

Дамулин И.В.¹, Андреев Д.А.², Салпагарова З.К.²

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии и ²кафедра неотложной и профилактической кардиологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

¹119021, Москва, ул. Россолимо, 11; ²119992, Москва, ул. Б. Пироговская, 6, стр. 1

Кардиоэмболический инсульт

Рассматриваются основные причины, патогенетические, клинические и терапевтические аспекты кардиоэмболического инсульта (КЭИ). Подчеркивается, что КЭИ представляют собой весьма гетерогенную по этиологии, патогенезу, течению и прогнозу группу состояний. Основными факторами риска их возникновения являются фибрилляция предсердий (ФП), инфаркт миокарда (ИМ) и патология клапанного аппарата сердца. Ведущим методом диагностики при КЭИ являются компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга, при которых чаще всего визуализируется четко очерченная зона ишемии клиновидной формы на границе белого и серого вещества головного мозга, а также результаты кардиологического обследования. Ключевое значение для правильной диагностики имеют результаты электрокардиографии, в частности, выявление ФП или ИМ, и эхокардиографии. Ведение больных с КЭИ проводится по общим принципам, используемым при ишемическом инсульте. Для профилактики повторных КЭИ наиболее широко используются пероральные антикоагулянты, эффективность и безопасность которых доказаны в крупных клинических исследованиях. Пациенты, у которых имеется риск возникновения КЭИ, должны наблюдаться у кардиолога, и у невролога. Адекватная и индивидуализированная терапия позволяет существенно уменьшить вероятность сосудистых церебральных нарушений у данной категории больных.

Ключевые слова: кардиоэмболический инсульт; диагностика; профилактика; новые оральные антикоагулянты.

Контакты: Игорь Владимирович Дамулин; damulin@mmascience.ru

Для ссылки: Дамулин ИВ, Андреев ДА, Салпагарова ЗК. Кардиоэмболический инсульт. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;(1):80–86.

Cardioembolic stroke

Damulin I.V.¹, Andreev D.A.², Salpagarova Z.K.²

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery; ²Department of Emergency and Preventive Cardiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹11, Rossolimo St., Moscow 119021

²6, B. Pirogovskaya St., Build. 1, Moscow 119992

The paper considers the main causes and pathogenetic, clinical, and therapeutic aspects of cardioembolic stroke (CES). The latter is emphasized to be a group of conditions, which is highly heterogeneous in its etiology, pathogenesis, course, and prognosis. Their major risk factors are atrial fibrillation (AF), myocardial infarction (MI), and heart valve apparatus pathology. The leading diagnostic method for CES is brain computed tomography or magnetic resonance imaging, which most commonly visualize a well-defined wedge-shaped area of ischemia on the gray and white matter boundary, as well as cardiological examination. The results of electrocardiography, among them the detection of AF or MI, and echocardiography are of key value for correct diagnosis. Patients with CES are managed by the common principles applied to ischemic stroke. Oral anticoagulants, the efficacy and safety of which have been proven in large clinical trials, are most widely used to prevent recurrent CES. The patients who are at risk for CEA must be followed up by both a cardiologist and a neurologist. Adequate and individualized therapy can substantially reduce the likelihood of cerebrovascular disorders in this category of patients.

Key words: cardioembolic stroke; diagnosis; prevention; novel oral anticoagulants.

Contact: Igor Vladimirovich Damulin; damulin@mmascience.ru

For reference: Damulin IV, Andreev DA, Salpagarova ZK. Cardioembolic stroke. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2015; (1):80–86.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-80-86>

Лечение и профилактика кардиоэмболического инсульта (КЭИ) — весьма актуальная проблема современной клинической ангионеврологии. В немалой степени это обусловлено значительной распространенностью КЭИ среди всех типов инсульта, что было показано с помощью современных методов исследования, визуализирующих тромбоз левого предсердия (в частности, при трансэзофагальной эхокардиографии — ЭхоКГ), потенциальной возможностью профилактики (анти тромботические препараты снижают вероятность рецидива), а также в целом худшим прогнозом

в отношении как летальности, так и инвалидизации, чем при других типах ишемического инсульта (ИИ) [1, 2]. Этот тип острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) составляет около 20% всех транзиторных ишемических атак (ТИА) и ИИ и 12–31% всех ИИ [2–4]. При этом в середине XX в. на кардиоцеребральные эмболии приходилось всего 3–8% всех ОНМК; столь значительное увеличение их доли стало следствием внедрения в клиническую практику ультразвуковых методов исследования и компьютерных технологий, существенно улучшивших диагностику [5].

В последние годы выявляется все более отчетливая тенденция к возрастанию доли КЭИ в структуре ишемических поражений головного мозга [6].

Причины, патогенез, клиническая картина и диагностика КЭИ

КЭИ – весьма гетерогенная по этиологии, патогенезу, течению и прогнозу группа состояний [1, 6, 7]. Основными факторами риска их возникновения являются фибрилляция предсердий (ФП), инфаркт миокарда (ИМ) и патология клапанного аппарата сердца [3, 5, 7]. Также имеют значение пожилой возраст, женский пол, артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца. При этом КЭИ чаще возникает у более молодых (моложе 50 лет) и более пожилых (старше 75 лет) пациентов.

