

# Современные возможности вторичной профилактики кардиоэмболического инсульта

*А.В. Фоякин, Л.А. Гераскина*

В обзоре представлены современные возможности вторичной профилактики кардиоэмболического инсульта (КЭИ), базирующиеся на долгосрочном соблюдении рекомендаций в соответствии с данными доказательной медицины. Реализация на практике активной стратегии, предполагающей применение пероральных антикоагулянтов, тромболитических антиагрегантов, антибактериальных средств, хирургических методов лечения, может существенно уменьшить риск повторных кардиогенных эмболий. Взвешенный индивидуальный подход к пациенту, целенаправленное кардиологическое обследование, комплексный анализ клинико-инструментальных данных и обоснованное использование средств, доказавших свою эффективность и безопасность, закладывают основы действенной профилактики КЭИ.

**Ключевые слова:** кардиоэмболический инсульт, вторичная профилактика.

Ишемический инсульт представляет собой клинический синдром острого сосудистого поражения мозга и может являться исходом различных по своему характеру патологических состояний системы кровообращения: сосудов, сердца, крови [1]. Широкое внедрение кардиологических методов диагностики в клиническую ангионеврологическую практику значительно обогатило знания о состоянии сердца у больных с ишемическим инсультом и способствовало углублению понимания роли сердца в генезе инсульта [2]. На сегодняшний день всестороннее изучение сердечно-сосудистой системы должно быть неотъемлемым элементом стандартного алгоритма диагностики и лечения пациента, так как этим закладываются основы профилактики повторного ишемического инсульта. Данные регистров инсульта свидетельствуют, что 22–39% ишемических нарушений мозгового кровообращения развиваются вследствие кардиогенной эмболии [3–5]. Перечень известных на сегодняшний день кардиальных нарушений, ассоциированных с тромбоемболическими осложнениями, включая кардиоэмболический инсульт (КЭИ), насчитывает более 20 источников [6, 7]. В соответствии с предложенной ранее классификацией они делятся на патологию камер и клапанов сердца, а также варианты парадоксальной эмболии (ПЭ) [8].

К патологии камер сердца относят постоянную и пароксизмальную формы фибрилляции предсердий (ФП) [9], острый инфаркт миокарда (ИМ) и постинфарктный кардиосклероз, кардиомиопатию, миокардиты, опухоли сердца, аневризму межпредсердной перегородки, атерому аорты,

паразитарные поражения сердца. Показано, что камеры сердца являются источником большинства КЭИ. Так, на долю неклапанной ФП, ИМ и аневризмы левого желудочка (ЛЖ) приходится приблизительно 70% всех причин КЭИ. Формирующиеся тромбы, как правило, включают в себя большое количество склеенных или гемолизированных эритроцитов и небольшое количество тромбоцитов, расположенных среди фибрина [10]. Исключение составляют эмболы, формирующиеся при опухолях сердца и содержащие фрагменты опухоли и тромбоцитарные агрегаты.

К патологии клапанов сердца относят ревматические пороки сердца, инфекционный и асептический эндокардиты, пролапс митрального клапана с миксоматозной дегенерацией створок, кальциноз митрального кольца, искусственные клапаны сердца, кальцифицирующий аортальный стеноз, нитеобразные волокна митрального клапана [8]. Эмболы, формирующиеся при клапанной патологии, могут быть представлены вегетациями, фрагментами измененных створок клапанов, белыми тромбоцитарно-фибринозными массами без примеси элементов красной крови, кальцифицированными частицами пораженного участка клапана [10].

К основным причинам, обуславливающим существование механизма ПЭ, относят истинные дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородки, а также открытое овальное окно (ООО), представляющее собой клапанное сообщение между предсердиями [11, 12].

Представленный перечень потенциальных причин кардиогенных эмболических инсультов весьма обширен. Поэтому основу эффективной вторичной профилактики КЭИ составляют взвешенный индивидуальный подход к пациенту, целенаправленное кардиологическое обследование, комплексный анализ клинико-инструментальных данных и знание современных рекомендаций по профилактике повторного инсульта.

Лаборатория кардионеврологии II неврологического отделения ФГБУ «Научный центр неврологии», Москва.

