценивали по шкале NIHSS, данные представлены в табл. 3. Средняя оценка тяжести инсульта по NIHSS составила 7 баллов [1; 28].

Нескольким пациентам проведена тромбэктомия (n=25, 23,5%) и тромболизис (n=2, 3%).

Обсуждение

Исследование продемонстрировало высокую распространённость КЭ подтипа в общей структуре ИИ – показатель составил 20%. Половина пациентов с КЭ инсультом и ФП не принимали АКТ, несмотря на имеющиеся показания.

По данным российских регистров по острому нарушению мозгового кровообращения (ОНМК), на долю ИИ приходится от 75% ("Регион", "Регион-М") [12, 13] до 80% (регистр инсульта в Республике Коми за 15 лет) [14]. Согласно анализу 29 770 случаев ОНМК в 8 регионах России, КЭ подтип составляет ~20% случаев в структуре всех ИИ [15].

По данным регионального регистра КЭ инсульта Е. В. Тавлуевой и соавт. [16], включившему 114 пациентов с КЭ подтипом, только 26,3% пациентов с ФП получали АКТ до госпитализации, среди них 70% принимали ПОАК, 30% – варфарин. Схожие данные получены по результатам международных регистров. Так, согласно исследованию GARFIELD-AF, только 21,8% пациентов с ФП и ИИ принимали ПОАК [17]. М. Grymonprez и соавт. продемонстрировали, что через год после назначения АКТ 10% пациентов с ФП и ИИ не придерживались терапии, через 5 лет – 25% [18].

Результаты метаанализа пациентов с ФП, перенёвших КЭ на фоне АКТ, демонстрируют рост частоты назначения ПОАК среди пациентов с ФП с 0% в 2010 г. до 45% в 2018 г., (95% ДИ 0,45-0,46); использование АВК снизилось с 42% (95% ДИ 0,22-0,65) до 32% (95% ДИ 0,32-0,32) [11]. Частота ИИ на фоне ПОАК варьировала от 20,1% (данные многоцентрового исследования в Корее и Японии) до 36% (ретроспективное многоцентровое исследование в Европейских странах). Согласно опубликованным данным, приверженность лечению ("доля покрытых дней" (PDC) ≥80%) достигалась лишь у 47,5% паци-

ентов, принимающих ПОАК, по данным электронной медицинской базы данных США, и у 66,6% пациентов в популяционном исследовании во Франции [11].

Наряду с недостаточным применением АКТ обращают на себя внимание полученные данные о неправильном режиме дозирования препаратов — 33,9% пациентов получали ПОАК в дозах, не соответствующих текущим клиническим рекомендациям (например, ривароксабан 15 мг один раз в сутки или апиксабан 2,5 мг дважды в сутки без надлежащих критериев для снижения дозы). По данным регионального регистра КЭ инсульта Е.В. Тавлуевой и соавт., среди пациентов, принимавших ПОАК до госпитализации, у 71,4% доза была сниженной [16]. В исследовании RENO-EXTEND, посвящённом изучению причин и факторов риска инсульта у пациентов с ФП, получавших ПОАК (n=713), снижение дозы *off-label* коррелировало с повышением годовой частоты тромбоэмболических осложнений до 13,4%, что существенно выше показателей, полученных в ключевых рандомизированных клинических исследованиях [2, 4, 19]. Ошибки в дозировании наиболее часто совершались у пожилых пациентов и при расчёте СКФ.

Летальность по результатам проведённого исследования достигла 30,2%, что существенно превышает показатели смертности от ИИ в отделении неврологии сосудистого центра "ММНКЦ им. С. П. Боткина" за 2021-2023 гг. (10,4-11,8%) и выше данных отечественных регистров "РЕГИОН-Москва" (900 пациентов с ОНМК, 2012-2017 гг.), где госпитальная летальность достигала 24%, и "РЕГИОН" (170 пациентов, 2014 г.), в котором летальность в течение 1,5-2 лет составила 21,8% [12, 13]. По данным метаанализа S. Yaghi и соавт. [19], летальность при инсультах на фоне АКТ регистрируется на уровне 20%. Высокая смертность в проведенном исследовании может быть связана с тяжестью инсульта (у половины пациентов более 8 баллов по NIHSS) и высокой коморбидностью. Так, у подавляющего большинства пациентов диагностирована артериальная гипертензия, высоко распространены хроническая болезнь почек (ХБП) (54,7%) и сахарный диабет (СД) 2 типа (30,1%), что согласуется с результатами российского регионального регистра (23,7 и 27,2%, соответственно) [16] и данными метаанализа S. Yaghi и соавт. (ХБП у 28-35%, СД 2 типа у 25-30%) [19].

