

*С. А. Чугунова, Т. Е. Эверстова, Т. Я. Николаева*

## ФАКТОРЫ РИСКА ИШЕМИЧЕСКОГО КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В ЯКУТИИ

*Аннотация.* Кардиоэмболический ишемический инсульт является актуальной проблемой сосудистой неврологии. Доля кардиоэмболического инсульта в общей структуре инсульта не имеет тенденции к снижению (VembenekJ.P и соавт., 2015). В исследованиях, проведенных в европейских и азиатских популяциях, установлено, что значительная часть пациентов с кардиоэмболическим инсультом не получала антикоагулянтной терапии для профилактики заболевания (AndrikopoulosG и соавт., 2014; NakamuraA и соавт., 2016). Особенности клинических характеристик и факторов риска заболевания в популяции Якутии нуждаются в дополнительных исследованиях. Проведено исследование с целью изучения факторов риска ишемического кардиоэмболического инсульта в группе пациентов, госпитализированных в Региональный сосудистый центр (Якутск). В группе исследования было 86 пациентов с кардиоэмболическим инсультом в острой стадии. Установлено, что самым распространенным фактором риска заболевания явилась фибрилляция предсердий. У 87,2 % пациентов заболевание развилось на фоне неклапанной фибрилляции предсердий, у 2,3 % – на фоне протезированных клапанов сердца, у 10,5 % – вследствие сочетания данных патологий. Постоянная форма фибрилляции предсердий диагностирована в 82,1 %, персистирующая форма – в 11,9 %, пароксизмальная форма – в 6 %. В 46,5 % случаев инсульт был повторным. Менее половины пациентов (48,8 %) получали антикоагулянтную терапию в качестве первичной и вторичной профилактики инсульта. У пациентов, принимавших антагонисты витамина К, в 91,9 % случаев кардиоэмболический инсульт развился на фоне субтерапевтических уровней медикаментозной гипокоагуляции. Необходимо оптимизировать стратегию профилактики кардиоэмболического инсульта в регионе, в том числе улучшить приверженность пациентов антикоагулянтной терапии и эффективно контролировать уровень медикаментозной гипокоагуляции.

*Ключевые слова:* кардиоэмболический инсульт, фактор риска, фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, варфарин, международное нормализованное отношение, антиагреганты, гипокоагуляция, профилактика инсульта, антагонист витамина К

---

*ЧУГУНОВА Саргылана Афанасьевна* – кандидат медицинских наук, кафедра неврологии и психиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО “Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова”, доцент. Адрес: 677000, Российская федерация, Якутск, ул. Ойунского, 27. Тел(факс): +7 (4112) 49 67 65. E-mail: sa.chugunova@mail.ru

*CHUGUNOVA Sargylana Afanas'eyevna* – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Neurology and Psychiatry, Medical Institute of Medicine, M.K. Ammosov the North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, docent. Address: 677000, Russian Federation, Yakutsk, ul. Oyunskogoy st., 27. Phone (fax): +7 (4112) 49 67 65. E-mail: sa.chugunova@mail.ru

*ЭВЕРСТОВА Татьяна Егоровна* – аспирант кафедры неврологии и психиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО “Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова”. Адрес: 677000, Российская федерация, Якутск, ул. Ойунского, 27. Тел(факс): +7 (4112) 49 67 65. E-mail: selectir\_66@mail.ru

*EVERSTOVA Tatyana Egorovna* – p, Postgraduate Sstudent, Department of Neurology and Psychiatry, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University; Medical Institute of the North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov. Address: 677000, Russian Federation, Yakutsk, ul. Oyunskogoy st., 27. Phone(fax): +7 (4112) 49 67 65. E-mail: selectir\_66@mail.ru

*НИКОЛАЕВА Татьяна Яковлевна* – доктор мед. наук, заведующий кафедрой неврологии и психиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО “Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова”, профессор. Адрес: 677005, Российская федерация, Якутск, ул. Петра Алексеева 83А. Тел(факс): +7 (4112) 43 27 40. E-mail: tyanic@mail.ru

*NIKOLAEVA Tat'yana Yakovlevna* – Doctor of Medical Sciences, MD, Professor, Head, of the Department of Neurology and Psychiatry, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University; Medical Institute of the North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, professor. Address: 677000, Russian Federation, Yakutsk, ul. Oyunskogoy st., 27. Phone (fax): +7 (4112) 49 67 65. E-mail: tyanic@mail.ru

