

Л.А. Гераскина

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Москва

Кардиоэмболический инсульт: многообразие причин и современные подходы к профилактике

В статье на основании данных литературы и результатов собственных исследований приведены современные представления о роли и месте кардиальных заболеваний в патогенезе кардиоэмболического инсульта (КЭИ). Продемонстрировано, что среди всех причин ишемических инсультов на долю кардиогенных инсультов приходится до 40%. Ведущими причинами КЭИ считаются неревматическая мерцательная аритмия, постинфарктные изменения и ревматические пороки сердца. Представлены современные рекомендации по профилактике КЭИ, детально проанализированы особенности антитромботической терапии.

Ключевые слова: кардиоэмболический инсульт; профилактика; антикоагулянты.

Контакты: Людмила Александровна Гераскина neurocor@mail.ru

Для ссылки: Гераскина ЛА. Кардиоэмболический инсульт: многообразие причин и современные подходы к профилактике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;(4):60–5.

Cardioembolic stroke: a variety of causes and current approaches to its prevention

L.A. Geraskina

Neurology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Based on the data available in the literature and the results of their investigations, the authors give the present-day views of the role and place of cardiac diseases in the pathogenesis of cardioembolic stroke (CES). Among all causes of ischemic strokes, cardiogenic strokes are demonstrated to account for as high as 40%. Nonrheumatic atrial fibrillation, postinfarction changes, and rheumatic heart diseases are considered to be the leading causes of CES. Current recommendations for CES prevention are presented; the specific features of antithrombotic therapy are analyzed in detail.

Key words: cardioembolic stroke; prevention; anticoagulants.

Contacts: Lyudmila Aleksandrovna Geraskina neurocor@mail.ru

For reference: Geraskina LA. Cardioembolic stroke: a variety of causes and current approaches to its prevention. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2013;(4):60–5.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2457>

Кардиocereбральная эмболия обуславливает развитие 30–40% всех случаев ишемического инсульта [1–3]. Медико-социальное значение этой проблемы подчеркивается тем, что кардиоэмболический инсульт (КЭИ) нередко ассоциируется с выраженными неврологическими нарушениями и существенно ухудшает качество жизни пациентов. Риск рецидива также довольно высок. Поэтому столь актуальны своевременное распознавание кардиальной причины инсульта и определение оптимальной стратегии профилактики.

Причины кардиоэмболического инсульта

Ключевые критерии диагностики КЭИ [1, 3, 4]:

- начало — внезапное появление неврологической симптоматики. Неврологический дефицит максимально выражен в дебюте заболевания;
- локализация — чаще бассейн средней мозговой артерии. Инфаркт — преимущественно средний или большой, корково-подкорковый, характерно наличие геморрагического компонента. Возможны множественные «немые», кортикальные инфаркты в различных сосудистых бассейнах, не являющихся зонами смежного кровообращения;
- отсутствие выраженного атеросклеротического поражения сосуда проксимально по отношению к закупорке внутричерепной артерии. Симптом «исчезающей окклюзии» при повторной ангиовизуализации;

- наличие кардиальной патологии — потенциального источника эмболии;

- анамнез — системные эмболии.

Установлено более 20 нозологических форм кардиальной патологии — источников церебральной эмболии [4–6], патогенетическая роль которых в развитии инсульта убедительно доказана.

Потенциальные источники кардиогенной эмболии:

- постоянная и пароксизмальная фибрилляция предсердий (ФП) неревматической этиологии;
- постинфарктные изменения (гипо/акинетичный сегмент, аневризма и тромбоз левого желудочка);
- ревматические и кальцифицирующие пороки сердца;
- пролапс митрального клапана с миксоматозной дегенерацией створок;
- эндокардит (инфекционный, асептический);
- протезированные клапаны;
- аневризма межпредсердной перегородки;
- кальциноз митрального кольца;
- опухоли сердца (миксома левого предсердия);
- дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатия;
- открытое овальное окно (ООО);
- острый инфаркт миокарда;
- атерома аорты;
- миокардит;
- нитеобразные волокна митрального клапана.

Очевидно, что разнообразие сердечных нарушений определяет и весьма неоднородный морфологический состав эмболов: красные тромбы, состоящие из фибрина, эритроцитов и небольшого количества тромбоцитов, белые тромбоцитарно-фибриновые тромбы, тромбоцитарные агрегаты, частицы опухоли, миксоматозные фрагменты, вегетации, кальцинаты, атероматозные частицы.