Возможности объективной оценки эффективности АКТ ограничены в связи с отсутствием контроля концентраций ПОАК в плазме крови у исследуемой популяции. По данным международных многоцентровых исследований, специальные коагулологические тесты выполняют при поступлении только у четверти пациентов. Субанализ исследования RE-LY продемонстрировал, что концентрации дабигатрана <28 нг/мл (при дозе 110 мг) и <50 нг/мл (при дозе 150 мг) сопровождалось повышением частоты инсульта (4,5-6,9 случая на 100 пациенто-лет), тогда как более высокие уровни (<2 случаев на 100 пациенто-лет) ассоциировались со снижением риска инсульта [20]. Согласно данным мультицентрового регистра острого инсульта RASUNOA, концентрации ПОАК при поступлении были ниже ожидаемого минимального уровня у 25% пациентов [10]. Сходные результаты получены в одноцентровом регистре, где низкие плазменные концентрации ПОАК выявлены у 27,7% пациентов с ИИ при поступлении [21].

Ограничения исследования

Исследование проводилось на базе одного сосудистого центра, что ограничивает общую применимость полученных результатов. В исследовании также не рассматривали такие факторы, как генетическая предрасположенность к тромбоэмболическим осложнениям.

Заключение

Около половины пациентов с КЭ подтипом ИИ и ФП принимали АКТ, при этом 33,9% пациентов получали дозы ПОАК, не соответствующие текущим клиническим рекомендациям. Высокая частота ИИ на фоне проводимой АКТ подчёркивает необходимость рутинного мониторинга концентрации ПОАК в крови, регулярной оценки приверженности лечению и систематического информирования пациентов и их родственников о важности соблюдения режима приёма препаратов.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

Финансирование: Нет.
Funding: None.