Большинство церебральных эмболий происходят из полости сердца (отрыв части тромба с клапанов или стенок левого предсердия либо желудочка). Имеются наблюдения, показывающие, что часть эмболий протекает бессимптомно, не сопровождаясь клинической картиной инсульта или ТИА или даже не приводя к «тихим» инфарктам [1]. При клапанной патологии в основе образования тромбов лежит эндотелиальная дисфункция, при ФП и ИМ – стаз крови в полости сердца. Красные тромбы, возникающие при стазе крови, характерны для ФП и ИМ [7]. Оторвавшаяся часть тромба (или тромб целиком) может попасть в любой кровоснабжаемый орган-мишень, однако в 80% случаев клинически «звучащие» эмболы попадают в церебральные сосуды. При этом начало заболевания, как и разрешение неврологического дефекта (в благоприятных случаях), происходит довольно быстро. Размеры инфаркта в целом определяются размерами эмбола, однако бывают и исключения. Так, небольшой эмбол может вызвать обширный инфаркт в зоне васкуляризации сосудов вертебробазиллярной системы, а большой эмбол – протекать с преходящей неврологической симптоматикой, характерной для ТИА полушарной локализации. Во многом это зависит от возможностей коллатерального кровотока в пострадавшей зоне [1]. Логично предположить, что восстановление нарушенного кровотока прекращает формирование ишемических повреждений. Однако это не совсем верно: в частности, после остановки сердца на фоне быстрого последующего возобновления сердечной деятельности прогрессирование ишемических церебральных изменений продолжается по меньшей мере до 72 ч, уже в условиях реперфузии.

ТИА в ряде случаев могут предшествовать возникновению инсульта, однако у большинства больных (около 70%) КЭИ возникает без этих «предвестников». Для ТИА, развившихся на фоне ФП, в момент острого эпизода более характерны преходящие нарушения сознания, расстройства речи и ходьбы, по сравнению с ТИА, которые не связаны с ФП [8]. Поэтому неудивительно, что у 20% больных, перенесших ТИА на фоне ФП, при нейровизуализационном исследовании выявляются очаги инфарктов, в основном в зоне васкуляризации сонных артерий. При вертебробазиллярных ТИА сосудистые очаги обнаруживаются крайне редко. В основе того, что церебральные эмболии кардиального генеза существенно реже вызывают ТИА, чем собственно инсульт, лежит характерный для этого механизма развития ОНМК значительный объем эмболов [1]. Однако наличие в анамнезе указаний на кратковременные эпизоды, по клинической картине напоминающие ТИА, или ступенчатое прогресси-

рование может существенно затруднить дифференциальную диагностику КЭИ и инсульта атеротромботического генеза.

Почти в 80–90% случаев КЭИ имеет полушарную локализацию – в зоне васкуляризации средней мозговой артерии и ее ветвей, – и крайне редко возникают небольшие субкортикальные инфаркты в зоне васкуляризации глубоких пенетрирующих артерий. Однако в ряде случаев возможно развитие чисто моторного или чисто сенсорного инсульта, столь типичных для болезней мелких сосудов. В литературе имеются описания лакунарных инсультов, происхождение которых связано не с АГ или сахарным диабетом (СД), а с кардиальной патологией, в частности с открытым овальным окном [9]. Следует заметить, что для КЭИ характерно развитие повторных острых эпизодов в различных сосудистых бассейнах. Поэтому неудивительно, что у пациентов с инсультом, развившимся на фоне ФП, нередко, помимо свежего ишемического очага, визуализируются старые постинсультные кисты, клинически не проявившиеся.

В целом ошибки в клинической диагностике инсульта достигают 15–20%, что определяется как особенностями течения заболевания, так и опытом врача [10]. Дифференциальная диагностика при КЭИ предполагает исключение иных причин острого возникновения очагового неврологического дефекта, включая мигрень и парциальные эпилептические припадки. Геморрагический инсульт от КЭИ отличает не только наличие крови, выявляемое при компьютерной томографии (КТ) головного мозга, но и более выраженная головная боль и частое развитие нарушений сознания вплоть до комы. Осматривая пациента с подозрением на инсульт (в том числе и кардиоэмболического генеза), следует ответить на три вопроса: 1) действительно ли это инсульт, и если да, то где локализован очаг ишемии? 2) какова вероятная этиология инсульта? и 3) какая терапия должна проводиться больному? При этом нередко лишь на основании данных анамнеза, в том числе с учетом наличия ФП, можно предположить этиологический диагноз, а на основании неврологического осмотра – степень церебрального дефекта и локализацию поражения. При ведении больного с инсультом следует задаваться вопросом: «Какую дополнительную информацию даст мне это исследование?». Подобный индивидуальный подход помогает не только снизить стоимость обследования, но и сократить время выбора оптимальной в данной ситуации тактики ведения.