Помимо этиологического многообразия (заболевания ишемической и дегенеративной природы, инфекционно-воспалительные заболевания, врожденные пороки и аномалии сердца, опухоли и др.), кардиальная патология характеризуется различными распространенностью в популяции и эмбологенным риском, что в конечном счете определяет ее роль в развитии цереброваскулярных осложнений. По совокупному риску ведущее значение в патогенезе кардиогенных ишемических инсультов имеет неревматическая ФП, которая служила причиной 30–40% всех случаев КЭИ [5–7]. В целом при пароксизмальной и постоянной ФП эмбологенный риск сопоставим, что обусловлено сходной частотой тромбообразования, но обстоятельства, приводящие собственно к эмболизации, различны [8]. Так, при пароксизмальной ФП условия, предрасполагающие к эмболическому событию, создаются, как правило, после восстановления синусового ритма, когда возобновившееся сокращение ушка левого предсердия способствует отрыву находящегося в нем тромботического материала и его поступлению в кровоток. Постоянная форма ФП, характеризуется устойчивой акинезией ушка левого предсердия, дополнительное механическое воздействие на тромб отсутствует, поэтому риск эмболических событий может быть ощутимо меньше, но, учитывая распространенность этой аритмии, значение ее в патогенезе КЭИ чрезвычайно велико.

Этиологически ФП может быть изолированной либо связанной с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, наиболее часто с атеросклерозом, ревматизмом, а также с артериальной гипертонией, распространенность которой достигает 40% среди взрослого населения [9]. По последним данным, частота ФП в популяции увеличивается и к 2050 г. может удвоиться [10, 11]. При этом бессимптомное течение пароксизмальной ФП дополнительно увеличивает риск связанных с ней церебральных осложнений при отсутствии профилактики. Инсульт, ассоциированный с ФП, характеризуется более тяжелым течением и худшим прогнозом, а также высоким риском рецидива, если не проводится оптимальная терапия.

Постинфарктные изменения левого желудочка являются второй по частоте причиной кардиогенной эмболии, как единственная причина инсульта они выявлены нами у 16% больных. Гипокинетичный сегмент способен вызвать внутрижелудочковые циркуляторные нарушения и привести к образованию между трабекулами мелких тромбов с последующей эмболией [12]. Так, по данным аутопсии, тромбы выявлялись при инфаркте миокарда у каждого 4-го больного, не получавшего антикоагулянты [13]. В то же время тромбы в хронических левожелудочковых аневризмах нечасто вызывают эмболию, так как изолированы от гидравлических сил, действующих внутри просвета, и имеют широкое прикрепление к эндокарду [4].

Острый инфаркт миокарда редко бывает причиной КЭИ: по нашим данным, не более 1%. Согласно результатам других исследований, ишемический инсульт имел мес-

то лишь у 0,04–1,9% пациентов с данной коронарной патологией [14, 15]. При этом необходимо учесть, что анализировались все случаи ишемического инсульта, а не только КЭИ. Столь значительное снижение частоты тромбоэмболических осложнений при остром инфаркте миокарда стало возможным благодаря широкому применению антикоагулянтной терапии у данной категории больных [4].

Еще одной причиной КЭИ являются ревматические пороки митрального и аортального клапанов, не только стенозы, но и их недостаточность [14]. Непосредственной причиной эмболических осложнений при данной патологии могут быть как собственно клапанные изменения, так и нередко сопутствующая ревматическому пороку ФП. По нашим данным, вследствие пролапса митрального клапана КЭИ развился у 8,7% больных [7]. При этом высокий эмбологенный потенциал пролапса митрального клапана в первую очередь определяет имеющаяся миксоматозная дегенерация створок, а не степень пролабирования или регургитации.

Несколько реже причиной КЭИ становятся протезированные клапаны сердца. В нашем исследовании было 6,7% таких больных, при том что еще недавно тромбоэмболию считалась одним из самых серьезных осложнений протезированных клапанов сердца [16]. Появление современных модификаций искусственных клапанов в значительной мере обусловлено именно попытками уменьшить эмболические осложнения, прежде всего церебральные. В настоящее время риск инсульта у больных с механическими клапанными протезами в аортальной позиции, получающих антикоагулянты, невелик – менее 1% в год; при протезированном митральном клапане этот риск несколько выше – 2% в год [4]. Биопротезированные клапаны по сравнению с механическими имеют более низкий эмболический потенциал.

Инфекционный эндокардит послужил причиной КЭИ у 5,8% больных [7]. В настоящее время отмечается существенный клинический полиморфизм течения этого заболевания. В определенной мере это связано с широким, не всегда обоснованным применением антибактериальных средств, которое во многом обусловило биотрансформацию инфекционных возбудителей, а также существенное изменение их спектра и нечувствительность к лекарственным препаратам [6].

Среди других нечастых причин кардиогенной эмболии следует назвать аневризму межпредсердной перегородки (4,8% пациентов), кальциноз митрального кольца и асептический эндокардит (по 3% больных). Еще реже церебральные эмболические осложнения были вызваны наличием кальцифицирующего аортального стеноза, миксомы левого предсердия, дилатационной кардиомиопатии и ООС (по 2% больных КЭИ) [7].