**Андрей Викторович Фоякин** – докт. мед. наук, профессор, рук. лаборатории.

**Людмила Александровна Гераскина** – докт. мед. наук, вед. науч. сотр.

### Антикоагулянтная терапия

В настоящее время наибольшая доказательная база в отношении медикаментозных возможностей вторичной профилактики КЭИ сложилась по антикоагулянтной терапии [13]. Лечение пероральными антикоагулянтами рекомендуется больным, перенесшим КЭИ на фоне ФП (постоянной, пароксизмальной), острого ИМ, ревматического митрального стеноза, протезированных клапанов сердца. Препаратом выбора при всех перечисленных нарушениях является антагонист витамина К (АВК) варфарин (Варфарин Никомед), высокая терапевтическая активность которого продемонстрирована в многочисленных клинических исследованиях [13].

**Неклапанная ФП.** Эффективность медикаментозных режимов профилактики инсульта при неклапанной ФП с использованием различных антитромботических препаратов изучена в 33 рандомизированных исследованиях (плацебоконтролируемых и сравнительных), включивших более 60 000 пациентов. Наибольшая польза наблюдалась на фоне контролируемого приема варфарина, что привело к снижению относительного риска (ОР) инсульта на 68% и ежегодной частоты инсульта с 4,5% в группе контроля до 1,4% у пациентов, получавших варфарин. В итоге это привело к уменьшению общей смертности на 26% по сравнению с показателем группы плацебо. Результаты недавних метаанализов, включивших более 28 000 больных, продемонстрировали, что варфарин приводил к снижению ОР инсульта на 64% против показателя группы плацебо [14]. Важнейшим условием эффективности профилактики эмболических осложнений является достижение необходимого уровня гипокоагуляции, которому соответствует целевой уровень международного нормализованного отношения (МНО) 2,0–3,0. Применение варфарина считается относительно безопасным: ежегодная частота больших кровотечений составила 1,3% в сравнении с 1% при использовании плацебо или ацетилсалициловой кислоты (АСК).

Возможности антитромботической терапии при неклапанной ФП существенно расширились с разработкой и внедрением в клиническую практику новых пероральных антикоагулянтов (НОАК), таких как прямой ингибитор тромбина дабигатрана этексилат и прямые ингибиторы фактора Ха ривароксабан и апиксабан. В отличие от АВК, которые блокируют образование нескольких активных витамин-К-зависимых факторов свертывания крови, новые препараты блокируют активность одного этапа коагуляции [15]. В сравнительных исследованиях НОАК при неклапанной ФП (RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE) был проведен субанализ их эффективности и безопасности среди пациентов с инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе [16]. Отмечена сопоставимая частота развития неблагоприятных событий для групп больных, получавших варфарин и НОАК. Частота больших кровотечений, вклю-

чая внутричерепные, была ниже на фоне терапии НОАК по сравнению с варфарином [16].

Исключительно широкой востребованностью можно объяснить беспрецедентно быструю регистрацию новых препаратов, 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 [15–18]. Есть основания полагать, что многие врачи предпочтут прямые антикоагулянты варфарину не только из-за доказанной эффективности, но и из-за 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, острым ИМ, клапанными пороками и искусственными клапанами сердца [15, 16]. Более того, при хорошей приверженности больного к лечению варфарином, стабильном удержании МНО в целевом диапазоне нет необходимости в переходе на НОАК [19, 20]. Так, продемонстрировано, что смена антикоагулянта сопровождается повышением риска тромботических и геморрагических осложнений. У пациентов со стабильным МНО в пределах целевого диапазона замена варфарина на новые препараты может принести больше вреда, чем пользы [20, 21]. Длительность действия НОАК меньше, чем у варфарина, поэтому пропуск даже одной дозы может привести к развитию тромботических осложнений. При терапии НОАК низкая приверженность пациентов к лечению гораздо более опасна, чем при терапии варфарином [22].

