

# Современные подходы к профилактике кардиоэмболического инсульта

З.А. Суслина, Л.А. Гераскина, А.В. Фоякин

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр неврологии» РАМН, РФ

**Резюме.** У статті наведено результати оглядового дослідження щодо сучасних підходів до профілактики кардіоемболічного інсульту (КЕІ). Розглянуто широкий спектр причин його виникнення, сучасні підходи до профілактики КЕІ, центральною ланкою якої вважається використання антитромботичних засобів, а також переваги й недоліки нових пероральних антикоагулянтів у цій профілактиці.

**Ключові слова:** кардіоемболічний інсульт, профілактика, пероральні антикоагулянти

Кардиоцеребральная эмболия обуславливает развитие 30-40% всех случаев ишемического инсульта [1-3]. Медико-социальная значимость этой проблемы подчеркивается тем, что кардиоэмболический инсульт (КЭИ) нередко ассоциируется с выраженными остаточными нарушениями двигательных, речевых, координаторных функций и существенно снижает качество жизни пациентов. Риск рецидива также довольно высок. Поэтому столь актуально своевременное распознавание кардиальной причины инсульта и определение наиболее оптимальной стратегии профилактики.

## Причины кардиоэмболического инсульта

Ключевыми критериями диагностики инсульта являются [1, 3, 4]:

- начало – внезапное появление неврологической симптоматики, неврологический дефицит максимально выражен в дебюте заболевания;
- локализация – чаще зона васкуляризации 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 интракраниальной артерии; симптом «исчезающей окклюзии» при повторной ангиовизуализации;
- наличие кардиальной патологии – потенциаль-

ного источника эмболии;

- анамнез – системные эмболии.

Сегодня установлено более 20 нозологических форм кардиальной патологии – источников церебральной эмболии [4, 5], чья патогенетическая роль 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;
- эндокардиты (инфекционный, асептический) ;
- протезированные клапаны;
- аневризма межпредсердной перегородки;
- кальциноз митрального кольца;
- опухоли сердца (миксома левого предсердия) ;
- дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатия;
- открытое овальное окно;
- острый инфаркт миокарда;
- атерома аорты;
- миокардит;
- нитеобразные волокна митрального клапана.

Очевидно, что в соответствии с разнообразием сердечных нарушений морфологический состав эмболов также весьма неоднороден: 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 прочее) кардиальная патология характеризуется различной встречаемостью в популяции, вариативным эмбологенным риском, что в конечном итоге определяет клиническую значимость в отношении цереброваскулярных осложнений. По совокупному риску ведущее значение в патогенезе кардиогенных ишемических инсультов имеет неревматическая ФП, которая служила причиной заболевания в 30-40% всех случаев КЭИ [6]. В целом, при пароксизмальной и постоянной ФП эмбологенный риск сопоставим, что обусловлено сходной частотой тромбообразования, но обстоятельства, инициализирующие собственно эмболизацию, различны [7]. 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 кровотоки. 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, значимость ее в патогенезе КЭИ чрезвычайно велика.

Этиологически ФП может быть изолированной либо связана с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, наиболее часто – с атеросклерозом, ревматизмом, артериальной гипертензией, чья распространенность достигает 40% среди взрослого населения [8]. Результаты исследований последнего времени доказывают, что частота ФП в популяции увеличивается и к 2050 году может удвоиться [9, 10]. При этом асимптомное течение пароксизмальной ФП обуславливает дополнительное увеличение риска связанных с ней церебральных осложнений из-за отсутствия должной профилактики. Следует учитывать, что инсульт, ассоциированный с ФП, характеризуется более тяжелым течением и худшим прогнозом, чем в среднем, а также высоким риском рецидива при отсутствии оптимальной терапии.

Постинфарктные изменения левого желудочка являются второй по частоте причиной кардиогенной эмболии. Как единственная причина инсульта были выявлены нами у 16% больных. Гипокинетичный сегмент способен вызвать внутрижелудочковые циркуляторные нарушения и привести к образованию между трабекулами мелких тромбов с последующей их эмболией [11]. Так, по данным аутопсии, тромбы выявлялись при инфаркте миокарда у каждого четвертого больного, не получавшего антикоагулянты [12]. В то же время тромбы в хронических левожелудочковых аневризмах эмболизируют нечасто, так как изолированы от гидравлических сил, действующих внутри просвета, и имеют

широкое прикрепление к эндокарду [4].