Разумеется, у любого больного с ОНМК необходимо не только исследовать интрацеребральные сосуды, но и исключить заболевания сердца, аорты и поражение экстракраниальных сосудов. Наличие ТИА, инсульта в анамнезе либо бессимптомного каротидного стеноза с большой долей вероятности позволяет предположить и наличие атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Примерно две трети КЭИ сопровождаются геморрагическим пропитыванием, а причиной смешанных инфарктов в большинстве (95%) случаев является кардиоэмболия [2]. При этом геморрагическая трансформация ишемического очага, как правило, не сопровождается существенным ухудшением состояния больного, поскольку пропитыванию подвергается уже некротизированная ткань. Однако геморрагическое пропитывание возможно и при обширных ИИ вследствие окклюзии сонных артерий, при инфарктах в зоне васкуляризации задних мозговых артерий, возникших

вторично — при вклинении височных долей, а также при венозных тромботических инфарктах. Размеры церебральных инфарктов, возникших вследствие эмболии, обычно более значительны, чем тромботических инфарктов — поражения одного и того же церебрального сосуда. Объясняется это быстротой развития эмболических инфарктов (вследствие чего не успевает развиться компенсаторное кровоснабжение пострадавшей зоны), а также, возможно, развивающимся спазмом сосуда в ответ на проникновение в его просвет «чужеродной» ткани.

Сама по себе неврологическая симптоматика, как и данные лабораторных исследований (в большинстве случаев), не имеет существенных различий в зависимости от того, эмболия или тромбоз лежат в основе ОНМК. Однако для кардиоэмболии характерно острое начало, нередко на фоне физической нагрузки. Также при этом варианте ИИ чаще отмечаются нарушения сознания (почти у 20% больных), что связано со значительными размерами эмбола и, соответственно, инфарктной зоны. Следует заметить, что в среднем размеры эмболов при ФП больше, чем при клапанных поражениях сердца. Кроме того, имеющийся неврологический дефект может указывать на вовлечение в патологический процесс зон васкуляризации нескольких церебральных сосудов. Что касается ФП, то, в отличие от других вариантов нарушения кардиального ритма, пациенты при опросе могут и не высказывать соответствующих жалоб, которые помогли бы при диагностике [11].

Для правильной диагностики КЭИ важны данные анамнеза — указание на наличие предрасполагающих к эмболии заболеваний (в частности, ревматического кардиального процесса), а также на имевшиеся в прошлом эмболии в другие органы-мишени (последнее, впрочем, встречается крайне редко — менее чем в 1% случаев) [2]. Кардиоэмболический генез ОНМК следует подозревать у пациентов моложе 35 лет, у которых развилась клиническая картина инсульта (у пожилых больных причиной инсульта чаще является тромбоз). Примерно в 13% случаев КЭИ предшествуют эпилептические припадки и выраженная головная боль, однако расценивать эти признаки как патогномоничные нельзя. После развития КЭИ почти у 10% больных наблюдаются эпилептические припадки, чаще фокальные, а не генерализованные, сопровождающиеся эпилептиформной активностью на электроэнцефалограмме. В большинстве случаев эти приступы не повторяются и специального лечения не требуют.

Основным методом диагностики при КЭИ являются КТ или магнитно-резонансная томография головного мозга, при которой чаще всего визуализируется четко очерченная зона ишемии клинообразной формы на границе белого и серого вещества головного мозга, а также результаты кардиологического обследования. При нейровизуализации также могут выявляться множественные старые сосудистые очаги в различных сосудистых бассейнах. Для КЭИ характерна довольно быстро наступающая геморрагическая трансформация ишемического очага, что хорошо видно при КТ. Следует заметить, что не менее 40% КЭИ на том или ином этапе развития претерпевают геморрагическое пропитывание, в большинстве случаев клинического значения не имеющее. Развитие КЭИ не исключает и наличия атеросклеротических изменений экстракраниальных артерий, поэтому пациентам показана и ультразвуковая доплерография магистральных артерий головы [2]. При транскраниальной доплерографии

может быть выявлена окклюзия средней мозговой артерии попавшим в просвет этого сосуда эмболом, а также оценены процессы реканализации и фрагментации эмбола [2].

Ключевое значение для правильной диагностики имеют результаты электрокардиографии, в частности выявление ФП или ИМ, и ЭхоКГ. Нарушения кардиального ритма могут быть следствием инсульта, причем подобные вторичные кардиологические расстройства более характерны не только для субарахноидального кровоизлияния, но и для ИИ, в частности в инсулярной коре [11]. Правильную диагностику затрудняет и то, что на момент поступления больного в стационар ФП выявляется лишь в четверти случаев [12]. При ЭхоКГ могут быть обнаружены признаки нарушения сократительной способности миокарда, внутрисердечной тромбоз или поражение клапанного аппарата. Более точную информацию можно получить с помощью чреспищеводной ЭхоКГ, включая диагностику открытого овального окна [2]. В литературе подчеркивается, что большой необходимости проводить столь подробное кардиологическое обследование всем пациентам с ИИ нет — ценную диагностическую информацию можно получить не более чем в 15% случаев [2].

