

ПРИМЕНЕНИЕ ВАРФАРИНА У БОЛЬНЫХ С КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Е.Н. Данковцева¹, С.Л. Архипов², Д.А. Затеищikov^{1*}

¹ Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации. 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 21

² Клиническая больница №2 Медицинского центра Мэрии и Правительства Москвы. 125284, Москва, 2-ой Боткинский пр., 5, корп. 3-4

Применение варфарина у больных с кардиоэмболическим инсультом

Е.Н. Данковцева¹, С.Л. Архипов², Д.А. Затеищikov^{1*}

¹ Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации. 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 21

² Клиническая больница №2 Медицинского центра Мэрии и Правительства Москвы. 125284, Москва, 2-ой Боткинский пр., 5, корп. 3-4

Представлен анализ современной литературы по проблеме применения варфарина у больных кардиоэмболическим инсультом. Подробно рассматривается патоморфология кардиоэмболического инсульта, особенности его антитромботической терапии. Отдельно рассматривается возможность выполнения тромболитической терапии на фоне применения варфарина и применение антикоагулянтов после кардиоэмболического инсульта.

Ключевые слова: кардиоэмболический инсульт, антитромботическая терапия, варфарин.

РФК 2012;8(4):581-586

Warfarin in patients with cardioembolic stroke

E.N. Dankovtseva¹, S.L. Arkhipov², D.A. Zateyshchikov^{1*}

¹ Teaching and Research Medical Center, Administrative Department of the President of the Russian Federation. Timoshenko ul. 21, Moscow, 121359 Russia

² Clinical Hospital № 2, Medical Center of the Mayor's office and the Government of Moscow. Vtoroy Botkinsky pr., 5, korp.3-4, Moscow, 125284 Russia

Analysis of the current literature data on the use of warfarin in patients with cardioembolic stroke is presented. Cardioembolic stroke pathology and particularities of this condition therapy with antithrombotic medications are shown in details. Possibility to apply thrombolysis during warfarin treatment and the use of anticoagulants after cardioembolic stroke is discussed.

Key words: cardioembolic stroke, antithrombotic therapy, warfarin.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(4):581-586

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dz@bk.ru

Введение

Кардиоэмболический инсульт — основное осложнение, снижающее продолжительность жизни больных с мерцательной аритмией. На долю кардиоэмболических инсультов приходится от 21% до 37% всех случаев инфаркта головного мозга [1–3]. Считается, что прогноз при кардиоэмболическом инсульте хуже, чем при других подтипах ишемических инсультов [4–10], а летальность в первый месяц достигает 24% [11].

В основе развития кардиоэмболического инсульта обычно лежит окклюзия церебрального сосуда фрагментом тромба или другого эмбола, образовавшихся в полостях сердца или на его клапанах [12–14]. Среди этиологических факторов кардиоэмболического инсульта мерцательная аритмия занимает лидирующее место, пароксизмальная форма регистрируется у 22% больных, постоянная — у 10%. Источником эмболии при мерцательной аритмии служит ушко левого предсердия (до 90%), реже тромбы образуются в его полости. Второй по частоте причиной кардиогенной эмболии является пристеночный тромб в левом желудочке после инфаркта миокарда (около 16% больных) [15]. Также кардиоэмболический ин-

сульт может развиваться у больных с ревматическим поражением клапанов сердца, механическими протезами клапанов, пролапсом митрального клапана при миксоматозной дегенерации створок, инфекционным эндокардитом и т.д.

Целью настоящего обзора является анализ современной литературы, касающейся проблем применения варфарина у больных кардиоэмболическим инсультом.

Патоморфология кардиоэмболического инсульта

Большинство эмболов, попадая через позвоночные артерии в базилярную артерию, задерживаются в ее терминальном отделе, в месте деления на две задние мозговые артерии. Эмболия базилярной артерии в области бифуркации вызывает развитие тяжелой неврологической симптоматики (поражение моста, мозжечка и среднего мозга).

Принципиальное значение может иметь состав эмбола. Считается, что в том случае, когда эмбол имеет в своем составе значительное количество эритроцитов (красный тромб), он легче поддается тромболитической терапии в отличие от содержащего в основном фибрин и тромбоциты (белый тромб). По крайней мере, именно так ведут себя тромбы в экспериментальных моделях. Красные тромбы происходят из мест, в которых ведущим механизмом их образования является стаз крови (камеры сердца при мерцательной аритмии и сердечной недостаточности или вены нижних конечностей), фибриновые тромбы — следствие тромбообразования на поврежденном эндотелии.