Острый инфаркт миокарда на сегодняшний день является редкой причиной КЭИ, на его долю, по нашим данным, приходится не более 1%, что согласуется с результатами других исследований. Так, ишемический инсульт имел место всего лишь у 0,04-1,9% пациентов с данной коронарной патологией [13,14]. При этом необходимо учесть, что анализировались все случаи ишемического инсульта, а не только кардиоэмболического. Столь значительное снижение частоты возникновения тромбоэмболических осложнений при остром инфаркте миокарда стало возможным благодаря широкому применению антикоагулянтной терапии у данной категории больных [4].

Далее по частоте встречаемости среди причин КЭИ следуют ревматические пороки митрального и аортального клапанов, не только стенозы, но и их недостаточность [13]. Непосредственной причиной эмболических осложнений при данной патологии являются как собственно клапанные изменения, так и нередко сопутствующая ревматическому пороку постоянная фибрилляция предсердий.

По нашим данным, доля больных, у которых КЭИ развился вследствие пролапса митрального клапана, составила 8,7% [6]. 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 их количество достигло 6,7% больных, притом, что еще недавно тромбоэмболия считалась одним из самых серьезных осложнений протезированных клапанов сердца [15]. Появление новых современных модификаций искусственных клапанов в значительной мере было обусловлено именно попытками уменьшения эмболических осложнений, прежде всего, церебральных. На сегодняшний день риск инсульта у больных с механическими клапанными протезами в аортальной позиции и получающих антикоагулянты невелик и составляет менее 1% в год; при протезированном митральном клапане этот риск несколько выше – 2% в год [4]. Отметим, что биопротезированные клапаны по сравнению с механическими имеют более низкий эмболический потенциал.

Инфекционный эндокардит послужил причиной КЭИ у 5,8% больных [6]. 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 спектра возбудителей и их нечувствительность к лекарственным препаратам [5].

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 открытого овального окна. Перечисленную кардиальную патологию имели по 2% больных с КЭИ [6].

В последние годы наблюдается повышенный интерес к открытому овальному окну (ООО) как фактору риска эмболических событий [16-19]. В многочисленных публикациях отмечалось значительное преобладание числа больных, перенесших цереброваскулярные события и имеющих ООО, по сравнению с распространенностью данной аномалии в общей популяции [20,21]. Недавние исследования продемонстрировали, что увеличение риска церебральных эмболических событий находится в прямой зависимости от размера ООО, оцененного с помощью чреспищеводной эхокардиографии. Вместе с тем проспективное Лозаннское исследование инсульта у пациентов с парадоксальной эмболией [22] продемонстрировало низкую (1,9% в год) инцидентность 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, не является частым событием.

Особо необходимо остановиться на проблеме криптогенного инсульта, доля которого по данным литературы может достигать 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, т.е. тех кардиальных нарушений, которые протекают асимптомно и выявляются только при целенаправленном поиске в случае развития церебральных осложнений [5].

Таким образом, кардиоцеребральная эмболия развивается чаще, чем мы предполагаем, и представляет собой континуум, а не завершённое событие. Кроме того, эмболический субстрат гетерогенен. Соответственно, подходы к профилактике 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 класса статинов, антиаритмических средств, хирургическое лечение инфекционного эндокардита, опухолей сердца, необходимо рассматривать в качестве полноправных мер предупреждения КЭИ [23-25].

#### **Многообразие подходов к профилактике кардиоэмболического инсульта включает:**

- антитромботическую терапию – основа профилактики: антикоагулянты (постоянная и пароксизмальная ФП, протезированные клапаны, острый инфаркт миокарда, тромбоз левого желудочка, ревматический митральный стеноз) или антиагреганты (пролапс митрального клапана, открытое овальное окно, кальциноз митрального кольца, аортальный порок, миокардиты и пр.);
- антигипертензивную терапию (при артериальной гипертонии и высоком нормальном артериальном давлении);
- гиполипидемическую терапию (кальцифицирующие пороки, кальциноз митрального кольца, атеросклероз аорты, ИБС и пр.);
- антиаритмическую терапию (предупреждение пароксизмов ФП; контроль частоты желудочковых сокращений);
- противомикробную терапию (инфекционный эндокардит, ревматические пороки);
- оперативное лечение (удаление опухоли, транскатетерное закрытие открытого овального окна, окклюзия ушка левого предсердия при ФП, коррекция пороков сердца).