В последние годы наблюдается повышенный интерес к ООС как фактору риска эмболических событий [17–20]. В многочисленных публикациях отмечалось значительное преобладание числа больных с ООС среди перенесших инсульт по сравнению с распространенностью данной аномалии в общей популяции [21, 22]. Недавние исследования продемонстрировали, что увеличение риска церебральных эмболических событий находится в прямой зависимости от размера ООС, оцененного с помощью чреспищеводной эхокардиографии. Вместе с тем проспективное Лозаннское исследование инсульта у пациентов с парадоксальной эмбо-

лией [23] продемонстрировало низкую (1,9% в год) частоту повторного инсульта и отсутствие корреляции повторных событий с выбранной тактикой лечения (хирургическое закрытие межпредсердного дефекта или антикоагулянтная и антиагрегантная терапия). Таким образом, установлено, что парадоксальная эмболия не является преобладающим механизмом инсульта у больных с ООО и, кроме того, собственно КЭИ, обусловленный парадоксальной эмболией, встречается нечасто.

Особо необходимо остановиться на проблеме криптогенного инсульта, на который, по данным литературы, может приходиться 40% всех ишемических нарушений мозгового кровообращения. Полагают, что не менее трети из них являются кардиоэмболическими и связаны с наличием пароксизмальной ФП, аневризмы межпредсердной перегородки, миксомы левого предсердия, пролапса митрального клапана, ООО, аневризмы аортальных синусов, нитеобразных волокон митрального клапана, которые протекают бессимптомно и выявляются только при целенаправленном поиске в случае развития церебральных осложнений [6].

Таким образом, кардиоцеребральная эмболия развивается чаще, чем мы предполагаем, и представляет собой континуум, а не завершенное событие. Кроме того, эмболический субстрат гетерогенен. Соответственно, и подходы к профилактике этого состояния многообразны.

Современные подходы к профилактике КЭИ

Широкий спектр причин КЭИ обуславливает разнообразие стратегических направлений его профилактики. Очевидно, что профилактика КЭИ не ограничивается назначением антикоагулянтов или антиагрегантов. Использование гиполипидемических препаратов (статинов), антиаритмических средств, хирургическое лечение инфекционного эндокардита, опухолей сердца необходимо рассматривать в качестве полноценных мер предупреждения КЭИ [24–26].

Основные направления профилактики:

- антитромботическая терапия — основа профилактики: антикоагулянты (постоянная и пароксизмальная ФП, протезированные клапаны, острый инфаркт миокарда, тромбоз левого желудочка, ревматический митральный стеноз); антиагреганты (пролапс митрального клапана, ООО, кальциноз митрального кольца, аортальный порок, миокардит и др.);
 - антигипертензивная терапия (при артериальной гипертонии и высоком нормальном артериальном давлении);
 - гиполипидемическая терапия (кальцифицирующие пороки, кальциноз митрального кольца, атерома аорты, ишемическая болезнь сердца — ИБС и др.);
 - антиаритмическая терапия (предупреждение пароксизмов ФП; контроль ритма — контроль частоты желудочковых сокращений);
 - противоишемическая терапия (инфекционный эндокардит, ревматические пороки);
 - хирургическое лечение (удаление опухоли, транскатетерное закрытие ООО, окклюзия ушка левого предсердия при мерцательной аритмии, пороки сердца и инфекционный эндокардит).

Антитромботическая терапия

В настоящее время центральным звеном профилактики КЭИ считается применение антитромботических средств, при этом выбор класса и конкретного препарата

зависит от механизма и непосредственной кардиальной причины инсульта [27].

В целом антитромботическая терапия рекомендуется всем пациентам, перенесшим ишемический инсульт (класс I, уровень A). При этом больные, которым не показана антикоагулянтная терапия, должны получать антитромбоцитарную терапию (класс I, уровень A) [27, 28]. В первую очередь для профилактики повторного инсульта длительное **лечение непрямыми антикоагулянтами** рекомендуется больным, перенесшим КЭИ, обусловленный ФП (постоянной, пароксизмальной), ревматическим митральным стенозом независимо от наличия ФП, а также пациентам с протезированными клапанами. Кроме того, антикоагулянты назначают на срок до 3 мес при развитии инсульта на фоне острого инфаркта миокарда. Важнейшим условием эффективности профилактики эмболических осложнений является достижение необходимого уровня гипокоагуляции, которому соответствует целевой уровень международного нормализованного отношения (МНО) 2,0–3,0. При протезированных клапанах рекомендуемый уровень МНО зависит от типа клапана. Пациентам с механическими клапанами и ишемическим инсультом/системной эмболией рекомендуется поддержание МНО на уровне 3,0 (2,5–3,5). Пациентам с ишемическим инсультом и биопротезированными (тканевыми) клапанами сердца и без указаний на другие источники эмболии показано назначение варфарина с достижением МНО 2,0–3,0. Препаратом выбора является варфарин, высокая эффективность которого продемонстрирована в многочисленных клинических исследованиях [27].