*S. A. Chugunova, T. E. Everstova, T. Ia. Nikolaeva*

## Cardioembolic ischemic stroke risk factors in Yakutia

*Abstract.* Cardioembolic ischemic stroke is a pressing issue of vascular neurology. The cardioembolic stroke proportion in the overall stroke structure does not tend to decrease (Bembenek J.P et al, 2015). Studies conducted in European and Asian populations have found that a significant proportion of cardioembolic stroke patients did not receive an anticoagulant therapy for the disease prevention (Andrikopoulos G. et al., 2014; Nakamura A. et al., 2016). Features of clinical characteristics and disease risk factors in the population of Yakutia need an additional research. This study was conducted to investigate cardioembolic ischemic stroke risk factors in the group of patients hospitalized in the Regional Vascular Center (Yakutsk). The study group included 86 patients with acute cardioembolic stroke. It was found that the most common disease risk factor was the atrial fibrillation. In 87.2 % of patients, the disease developed due to the non-valvular atrial fibrillation, in 2.3 % – due to prosthetic heart valves, in 10.5 % – due to a combination of these pathologies. The permanent form of atrial fibrillation was diagnosed in 82.1 %, the persistent form in 11.9 %, the paroxysmal form in 6 %. In 46.5 % of cases, it was a recurrent stroke. Less than in half of the cases (48.8 %), patients received the anticoagulant therapy for primary and secondary stroke prevention. 91.9 % of the patients who received vitamin K antagonists had the subtherapeutic level of hypocoagulation at the stroke onset. It is necessary to optimize the strategy of the cardioembolic stroke prevention, including improved patient's compliance to anticoagulant therapy and effectively controlling the level of hypocoagulation.

*Keywords:* cardioembolic ischemic stroke, risk factor, atrial fibrillation, anticoagulant therapy, warfarin, international normalized ratio, antiplatelet agents, hypocoagulation, stroke prevention, vitamin K antagonist

### Введение

Проблема ишемических кардиоэмболических инсультов является актуальной из-за распространенности и тяжести клинической картины. Доля ишемических кардиоэмболических инсультов (КЭИ) в общей структуре инсульта не имеет тенденции к снижению [1]. Самым распространенным фактором риска КЭИ является фибрилляция предсердий (ФП). Фибрилляция предсердий диагностируется у 26,4 % пациентов с впервые возникшим ишемическим инсультом [2]. Наиболее эффективным методом первичной и вторичной профилактики КЭИ на фоне фибрилляции предсердий является антикоагулянтная терапия антагонистами витамина К [1], в том числе варфарином. При этом в исследованиях, проведенных в европейских и азиатских популяциях, установлено, что значительная доля пациентов с кардиоэмболическим инсультом не получает антикоагулянтную терапию для профилактики КЭИ [3].

При лечении варфарином для оценки уровня медикаментозной гипоккоагуляции, как известно, определяется уровень МНО (международное нормализованное отношение) [4]. Для эффективной профилактики тромбэмболических осложнений при проведении терапии варфарином требуется достижение целевого уровня МНО не менее 2,0 [5]. Установлено, что у значительной доли пациентов с ФП, получающих терапию варфарином, значение МНО не достигает терапевтического уровня, что является одной из причин высокой заболеваемости ишемическим кардиоэмболическим инсультом [1].

Данные о предикторах развития инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий на сегодняшний день ограничены [6]. Особенности клинических характеристик и факторов риска кардиоэмболического инсульта в популяции Якутии нуждаются в дополнительных исследованиях.

**Цель исследования:** изучить факторы риска ишемического кардиоэмболического инсульта в Якутии.

### Материал и методы исследования

Исследование проведено в рандомизированной группе пациентов, госпитализированных в Региональный сосудистый центр (г. Якутск) в 2013-2018 гг. Критерии включения: ишемический кардиоэмболический инсульт в острой стадии. Диагноз заболевания в 100 % случаев устанавливался на основании данных анамнеза, неврологического осмотра, нейровизуализации (КТ и МРТ головного мозга), данных ультразвуковых исследований церебральных сосудов и сердца, коагулограммы, электрокардиограммы (ЭКГ), холтеровского мониторирования ЭКГ, осмотра

кардиолога. Всем пациентам проводилось определение международного нормализованного отношения (МНО) и других показателей коагулограммы при поступлении в стационар и в динамике. По показаниям пациентам проводилось МРТ головного мозга в динамике.