Сведения об авторах:

Данковцева Елена Николаевна — к.м.н., доцент кафедры кардиологии и общей терапии с курсом нефрологии УНМЦ УД П РФ

Архипов Сергей Львович — д.м.н., зав. неврологическим отделением Клинической больницы №2 Медицинского центра Мэрии и Правительства Москвы

Затеищikov Дмитрий Александрович — д.м.н., профессор кафедры кардиологии и общей терапии с курсом нефрологии УНМЦ УД П РФ

Геморрагическая трансформация — кровоизлияние в зону инфаркта или геморрагическое пропитывание этой зоны — обычно наблюдается в первые 7–10 сут при обширных, больших и средних по размерам инфарктах мозга. Риск ее в первые 4 дня составляет от 15 до 45% (столь высокий разброс объясняется использованием различных методик визуализации), в первые 2 недели — около 5% [16]. Риск увеличивается у пожилых людей, при наличии артериальной гипертензии, сахарного диабета, инсультов в анамнезе [17]. Наиболее вероятным механизмом геморрагической трансформации может быть лизис эмбола и реперфузия зоны инфаркта. В большинстве случаев геморрагическая трансформация носит петехиальный характер и не имеет существенного клинического значения, однако в случае развития паренхимальных гематом, которые имеют тенденцию к увеличению, прогноз может существенно ухудшаться [18,19].

В отличие от инсульта, обусловленного атеросклерозом церебральных артерий, клиническая картина при кардиоэмболическом инсульте развивается остро. Головная боль, не являясь постоянным симптомом, довольно часто появляется на стороне эмболии. Сознание обычно сохранено, а нарушение жизненно важных функций наблюдается лишь при обструкции эмболом крупной артерии, например, внутренней сонной или при закупорке эмболами сразу нескольких артерий, в том числе — кровоснабжающих ствол мозга. В этом случае возникает возбуждение, или наоборот, нарушение сознания (сопор, кома), и спустя примерно 24 ч развивается отек головного мозга с повышением внутричерепного давления. У некоторых больных ишемия головного мозга приводит к парциальным судорогам. Также может отмечаться внезапное развитие гемиплегии, выпадение полей зрения, а при поражении доминантного полушария мозга — афазия. В 4,7–12% отмечается быстрое регрессирование симптомов, которое может объясняться миграцией эмболов с последующей реканализацией [2].

Однако определенная часть кардиоэмболических инсультов протекает бессимптомно. В анамнезе у таких больных нет указаний на перенесенный инсульт или транзиторную ишемическую атаку и отсутствует очаговая неврологическая симптоматика, которую можно было бы связать с находками, выявленными при магнитно-резонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии (КТ). Некоторые авторы считают, что такие явления, как депрессия, когнитивные расстройства, изменения настроения могут быть последствием инфарктов мозга, протекавших в острую фазу бессимптомно [20–25]. Частота выявления немых инфарктов мозга составляет от 6% до 28% [26–32] и зависит от особенностей обследуемой группы больных (раса, пол, наличие факторов риска) и методики визуализации.

В настоящее время неизвестно, являются ли бессимптомные инсульты столь же сильным предиктором тромбоэмболических осложнений у больных с мерцательной аритмией, как и клинически явные, и нужно ли их учиты-

вать в традиционных шкалах стратификации риска. При этом если такой инсульт является полноценным фактором риска, то риск тромбоэмболических осложнений, определяемый при помощи стратификационных шкал, будет недооценен. Остается открытым вопрос о целесообразности включения в стандартное обследование больного мерцательной аритмией соответствующих методик визуализации головного мозга.

Применение антитромботического лечения при инсульте

Антитромботическое лечение больных с кардиоэмболическим инсультом направлено на устранение неврологических нарушений и профилактику рецидивов эмболии.

Тромболизис, часто применяемый в кардиологии, в неврологии проводится в среднем не более чем у 1–3% больных с ишемическим инсультом. Это связано с тем, что больные редко госпитализируются в первые 3–4 ч заболевания, когда такое лечение приносит пользу. Кроме того, до сих пор в нашей стране лишь немногие неврологические клиники оснащены аппаратурой, позволяющей определить точный диагноз. Тем не менее, существуют убедительные доказательства того, что тромболитическая терапия, начатая в первые 3–4 ч от развития симптомов инсульта, в значительной мере увеличивает вероятность регрессирования неврологической симптоматики [33–37].