В случае иных причин КЭИ либо противопоказаний к применению антикоагулянтов антитромботическая терапия основывается на использовании **тромбоцитарных антиагрегантов** — ацетилсалициловой кислоты (АСК), клопидогреля, а также дипиридамола медленного высвобождения, предпочтительно в сочетании с АСК [27, 28].

Показания для использования тромбоцитарных антиагрегантов при КЭИ:

- постинфарктные изменения, стабильные формы ИБС;
- кальцифицирующие пороки сердца, кальциноз митрального кольца;
- пролапс митрального клапана с миксоматозной дегенерацией створок;
- эндокардит (инфекционный, асептический);
- аневризма межпредсердной перегородки;
- дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатия;
- ООО;
- атерома аорты;
- миокардит;
- нитеобразные волокна митрального клапана.

Комбинированное лечение варфарином в сочетании с антиагрегантами назначают при остром инфаркте миокарда, а также при развитии повторного КЭИ на фоне предшествующей эффективной гипокоагуляции с достижением целевого МНО.

У пациентов с ишемическим инсультом и ООО антитромбоцитарная терапия оправдана для профилактики повторного ишемического события. Применение варфарина целесообразно у пациентов группы высокого риска, имеющих также другие показания для назначения оральных антикоагулянтов (например, гиперкоагуляция или признаки венозного тромбоза). Данных, позволяющих рекомендовать

хирургическое закрытие ООУ у пациентов с первым инсультом, недостаточно, но этот вопрос можно обсуждать в случаях повторного криптогенного инсульта, который развился, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию.

Новые пероральные антикоагулянты

Более 60 лет только варфарин и другие антагонисты витамина К — АВК (аценокумарол, фениндион) были доступны для перорального применения благодаря экстраординарной эффективности в профилактике инсульта и других тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда, при ФП и протезированных клапанах сердца. Однако уже в начале 50-х годов пришло первое осознание проблем, связанных с индивидуальной чувствительностью при подборе дозы АВК. По сей день, несмотря на, казалось бы, исчерпывающие рекомендации, в повседневной клинической практике АВК, в частности варфарин, зачастую не назначают в силу различных причин субъективного и объективного характера: узкое терапевтическое окно, многочисленные нежелательные взаимодействия с лекарственными препаратами и пищевыми продуктами, обусловленные генетическими вариациями CYP450, непредсказуемый ответ на стартовую дозу, необходимость в частом мониторинге крови для достижения терапевтического диапазона МНО и предотвращения токсического эффекта, противопоказания к лечению варфарином либо нечувствительность к нему вследствие генетического полиморфизма [29]. Более того, при лечении варфарином сложно удерживать МНО в терапевтическом диапазоне. По данным метаанализа клинических исследований, в США среднее время поддержания МНО в целевом диапазоне составляло лишь 55% всего периода наблюдения [30]. В российском фармакоэпидемиологическом исследовании антикоагулянтная терапия у больных с ФП была адекватной лишь в 8% наблюдений [31]. Из-за «неудобства» варфарина врачи предпочитают ему АСК, использование которой практически не требует лабораторного контроля. Однако следует помнить, что применение АСК и ее комбинации с клопидогрелем для профилактики эмболических осложнений при ФП сопровождалось сопоставимым с АВК риском геморрагических событий, но значительно уступало по эффективности предупреждения инсульта и системных эмболий [32–34]. Другой альтернативой предотвращения инсульта при ФП может служить чрескожная имплантация устройства для окклюзии ушка левого предсердия. Имплантация такого устройства по эффективности предотвращения инсульта, системных эмболий и смерти была сопоставима с традиционным консервативным антитромботическим лечением, однако у небольшого числа пациентов сопровождалась периперационными осложнениями — перикардитами, ишемическим инсультом, тромбозами устройства [35].

Перспективы повышения эффективности профилактики КЭИ связаны с широким использованием новых пероральных антикоагулянтов [36]. Первым из них, доказавшим свою эффективность и безопасность в предотвращении тромбоэмболических осложнений и смертельных исходов при неревматической ФП и одобренным для клинического применения, стал дабигатран этексилат [37]. Дабигатран является селективным конкурентным прямым ингибитором тромбина обратимого действия и назначается перорально в виде пролекарства дабигатрана этексилата, которое после всасывания под действием эстераз плазмы бы-

стро превращается в активный дабигатран. Дабигатран связывается с активным сайтом молекулы тромбина гидрофобными связями, благодаря чему становится невозможным превращение фибриногена в фибрин, т. е. блокируется заключительный этап каскада коагуляции и образования тромба. Антитромботический эффект дабигатрана носит линейный дозозависимый и обратимый характер. Это позволяет использовать препарат в фиксированной дозе на всем протяжении лечения и исключает потребность в рутинном лабораторном контроле, что выгодно отличает его от варфарина и других АВК.