#### Результаты и обсуждение.

Всего в группе исследования было 86 пациентов, из них 48 мужчин (55,8 %), 38 женщин (44,2 %). 40 пациентов были представителями европеоидной расы (46,5 %), 46 пациентов – представителями азиатской расы (53,5 %). Жителями городских поселений были 73 пациента (84,9 %), жителями села – 13 (15,1 %). Работающие составили 7 человек (8,1 %), 79 человек (91,9 %) – неработающие пенсионеры. Средний возраст пациентов обследованной группы составил  $68,9 \pm 10,8$  лет (min–34, max–96 лет), в том числе 8 пациентов (9,3 %) были в возрасте 55 лет и менее. Эти показатели согласуются с данными [3], согласно которым средний возраст пациентов с ФП составляет  $68,5 \pm 12,1$  лет. Пожилой возраст являлся независимым фактором риска инсульта, летального исхода и тромбоэмболий у пациентов с ФП в исследовании Namatani Y. и соавт. [6].

Неклапанная фибрилляция предсердий (ФП) была диагностирована у 75 пациентов (87,2 %), сочетание ФП и протезированных клапанов сердца – у 9 пациентов (10,5 %), протезированные клапаны сердца – у 2 пациентов (2,3 %). Наибольшую долю пациентов с оперированными клапанами сердца составили пациенты, перенесшие операции на митральном клапане – 6 случаев (54,5 % от общего количества оперированных пациентов), операции на митральном и аортальном клапанах – 3 случая (27,3 %), операции на аортальном клапане – 2 случая (18,2 %). Постоянная форма ФП диагностирована у 69 чел. (82,1 %), персистирующая форма – у 10 (11,9 %), пароксизмальная форма – у 5 пациентов (6 %). Впервые выявленной формы ФП в обследованной группе не было. Тахисистолический вариант фибрилляции предсердий был диагностирован у 52 пациентов (61,9 %), нормосистолический – у 31 больного (36,9 %), брадисистолический – у 1 пациента (1,2 %).

В настоящее время имеются противоречивые данные в отношении риска КЭИ в зависимости от типа ФП [7]. Хотя данные многих исследований показали, что пациенты с пароксизмальной ФП имеют такой же риск инсульта, как и с персистирующей или с перманентной ФП, по результатам других исследований пароксизмальная ФП является независимым предиктором относительно более низкого риска инсульта и эмболии [7].

В обследованной группе большинство случаев КЭИ возникло на фоне постоянной формы ФП (82,1 %). По данным исследования [3], в структуре ФП непароксизмальные формы составляют большинство – 60 %, из них перманентная форма – 24,1 %, персистирующая – 17,4 %, длительная – 4,8 % и впервые диагностированная – 13,8 %.

Кроме того, в обследованной группе были диагностированы другие факторы риска инсульта: артериальная гипертония – у 85 пациентов (98,8 %), курение – 14 пациентов (16,3 %), сахарный диабет 2 типа – 13 пациентов (15,1 %). Перенесенный инсульт в анамнезе имели 40 пациентов (46,5 %).

Кардиоэмболический инсульт чаще развивался в бассейне средней мозговой артерии – 56 случаев (65,1 %), вторым по частоте был вертебро-базиллярный бассейн ( $n=16$ ; 18,6 %), далее – бассейн передней мозговой артерии ( $n=4$ ; 4,7 %). У 10 пациентов были диагностированы множественные ишемические очаги в разных бассейнах (11,6 %). Чаще в патологический процесс вовлекался левый каротидный бассейн – 36 случаев (41,9 %), в то время как эмболии в бассейне правого каротидного бассейна были диагностированы в 30 случаях (34,9 %). В 16 случаях (15,8 %) была диагностирована геморрагическая трансформация ишемического очага головного мозга. Во многих исследованиях показано, что на фоне применения варфарина при превышении уровня международного нормализованного отношения (МНО) выше терапевтического диапазона риск развития геморрагических осложнений возрастает [5, 8, 9].