### Антитромботическая терапия в профилактике КЭИ

В настоящий момент времени центральным звеном профилактики КЭИ считается применение антитромботических средств, при этом выбор класса и конкретного препарата зависит от механизма и непосредственной кардиальной причины инсульта [26].

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) [26, 27]. 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 – наличием протезированных клапанов. Кроме того, антикоагулянты назначают до 3 месяцев при развитии инсульта на фоне острого инфаркта миокарда. Важнейшим условием эффективности профилактики эмболических осложне-

ний является достижение необходимого уровня гипokoагуляции, 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 достижение МНО на уровне 3,0 (2,5-3,5). Пациентам с ишемическим инсультом и биопротезированными (тканевыми) клапанами сердца и без указаний на какие-либо другие источники эмболии, показано назначение варфарина с достижением МНО 2,0-3,0.

Препаратом выбора является варфарин, высокая терапевтическая активность которого продемонстрирована в многочисленных клинических исследованиях [26].

В случае иных причин КЭИ либо при наличии противопоказаний к применению антикоагулянтов антитромботическая терапия основывается на использовании тромбоцитарных антиагрегантов – ацетилсалициловой кислоты (АСК), клопидогрела, а также дипиридамола медленного высвобождения, предпочтительно – в сочетании с АСК [26, 27].

#### **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;
- эндокардиты (инфекционный, асептический);
- аневризма межпредсердной перегородки;
- дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатия;
- открытое овальное окно;
- атерома аорты;
- миокардит;
- нитеобразные волокна митрального клапана.

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

У пациентов с ишемическим инсультом и ООо антитромбоцитарная терапия является оправданной для профилактики повторного ишемического события. Применение варфарина целесообразно у пациентов группы высокого риска, имеющих также другие показания для назначения оральных антикоагулянтов, например, гиперкоагуляция или свидетельство о наличии венозного тромбоза. Данных для того, чтобы давать рекомендации по хирургическому закрытию ООо у пациентов с первым инсультом, недостаточно, но этот вопрос можно об-

суждать у пациентов с повторным криптогенным инсультом, который развился, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию.

#### **Новые пероральные антикоагулянты в профилактике КЭИ**

Более 60 лет только варфарин и другие антагонисты витамина К (АВК) – аценокумарол, фениндион – были доступны для перорального применения благодаря своей 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 наступило первое осознание проблем, связанных с индивидуальной чувствительностью при подборе дозировки АВК. По сей день, несмотря на, казалось бы, исчерпывающие рекомендации, в повседневной клинической практике АВК зачастую не назначаются 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 дозировку, необходимость в частом мониторинге крови для достижения терапевтического диапазона МНО и предотвращения токсического эффекта, наличие противопоказаний к лечению варфарином либо нечувствительности к нему вследствие генетического полиморфизма являются основными причинами существенного ограничения клинического применения варфарина [28]. Более того, при лечении варфарином сложно удерживать МНО в терапевтическом диапазоне. По данным метаанализа клинических исследований, в США среднее время, в течение которого МНО поддерживалось в целевом диапазоне, составляло лишь 55% времени периода наблюдения [29]. В российском фармакоэпидемиологическом исследовании антикоагулянтная терапия у больных с ФП была адекватной лишь в 8% наблюдений [30]. «Неудобство» варфарина объясняет, почему врачи предпочитают ему АСК, практически не требующую контроля каких-либо лабораторных показателей. Однако следует помнить, что применение АСК и ее комбинации с клопидогрелом для профилактики эмболических осложнений при ФП сопровождалось сопоставимым с АВК риском геморрагических событий, но значительно уступало в эффективности предупреждения инсульта и системных эмболий [31-33]. Другой альтернативной предотвращению инсульта при ФП может служить чрескожная имплантация устройства для окклюзии ушка левого предсердия. Эффективность имплантации такого устройства в предотвращении инсульта, системных эмболий и смерти была сопоставима с традиционным консервативным анти-

тромботическим лечением, однако у небольшого числа пациентов сопровождалась периоперационными осложнениями – перикардитами, ишемическим инсультом, тромбозами устройства [34].