**Неклапанная ФП и атеротромбоз брахиоцефальных и интракраниальных артерий.** Известно, что антитромбоцитарные средства имеют совокупное клиническое преимущество в профилактике повторного инсульта при атеротромбозе экстра/интракраниальных артерий, тогда как антикоагулянты – при неклапанной ФП, ревматических митральных пороках и протезированных клапанах сердца. В то же время эти патологические состояния могут сочетаться, особенно у пожилых больных, что обосновывает одновременное применение двух антитромботических средств [15]. Однако до настоящего момента исследований, в которых оценивалось бы соотношение риск–польза от подобных комбинаций при сочетанной сердечной и сосудистой патологии, не проводилось. Необходимо отметить, что варфарин не уступает по эффективности антитромбоцитарным препаратам в профилактике атеротромботических осложнений, однако его прием сопровождается увеличением риска геморрагических осложнений, что ограничивает его рутинное применение у пациентов с синусовым ритмом [23]. В то же время при сочетании неклапанной ФП и атеротромботических нарушений монотерапия варфари-

ном является средством выбора с учетом множественной направленности действия варфарина [18]. Данных, свидетельствующих об эффективности НОАК при атеротромботических осложнениях, в настоящее время не имеется.

В случае необходимости выполнения каротидной эндартерэктомии (КЭЭ) или транслюминальной баллонной ангиопластики со стентированием сонных артерий пациентам, получающим варфарин (ФП, механические протезы клапанов, митральный стеноз), за 5–6 дней до планируемой операции для уменьшения риска интраоперационных кровотечений рекомендовано отменить варфарин, чтобы в день проведения операции показатель МНО был нормальным [24]. С учетом повышающегося в связи с отменой варфарина риска тромбоэмболических осложнений целесообразно на время прекращения пероральной антикоагулянтной терапии осуществить лечение с помощью нефракционированного либо низкомолекулярных гепаринов. После КЭЭ необходимо возобновить длительную терапию варфарином, доведя показатель МНО до целевых значений с последующей отменой гепарина. При этом в стандартной ситуации потребности в антитромбоцитарной терапии нет. В случае выполнения каротидного стентирования также можно возобновить терапию варфарином с подбором МНО до целевых дооперационных значений и продолжить двойную антитромбоцитарную терапию в течение не менее 1 мес. В дальнейшем рекомендуется долгосрочная монотерапия варфарином в подобранной дозировке в зависимости от вида кардиальной патологии (ФП, клапанные протезы и т.д.) [24].

**Неклапанная ФП и стабильная коронарная патология.** Приблизительно у 1/3 пациентов с ФП имеет место стабильная коронарная патология: стабильная стенокардия или постинфарктный кардиосклероз при отсутствии реваскуляризационных процедур (чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное шунтирование) либо госпитализации по поводу острого коронарного синдрома в течение последнего года [15]. По данным ряда исследований, назначение антитромбоцитарных препаратов на фоне проводимой терапии варфарином сопровождалось увеличением риска кровотечений в 1,5–2 раза при сопоставимом риске ишемического инсульта, что не позволяет рекомендовать использование комбинированной антитромботической терапии в рутинной клинической практике [13].

Эффективность монотерапии НОАК у пациентов со стабильными формами ИБС и неклапанной ФП специально не оценивалась. В исследования RE-LY, ROCKET AF и ARISTOTLE включалось небольшое (примерно 15% в каждом исследовании) число пациентов, ранее перенесших ИМ. В одном из субанализов исследования RE-LY в когорте пациентов со стабильными формами ИБС (стабильная стенокардия, предшествующий ИМ) не было обнаружено статистически значимых различий по эффективности и безопасности терапии дабигатраном в обеих дозировках

по сравнению с варфарином [25]. Тем не менее субанализ, не запланированный заранее в дизайне исследования, имеет ограниченное значение, обусловленное различием пациентов по другим факторам риска. Так, больные с предшествующей ИБС чаще принимали тромбоцитарные антиагреганты (АСК, клопидогрел), что могло положительно повлиять на коронарный прогноз. Однако добавление тромбоцитарных антиагрегантов к дабигатрану приводило к двукратному увеличению риска геморрагических осложнений и не сопровождалось дополнительной эффективностью в предупреждении всех тромбоэмболических нарушений [25]. Поэтому “самодостаточность” монотерапии НОАК в предупреждении коронарных осложнений у пациентов со стабильными формами ИБС и неклапанной ФП в настоящее время неизвестна, и препаратом выбора у данной категории больных является варфарин [18].