Самая частая причина церебральных эмболий — ФП, причем ее частота возрастает с увеличением возраста больных [2, 5]. Наличие ФП приводит к увеличению риска возникновения инсульта почти в 5 раз, причем у 15% больных в течение года после первого инсульта он возникает повторно. Увеличение риска развития инсульта у больных с ФП, не связанной с ревматическим процессом, было показано лишь во второй половине XX в. в Фремингемском исследовании [13], хотя антикоагулянты с целью профилактики эмболий при обусловленной ревматическим процессом ФП применяли уже с середины 40-х годов XX в. [14].

Еще одной причиной церебральных эмболий является обширный трансмуральный ИМ. Особенно значителен этот риск в первые 2–4 нед после начала ИМ, когда сформировавшийся в левом желудочке тромб носит рыхлый характер. Церебральные эмболии кардиального генеза отмечаются почти у 10% больных, перенесших в течение последних 2 лет ИМ [15]. Однако широкое применение антикоагулянтной терапии при ИМ позволило существенно уменьшить распространенность этой причины КЭИ [5]. Важно заметить, что у 2,5% больных с инсультом может возникнуть острый ИМ, чаще в течение первых 2–4 нед после развития острой церебральной катастрофы.

Также риск инсульта повышен у пациентов с дилатационной кардиомиопатией, для которой характерна систолическая дисфункция желудочков в сочетании с аритмией. Это сочетание вызывает стаз крови в полости желудочков и формирование тромбов, приводящих к церебральным эмболиям [16].

При стенозе митрального клапана, в большинстве своем связанном с ревматическим процессом, происходит расширение левого предсердия, нередко осложняющееся ФП. Возникновение церебральных эмболий в этих случаях обусловлено образованием тромба в полости левого предсердия.

Микроэмболии могут возникать при пролапсе митрального клапана, нередко носящем семейный характер, приводя к ТИА или инульту, что особенно характерно для пациентов молодого возраста [2, 3]. Эмбологенный потенциал пролапса митрального клапана в первую очередь определяется имеющейся миксоматозной дегенерацией створок,

а не степенью пролабирования или регургитации [5]. При этом риск развития ОНМК у данной категории больных крайне низок (0,02% в год), поэтому как причину кардиоэмболии пролапс митрального клапана можно рассматривать лишь после исключения всех иных причин ТИА или инсульта. Также редкой причиной кардиоэмболии является стеноз аорты, обычно подвергшейся кальцификации, либо возникновение атеросклеротических бляшек в области дуги аорты.

Однако церебральные эмболии — нередкая причина заболеваемости и летальности после протезирования сердечных клапанов и/или коронарографии или ангиопластики [3]. Подобные осложнения возникают в течение года у 2–4% больных, не получающих антикоагулянты [17]. Назначение антикоагулянтов позволяет снизить эту цифру вдвое.

Для такой редкой причины КЭИ (менее 1% всех случаев этого типа ОНМК), как бактериальный эндокардит, характерны фебрильная температура, наличие шумов над областью сердца, указание в анамнезе на септические эмболии в другие органы; правильной диагностике помогают данные ЭхоКГ и положительный результат посева крови. По некоторым данным, инсульт возникает у каждого 5-го пациента с бактериальным эндокардитом [3]. Эти пациенты нередко предъявляют жалобы на головную боль, а неврологический осмотр выявляет весьма разнообразные признаки энцефалопатии (когнитивные, сенсорные, двигательные нарушения). При больших эмболах происходит закупорка крупных церебральных сосудов с последующим развитием ишемии и иногда — церебральных абсцессов; небольшие повторные микроэмболии приводят к энцефалопатии. Нередко отмечается сочетание того и другого у одного больного. В люмбальной пункции в большинстве случаев большой необходимости нет, поскольку КТ головного мозга помогает исключить геморрагический характер инсульта. Однако при подозрении на наличие эмболий септического генеза в цереброспинальной жидкости может быть выявлен плеоцитоз до 100 кл/мм³ и более. При положительном решении о проведении люмбальной пункции следует отложить назначение антикоагулянтов на несколько часов, чтобы снизить риск развития эпидурального кровотечения. Опасность для больных эндокардитом представляет формирование микотических аневризм, разрыв которых может приводить к кровоизлиянию в мозг и летальному исходу. Также кровоизлияние может вызвать септический артериит.

Еще одной причиной КЭИ является открытое овальное окно, встречающееся у трети лиц в популяции [2]. Учитывая столь высокие показатели, при возникновении инсульта у данной категории больных все же следует в первую очередь попытаться диагностировать иные его причины. Механизм ОНМК при открытом овальном окне связан с парадоксальной эмболией: имеющиеся в венах тромбы проникают в левые отделы сердца при повышении давления крови в его правых отделах, например при выполнении пробы Вальсальвы или при наличии легочной гипертензии [2]. К парадоксальной эмболии могут также приводить дефект межпредсердной или межжелудочковой перегородки и наличие легочной артериовенозной фистулы.

Редкими причинами церебральных эмболий являются жировые эмболии при переломах крупных костей, воздушная эмболия при кессонной болезни, а также эмболия опухольными клетками или амниотической жидкостью. Большинство церебральных инфарктов артериального генеза при беременности связаны с кардиоэмболией.