Единственным тромболитиком, одобренным Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) для применения в острой стадии инсульта, является тканевой активатор плазминогена (alteплаза). Этот препарат весьма активен в отношении системы гемостаза, в связи с чем при его применении возможно развитие тяжелых внутричерепных и системных кровотечений. На основании результатов целого ряда контролируемых исследований Американская кардиологическая ассоциация, Американская академия неврологии и Европейская инициативная группа по инсульту разработали рекомендации по лечению ишемического инсульта с помощью alteплазы. Согласно этим рекомендациям, введение alteплазы (0,9 мг/кг; максимальная доза 90 мг) показано больным в первые 3 ч от развития ишемического инсульта, причем этой рекомендации присвоен самый высокий класс доказанности. Препарат можно вводить, только если в клинике имеются специалисты и условия для лечения осложнений, таких, как тяжелое кровотечение, а также возможен круглосуточный мониторинг гемодинамики, ЭКГ и неврологического статуса. Необходимо воздерживаться от пункции центральных вен и любых артерий, избегать перестановки мочевого катетера во время и в первые 30 мин после окончания тромболизиса, избегать установки назогастрального зонда в первые 24 ч после введения alteплазы. После тромболизиса следует отменить ацетилсалициловую кислоту, гепарин, варфарин, тиклопидин и другие антитромботические препараты, по крайней мере, в течение 24 ч [38].

В настоящее время допустимые сроки от начала инсульта до введения алтеплазы расширены до 4,5 ч, что отражено как в рекомендательном документе Американской кардиологической ассоциации и Американской ассоциации инсульта [39], так и в рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей 2012 г. [40], однако эффективность позднего тромболизиса ниже, чем раннего (69 благоприятных исходов на 1000 больных при введении алтеплазы в срок 3–4,5 ч по сравнению с 154 на 1000 больных при введении препарата в срок до 3 ч от развития симптомов) [41–45]. Противопоказанием для введения алтеплазы в этот временной диапазон является любой из следующих факторов: возраст >80 лет, предшествующий прием пероральных антикоагулянтов, число баллов по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) >25, повторный инсульт у больных сахарным диабетом [39,40].

В специализированных центрах наряду с внутривенным применением возможно введение тромболитиков непосредственно в окклюзированную артерию через ангиографический катетер. Установлено, что внутриартериальное введение проурокиназы в первые 6 ч ишемического инсульта у лиц с ангиографически подтвержденной окклюзией средней мозговой артерии приводит к восстановлению кровотока у двух третей больных. Имеется ряд сообщений об успешной реперфузии базилярной артерии с помощью внутриартериального введения урокиназы, однако контролируемые исследования не проводились.

Возможность выполнения тромболизиса на фоне применения варфарина

Несмотря на то, что применение варфарина (Варфарин Никомед) и других антикоагулянтов существенно снижает риск инсульта, все же у значительного числа больных его предотвратить не удастся. Поэтому, вполне понятно, что определенное число больных, госпитализируемых в связи с кардиоэмболическим инсультом, до госпитализации принимали пероральные антикоагулянты, в частности, варфарин. И антикоагулянтная, и тромболитическая терапия существенно увеличивают риск кровотечения. Какова тактика врача в такой ситуации?

Информация о реальном риске при проведении тромболитической терапии у таких больных очень ограничена, также предметом обсуждения является частота успешных реканализаций у больных, получавших до развития инсульта антикоагулянтную терапию.

В настоящее время опубликовано очень мало исследований, посвященных этому вопросу, и данные, представленные в них, противоречивы и неубедительны [46–51]. В двух одноцентровых исследованиях, включивших в общей сложности 27 больных, получавших варфарин, было зафиксировано увеличение риска внутричерепных кровотечений на фоне системного тромболизиса в 6–10 раз [46,49]. И, наоборот, в observational исследованиях, проведенных в Канаде, Финляндии, Корее и Швейцарии, у боль-

ных, получавших до развития инсульта варфарин, которым проводилось локальное введение тромболитика, не было зафиксировано значительного увеличения риска внутричерепных кровотечений [46, 57, 50, 51]. К сожалению, общее число больных в этих исследованиях, невелико (в общей сложности — 247).