Существуют различные мнения о том, когда после ишемического инсульта больным с ФП необходимо начинать либо возобновлять терапию варфарином или НОАК. Принятие решения о сроках базируется на оценке величины инфаркта мозга и риска геморрагических осложнений. Если размер инфаркта небольшой, что не ассоциируется с риском геморрагической трансформации, то начало пероральной антикоагулянтной терапии основывается на правиле 1–3–6–12 дней [26]. Так, после ТИА антикоагулянтная терапия может начинаться незамедлительно, после малого инсульта – на 3-й день, при средней величине инфаркта мозга – на 6-й день, при большом инфаркте мозга – через 2–3 нед. У пациентов с обширным мозговым поражением и плохо контролируемой артериальной гипертензией отсрочка начала пероральной антикоагулянтной терапии может быть еще больше.

**Ревматический порок митрального клапана.** Повторные церебральные эмболические осложнения возникают у 30–65% пациентов с ревматическим пороком митрального клапана (преимущественно изолированным либо сочетанным митральным стенозом). От 60 до 65% этих повторных событий отмечаются в течение первого года, большая часть – в течение 6 мес после первого инсульта [27]. В многочисленных обсервационных исследованиях обнаружена эффективность длительной антикоагулянтной терапии АВК в снижении риска системной эмболии, связанной с ревматическим митральным стенозом. У пациентов с предсердным тромбозом, идентифицированным посредством чреспищеводной эхокардиографии, показана действенность варфарина в отношении исчезновения тромба. Поэтому для пациентов с ишемическим инсультом и ревматическим митральным стенозом вне зависимости от наличия ФП рекомендуется длительная терапия варфарином. Целевой уровень МНО составляет 2,5 (диапазон 2,0–3,0). Антитромбоцитарные препараты не следует рутинно добавлять к варфарину во избежание дополнительного риска кровотечений [13].

**Протезированные клапаны сердца.** Профилактика повторного инсульта у пациентов с протезированными клапанами сердца также базируется на убедительных доказательствах эффективности антикоагулянтов, полученных в ряде проспективных рандомизированных исследований. Рекомендации, разработанные Европейским обществом кардиологов, диктуют назначение антикоагулянтной терапии и достижение должного уровня МНО в зависимости от типа протезированного клапана [28]. 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 клапанами сердца и без указаний на какие-либо другие источники эмболии показано назначение варфарина с достижением МНО 2,0–3,0.

Во II фазе сравнительного рандомизированного исследования RE-ALIGN наблюдали пациентов, у которых было произведено протезирование аортального или митрального клапана [29]. Одной группе пациентов был назначен дабигатран в дозировках 150, 220 или 300 мг дважды в день, выбранных на основании состояния выделительной функции почек. Другая группа больных получала варфарин с достигнутыми значениями МНО от 2,0 до 3,0 или от 2,5 до 3,5 с учетом тромбоэмболических рисков. Исследование было прекращено досрочно из-за увеличения числа тромбоэмболических и геморрагических событий среди пациентов, получающих дабигатран. Тромбоэмболические осложнения и тромбоз протезированного клапана зарегистрированы у 9 больных (5%), получавших дабигатран, и отсутствовали в группе больных, получавших варфарин. Большие кровотечения зафиксированы у 7 пациентов (4%) в группе дабигатрана и у 2 пациентов (2%) в группе варфарина [29]. Таким образом, на сегодняшний день НОАК (дабигатран) не рекомендованы пациентам с протезированными клапанами сердца.

**Острый ИМ.** Инсульт или системная эмболия при неосложненном ИМ развиваются нечасто, но в случаях ИМ, осложнившихся тромбозом ЛЖ, встречаются у 12% пациентов [30]. Частота тромбообразования была выше при ИМ передней стенки (по сравнению с поражением нижней стенки) и достигала 20% среди пациентов с обширным передневерхушечным ИМ [31]. Вероятность эмболии наиболее высока в период активного формирования тромба – в первые 1–3 мес, хотя риск эмболии остается существенным даже после окончания острой фазы ИМ при сохраняющейся дисфункции ЛЖ, сердечной недостаточности или ФП. С целью профилактики повторного ишемического инсульта и коронарных осложнений у пациентов с острым ИМ в течение не менее 3 мес рекомендуется одновременное использование АСК и варфарина [13].