Прогноз при КЭИ определяется двумя факторами — выраженностью собственно церебрального поражения и тяжестью основного заболевания. Небольшие церебральные инфаркты могут сопровождаться симптоматикой, длящейся несколько минут или часов, и клинически (без использования методов нейровизуализации) не отличимы от ТИА, которая также может быть вызвана микроэмболией. Однако крупные церебральные инфаркты несут угрозу жизни больного, а в случае восстановления имеют в целом неудовлетворительный прогноз. К летальному исходу приводят инфаркты эмболического генеза, связанные с поражением основной артерии или бифуркации сонной артерии. В раннем периоде инсульта развивается отек головного мозга, достигающий максимума в первые 24–96 ч. Клинически он проявляется сонливостью, односторонним мидриазом и периодически возникающими нарушениями дыхания. При неблагоприятном течении развивается симптоматика, обусловленная вклинением и дислокацией ствола, что требует проведения адекватной противоотечной терапии.

Ведение больных с КЭИ

Ведение больных с КЭИ соответствует общим принципам, используемым при ИИ [5]. В первые 3–4,5 ч эффективна тромболитическая терапия. В остром периоде пациентам требуются тщательный уход (профилактика пролежней, тромбоэмболии легочной артерии, пневмонии) и адекватное питание. Уже с первого дня, в зависимости от тяжести состояния больного, планируются реабилитационные мероприятия. В острейшую фазу возможно транзиторное повышение артериального давления (АД), связанное с нарушением церебральной ауторегуляции вследствие локальной ишемии и в большинстве случаев не требующее усиления гипотензивной терапии. Предотвратить повторные эмболии можно хирургическим путем (операции на клапанном аппарате сердца, удаление тромба из полости сердца), однако тяжесть общего состояния больного нередко делает операцию невозможной. Поэтому в практической деятельности при КЭИ большое значение придается использованию антикоагулянтов, которые необходимо назначать безотлагательно, если при КТ головного мозга отсутствуют признаки кровоизлияния, а повышенное АД контролируется. В этих случаях опасность повторных эмболий часто перевешивает риск возникновения геморрагического инсульта или вторичного геморрагического пропитывания ишемического очага, и в результате происходит нарастание неврологического дефекта и ухудшается прогноз. Так, повторные эмболии при ФП или ИМ возникают в 5–10% случаев в первые 2 нед после начала инсульта. Хотя назначение варфарина (при поддержании международного нормализованного отношения — МНО — от 2,0 до 3,0) и приводит к существенному (на 68%) уменьшению риска возникновения инсульта, эта терапия сопряжена с возможностью кровоизлияний и требует постоянного лабораторного контроля [5]. Применение ацетилсалициловой кислоты в настоящее время считается малоэффективным. Появление в клинической практике новых оральных антикоагулянтов (НОАК) по клиническому значению даже сравнивают с разработкой пенициллина [18]. В настоящее время для профилактики тромбозов эмболических осложнений у больных с ФП без патологии клапанов одобрен ингибитор тромбина дабигатран и ингибиторы фактора Ха ривароксабан и апиксабан [18, 19].

Клинико-фармакологическая характеристика новых антикоагулянтов в сравнении с варфарином для профилактики инсульта при «неклапанной» ФП

Показатель	Дабигатран (RE-LY)	Ривароксабан (ROCKET-AF)	Апиксабан (ARISTOTLE)
Механизм	Пероральный прямой ингибитор тромбина	Пероральный прямой ингибитор фактора Ха	Пероральный прямой ингибитор фактора Ха
Биодоступность, %	6	60–80	50
Время достижения максимальной концентрации, ч	3	3	3
Период полувыведения, ч	12–17	5–13	9–14
Экскреция	80% через почки	2/3 через печень, 1/3 через почки	25% через почки, 75% с калом
Особые указания	Всасываемость в кишечнике зависит от pH и снижается у пациентов, принимающих ингибиторы протонного насоса. Риск кровотечений выше у пациентов, принимающих верапамил/амиодарон/хинидин/кетоназол	Ожидаются более высокие уровни препарата у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью. Активность снижается при назначении препарата натошак, поэтому его следует принимать после еды	

Клинико-фармакологическая характеристика НОАК по данным основных исследований [20–22] представлена в таблице.

Эффективность и безопасность дабигатрана у больных с ФП изучена в рандомизированном открытом исследовании RE-LY, включавшем 18 113 пациентов [23, 24]. В исследовании использовали две дозы препарата: 150 и 110 мг. Средний возраст больных составил 71,5 года, средний балл по шкале CHADS2 – 2,1. У 78,9% пациентов имелась АГ, у 23,4% – СД, у 31,9% – хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Средняя длительность наблюдения – 2 года. В группе варфарина время нахождения МНО в целевом диапазоне составило 64%. При применении дабигатрана в 2 раза чаще отмечалась диспепсия (11,8% в группе 110 мг и 11,3% в группе 150 мг против 5,8% в группе варфарина), что, вероятно, обусловлено наличием винной кислоты в составе капсул. В группе дабигатрана по сравнению с группой варфарина наблюдалась тенденция к увеличению частоты ИМ.