В настоящее время обнадеживающие перспективы повышения эффективности профилактики КЭИ связывают с растущим использованием новых пероральных антикоагулянтов. Первым из них, доказавшим свою эффективность и безопасность в предотвращении тромбоэмболических осложнений и смертельных исходов при неревматической ФП и получившим одобрение к клиническому применению, стал дабигатран этексилат [35]. Дабигатран является селективным конкурентным прямым ингибитором тромбина обратимого действия и назначается перорально в виде пролекарства дабигатран этексилата, которое после всасывания быстро превращается под действием эстераз плазмы 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, что позволяет использовать препарат в фиксированной дозе на всем протяжении лечения и исключает потребность в рутинном лабораторном контроле терапии, что выгодно отличает его от варфарина и других АВК.

В исследовании RE-LY, построенном на гипотезе «не превосходства», было включено 1813 пациентов с ФП и риском инсульта, которым в случайном порядке вслепую назначали дабигатран в фиксированных дозах (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 [35].

Частота первичной конечной точки составила 1,69% за год в группе варфарина; 1,53% – в группе пациентов, получавших дабигатран 110 мг 2 раза в сутки ( $p < 0,001$ ) и 1,11% за год в группе получавших 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 была, соответственно, 0,38%, 0,12% ( $p < 0,001$ ) и 0,10% ( $p < 0,001$ ). Уровень смертности за год составил 4,13% за год в группе варфарина в сравнении 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 дозе 220 мг в сутки ассоциировалось с аналогичным числом инсультов и системных эмболий, при этом число больших кровотечений было меньше, а применение дабигатрана в дозе 300

мг в сутки сопровождалось более низкой частотой инсультов или системных эмболий (по гипотезе «превосходства» и «не превосходства») и аналогичной частотой больших кровотечений [35].

Дабигатран был одинаково эффективен у больных различного риска инсульта, оцененного по шкале CHADS<sub>2</sub>. Причем дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки по своей эффективности был не хуже варфарина во всех группах риска, а в дозе 150 мг 2 раза в сутки – превосходил его, и наиболее очевидным его преимуществом было среди пациентов с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений [36].

Дабигатран эффективно предупреждает инсульт и системные эмболии у пациентов с ФП независимо от предшествующего анамнеза ишемических цереброваскулярных событий [37]. Так, у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, было выявлено статистически незначимое преимущество дабигатрана в любой дозировке перед варфарином в отношении профилактики инсультов и системных эмболий. Клинически важно, что одновременно наблюдалось значительное снижение частоты геморрагического инсульта.

Следующим прямым пероральным антикоагулянтом, зарегистрированным к клиническому применению по показаниям профилактики инсульта и тромбоэмболических осложнений при неревматической ФП, стал прямой ингибитор фактора Ха ривароксабан [38]. По результатам широкомасштабного исследования ROCKET AF ривароксабан не уступил варфарину по эффективности в профилактике инсульта и других тромбоэмболических событий при сопоставимой частоте геморрагических и других нежелательных явлений. Однако среди пациентов получавших варфарин процент времени нахождения МНО в целевом диапазоне был всего 57,8%, что гораздо ниже, чем в исследовании RE-LY (64%). Хотя в группе пациентов, получавших ривароксабан, частота возникновения кровотечений достоверно не отличалась от группы, получавшей варфарин, число кровотечений, требующих гемотрансфузий и частота падений гематокрита были у первых выше [39,40].

Сходные результаты получены в исследовании другого прямого ингибитора фактора Ха апиксабана по 5 мг дважды в день по сравнению с варфарином [41,42]. В испытание включались пациенты ( $n = 18201$ ) старше 18 лет с ФП и одним или более факторов риска (ФР) инсульта. Длительность наблюдения составила 1,8 года. Апиксабан продемонстрировал более высокую эффективность и безопасность: частота развития инсультов и системных эмболий была на 21% и тяжелых кровотечений – на 31% меньше по сравнению с таковыми при использовании варфарина. Не менее важным результатом следует считать снижение общей смертности в группе апиксабана по сравнению с группой варфарина на 11%.