В исследовании RE-LY, построенном на гипотезе «не превосходства», было включено 18 113 пациентов с ФП и риском инсульта, которым в случайном порядке вслепую назначали дабигатран в фиксированной дозе (по 110 или 150 мг 2 раза в день) или открыто подбирали дозу варфарина, поддерживая МНО в целевом диапазоне 2,0–3,0. Медиана длительности наблюдения составила 2 года. Первичными конечными точками были инсульт и системная эмболия [37].

Частота первичной конечной точки составила 1,69% за год в группе варфарина; 1,53% за год в группе, получавшей дабигатран 110 мг 2 раза в сутки ($p < 0,001$), и 1,11% за год в группе, получавшей дабигатран в дозе 150 мг ($p < 0,001$) по гипотезе «не превосходства». В указанных группах частота больших кровотечений за год составила 3,36; 2,71% ($p = 0,003$) и 3,11% ($p = 0,31$), а частота геморрагических инсультов — соответственно 0,38; 0,12% ($p < 0,001$) и 0,10% ($p < 0,001$). Уровень смертности за год составил 4,13% в группе варфарина по сравнению с 3,75% ($p = 0,13$) в группе дабигатрана 110 мг и 3,64% ($p = 0,051$) в группе дабигатрана 150 мг. По сравнению с варфарином у пациентов с ФП применение дабигатрана в суточной дозе 220 мг ассоциировалось с аналогичным числом инсультов и системных эмболий, при этом число больших кровотечений было меньше, а применение дабигатрана в суточной дозе 300 мг сопровождалось более низкой частотой инсультов или системных эмболий (по гипотезе «превосходства» и «не превосходства») и аналогичной частотой больших кровотечений [37].

Дабигатран был одинаково эффективен у больных с различным риском инсульта, оцененным по шкале CHADS₂. Причем дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки по эффективности не уступал варфарину во всех группах риска, а в дозе 150 мг 2 раза в сутки превосходил его, и наиболее очевидным его преимуществом было у пациентов с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений [38].

Дабигатран эффективно предупреждает инсульт и системные эмболии у пациентов с ФП независимо от предшествующего анамнеза ишемических цереброваскулярных событий [39]. Так, у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, было выявлено статистически незначимое преимущество дабигатрана в любой дозе перед варфарином в отношении профилактики инсульта и системных эмболий. Клинически важно, что одновременно наблюдалось значительное снижение частоты геморрагического инсульта: на фоне приема дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки относительный риск был ниже на 74%, а в дозе 110 мг 2 раза в сутки — на 69% по сравнению с таковым варфарина. Кроме того, при одинаковой эффективности дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки значительно реже, чем варфарин или дабигатран в высокой дозе, вызывал большие кровотечения (2,74; 4,15 и 4,15% в год соответственно). Помимо

этого, на фоне приема большей дозы дабигатрана отмечено значимое снижение сосудистой смертности – на 15% [39].

Следующим прямым пероральным антикоагулянтом, зарегистрированным для клинического применения по показаниям «профилактика инсульта и тромбоэмболических осложнений при неревматической ФП», стал прямой ингибитор фактора Ха ривароксабан [40]. По результатам широкомасштабного исследования ROCKET AF ривароксабан не уступал варфарину по эффективности в профилактике инсульта и других тромбоэмболических событий при сопоставимой частоте геморрагических и других нежелательных явлений. Однако среди пациентов, получавших варфарин, время нахождения МНО в целевом диапазоне составило всего 57,8%, что гораздо меньше, чем в исследовании RE-LY (64%). Хотя в группе, получавшей ривароксабан, частота возникновения кровотечений достоверно не отличалась от таковой в группе, получавшей варфарин, число кровотечений, требующих гемотрансфузий, и частота падений гематокрита были выше в первой группе [41–42].

Похожие результаты получены в исследовании другого прямого ингибитора фактора Ха апиксабана (по 5 мг 2 раза в день) по сравнению с варфарином [43, 44]. В испытание включали пациентов (n=18 201) старше 18 лет с ФП и ≥1 фактором риска инсульта. Длительность наблюдения составила 1,8 года. Апиксабан продемонстрировал более высокую эффективность и безопасность: частота развития инсульта и системных эмболий была на 21%, а тяжелых кровотечений – на 31% меньше по сравнению с таковыми при использовании варфарина. Не менее важным результатом следует считать снижение на 11% общей смертности в группе апиксабана по сравнению с группой варфарина.