Исследование RE-LY продемонстрировало, что в сравнении с варфарином дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки на 35% снижает риск развития инсульта и системных тромбоэмболий при одинаковом риске кровотечений, а в дозе 110 мг 2 раза в сутки сопоставим с варфарином по эффективности при меньшем количестве кровотечений. В сравнении с варфарином дабигатран в обеих дозах снижал риск развития внутричерепных кровотечений во всех подгруппах пациентов. Риск развития желудочно-кишечных кровотечений был выше в группе дабигатрана 150 мг по сравнению с группой варфарина.

Эффективность и безопасность применения ривароксабана по сравнению с варфарином при «неклапанной» ФП оценивали в рандомизированном двойном слепом исследовании ROCKET-AF, в котором участвовали 14 264 пациента [25]. Средний риск тромбоэмболических осложнений у пациентов составил 3,48 балла. У 90% пациентов в этом исследовании имелась АГ, у 40% – СД, более чем у 60% – ХСН. Ривароксабан применяли в дозе 20 мг 1 раз в сутки (у боль-

ных со скоростью клубочковой фильтрации – СКФ – от 30 до 49 мл/мин/1,73 м² его доза составляла 15 мг). В группе варфарина целевое МНО поддерживалось в 55% всех измерений, что меньше, чем в других исследованиях. Длительность приема препарата достигала в среднем 590 дней, длительность наблюдения – 707 дней.

Исследование ROCKET-AF показало, что ривароксабан не уступает варфарину по эффективности профилактики инсульта и системных эмболий. Частота кровотечений не различалась в группах, за исключением кровотечений, локализованных в желудочно-кишечном тракте, для которых этот показатель был выше в группе ривароксабана. Количество ИМ и смертельных исходов также не различалось в группах. Таким образом, ривароксабан (1 раз в сутки в дозе 20 мг при СКФ >50 мл/мин/1,73 м² и 15 мг при СКФ 30–49 мл/мин/1,73 м²) оказался сопоставим с варфарином по эффективности и безопасности при «неклапанной» ФП у больных с высоким риском тромбоэмболических осложнений.

Исследование ARISTOTLE

Эффективность и безопасность апиксабана в сравнении с варфарином у больных с «неклапанной» ФП оценивали в исследовании ARISTOTLE, включавшем 18 221 пациента [26]. Апиксабан применяли в дозе 5 мг 2 раза в сутки. Больным, имеющим как минимум два из следующих критериев: возраст старше 80 лет, масса тела <60 кг и уровень креатинина сыворотки >1,5 мг/дл, препарат назначали в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки. АГ страдали 87% пациентов, СД – 25%, сердечная недостаточность отмечалась у 35%. Средняя длительность наблюдения составила 1,8 года. Апиксабан характеризовался меньшей частотой отмены, чем препарат сравнения. В группе варфарина время нахождения МНО в целевом диапазоне составило 62%.

В исследовании ARISTOTLE при применении апиксабана показано достоверное снижение частоты тромбоэмболических осложнений на 21% при одновременном снижении частоты больших кровотечений на 31% по сравне-

нию с варфарином. Необходимо отметить значительное снижение частоты геморрагических инсультов при применении апиксабана (на 49%) при недостоверном (на 8%) снижении частоты ИИ по сравнению с варфарином. По частоте развития желудочно-кишечных кровотечений группы не различались. Только в группе апиксабана отмечено достоверное снижение общей смертности на 11% ($p < 0,047$). Таким образом, апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг 2 раза в сутки у больных, имеющих два критерия из следующих: возраст старше 80 лет, масса тела < 60 кг, уровень креатинина сыворотки $> 1,5$ мг/дл) является альтернативой варфарину при «неклапанной» ФП и обладает лучшим профилем эффективности и безопасности.

Исследование AVVEROES

В исследовании AVVEROES изучали эффективность и безопасность апиксабана по сравнению с аспирином (81–325 мг) при ФП у 5599 больных, не принимающих варфарин [27]. Основными причинами невозможности назначения варфарина являлись сложность регулярного контроля МНО (43%), нежелание пациента принимать варфарин (38%), а также значения шкалы CHADS₂ < 2 (21%). Исследование было закончено досрочно в связи с явным преимуществом апиксабана. Апиксабан продемонстрировал значительное ($> 50\%$) снижение риска тромбоэмболических осложнений по сравнению с аспирином. При этом общая смертность, частота геморрагических инсультов, ИМ и больших кровотечений (в том числе интракраниальных и желудочно-кишечных) не различались в группах, в том числе и у «сложных» больных (старше 75 лет, клиренс креатинина < 50 мл/мин, инсульт в анамнезе).

Преимущество апиксабана не зависело от риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHADS₂, в том числе при значении в 1 балл. В группе апиксабана также отмечено достоверно меньшее количество госпитализаций в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы по сравнению с группой аспирина.