В обследованной группе до заболевания инсультом 31 пациент (36 %) принимал варфарин; 11 пациентов (12,8 %) – антикоагулянтную терапию новыми оральными антикоагулянтами (НОАК) (ривароксабан, дабигатран); 20 пациентов (23,3 %) принимали антиагрегантную терапию (ацетилсалициловая кислота); 24 пациента (27,9 %) не принимали антитромботическую терапию. В исследовании Andrikopoulos G. с соавт. [3] установлено, что доля пациентов

с ФП, принимавших антикоагулянтную терапию, также незначительно превышала долю пациентов, принимавших антиагреганты. Так, среди пациентов с ФП 49,3 % получали лечение антикоагулянтами, а антиагрегантными препаратами (аспирин или клопидогрель) – 34,2 %. В исследовании Nakamura A. с соавт. [10], проведенном в японской популяции, среди пациентов с ишемическим инсультом у 54 % до инсульта был диагностирован ФП. Пациентам, которым ранее было диагностировано ФП, оральные антикоагулянты были назначены лишь в 59 % [10]. В проведенном нами исследовании доля пациентов, получавших антикоагулянтную терапию (варфарин и НОАК) до инсульта, также была небольшой – 48,8 %.

Интересные данные были получены в исследовании Bembenek J.P. с соавт. [1], изучивших тенденции в лечении антикоагулянтами у пациентов с ФП за пятнадцатилетний период. Были проанализированы госпитализированные случаи острого инсульта из польской популяции в период с 1995 г. по 2010 г. Оказалось, что доля пациентов с ФП среди больных ишемическим инсультом оставалась неизменной за этот период и составляла в среднем 24 %, но при этом выросла доля пациентов с ФП среди больных внутримозговыми кровоизлияниями (с 6 % до 19 %). Доля пациентов с ФП, принимавших варфарин, выросла с 10 % до 28 % среди больных с ишемическим инсультом. Было установлено, что из-за большого количества пациентов с ФП с недостаточным (субтерапевтическим) уровнем медикаментозной гипокоагуляции доля кардиоэмболического инсульта в общей структуре инсульта остается стабильно высокой в течение длительного времени. По результатам исследования авторами был сделан вывод о неоптимальности существующей рутинной терапии антагонистами витамина К [1].

В обследованной нами группе у пациентов, получавших варфарин до инсульта, средний уровень МНО в дебюте заболевания составил  $1,3 \pm 0,6$ ; min – 0,83; max – 4,47. Из них у 91,9 % в дебюте заболевания МНО было ниже «терапевтического уровня» (менее 2,0); в 8,1 % – более 2,0, в том числе у двух пациентов более 3,5 (3,73 и 4,47). Таким образом, в обследованной группе у большинства пациентов, получавших варфарин, был определен субтерапевтический уровень медикаментозной гипокоагуляции, что послужило фактором риска развития КЭИ. По данным исследования [10], проведенном в японской популяции, у 71 % пациентов, получавших варфарин, уровень МНО был ниже рекомендованного терапевтического уровня. Среди пациентов с ФП в европейской популяции, получающих антагонисты витамина К, уровень МНО также был недостаточным и составил в среднем  $1,7 \pm 0,8$  [3]. Субтерапевтические дозы МНО были определены как основные факторы риска КЭИ у пациентов с ФП [1, 10].

Таким образом, по результатам проведенного исследования, в обследованной группе пациентов с КЭИ заболевание в 87,2 % развилось на фоне неклапанной фибрилляции предсердий. Средний возраст пациентов составил  $68,9 \pm 10,8$  лет. В обследованной группе была высокой доля повторного инсульта (46,5 %). Заболевание в большинстве случаев развилось на фоне постоянной формы фибрилляции предсердий. 48,8 % пациентов получали антикоагулянтную терапию до дебюта инсульта, при этом 91,9 % из них имели субтерапевтический уровень МНО при госпитализации.

### Выводы

Самым распространенным фактором риска кардиоэмболического ишемического инсульта в Якутии является постоянная форма фибрилляции предсердий. Большинство пациентов с кардиоэмболическим инсультом на фоне фибрилляции предсердий не принимали антикоагулянтную терапию для профилактики заболевания. У пациентов, принимавших антагонисты витамина К, в 91,9 % случаев кардиоэмболический инсульт развился на фоне субтерапевтических уровней медикаментозной гипокоагуляции. Необходимо оптимизировать стратегию профилактики кардиоэмболического инсульта в регионе, в том числе улучшить приверженность пациентов антикоагулянтной терапии и эффективно контролировать уровень медикаментозной гипокоагуляции.