Итак, длительный путь поиска альтернативы варфарину увенчался успехом. Арсенал врача пополнился сразу несколькими прямыми пероральными антикоагулянтами, сопоставимыми по эффективности и даже превосходящими варфарин (дабигатрана этексилат 150 мг 2 раза в сутки) в профилактике тромбоэмболических осложнений при неревматической ФП. При этом из трех новых препаратов только дабигатран в указанной дозе снижал риск развития ишемического инсульта. Исключительно высокой востребованностью можно объяснить беспрецедентно быструю регистрацию новых препаратов в мире и Российской Федерации, а также внесение данных средств в современные мировые и отечественные рекомендации по профилактике инсульта у

больных с ФП в качестве препаратов первого выбора наряду с варфарином [45–47]. Есть основания полагать, что многие врачи предпочтут прямые антикоагулянты варфарину в силу не только доказанной эффективности, но и быстроты наступления гипокоагуляционного эффекта, отсутствия взаимодействия с рядом пищевых продуктов, лекарственных препаратов и, что самое главное, отсутствия необходимости регулярного лабораторного контроля крови. Тем не менее варфарин сохраняет свои позиции и остается незаменимым для пациентов с клиренсом креатинина <15 мл/мин, клапанными пороками и искусственными клапанами сердца. Более того, при хорошей приверженности большого лечения варфарином, стабильном удержании МНО в целевом диапазоне нет необходимости перехода на новые антикоагулянты [48]. Мировой постмаркетинговый мониторинг и новые клинические испытания помогут лучше оценить пользу и риск лечения новыми антикоагулянтами и будут содействовать расширению показаний к их применению, что в будущем значительно обогатит возможности профилактики тромбоэмболических осложнений при кардиальной патологии.

Таким образом, наиболее частыми причинами КЭИ являются неревматическая пароксизмальная и постоянная ФП, постинфарктный кардиосклероз, ревматические пороки сердца и пролапс митрального клапана с миксоматозной дегенерацией створок. К менее частым причинам можно отнести инфекционный эндокардит, протезированные клапаны сердца, аневризму межпредсердной перегородки, кальциноз митрального кольца и асептический эндокардит. В качестве наиболее редких причин КЭИ выступают кальцифицирующий аортальный стеноз, миксома левого предсердия, дилатационная кардиомиопатия, ООС и острый инфаркт миокарда. Перечень потенциальных причин кардиогенных ишемических инсультов весьма обширен. Многообразие кардиальных нарушений, выявляемых почти у 70% больных ишемическим инсультом, их разное патогенетическое значение, идентичность патологии сердца, реализующейся через альтернативные механизмы инсульта, – все это определяет спектр основных проблем, решение которых связано с кардионеврологическими аспектами профилактики [6, 10]. Индивидуальный подход к пациенту, целенаправленное кардиологическое обследование, комплексный анализ клинико-инструментальных данных и использование средств, доказавших свою эффективность и безопасность в рамках основных стратегий профилактики инсульта, составляют основу профилактики КЭИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сулина ЗА, Пирадов МА, редакторы. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Москва: МЕДпресс-информ; 2008. 288 с. [Suslina ZA, Piradov MA, redaktory. Insult: diagnostika, lechenie, profilaktika. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 288 p.]
2. Petty GW, Brown RD, Whisnant JP et al. Ischemic stroke subtypes. A population-based study of functional outcome, survival and recurrence. *Stroke*. 2000;31(5):1062–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.31.5.1062>.
3. Urbinelli R, Bolard P, Lemesle M et al. Stroke patterns in cardio-embolic infarction in a population-based study. *Neurol Res*. 2001;23(4):309–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1179/016164101101198668>.
4. Фоякин АВ, Гераскина ЛА, Сулина ЗА. Концепция и принципы кардионеврологии. В кн.: *Очерки ангионеврологии*. Сулина ЗА, редактор. Москва: Атмосфера; 2005. С. 108–21. [Fonyakin AV, Geraskina LA, Suslina ZA. Kontseptsiya i printsipy kardionevrologii. V kn.: *Ocherki angionevrologii*. Suslina ZA, editor. Moscow: Atmosfera; 2005. P. 108–21.]
5. Кузнецов АН, Виноградов ОИ, Рыбалко НВ. Современные подходы к антиромботической терапии у больных с кардиоэмболическим инсультом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013; Спецвыпуск 2:28–39. [Kuznetsov AN, Vinogradov OI, Rybalko NV. Current approaches to antithrombotic therapy in patients with cardioembolic stroke. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013; Spetsvypusk 2:28–39. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2356>.]
6. Сулина ЗА, Фоякин АВ, Гераскина ЛА. Ишемический инсульт и сердце: от патогенеза к профилактике. *Клиническая фармакология и терапия*. 2003;(5):47–51. [Suslina ZA, Fonyakin AV, Geraskina LA. Ishemicheskii insult i serdtse: ot patogeneza k profilaktike. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2003;(5):47–51.]
7. Фоякин АВ, Гераскина ЛА, Сулина ЗА. Стратификация причин кардиоэмболического инсульта. *Неврологический журнал*. 2002;(2):8–11. [Fonyakin AV, Geraskina LA, Suslina ZA. Stratifikatsiya prichin kardioembolicheskogo insulta. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2002;(2):8–11.]
8. Фоякин АВ, Гераскина ЛА, Сулина ЗА.