Таким образом, длительный путь поиска альтернативы варфарину увенчался успехом. Арсенал врача пополнился сразу несколькими прямыми пероральными антикоагулянтами, сопоставимыми по эффективности и даже превосходящими варфарин (дабигатран этексилат 150 мг 2 раза в сутки) в профилактике тромбоэмболических осложнений при неревматической ФП. При этом дабигатран в указанной дозировке – единственный из трех новых препаратов снижал риск развития ишемических инсультов. Исключительно широкой 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 [43-45]. Есть основания полагать, что многие врачи предпочтут прямые антикоагулянты варфарину не только из-за 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 менее 15 мл/мин, клапанными пороками и искусственными клапанами сердца. Более того, при хорошей приверженности больного к лечению варфарином, стабильном удержании МНО в целевом диапазоне нет необходимости перехода на новые антикоагулянты [46]. Мировой постмаркетинговый мониторинг и новые клинические испытания помогут лучше оценить пользу и риски от лечения новыми антикоагулянтами, и будут содействовать расширению показаний к применению, что в будущем значительно обогатит возможности профилактики тромбоэмболических осложнений при кардиальной патологии.

## Заключение

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. Перечисленный перечень нарушений – потенциальных причин кардиогенных ишеми-

ческих инсультов – весьма обширен. Многообразии кардиальных нарушений, выявляемых почти у 70% больных с ишемическим инсультом, различная степень патогенетической значимости этих нарушений, идентичность патологии сердца, реализующейся через альтернативные механизмы инсульта, – все это определяет спектр основных проблем, решаемых с точки зрения кардионеврологических аспектов профилактики [5, 9]. Взвешенный индивидуальный подход к пациенту, целенаправленное кардиологическое обследование, комплексный анализ клиничко-инструментальных данных и обоснованное использование средств, доказавших свою эффективность и безопасность в рамках основных стратегий профилактики инсульта, закладывает основы действенной профилактики КЭИ.

## Список использованной литературы

1. Суслина З.А., Пирадов М.А. (ред.). Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2008. - 288 с.
2. Petty G.W., Brown R.D., Whisnant J.P. et al. Ischemic stroke subtypes. A population-based study of functional outcome, survival and recurrence. *Stroke* 2000; 31: 1062-1068.
3. Urbinelli R., Bolard P., Lemesle M. et al. Stroke patterns in cardioembolic infarction in a population-based study. *Neurol Res* 2001; 23: 309-314.
4. Фоякин А.В., Гераскина Л.А., Суслина З.А. Концепция и принципы кардионеврологии. С. 108-121. В кн. *Очерки ангионеврологии / Под ред. Суслиной З.А.* - М.: Атмосфера, 2005. - 368 с.
5. Суслина З.А., Фоякин А.В., Гераскина Л.А. Ишемический инсульт и сердце: от патогенеза к профилактике. *Клиническая фармакология и терапия.* 2003. - №5. - С. 47-51.
6. Фоякин А.В., Гераскина Л.А., Суслина З.А. Стратификация причин кардиоэмболического инсульта. *Неврологический журнал.* - 2002. - №2. - С. 8-11.
7. Фоякин А.В., Гераскина Л.А., Суслина З.А. Сравнительная оценка постоянной и пароксизмальной фибрилляции предсердий в патогенезе кардиоцеребральной эмболии. *Кардиология.* - 2002. - №7. - С. 4-6.
8. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фоякин А.В. Артериальная гипертензия и инсульт: связь и перспективы профилактики. *Атмосфера. Кардиология.* - 2001. - №1. - С. 5-7.
9. Фоякин А.В., Гераскина Л.А., Суслина З.А. Кардиальная патология при различных патогенетических подтипах ишемического инсульта. *Клиническая медицина.* - 2002. - №1. - С. 25-28.
10. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Москва. - 2012.
11. Mooe 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: 252-256.
12. Hellerstein H.K., Martin J.W. Incidence of thromboembolic lesions accompanying myocardial infarction. *Am Heart J* 1947; 33: 443-446.
13. Fukuda Y., Nakamura K. The incidence of thromboembolism and hemocoagulative background in patients with rheumatic heart disease. *Jpn Circ J* 1984; 48: 599-604.
14. Mooe Th., Eriksson P., Stegmayer B. Ischemic stroke after acute myocardial infarction. *Stroke* 1997; 28: 762-767.
15. Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е., Латышева Е.В., Ганкова Е.В. Больные с клапанными пороками сердца – лечение у терапевта до и после хирургической коррекции. *Журнал сердечная недостаточность.* - 2002. - №6. - С. 300-305.
16. Суслина З.А., Фоякин А.В., Четчин А.О. с соавт. Сравнительная клиничко-инструментальная характеристика больных с открытым овальным окном при уточненном и криптогенном