### Литература

1. Bembenek J.P., Karliński M., Kobayashi A. et al. The prestroke use of vitamin K antagonists for atrial fibrillation – trends over 15 years // *Int J Clin Pract.* – 2015. – № 69 (2). – P. 180-185.
2. Marini C., De Santis F., Sacco S. et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study // *Stroke.* – 2005. – V. 36. – P. 1115-1159.

3. Andrikopoulos G., Pastromas S., Mantas I. et al. Management of atrial fibrillation in Greece: the MANAGE-AF study // *Hellenic J Cardiol.* – 2014. – V. 55(4). – P. 281-287.
4. Ansell J., Hirsh J., Hylek E. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition) // *Chest.* – 2008. – V. 133. – P. 160-198.
5. Sikka P., Bindra V.K. Newer antithrombotic drugs // *Indian J. Crit. Care Med.* – 2010. – V. 14 (4). – P. 188-195.
6. Hamatani Y., Yamashita Y., Esato M. et al. Predictors for Stroke and Death in Non-Anticoagulated Asian Patients with Atrial Fibrillation: The Fushimi AF Registry // *PLoS One.* – 2015. – № 5; 10(11): e0142394. – doi: 10.1371/journal.pone.0142394.
7. Takabayashi K., Hamatani Y., Yamashita Y. et al. Incidence of Stroke or Systemic Embolism in Paroxysmal Versus Sustained Atrial Fibrillation: The Fushimi Atrial Fibrillation Registry // *Stroke.* – 2015. – № 46 (12) – P. 3354-3361.
8. Козлова Т.В. Эффективность и безопасность длительной антикоагулянтной терапии варфарином у больных с венозными тромбозами // *Науч.-практ. ревматол.* – 2005. – Т.4. – С. 53-57.
9. Dowlatshahi D., Butcher K.S., Asdagh N. et al. Poor prognosis in warfarin-associated intracranial hemorrhage despite anticoagulation reversal // *Stroke.* – 2012. – V.43. – P.1812–1817.
10. Nakamura A., Kuroda J., Ago T. et al. Causes of Ischemic Stroke in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation // *Cerebrovasc Dis.* – 2016. – № 42(3-4). – P.196-204.

#### References

1. Bembenek J.P., Karliński M., Kobayashi A. et al. The prestroke use of vitamin K antagonists for atrial fibrillation – trends over 15 years // *Int J Clin Pract.* – 2015. – № 69 (2). – P. 180-185.
2. Marini C., De Santis F., Sacco S. et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study // *Stroke.* – 2005. – V. 36. – P. 1115-1159.
3. Andrikopoulos G., Pastromas S., Mantas I. et al. Management of atrial fibrillation in Greece: the MANAGE-AF study // *Hellenic J Cardiol.* – 2014. – V. 55(4). – P. 281-287.
4. Ansell J., Hirsh J., Hylek E. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition) // *Chest.* – 2008. – V. 133. – P. 160-198.
5. Sikka P., Bindra V.K. Newer antithrombotic drugs // *Indian J. Crit. Care Med.* – 2010. – V. 14 (4). – P. 188-195.
6. Hamatani Y., Yamashita Y., Esato M. et al. Predictors for Stroke and Death in Non-Anticoagulated Asian Patients with Atrial Fibrillation: The Fushimi AF Registry // *PLoS One.* – 2015. – № 5;10(11): e0142394. – doi: 10.1371/journal.pone.0142394.
7. Takabayashi K., Hamatani Y., Yamashita Y. et al. Incidence of Stroke or Systemic Embolism in Paroxysmal Versus Sustained Atrial Fibrillation: The Fushimi Atrial Fibrillation Registry // *Stroke.* – 2015. – № 46 (12) – P. 3354-3361.
8. Kozlova T.V. Effektivnost' i bezopasnost' dlitel'noj antikoagulyantnoj terapii varfarinom u bol'nyh s venoznymi trombozami // *Nauch.-prakt. revmatol.* – 2005. – V.4. – С. 53-57. [in Russian]
9. Dowlatshahi D., Butcher K.S., Asdagh N. et al. Poor prognosis in warfarin-associated intracranial hemorrhage despite anticoagulation reversal // *Stroke.* – 2012. – V.43. – P. 1812–1817.
10. Nakamura A., Kuroda J., Ago T. et al. Causes of Ischemic Stroke in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation // *Cerebrovasc Dis.* – 2016. – № 42(3-4). – P. 196-204.