**Кардиомиопатии.** При нарушении систолической функции ЛЖ создаются условия для относительного стаза крови в полости ЛЖ и активации коагуляционного процес-

са, что повышает риск тромбоэмболических осложнений. На сегодняшний день отсутствуют результаты завершенных клинических испытаний, которые доказывали бы преимущество антикоагулянтной терапии перед антитромбоцитарной в рамках вторичной профилактики инсульта при кардиомиопатиях. Известно, что варфарин и АСК имели преимущество по сравнению с плацебо в предупреждении повторных инсультов [13]. При этом варфарин уменьшал ОР повторного инсульта на 40–55%, а АСК – на 20%. Поэтому существует согласованная позиция, допускающая индивидуализацию антитромботического лечения в зависимости от клинической ситуации. В качестве антитромбоцитарной терапии могут быть равноценно использованы АСК, клопидогрел и дипиридамолом медленного высвобождения в комбинации с АСК [13].

### Антитромбоцитарная терапия

**Неклапанная ФП.** Польза антиагрегантов (главным образом АСК) в профилактике тромбоэмболических осложнений у больных с ФП изучена в ряде рандомизированных клинических исследований. В исследованиях по вторичной профилактике при ФП было показано, что АСК по сравнению с плацебо снижает ОР инсульта на 19–22% [13]. Наименьший профилактический эффект АСК был обнаружен среди лиц старше 75 лет.

Поиск альтернативных варфарину режимов антитромбоцитарной терапии при неклапанной ФП до внедрения НОАК был осуществлен в двух контролируемых сравнительных исследованиях: в одном оценивалась эффективность комбинированной терапии клопидогрелом (75 мг/сут) и АСК (75–100 мг/сут) против варфарина (МНО 2,0–3,0), в другом – против монотерапии АСК (75–100 мг/сут) [32, 33]. В первом исследовании лечение варфарином оказалось значительно эффективнее при сопоставительном риске кровотечений. Во втором исследовании, включавшем больных с противопоказаниями к приему варфарина, эффективность комбинированной терапии клопидогрелом и АСК перед монотерапией АСК в профилактике тромбоэмболических событий была выше. Однако комбинированное лечение сопровождалось статистически значимым повышением риска крупных и малых кровотечений. На сегодняшний день с учетом широких возможностей пероральной антикоагулянтной терапии единственным показанием к назначению тромбоцитарных антиагрегантов при неклапанной ФП в рамках базисной терапии считается наличие противопоказаний к длительному приему любых пероральных антикоагулянтов [15].

**Открытое овальное окно.** Среди пациентов, перенесших ишемический инсульт, ассоциированный с ООК, и не имеющих других значимых факторов риска, риск повторного инсульта составляет от 1 до 2% в год. В одном из проспективных исследований не было обнаружено достоверных различий по частоте повторных нарушений мозгового кровообращения среди пациентов с ООК и без такового, не

имевших существенных различий по другим факторам риска [34]. Не получено также различий в частоте наступления повторных инсультов в группах лечения АСК и варфарином. С учетом возрастания риска кровотечений при приеме варфарина и отсутствия дополнительной пользы от его применения по сравнению с АСК, убедительных данных в пользу назначения варфарина у больных с ООС в настоящее время не имеется. Пациенты с ишемическим инсультом, ассоциированным с ООС, должны получать тромбоцитарные антиагреганты в соответствии с общими рекомендациями по антитромботической терапии для больных с некардиоэмболическим инсультом [13].

**Другие причины КЭИ.** При другой кардиальной патологии, ассоциирующейся с эмболическими осложнениями, включая аортальные пороки сердца, пролапс митрального клапана, кальцификацию митрального кольца, асептический эндокардит, атерому дуги аорты, аневризму межпредсердной перегородки и т.д., препаратами выбора являются тромбоцитарные антиагреганты. Средством первой линии служит АСК в дозировках 75–150 мг/сут. В случае непереносимости АСК может быть использован клопидогрел 75 мг/сут. Убедительных доказательств преимущественной пользы от назначения варфарина при перечисленных нарушениях в настоящее время не получено [13].