- ишемическом инсульте. Кардиология. - 2010. - №11. - С. 50-54.
17. Meister S.G., Grossman W., Dexter L. et al. Paradoxical embolism: Diagnosis during life. *Am J Med* 1972; 53: 292-298.
  18. Bassand J.P., Bihl E., Becque O. et al. Cerebral emboli of cardiac origin. *J Neuroradiol* 1979; 6: 117-126.
  19. Caplan L.R. Brain embolism, revisited. *Neurology* 1993; 43: 1281-1287.
  20. Overell J.R., Bone I., Lees K.R. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000; 55: 1172-1179.
  21. Drighil A., Mosalami H., Elbadaoui N. et al. Patent foramen ovale: a new disease? *Int. J. Cardiol.* 2007; 122: 1-9.
  22. Bogousslavsky J., Garazi S., Jeanrenaud X. et al. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne Study. *Neurology* 1996; 46: 1301-1305.
  23. Суслина З.А., Фоякин А.В. Кардиальные аспекты патогенеза и профилактики ишемических инсультов. Креативная кардиология. - 2007. - №1-2. - С. 220-230.
  24. Kaste M. Statins in threatened stroke. *Stroke* 2003; 34: 351-353.
  25. Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A. 3rd et al., for the SPARCL investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006; 355: 549-559.
  26. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J. et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *AHA/ASA Guideline.* *Stroke* 2011; 42: 227-276.
  27. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. *Cerebrovasc Dis.* 2008; 25: 457-507.
  28. Samsa G.P., Matchar D.B., Goldstein L.B. 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: 967-973.
  29. Baker W., Cios D., Sander S. et al. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm.* 2009; 3: 244-252.
  30. Гаврисюк Е.В., Игнатьев И.В., Сычев Д.А., Маринин В.Ф. Анализ применения непрямого антикоагулянта варфарина у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в поликлинических условиях. *Клиническая фармакология и терапия.* - 2012. - №1. - С. 42-47.
  31. Bereznicki L.R.E., Peterson G.M. New Antithrombotics for atrial fibrillation. *Cardiovascular therapeutics* 2010; 28: 278-286.
  32. 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: 1903-1912.
  33. Meister S.G., Grossman W., Dexter L. et al. Paradoxical embolism: Diagnosis during life. *Am J Med* 1972; 53: 292-298.
  34. Holmes D.R., Reddy V.Y., Turi Z.G. et al. 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: 534-542.
  35. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361:139-51.
  36. Oldgren J., Alings M., Darius H. et al. Dabigatran versus warfarin in atrial fibrillation patients with low, moderate and high CHADS<sub>2</sub> score: a RE-LY subgroup analysis. *JACC* 2010; 55: A1.
  37. Diener H-C., Connolly S.J., Ezekowitz M.D. 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 Neurology* 2010; 9: 1157-1163.
  38. Kubitz 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: 2757-65.
  39. 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: 1-347.
  40. Patel M.R., Mahaffey K.W., Gard J. et al. Rivaroxaban vs Warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 883-891.
  41. Cucchiara B.L., Kasner S.E. Apixaban in Atrial Fibrillation: From Bleeding Cows to 21st Century Medicinal Chemistry. *Stroke* 2011; 42: 2376-2378.
  42. Granger Ch.B., Alexander J.H., McMurray J.J. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 981-992.
  43. Camm A.J., Lip G.Y.H., De Caterina R. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2012; 33: 2719-2747.
  44. Guyatt G.H., Akl E.A., Crowther M. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2012; 141 (Suppl): 7S-47S.
  45. Furie K.L., Goldstein L. B., Albers G.W. 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: 3442-53.
  46. Granger Ch.B., Armaganijan L.V. 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: 159-164.

Надійшла до редакції 21.03.2014

## MODERN APPROACHES TO THE PREVENTION OF CARDIOEMBOLIC STROKE

Z.A. Suslina, L.A. Geraskina, A.V. Foniakin

### Summary

The article presents the results of the survey research on new approaches to the prevention of cardioembolic stroke (CES). We reviewed a wide range of its causes, modern approaches to the CES prevention, the central element of which is the use of antithrombotic agents, as well as the advantages and disadvantages of new oral anticoagulants in the prevention.

**Keywords:** cardioembolic stroke, prevention, oral anticoagulants.