Эффективность и безопасность новых антикоагулянтов во вторичной профилактике инсульта

Оценивая эффективность НОАК во вторичной профилактике инсульта/ТИА, следует отметить, что при ретроспективном анализе все три препарата подтвердили основные результаты, полученные в исследованиях RE-LY, ROCKET-AF и ARISTOTLE.

Так, у больных, имевших инсульт/ТИА в анамнезе, на фоне приема дабигатрана относительный риск (ОР) повторного инсульта/системной эмболии составил 0,75 (95% доверительный интервал – ДИ – 0,52–1,08) для дозы 150 мг и 0,84 (95% ДИ 0,58–1,20) для дозы 110 мг. Риск больших кровотечений был одинаковым при приеме варфарина и дабигатрана 150 мг, но ниже в группе дабигатрана 110 мг (ОР 0,66; 95% ДИ 0,48–0,90). Внутричерепные кровоизлияния возникали реже на фоне приема дабигатрана 150 мг (ОР 0,41; 95% ДИ 0,21–0,79) и 110 мг (ОР 0,20; 95% ДИ 0,08–0,47). У больных с инсуль-

том/ТИА в анамнезе дабигатран в дозе 150 мг значительно повышал риск развития желудочно-кишечных кровотечений (ОР 1,67; 95% ДИ 1,09–2,56) [28].

Результаты использования ривароксабана показали, что препарат не отличался по эффективности и безопасности от варфарина при назначении с целью вторичной профилактики: частота повторного инсульта/ТИА составила 2,79% в год в группе ривароксабана и 2,96% в год в группе варфарина (ОР 0,94; 95% ДИ 0,77–1,16), кровоизлияния в мозг отмечались реже на фоне приема ривароксабана (ОР 0,74; 95% ДИ 0,47–1,15). Частота больших и клинически значимых кровотечений достоверно не различалась – 13,31 и 13,87% в год (ОР 0,96; 95% ДИ 0,87–1,07).

Апиксабан показал превосходство над варфарином как по результатам исследования ARISTOTLE в целом, так и в подгруппе пациентов с инсультом/ТИА в анамнезе (т. е. во вторичной профилактике): в группе пациентов с инсультом/ТИА риск повторных мозговых катастроф был ниже на 24% (95% ДИ 0,56–1,03). У этих больных также подтверждена высокая безопасность апиксабана: общее число кровотечений было достоверно ниже на 30% (95% ДИ 0,62–0,79), больших кровотечений – на 27% (95% ДИ 0,55–0,98). Внутричерепные кровотечения развивались на 63% реже в группе апиксабана (95% ДИ 0,21–0,67). Частота желудочно-кишечных кровотечений в группах не различалась, что особенно важно для пациентов с инсультом/ТИА, у которых контроль за безопасностью лекарственных средств, как правило, ограничен [29].

Учитывая высокий риск повторного инсульта в группе пациентов с предшествующим инсультом/ТИА, можно констатировать, что для них абсолютные преимущества апиксабана перед варфарином могут быть выше.

Анализируя некоторые критерии включения пациентов в исследования с НОАК, следует обратить внимание на сроки назначения препаратов. Так, в исследованиях с ривароксабаном и дабигатраном включали больных с ФП не ранее чем через 14 дней после перенесенных мозговых катастроф (ривароксабан мог быть назначен не ранее чем через 90 дней при обширном инсульте 4–5-й степени инвалидизации по шкале Рэнкина). Апиксабан мог быть назначен уже через 7 дней после инсульта. Имеется небольшой опыт использования этого препарата через 7–14 дней после инсульта: из 44 таких больных 21 был рандомизирован в группу апиксабана и 23 – в группу варфарина. При последующем наблюдении ни у одного больного не отмечено развития повторных сосудистых событий [29].

Таким образом, полученные в настоящее время данные свидетельствуют об определенных успехах в области профилактики КЭИ. Пациенты, у которых имеется риск возникновения этого типа ОНМК, должны наблюдаться и у кардиолога, и у невролога. Адекватная и индивидуализированная терапия позволяет существенно уменьшить вероятность сосудистых церебральных нарушений у данной категории больных. В значительной мере это связано с разработкой современных эффективных НОАК, повышающих приверженность больных терапии.