Представляются интересными результаты работы Kim и соавт. [48], которые провели наблюдение за 179 последовательно госпитализированными больными с острым ишемическим инсультом, получившими тромболитическую терапию. Средний возраст составил 69 лет, 54,2% больных были мужчины. Системный тромболизис алтеплазой выполнялся при давности симптомов до 3 ч, локальный, с использованием урокиназы — от 3 до 6 ч. При неэффективности алтеплазы дополнительно локально в/в вводили урокиназу. Варфарин до развития инсульта получали 28 больных (15,6%), у всех уровень МНО был субтерапевтическим (1,7). Хотя уровни МНО у этих больных были закономерно выше, чем у остальных, частота кровотечений не отличалась существенно между группами. Частота клинически явных внутричерепных кровотечений у больных, не принимавших и принимавших варфарин, составила 7,4% и 11,1% по критериям ECASS III; 19,5% и 22,2% по критериям NINDS и 8,1% и 14,8% по критериям SITS-MOST, соответственно. Частота геморрагической трансформации составила 31,5% у больных, не принимавших варфарин, и 37% — в группе варфарина. Также не было выявлено различий в частоте успешной реканализации (2–3 балла по классификации TIMI), в уровне смертности или числу в количестве баллов по модифицированной шкале Рэнкина через 3 месяца после лечения.

В исследовании Rizos и соавт. у больных, получавших варфарин, не выявлено геморрагических осложнений после системного тромболизиса, если МНО не превышало 1,5 (МНО измерялось на портативном приборе) [52]. Крупное когортное исследование из регистра Canadian Stroke Network также показало, что не было связи между применением антитромботических препаратов до тромболизиса и риском внутричерепных кровотечений [53].

Наиболее крупным исследованием по применению алтеплазы у больных, принимающих варфарин с субтерапевтическим уровнем МНО, является работа Xian и соавт. [54], которые провели ретроспективное обсервационное исследование с использованием данных из регистра American Heart Association Get With The Guidelines-Stroke Registry: 23437 больных с ишемическим инсультом и МНО 1,7, которым в/в вводили алтеплазу в 1203 стационарах с апреля 2009 г. по июнь 2011 г. В общей сложности 1802 больных (7,7%) с инсультом получали варфарин до применения алтеплазы (среднее МНО 1,20; межквартильный размах 1,07–1,40). Частота развития внутричерепных кровотечений была выше у больных, получавших варфарин (5,7% против 4,6%; $p < 0,001$), но эти различия оказались статистически недостоверными после учета других клини-

ческих факторов. Дело в том, что больные, получавшие варфарин, имели несколько иной профиль факторов риска внутримозговых кровоизлияний. Они были старше (средний возраст 74,1 года против 69,5 лет; $p < 0,001$), у них было больше сопутствующих заболеваний, и более тяжелые инсульты (среднее число баллов по шкале NISS 14,4 по сравнению с 12 у больных, не принимавших варфарин; $p < 0,001$). Подобным образом, не было различий между этими группами по числу тяжелых кровоизлияний (по 0,9% в обеих группах) и другим осложнениям терапии алтеплазой (10,6% у принимавших варфарин и 8,4% у не принимавших варфарин), внутрибольничной смертности (11,4% у принимавших варфарин и 7,9% у не принимавших варфарин). Таким образом, в данном исследовании была подтверждена польза от введения алтеплазы, если больной и до развития инсульта принимал варфарин.

Таким образом, в настоящее время считается, что у больных, принимавших до развития инсульта варфарин, необходимым условием для проведения тромболизиса является уровень МНО 1,7, а при выполнении тромболизиса в более поздние сроки (3–4,5 ч) прием пероральных антикоагулянтов является противопоказанием для назначения алтеплазы вне зависимости от уровня МНО [39]. Эти положения отражены в совместном документе Американской кардиологической ассоциации и Американской ассоциации инсульта [55], однако ни Европейская организация по борьбе с инсультом [56], ни Американская коллегия торакальных врачей [40] не дают конкретных рекомендаций о возможности проведения тромболизиса на фоне варфарина.

Применение антикоагулянтов после кардиоэмболического инсульта

Основу профилактики рецидивов эмболии составляют антикоагулянты.

Гепарины (нефракционированный и низкомолекулярные) и гепариноиды показаны не всем больным с кардиоэмболическим инсультом. Есть основания ожидать некоторого снижения риска повторного ишемического инсульта и, одновременно, увеличения частоты геморрагических осложнений на фоне их применения, в том числе из-за повышения риска геморрагической трансформации очага инсульта [57–60]. Для принятия решения о необходимости раннего назначения антикоагулянтов при кардиоэмболическом инсульте логичным было бы сопоставление риска тромбоэмболических осложнений и риска кровоизлияний по общепринятым шкалам (например, CHADS₂ или CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED), но применимость такой оценки при наличии инсульта неизвестна. Полезной может оказаться информация, полученная при МРТ в режиме «градиентное эхо», для выявления петехиальных геморрагий в зоне ишемии [61].