- Сравнительная оценка постоянной и пароксизмальной фибрилляции предсердий в патогенезе кардиоцеребральной эмболии. Кардиология. 2002;(7):4–6. [Fonyakin AV, Geraskina LA, Suslina ZA. Sravnitel'naya otsenka postoyannoy i paroksizmal'noy fibrillyatsii predserdiy v patogeneze kardiotsebral'noy embolii. Kardiologiya. 2002;(7):4–6.]
9. Сулина ЗА, Гераскина ЛА, Фonyaкин АВ. Артериальная гипертония и инсульт: связь и перспективы профилактики. Атмосфера. Кардиология. 2001;(1):5–7. [Suslina ZA, Geraskina LA, Fonyakin AV. Arterial'naya gipertoniya i insul't: svyaz' i perspektivy profilaktiki. Atmosfera. Kardiologiya. 2001;(1):5–7.]
10. Фonyaкин АВ, Гераскина ЛА, Сулина ЗА. Кардиальная патология при различных патогенетических подтипах ишемического инсульта. Клиническая медицина. 2002;(1):25–8. [Fonyakin AV, Geraskina LA, Suslina ZA. Kardial'naya patologiya pri razlichnykh patogene- ticheskikh podtipakh ishemicheskogo insul'ta. Klinicheskaya meditsina. 2002;(1):25–8.]
11. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Москва 2012. [Diagnostika i lechenie fibrillyatsii predserdiy. Rekomendatsii RKO, VNOA i ASSKh. Moscow, 2012.]
12. Moore Th, Tienen D, Karp K, Eriksson P. Long-term follow-up of patients with anterior myocardial infarction complicated by left ventricular thrombus in the thrombolytic era. Heart. 1996;75(3):252–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.75.3.252>.
13. Hellerstein HK, Martin JW. Incidence of thromboembolic lesions accompanying myocardial infarction. Am Heart J. 1947;33(4):443–6. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703\(47\)90091-4](http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703(47)90091-4).
14. Fukuda Y, Nakamura K. The incidence of thromboembolism and hemocoagulative background in patients with rheumatic heart disease. Jpn Circ J. 1984;48(1):599–604.
15. Moore Th, Eriksson P, Stegmayer B. Ischemic stroke after acute myocardial infarction. Stroke. 1997;28(4):762–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.28.4.762>.
16. Сторожаков ГИ, Гендлин ГЕ, Латышева ЕВ, Ганкова ЕВ. Больные с клапанными пороками сердца – лечение у терапевта до и после хирургической коррекции. Журнал сердечная недостаточность. 2002;(6):300–5. [Storozhakov GI, Gendlin GE, Latysheva EV, Gankova EV. Bol'nye s klappannymi porokami serdtsa – lechenie u terapevta do i posle khirurgicheskoy korrektsii. Zhurnal serdchnaya nedostatochnost'. 2002;(6):300–5.]
17. Сулина ЗА, Фonyaкин АВ, Четчин АО и др. Сравнительная клинико-инструментальная характеристика больных с открытым овальным окном при уточненном и криптогенном ишемическом инсульте. Кардиология. 2010;50(11):50–4. [Suslina ZA, Fonyakin AV, Chechetkin AO et al. Comparative Clinical and Anatomic Characteristic of Patients With Patent Foramen Ovale in Cryptogenic and Noncryptogenic Stroke. Kardiologiya. 2010;50(11):50–4.]
18. Meister SG, Grossman W, Dexter L, Dalen JE. Paradoxical embolism: Diagnosis during life. Am J Med. 1972;53(3):292–8. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(72\)90171-4](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(72)90171-4).
19. Bassand JP, Bihl E, Becque O et al. Cerebral emboli of cardiac origin. J Neuroradiol. 1979;6(2):117–26.
20. Caplan LR. Brain embolism, revisited. Neurology. 1993;43(7):1281–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.43.7.1281>.
21. Overall JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. Neurology. 2000;55(8):1172–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.55.8.1172>.
22. Drighil A, Mosalami H, Elbadaoui N et al. Patent foramen ovale: a new disease? Int J Cardiol. 2007;122(1):1–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.12.028>. Epub 2007 Mar 28.
23. Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X et al. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne Study. Neurology. 1996;46(5):1301–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.46.5.1301>.
24. Сулина ЗА, Фonyaкин АВ. Кардиальные аспекты патогенеза и профилактики ишемических инсультов. Креативная кардиология. 2007;(1–2):220–30. [Suslina ZA, Fonyakin AV. Kardial'nye aspekty patogeneza i profilaktiki ishemicheskikh insul'tov. Kreativnaya kardiologiya. 2007;(1–2):220–30.]
25. Kaste M. Statins in threatened stroke. Stroke. 2003;34(2):351–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000054260.05136.7D>.
26. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A. 3rd et al.; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2006;355(6):549–59. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa061894>.
27. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. AHA/ASA Guideline. Stroke. 2011;42(1):227–76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STR.0b013e3181f7d043>.
28. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. Cerebrovasc Dis. 2008;25(5):457–507. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000131083>.