References / Литература

1. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al.; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024;45(36):3314-414. DOI:10.1093/eurheartj/ehae176.
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561.
3. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Non-valvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
4. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.
5. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-104. DOI:10.1056/NEJMoa1310907.
6. Yaghi S, Henninger N, Giles JA, et al. Ischaemic stroke on anticoagulation therapy and early recurrence in acute cardioembolic stroke: the IAC study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(10):1062-7. DOI:10.1136/jnnp-2021-326166.
7. Seiffge DJ, De Marchis GM, Koga M, et al. Ischemic Stroke despite Oral Anticoagulant Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *Ann Neurol*. 2020;87(5):677-87. DOI:10.1002/ana.25700.
8. Freedman B, Martinez C, Katholing A, Rietbrock S. Residual Risk of Stroke and Death in Anticoagulant-Treated Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiol*. 2016;1(3):366-8. DOI:10.1001/jamacardio.2016.0393.
9. Tarn D, Shih K, Tseng C, et al. Reasons for Nonadherence to the Direct Oral Anticoagulant Apixaban: A Cross-Sectional Survey of Atrial Fibrillation Patients. *JACC Adv*. 2023;2(1):100175. DOI:10.1016/j.jaccadv.2022.100175.
10. Purrucker JC, Haas K, Rizos T, et al.; RASUNOA Investigators (Registry of Acute Stroke Under New Oral Anticoagulants). Coagulation Testing in Acute Ischemic Stroke Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *Stroke*. 2017;48(1):152-8. DOI:10.1161/STROKEAHA.116.014963.
11. Bang OY, Park KM, Jeong DS. Occurrence of Ischemic Stroke in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Non-Vitamin K Oral Anticoagulants: Causes and Prevention Strategies. *J Stroke*. 2023;25(2):199-213. DOI:10.5853/jos.2022.03552.
12. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Lukyanov MM, et al. Hospital register of patients with acute cerebrovascular accident (REGION): characteristics of patient and outcomes of hospital treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(6):32-8. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукьянов М.М. и др. Госпитальный регистр больных, перенесших острое мозговое кровообращение (РЕГИОН): портрет заболевшего и исходы стационарного этапа лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(6):32-8]. DOI:10.15829/1728-8800-2018-6-32-38.
13. Voronina VP, Zagrebelyni AV, Lukina YuV, et al. Features of cerebral stroke course in patients with diabetes mellitus according to the REGION-M register. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(5):60-5. (In Russ.) [Воронина В.П., Загребельный А.В., Лукина Ю.В. и др. Особенности течения мозгового инсульта у больных с сахарным диабетом по данным регистра РЕГИОН-М. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(5):60-5]. DOI:10.15829/1728-8800-2019-5-60-65.
14. Penina GO, Ponomareva GM. Analysis of the Stroke Register in the Komi Republic for fifteen years. *Vestnik Syktyvkarского universiteta. Seriya 2. Biologiya, geologiya, himiya, ekologiya = Syktyvkar University Bulletin. Series 2. Biology, geology, chemistry, ecology*. 2023;(3):39-42. (In Russ.) [Пенина Г.О., Пономарева Г.М. Анализ Регистра инсульта в Республике Коми за 15 лет. Вестник Сыктывкарского университета. Серия 2. Биология. Геология. Химия. Экология. 2023;(3):39-42]. DOI:10.34130/2306-6229-2023-3-39.
15. Klochikhina OA, Stakhovskaya LV, Polunina EA, et al. Epidemiology and prognosis of the level of morbidity and mortality from stroke in different age groups according to the territorial-population register. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(8-2):5-12. (In Russ.) [Клочихина О.А., Стаховская Л.В., Полунина Е.А. и др. Эпидемиология и прогноз уровня заболеваемости и смертности от инсульта в разных возрастных группах по данным территориально-популяционного регистра. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(8):5-12]. DOI:10.17116/jnevro20191190825.
16. Tavluva EV, Savkova ON, Zernova EV, et al. Prevalence of oral anticoagulant therapy in clinical practice in patients hospitalized with acute ischemic stroke. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(12):5149. (In Russ.) [Тавлуева Е.В., Савкова О.Н., Зернова Е.В. и др. Частота использования пероральных антикоагулянтов в реальной клинической практике у пациентов, госпитализированных с острым ишемическим инсультом. Российский кардиологический журнал. 2022;27(12):5149]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5149.
17. Bassand JP, Arenteng PN, Atar D, et al.; Garfield-Af Investigators FT. GARFIELD-AF: a worldwide prospective registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke. *Future Cardiol*. 2021;17(1):19-38. DOI:10.2217/fca-2020-0014.
18. Grymonprez M, Capiau A, Steurbaut S, et al. Adherence and persistence to oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: A Belgian nationwide cohort study. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:994085. DOI:10.3389/fcvm.2022.994085.
19. Yaghi S, Saldanha IJ, Misquith C, et al. Direct Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists in Cerebral Venous Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2022;53(10):3014-24. DOI:10.1161/STROKEAHA.122.039579.
20. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al.; RE-LY Investigators. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(4):321-8. DOI:10.1016/j.jacc.2013.07.104.
21. Macha K, Marsch A, Siedler G, et al. Cerebral Ischemia in Patients on Direct Oral Anticoagulants. *Stroke*. 2019;50(4):873-9. DOI:10.1161/STROKEAHA.118.023877.

Сведения об Авторах/About the Authors

Нарышкина Екатерина Александровна [Ekaterina A. Naryshkina]

eLibrary SPIN 8524-7975, ORCID 0009-0005-1994-871X

Чашкина Мария Игоревна [Mariya I. Chashkina]

eLibrary SPIN 3318-4979, ORCID 0000-0002-9593-6148

Задыкян Эрика Суменовна [Erika S. Zadykyan]

ORCID 0009-0004-6373-1895

Курбаналиева Наида Курбаналиева [Naida K. Kurbanalieva]

eLibrary SPIN 4942-0419, ORCID 0009-0006-9111-7803

Закарьян Ева Мисаковна [Eva M. Zakaryan]

eLibrary SPIN 2483-1020, ORCID 0009-0006-5969-5750

Серова Мария Владимировна [Mariya V. Serova]

eLibrary SPIN 1682-0224, ORCID 0000-0003-0608-9205

Андреев Денис Анатольевич [Denis A. Andreev]

eLibrary SPIN 8790-8834, ORCID 0000-0002-0276-7374

Комарова Анна Григорьевна [Anna G. Komarova]

eLibrary SPIN 3092-6789, ORCID 0000-0002-8633-7012

Ерошкин Кирилл Евгеньевич [Kirill E. Eroshkin]

eLibrary SPIN 4379-1973, ORCID 0000-0002-6903-9996

Кулеш Алексей Александрович [Aleksiej A. Kulesh]

eLibrary SPIN 7132-9487, ORCID 0000-0001-6061-8118

Сычев Дмитрий Алексеевич [Dmitriy A. Sychev]

eLibrary SPIN 4525-7556, ORCID 0000-0002-4496-3680