### Антибактериальная терапия

Инфекционный эндокардит (ИЭ) является серьезным заболеванием, смертность при котором обусловлена преимущественно системными эмболическими осложнениями вследствие отрыва клапанных вегетаций. Большинство эмболических осложнений, обусловленных поражением митрального и аортального клапанов, происходят с вовлечением центральной нервной системы. Риск эмболизации напрямую зависит от размера вегетаций и типа возбудителя (например, золотистый стафилококк значительно увеличивает риск). Антибиотики являются наиболее важным аспектом медикаментозной терапии ИЭ, приводя к уменьшению частоты эмболии [18]. Использование антикоагулянтов при ИЭ первоначально позиционировалось в качестве механизма, улучшающего проникновение антибиотика в инфицированные вегетации. Однако при дальнейшем анализе выяснилось, что антикоагулянты не снижают риск эмболических осложнений, но существенно повышают частоту внутримозговых кровоизлияний [13, 18]. Назначение АСК в сочетании с антибактериальной терапией при ИЭ также не сопровождалось дополнительным снижением риска церебральных и системных эмболий. Таким образом, ранняя диагностика и адекватная антибактериальная терапия ИЭ представляют единственный путь к снижению летальности и излечению с минимальными анатомическими изменениями клапанов.

### Хирургическое лечение

**Неклапанная ФП.** Ушко левого предсердия считается основным (но не единственным) местом образова-

ния тромбов, которые могут приводить к ишемическому инсульту у пациентов с ФП. Хирургическая резекция или ушивание ушка левого предсердия часто выполняются (как сопутствующая процедура) во время операции на открытом сердце. В последнее время были разработаны малоинвазивные эпикардальные и интервенционные транссептальные методики окклюзии отверстия ушка левого предсердия в целях снижения риска инсульта [35, 36]. В настоящее время для клинического использования доступны два саморасправляющихся устройства, которые транссептально вводятся в ушко левого предсердия: WATCHMAN и Amplatzer Cardiac Plug [15]. Хотя концепция окклюзии ушка левого предсердия представляется обоснованной, в настоящее время недостаточно данных об эффективности и безопасности, чтобы можно было рекомендовать этот подход всем пациентам с неклапанной ФП. Для адекватной оценки указанных методик необходимы достаточно крупные длительные рандомизированные исследования, в которых сравнивалась бы интервенционная окклюзия ушка левого предсердия с терапией пероральными антикоагулянтами у больных с высоким риском инсульта. Необходимость пожизненного приема АСК после установки окклюдера ушка левого предсердия и повышенный риск кровотечений на фоне приема АСК могут нивелировать преимущество интервенционных методов [37]. В настоящее время эндоваскулярная окклюзия ушка левого предсердия рекомендована больным с ФП и высоким риском тромбоэмболий при наличии противопоказаний к длительной терапии любыми пероральными антикоагулянтами [15].

**Открытое овальное окно.** До настоящего времени не проводилось крупных рандомизированных испытаний, в которых сравнивалась бы эффективность транскатетерного закрытия ООС и применения антиагрегантов или антикоагулянтов в качестве мер профилактики развития повторного цереброваскулярного события. Имеются отдельные небольшие наблюдения, результаты которых подтверждают преимущества радикального либо консервативного подхода [38, 39]. Кроме того, сообщается о серьезных осложнениях транскатетерного закрытия ООС, таких как аритмии, повторные тромбоэмболии, тромбоз левого предсердия, гемоперикард [40]. По мнению экспертов, оснований для того, чтобы давать рекомендации по закрытию ООС у пациентов с первым инсультом и ООС, сегодня явно недостаточно. Закрытие ООС может быть рекомендовано только пациентам с повторным криптогенным инсультом, развившимся на фоне адекватной антитромботической терапии [13].

Таким образом, современные возможности вторичной профилактики КЭИ столь же многообразны, как и сами его причины. Определение индивидуальной тактики лечения базируется на верификации конкретной кардиальной причины инсульта [41]. Взвешенный индивидуальный подход к пациенту, целенаправленное кардиологическое обследование, комплексный анализ клинико-инструментальных

данных и обоснованное использование средств, доказавших свою эффективность и безопасность, закладывают основы действенной профилактики КЭИ.