Сегодня считается, что гепарин в стандартных дозах показан лишь при ишемических инсультах вследствие коагулопатий (дефицит протеинов C и S), при травматическом

повреждении и спонтанном расслоении церебральных артерий; при прогрессировании ишемического инсульта вследствие нарастающего артериального тромбоза, неэффективности антиагрегантов. Дополнительным показанием для применения гепаринов в профилактической дозе является необходимость постельного режима, при этом низкомолекулярным гепаринам отдается предпочтение перед нефракционированным.

Больные, перенесшие инсульт или транзиторную ишемическую атаку, относятся к группе высокого риска по развитию повторных тромбоэмболий, и перенесенный кардиоэмболический инсульт вследствие наличия мерцательной аритмии, митрального порока сердца, протезированных клапанов, тромба в полости левого желудочка, является абсолютным показанием к назначению варфарина с целью вторичной профилактики.

В ранние сроки от развития инсульта сохраняется риск развития рецидивов тромбоэмболий. По различным данным, риск рецидива инсульта в первые 14 дней составляет 5–8% [57,62,63]. С другой стороны, существует опасность геморрагической трансформации зоны инсульта.

Поэтому оптимальное время для назначения варфарина после кардиоэмболического инсульта — через 1–2 недели после его развития. В случае развития больших или обширных ишемических инфарктов, а также при наличии признаков геморрагической трансформации зоны инфаркта по данным КТ или МРТ назначение варфарина следует отложить на более поздний период. Более раннее назначение непрямых антикоагулянтов возможно при низком риске геморрагических осложнений (небольшой очаг инфаркта и отсутствие признаков геморрагического пропитывания). Если проводится гепаринотерапия, ее необходимо продолжить в течение как минимум 4 сут до достижения необходимых значений МНО [40, 64, 65]. У большинства больных целевым является диапазон МНО 2–3, а при наличии механического протеза митрального клапана — 2,5–3,5 [66].

Начальная доза варфарина (Варфарин Никомед) обычно составляет 5 мг 1 раз в сутки. Применение большей дозы нецелесообразно, так как, с одной стороны, не приводит к более быстрому развитию антикоагулянтного эффекта, а с другой стороны, может привести к существенному превышению МНО через 4–5 сут лечения. Лицам старше 60 лет, больным с нарушением функции почек и печени, артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью, а также при сопутствующей терапии препаратами, потенцирующими действие непрямых антикоагулянтов, назначают более низкую начальную дозу — 2,5 мг в сутки и менее. При лечении варфарином необходимо помнить о возможности лекарственных взаимодействий, которые потенциально могут изменить эффективность варфарина как в сторону ослабления, так и усиления его эффекта, а также о влиянии изменений в диете на степень достигаемой антикоагуляции.

Принципиальным показателем для непрямых антикоагулянтов является процент времени, в течение которо-

го у больного сохраняется целевое значение МНО («время в терапевтическом диапазоне»). Нижний уровень, обеспечивающий эффективное лечение, составляет 65% времени [67]. Индивидуальная оценка этого показателя позволяет разработать программу для конкретного больного. Надо иметь в виду, что этот параметр зависит не только от того, насколько больной готов следовать предписанному лечению, но и, например, от тяжести сопутствующих заболеваний. Так, чем тяжелее болен человек, чем больше он принимает препаратов и чем чаще их меняет, тем труднее добиться целевого диапазона МНО.

Существует как минимум три метода расчета этого параметра. Традиционный метод предлагает рассчитывать за установленный интервал времени (например, за 6 мес) процент визитов, во время которых МНО находится в целевом диапазоне. Так, если из 100% визитов всех больных, прошедших за это время, 60 попадают в диапазон МНО, а 40 — нет, показатель составляет 60%. Метод прост в использовании, но не учитывает реальное время, в течение которого МНО больного находится в целевом диапазоне, в связи с чем он подходит для общей оценки работы медицинского учреждения, но не позволяет оценить ситуацию у конкретного человека [68].

Второй метод — одномоментная оценка на определенную выбранную дату. В расчет принимаются данные от последнего, ближайшего к выбранной дате (предшествующего ей) исследования каждого больного, наблюдаемого на данный момент в клинике. Так, если из 100 больных, наблюдаемых в клинике на 1 января 2012 г., у 70 ближайшее к этой дате значение МНО находится в целевом диапазоне, показатель составит 70%. Метод отличается простотой и тем, что дает одномоментный «срез качества». Однако реальное время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне у конкретного больного опять же не учитывается.