1. Babikian VL, Caplan LR. Brain embolism is a dynamic process with variable characteristics. *Neurology*. 2000 Feb 22;54(4):797–801.
2. Ferro JM. Brain embolism. Answers to practical questions. *J Neurol*. 2003 Feb;250(2):139–47.
3. Ricci S. Embolism from the heart in the young patient: a short review. *Neurol Sci*. 2003 May;24 Suppl 1:S13–4.
4. Wang D, Liu M, Hao Z, Tao W. Association between reduced kidney function and clinical outcomes after ischaemic stroke with atrial fibrillation. *Eur J Neurol*. 2014;21(1):160–6. doi: 10.1111/ene.12293. Epub 2013 Nov 15.
5. Сулина ЗА, Пирадов МА, редакторы. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. 2-е издание. Москва: МЕДпресс-информ; 2009. 288 с. [Sulina ZA, Piradov MA, editors. *Insul't: diagnostika, lechenie, profilaktika*. [Stroke: diagnosis, treatment, prevention]. 2nd edition. Moscow: MEDpress-inform; 2009. 288 p.]
6. Широков ЕА. Профилактика инсульта: актуальные проблемы и новые тенденции. Русский медицинский журнал. 2013;(10):466–9. [Shirokov EA. Stroke prevention: current problems and new trends. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2013;(10):466–9. (In Russ.)]
7. Скворцова ВИ, Евзельман МА. Ишемический инсульт. Орел: Медиа Сфера; 2006. 296 с. [Skvortsova VI, Evzel'man MA. *Ishemicheskii insul't* [Ischemic stroke]. Orel: Media Sfera; 2006. 296 p.]
8. Inoue T, Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T, for the Japan Multicenter Stroke Investigators' Collaboration (J-MUSIC). Clinical features of transient ischemic attack associated with atrial fibrillation: analysis of 1084 TIA patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2004 Jul-Aug;13(4):155–9.
9. Ueno Y, Kimura K, Iguchi Y, et al. Right-to-left shunt and lacunar stroke in patients without hypertension and diabetes. *Neurology*. 2007 Feb 13;68(7):528–31.
10. Hankey GJ. *Stroke*. Your Questions Answered. Edinburg: Churchill Livingstone; 2002.
11. Ay H, Koroshetz WJ, Benner T, et al. Neuroanatomic correlates of stroke-related myocardial injury. *Neurology*. 2006 May 9;66(9):1325–9. Epub 2006 Mar 8.
12. Bogousslavsky J, Cachin C, Regli F, et al. Cardiac sources of embolism and cerebral infarction – clinical consequences and vascular concomitants. *Neurology*. 1991 Jun;41(6):855–9.
13. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology*. 1978 Oct;28(10):973–7.
14. Wright IS, Foley WT. Use of anticoagulants in the treatment of heart disease. *Am J Med*. 1947 Dec;3(6):718–39.
15. Stratton JR, Resnick AD. Increased embolic risk in patients with left ventricular thrombi. *Circulation*. 1987 May;75(5):1004–11.
16. Ciaccheri M, Castelli G, Cecchi F, et al. Lack of correlation between intracavitary thrombosis detected by cross sectional echocardiography and systemic emboli in patients with dilated cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1989 Jul;62(1):26–9.
17. Levine HJ, Pauker SG, Salzman EW. Antithrombotic therapy in valvular heart disease. *Chest*. 1989 Feb;95(2 Suppl):98S–106S.
18. Морозова ТЕ, Андрущишина ТБ. Профилактика тромбоемболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий. Фарматека. 2014;9(282):81–7. [Morozova TE, Andrushchishina TB. Prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Farmateka*. 2014;9(282):81–7. (In Russ.)]
19. Ашихмин ЯИ, Шекочихин ДЮ. Индивидуализированная антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий. Фарматека. 2013;18(271):119–23. [Ashikhmin YaI, Shchekochikhin DYu. Individualized antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Farmateka*. 2013;18(271):119–23. (In Russ.)]
20. Явелов ИС, редактор. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, выпуск 2. Москва; 2012. 100 с. [Yavelov IS, editor. *Diagnostika i lechenie fibrillyatsii predserdii. Rekomendatsii RKO, VNOA i ASSKh, vypusk 2* [Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Recommendations of RCS, RSAS and CVSA, 2nd issue]. Moscow; 2012. 100 p.]
21. Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. Москва: МИА; 2012. 288 с. [Parfenov VA, Khasanova DR. *Ishemicheskii insul't* [Ischemic stroke]. Moscow: MIA; 2012. 288 p.]
22. Парфенов ВА, Вербицкая СВ. Вторичная профилактика инсульта при фибрилляции предсердий, применение апиксабана (исследования ARISTOTLE, AVERROES). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014; (спецвыпуск 2. Инсульт):7–14. [Parfenov VA, Verbitskaya SV. Secondary prevention of stroke in atrial fibrillation, use of apixaban: ARISTOTLE, AVERROES studies. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(2s):7–14. (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2S-7-14>
23. Connolly S, Ezekowitz M, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139–51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561. Epub 2009 Aug 30.
24. Eikelboom J, Weitz J. Dabigatran and risk of myocardial infarction. *Nat Rev Cardiol*. 2012 Mar 13;9(5):260–2. doi: 10.1038/nrcardio.2012.34.
25. Connolly S, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Mar 3;364(9):806–17. doi: 10.1056/NEJMoa1007432. Epub 2011 Feb 10.
26. Granger C, Alexander J, McMurray J, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981–92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039. Epub 2011 Aug 27.
27. Patel M, Mahaffey K, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883–91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638. Epub 2011 Aug 10.
28. Diener HC, Connolly J, Ezekowitz M, et al. 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 Neurol*. 2010 Dec;9(12):1157–63. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70274-X. Epub 2010 Nov 6.
29. Easton J, Lopes R, Bahit M, et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol*. 2012 Jun;11(6):503–11. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70092-3. Epub 2012 May 8.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.