### Список литературы

1. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М., 2008.
2. Фоякин А.В. и др. // Клини. мед. 2002. № 1. С. 25.
3. Cardiogenic brain embolism. Cerebral Embolism Task Force // Arch. Neurol. 1986. V. 43. P. 71.
4. Cardiogenic brain embolism. The second report of the Cerebral Embolism Task Force // Arch. Neurol. 1989. V. 46. P. 727.
5. Urbinelli R. et al. // Neurol. Res. 2001. V. 23. № 4. P. 309.
6. Oppenheimer S.M., Lima J. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1998. V. 64. P. 289.
7. Фоякин А.В. и др. // Неврол. журн. 2002. № 2. С. 8.
8. Hanna J.P., Furlan A.J. // Brain Ischemia: Basic Concepts and Clinical Relevance / Ed. by L.R. Caplan. London, 1995. P. 229–315.
9. Фоякин А.В. и др. // Кардиология. 2002. № 7. С. 4.
10. Шмушкевич Л.С., Надеждина М.В. // Журн. невропатол. и психиатр. 1992. № 1. С. 48.
11. Meister S.G. et al. // Am. J. Med. 1972. V. 53. P. 292.
12. Онищенко Е.Ф. Открытое овальное окно и инсульт в клинической практике. СПб., 2005.
13. Furie K.L. et al.; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research // Stroke. 2011. V. 42. P. 227.
14. Hart R.G. et al. // Ann. Intern. Med. 2007. V. 146. P. 857.
15. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. М., 2012.
16. Furie K.L. et al.; American Heart Association Stroke Council; Council on Quality of Care and Outcomes Research; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Peripheral Vascular Disease // Stroke. 2012. V. 43. P. 3442.
17. Camm A.J. et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) // Eur. Heart J. 2012. V. 33. P. 2719.
18. Guyatt G.H. et al. // Chest. 2012. V. 141. Suppl. P. 7S.
19. Granger Ch.B., Armaganijan L.V. // Circulation. 2012. V. 125. P. 159.
20. Garcia D.A. // J. Thromb. Thrombolysis. 2013. V. 35. P. 336.
21. Ghate S. et al. // Ann. Pharmacother. 2011. V. 45. P. 701.
22. Connolly S.J. et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators // N. Engl. J. Med. 2009. V. 361. P. 1139.
23. Mohr J.P. et al.; Warfarin–Aspirin Recurrent Stroke Study Group // N. Engl. J. Med. 2001. V. 345. P. 1444.
24. Liapis C.D. et al. // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2009. V. 37. P. S1.
25. Hohnloser S.H. et al. // Circulation. 2012. V. 125. P. 669.
26. Heidebuchel H. et al.; European Heart Rhythm Association // Europace. 2013. V. 15. P. 625.
27. Fukuda Y., Nakamura K. // Jpn. Circ. J. 1984. V. 48. P. 599.
28. Vahanian A. et al. // Eur. Heart J. 2012. V. 33. P. 2451.
29. Eikelboom J.W. et al. // N. Engl. J. Med. 2013. V. 369. P. 1206.
30. Mooe Th. et al. // Stroke. 1997. V. 28. P. 762.
31. Mooe Th. et al. // Heart. 1996. V. 75. P. 252.
32. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators; Connolly S. et al. // Lancet. 2006. V. 367. P. 1903.
33. ACTIVE Investigators; Connolly S.J. et al. // N. Engl. J. Med. 2009. V. 360. P. 2066.
34. Nendaz M.R. et al. // Am. Heart J. 1998. V. 135. P. 52.
35. Bayard Y.L. et al. // EuroIntervention. 2010. V. 6. P. 220.
36. Park J.W. et al. // Catheter. Cardiovasc. Interv. 2011. V. 77. P. 700.
37. Reddy V.Y. et al. // Circulation. 2011. V. 123. P. 417.
38. Homma S. et al. // Stroke. 1997. V. 28. P. 2376.
39. Billinger K. et al. // Cerebrovasc. Dis. 2003. V. 16. Suppl. 4. P. 73.
40. Thijs V. et al. // Cerebrovasc. Dis. 2003. V. 16. Suppl. 4. P. 74.
41. Фоякин А.В. и др. // Клини. фармакол. и тер. 2003. № 5. С. 47.



Продолжается подписка на научно-практический журнал

“Лечебное дело” —

периодическое учебное издание РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 220 руб., на один номер – 110 руб. Подписной индекс 20832.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Редакционную подписку на этот и любой другой журнал издательства “Атмосфера” можно оформить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51