Третий из применяемых методов, известный как метод линейной интерполяции Розендала, наиболее сложен. Он основан на предположении, что величина МНО между двумя точками измерения либо не изменяется, и тогда все дни учитываются как находящиеся в терапевтическом диапазоне, либо линейным образом снижается или повышается так, что, проведя прямую линию между первым и вторым значением МНО, можно вычислить дату, когда показатель вышел из терапевтического диапазона. Данные суммируются, и вычисляется как эффективность лечения конкретного больного, так и качество работы клиники в целом. К недостаткам метода сле-

дует отнести громоздкость расчетов, требующую применения специальных программ, возможность ошибок при быстром и выраженном изменении МНО и, наконец, то, что расчеты основаны лишь на предположениях о характере динамики МНО. При одновременном использовании трех методов в одной и той же клинике величины показателей могут отличаться весьма существенно. При этом преимущества и недостатки методов не дают возможность выбрать какой-либо один. В зависимости от задач целесообразно использовать все три метода.

Качество лечения зависит, в том числе, и от качества лекарственного средства. Особенно ярко это проявляется в момент замены варфарина одного производителя на препарат другого производителя. Причем подобная проблема не уникальна для нашей страны. Анализ результатов наблюдения за 37756 больными США, получавшими варфарин, выявил, что любая замена препарата одного производителя на варфарин другого производителя чревата достоверным возрастанием риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений [69]. Если такое происходит в стране с необычайно жесткими требованиями к фармацевтической продукции, то для нашей действительности проблема может оказаться намного серьезнее.

Что касается антиагрегантов, то рекомендуется раннее (в первые 2 сут) назначение ацетилсалициловой кислоты в начальной дозе 160–325 мг всем больным с ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой. Если же принято решение о назначении непрямых антикоагулянтов, ацетилсалициловая кислота может быть отменена при достижении терапевтических значений МНО [40, 70].

Заключение

Итак, варфарин (Варфарин Никомед) является одним из ключевых препаратов для вторичной профилактики тромбоэмболических осложнений у больных, перенесших кардиоэмболический инсульт вследствие мерцательной аритмии, протезированных клапанов сердца, тромба в полости левого желудочка. Его назначение позволяет существенно улучшить прогноз в этой группе больных, а назначение при отсутствии противопоказаний к антикоагулянтной терапии следует рассматривать как врачебную ошибку.

Конфликт интересов. Авторы не сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Литература

1. Doufekias E., Segal A.Z., Kizer J.R. Cardiogenic and aortogenic brain embolism. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1049–1059.
2. Ferro J.M. Cardioembolic stroke: an update. *Lancet Neurol* 2003; 2:177–188.
3. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J. et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42:227–276.
4. de Jong G., Van Raak L., Kessels F., Lodder J. Stroke subtype and mortality: a follow-up study in 998 patients with a first cerebral infarct. *Journal of Clinical Epidemiology* 2003; 56(3):262–268.
5. Murat Sumer M., Erturk O. Ischemic stroke subtypes: risk factors, functional outcome and recurrence. *Neurological Sciences* 2002; 22(6):449–454.
6. Sprigg N., Gray L.J., Bath P.M.W. et al. Early recovery and functional outcome are related with causal stroke subtype: data from the Tinzaparin in acute ischemic stroke trial. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2007; 16(4):180–184.
7. Winter Y., Wolfram C., Schaeg M. et al. Evaluation of costs and outcome in cardioembolic stroke or TIA. *Journal of Neurology* 2009; 256(6) 954–963.
8. Cabral N.L., Goncalves A.R.R., Longo A.L. et al. Incidence of stroke subtypes, prognosis and prevalence of risk factors in Joinville, Brazil: a 2 year community based study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2009; 80(7): 755–761.
9. Lavados P.M., Sacks C., Prina L. et al. Incidence, casefatality rate, and prognosis of ischaemic stroke subtypes in a predominantly Hispanic-Mestizo population in Iquique, Chile (PISCIS project): a community-based incidence study. *The Lancet Neurology* 2007; 6(2): 140–148.