29. Samsa GP, Matchar DB, Goldstein LB et al. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities. Arch Intern Med. 2000;160(7):967–73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.160.7.967>.
30. Baker W, Cios D, Sander S, Coleman CI. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. J Manag Care Pharm. 2009;15(3):244–52.
31. Гаврисюк ЕВ, Игнатъев ИВ, Сычев ДА, Маринин ВФ. Анализ применения непрямого антикоагулянта варфарина у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в поликлинических условиях. Клиническая фармакология и терапия. 2012;(1):42–7. [Gavriusyuk EV, Ignat'ev IV, Sychev DA, Marinin VF. Analiz primeneniya nepryamogo antikoagulyanta varfarina u patsientov s postoyannoy formoy fibrillyatsii predserdiy v poliklinicheskikh usloviyakh. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2012;(1):42–7.]
32. Bereznicki LRE, Peterson GM. New Antithrombotics for atrial fibrillation. Cardiovascular therapeutics. 2010;28(5):278–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1755-5922.2010.00209.x>.
33. Connolly S, Progue J, Hart R et al.; ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel trial with Irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE W): a randomized controlled trial. Lancet. 2006;367:1903–12. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68845-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68845-4).
34. Meister SG, Grossman W, Dexter L, Dalen JE. Paradoxical embolism: Diagnosis during life. Am J Med. 1972;53(3):292–8. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(72\)90171-4](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(72)90171-4).
35. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG et al.; PROTECT AF Investigators. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomized non-inferiority trial. Lancet. 2009;374(9689):534–42. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61343-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61343-X).
36. Парфенов ВА, Вербицкая СВ. Новые возможности профилактики инсульта при фибрилляции предсердий. Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. 2012;(1):36–42. [Parfenov VA, Verbitskaya SV. New possibilities in the prevention of stroke in atrial fibrillation. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2012;(1):36–42.]
37. 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: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>.
38. Oldgren J, Alings M, Darius H et al. Dabigatran versus warfarin in atrial fibrillation patients with low, moderate and high CHADS2 score: a RE-LY subgroup analysis. JACC. 2010;55:A1. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(10\)60003-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(10)60003-4).
39. Diener H-C, Connolly SJ, Ezekowitz MD et al.; RE-LY study group. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. Lancet Neurology. 2010;9(12):1157–63. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70274-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70274-X).
40. Kubitzka D, Becka M, Roth A, Mueck W. Dose-escalation study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in healthy elderly subjects. Curr Med Res Opin. 2008;24(10):2757–65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1185/03007990802361499>.
41. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban – once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. Am Heart J. 2010;159(3):340–7.e1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2009.11.025>.
42. Patel MR, Mahaffey KW, Gard J et al. Rivaroxaban vs Warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>.
43. Cucchiara BL, Kasner SE. Apixaban in Atrial Fibrillation: From Bleeding Cows to 21st Century Medicinal Chemistry. Stroke. 2011;42(8):2376–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.619338>.
44. Granger ChB, Alexander JH, McMurray JJ. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(11):981–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>.
45. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J. 2012;33(21):2719–47. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs253>.
46. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST. 2012;141 (2 Suppl):7S–47S.
47. Furie KL, Goldstein LB, Albers GW et al. Oral Antithrombotic Agents for the Prevention of Stroke in Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Science Advisory for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2012;43(12):3442–53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STR.0b013e318266722a>.
48. Granger ChB, Armaganjian LV. Should newer oral anticoagulants be used as first-line agents to prevent thromboembolism in patients with atrial fibrillation and risk factors for stroke or thromboembolism? Circulation. 2012;125(1):159–64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.031146>.