10. Stead L.G., Gilmore R.M., Bellolio M.F. et al. Cardioembolic but Not Other Stroke Subtypes Predict Mortality Independent of Stroke Severity at Presentation. *Stroke Research and Treatment* 2011; 2011: 281496.
11. Kim Y.D., Park B., Cha M.J. et al. Stroke severity in concomitant cardiac sources of embolism in patients with atrial fibrillation. *J Neurol Sci* 2010; 298:23–27.
12. Marder V.J., Chute D.J., Starkman S. et al. Analysis of thrombi retrieved from cerebral arteries of patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2006; 37:2086–2093.
13. Moulin T., Crepin-Leblond T., Chopard J.L. et al. Hemorrhagic infarcts. *Eur Neurol* 1994; 34:64–77.
14. Momjian-Mayor I., Baron J.C. The pathophysiology of watershed infarction in internal carotid artery disease: review of cerebral perfusion studies. *Stroke* 2005; 36:567–577.
15. Suslina Z. A., Piradov M. A., editors. *Stroke: diagnosis, treatment, prevention. Guide for physicians.* Moscow: MEDpress-inform; 2008. Russian (Суслина З. А., Пирадов М. А., редакторы. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ; 2008).
16. Mudd P.D., James M.A. Anticoagulation for atrial fibrillation: should warfarin be temporarily stopped or continued after acute cardioembolic stroke? *Age and Ageing* 2010; 39: 670–673.
17. Alexandrov A.V., Black S.E., Ehrlich L.E. et al. Predictors of hemorrhagic transformation occurring spontaneously and on anticoagulants in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28:1198–1202.
18. Hallevi H., Albright K.C., Martin-Schild S. et al. Anticoagulation after cardioembolic stroke. *Arch Neurol* 2008; 65:1169–1173.
19. Berger C., Fiorelli M., Steiner T. et al. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic? *Stroke* 2001; 32:1330–1335.
20. Fujikawa T., Yamawaki S., Toudou Y. Incidence of silent cerebral infarction in patients with major depression. *Stroke* 1993; 24(11):1631–1634.
21. Kobayashi S., Okada K., Koide H. et al. Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. *Stroke* 1997; 28:1932–1939.
22. Fujikawa T. Asymptomatic cerebral infarction and depression – the concept of vascular depression. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 2004; 106(4):421–430.
23. Knecht S., Oelschlaeger C., Dünning T. et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008; 29:2125–2132.
24. Vermeer S.E., Prins N.D., den Heijer T. et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003; 348:1215–1222.
25. Howard G., Safford M.M., Meschia J.F. Stroke symptoms in individuals reporting no prior stroke or transient ischemic attack are associated with a decrease in indices of mental and physical functioning. *Stroke* 2007; 38(9):2446–2452.
26. Chodosh E.H., Foulkes M.A., Kase C.S. et al. Silent stroke in the NINCDS Stroke Data Bank. *Neurology* 1988; 38:1674–679.
27. Kase C.S., Wolf P.A., Chodosh E.H. et al. Prevalence of silent stroke in patients presenting with initial stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1989; 20:850–852.
28. EAFT Study Group. Silent brain infarction in nonrheumatic atrial fibrillation. *European Atrial Fibrillation Trial. Neurology* 1996; 46:159–165.
29. Howard G., Wagenknecht L.E., Cai J. et al. Cigarette smoking and other risk factors for silent cerebral infarction in the general population. *Stroke* 1998; 29:913–917.
30. Vermeer S.E., Koudstaal P.J., Oudkerk M. et al. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2002; 33:21–25.
31. Das R.R., Seshadri S., Beiser A.S. et al. Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the Framingham offspring study. *Stroke* 2008; 39:2929–2935.
32. Neumann T., Kuniss M., Conradi G. et al. MEDAFI-Trial (Micro-embolization during ablation of atrial fibrillation): comparison of pulmonary vein isolation using cryoballoon technique vs. radiofrequency energy. *Europace* 2011; 13:37–44.
33. Lees K.R., Bluhmki E., von Kummer R. et al. ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET rt-PA Study Group. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010; 375(9727):1695–1703.
34. Wardlaw J.M., Murray V., Berge E., Del Zoppo G.J. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Stroke* 2010; 41:e445–e446.
35. Albers G.W., Bates V.E., Clark W.M. et al. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA* 2000; 283(9): 1145–1150.
36. Hill M.D., Buchan A.M.; Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ* 2005; 172(10):1307–1312.
37. Wahlgren N., Ahmed N., Davalos A. et al. SITS-MOST investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 369(9558): 275–282.
38. Jaillard A., Cornu C., Durieux A. et al. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. The MAST-E study. *MAST-E Group. Stroke* 1999; 30:1326–1332.
39. Del Zoppo G.J., Saver J.L., Jauch E.C., Adams H.P. Jr. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2009; 40:2945–2948.
40. Lansberg M.G., O'Donnell M.J., Khatri P. et al. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141(2) (suppl):e6015–e6365.
41. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. *JAMA* 1995; 274(13): 1017–1025.
42. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al. Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998; 352(9136):1245–1251.
43. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E. et al. ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359(13):1317–1329.
44. Clark W.M., Wissman S., Albers G.W. et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. *Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. JAMA* 1999; 282(21): 2019–2026.
45. Davis S.M., Donnan G.A., Parsons M.W. et al. EPITHET investigators. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008; 7(4): 299–309.
46. Prabhakaran S., Rivolta J., Vieira J.R. et al. Symptomatic intracerebral hemorrhage among eligible warfarin-treated patients receiving intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Arch Neurol* 2010; 67(5):559–563.
47. Meretoja A., Putaala J., Tatlisumak T. et al. Off-label thrombolysis is not associated with poor outcome in patients with stroke. *Stroke* 2010; 41(7):1450–1458.
48. Kim Y.D., Lee J.H., Jung Y.H. et al. Safety and outcome after thrombolytic treatment in ischemic stroke patients with high-risk cardioembolic sources and prior subtherapeutic warfarin use. *Journal of the Neurological Sciences* 2010; 298:101–105.
49. Seet R.C., Zhang Y., Moore S.A. et al. Subtherapeutic international normalized ratio in warfarin-treated patients increases the risk for symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. *Stroke* 2011; 42(8):2333–2335.
50. Vergouwen M.D., Casaubon L.K., Swartz R.H. et al. Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network. Subtherapeutic warfarin is not associated with increased hemorrhage rates in ischemic strokes treated with tissue plasminogen activator. *Stroke* 2011; 42(4):1041–1045.
51. De Marchis G.M., Jung S., Colucci G. et al. Intracranial hemorrhage, outcome, and mortality after intra-arterial therapy for acute ischemic stroke in patients under oral anticoagulants. *Stroke* 2011; 42(11): 3061–3066.
52. Rizos T., Henweh C., Jenetzky E. et al. Point-of-care international normalized ratio testing accelerates thrombolysis in patients with acute ischemic stroke using oral anticoagulants. *Stroke* 2009; 40(11):3547–3551.
53. Dowlatabadi D., Hakim A., Fang J., Sharma M. Pre admission antithrombotics are associated with improved outcomes following ischaemic stroke: a cohort from the Registry of the Canadian Stroke Network. *Int J Stroke* 2009; 4(5):328–334.
54. Xian Y., Liang L., Smith E.E. et al. Risks of Intracranial Hemorrhage Among Patients With Acute Ischemic Stroke Receiving Warfarin and Treated With Intravenous Tissue Plasminogen Activator. *JAMA* 2012; 307(204):2600–2608.
55. Adams J.R., del Zoppo G.J., Alberts M.J. et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Circulation* 2007; 115:e478–e534.
56. The 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.
57. Saxena R., Lewis S., Berge E. et al. Risk of early death and recurrent stroke and effect of heparin in 3169 patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation in the International Stroke Trial. *Stroke* 2001; 32:2333–2337.
58. Sherman D.G. Heparin and heparinoids in stroke. *Neurology* 1998; 51: S56–S58.
59. Hart R.G., Palacios S., Pearce L.A. Atrial fibrillation, stroke, and acute antithrombotic therapy: analysis of randomized clinical trials. *Stroke* 2002; 33:2722–2727.
60. Moonis M., Fisher M. Considering the role of heparin and low-molecular-weight heparins in acute ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33:1927–1933.
61. Koennecke H.C. Cerebral microbleeds on MRI: prevalence, associations, and potential clinical implications. *Neurology* 2006; 66:165–171.
62. Chinese Acute Stroke Trial CAST. Randomised placebocontrolled trial of early aspirin use in 20 000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 34: 1641–1649.
63. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1569–1581.
64. Lee J.H., Park K.Y., Shin J.H. et al. Symptomatic hemorrhagic transformation and its predictors in acute ischemic stroke with atrial fibrillation. *Eur Neurol* 2010; 64(4):193–200.
65. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342(8882):1255–1262.
66. Whitlock R.P., Sun J.C., Fries S.E. et al. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Valvular Disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141(2) (suppl):e5765–e600.
67. Hohnloser S.H., Pajitnev D., Pogue J. et al. For the ACTIVE W Investigators. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy. An ACTIVE W Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:2156–61.
68. Shmitt L., Speckman J., Ansell J. Quality assessment of anticoagulation dose management: comparative evaluation of measures of Time-in-Therapeutic range. *J Thrombosis and thrombolysis*, 2003, 15(3), p.213–216.
69. Ghatge S.R., Biskupiak J.E., Ye X. et al. Hemorrhagic and Thrombotic Events Associated with Generic Substitution of Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation: A Retrospective Analysis. *The Annals of Pharmacotherapy* 2011; 45:701–712.
70. Sandercock P.A.G., Counsell C., Gubitz G.J., Tseng M.C. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (3):CD000029.

Поступила: 15.08.2012
Принята в печать: 16.08.2012