

Кардиоэмболический инсульт: патогенез, клиника, терапия

Современная концепция патогенетической гетерогенности ишемического инсульта – важное достижение в области ангионеврологии. Ишемический инсульт является исходом различных по своему характеру заболеваний системы кровообращения – патологии сосудов, сердца, крови. Его основными подтипами являются атеротромботический, кардиоэмболический (КЭИ), гемодинамический, лакунарный, гемореологический [48]. Патофизиологическое разнообразие ишемического инсульта определяет как особенности течения и прогноза, так и специфические подходы к вторичной профилактике. Определение причин и механизмов формирования инсульта имеет важное значение для выбора эффективности стратегии терапии ишемического инсульта.

Представление о роли патологии сердца в патогенезе инсульта формировалось постепенно параллельно с разработкой методов исследований мозга и сердца. Так, если в середине XX века полагали, что только 3–8% ишемических инсультов обусловлены кардиогенной эмболией, то в начале XXI века данные регистров инсульта свидетельствуют о том, что до 40% ишемических инсультов формируются в результате кардиальной патологии [36, 45].

В настоящее время установлено более 20 кардиальных источников, способных вызвать инсульт. Согласно классификации, предложенной J. Hanna и A. Furlan [33], кардиальные источники могут быть связаны с патологией камер сердца и клапанов. Патология клапанов сердца обусловлена аортальным стенозом, кальцинозом митрального кольца, искусственными клапанами сердца, пролапсом митрального клапана, инфекционными эндокардитами [16, 42]. К патологии полостей сердца относят острый инфаркт миокарда (ИМ), постинфарктный кардиосклероз, постоянную и пароксизмальную формы фибрилляции предсердий (ФП), опухоли сердца, аневризмы. Наибольшая частота микроэмболических сигналов (МЭС) при КЭИ отмечается при заболеваниях, характеризующихся формированием эмбологенного субстрата в камерах сердца. Интенсивность и продолжительность кардиогенных МЭС преимущественно зависит от акустической плотности эмболов и в меньшей степени от их размера. Основным фактором повышенного риска кардиоцеребральных эмболических осложнений прежде всего является место образования эмбологенного субстрата, а не только количественная и качественная характеристика МЭС. У больных с регистрируемой микроэмболией наблюдается выраженный дисбаланс в системе гемостаза, характеризующийся повышением активности свертывающих и депрессией противосвертывающих механизмов, что, несомненно, способствует реализации МЭС и служит стойким индикатором продолжающегося эмболического процесса [6].

Патология камер сердца преимущественно является источником КЭИ [2]. Постоянная и пароксизмальная формы ФП – наиболее частая причина КЭИ. Так, около 60% случаев КЭИ обусловлено ФП [11, 21]. Эмболы, формирующиеся при клапанной патологии сердца, более гетерогенны по составу, чем при патологии камер сердца [21].

ФП – наиболее распространенное нарушение ритма сердца. Распространенность ФП повышается по мере увеличения возраста населения. Популяционные исследования выявили, что распространенность заболевания составляет менее 1% у пациентов моложе 60 лет и более 6% у больных старше 60 лет. По данным Фраммингемского исследования, частота инсульта с поправкой на возраст за 11-летний период составила 28,2% у пациентов с изолированной ФП по сравнению с 6,8% в контрольной группе [44]. По данным исследования SPAF,

ежегодная частота ишемического инсульта у больных с пароксизмальной и постоянной формами ФП – 3,2 и 3,3% соответственно [35].

Установлено, что тромбы, обусловленные ФП, чаще всего формируются в ушке левого предсердия. Для определения функционального состояния ушка левого предсердия и визуализации тромбов используется чреспищеводная эхокардиография (ЭхоКГ). По риску церебральных эмболических осложнений пароксизмальная ФП может быть приравнена к постоянной ее форме. 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 выбросу в кровотоки [44].

Независимыми факторами риска ишемического инсульта при ФП у больных без поражения клапанов являются сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, пожилой возраст и сахарный диабет (СД) [41].

У больных с ФП образованию тромбов способствуют дисфункция эндотелия, повышенное содержание биохимических маркеров свертывания крови, активация тромбоцитов [32]. Для ФП характерно повышение общего фибриногена, D-димера фибрина, тромбоглобулина и тромбоцитарного фактора 4, что свидетельствует об активном внутрисосудистом тромбогенезе и активации тромбоцитарного звена гемостаза [20, 32]. Следует отметить, что в формировании патогенеза инсульта у пациентов с ФП наряду с аритмией принимают участие сопутствующий атеросклероз сосудов головного мозга, артериальная гипертензия, которая при ФП сопряжена со снижением кровотока в ушке левого предсердия, и диастолическая дисфункция желудочков [49]. Следует отметить, что истинная частота церебральных инфарктов, обусловленных ФП, не представлена, так как имеется значительное количество бессимптомных ишемических повреждений мозга, у больных с ФП более чем в 30% случаев визуализируются «немые» инфаркты без клинических проявлений [5].

Постинфарктные изменения левого желудочка являются следующей по частоте после ФП причиной кардиогенной эмболии. Гипокинетический сегмент способствует формированию внутривентрикулярных циркуляторных нарушений и приводит к образованию между trabeculaми мелких тромбов с последующей их эмболией. Так, в ходе аутопсических исследований тромбы выявили у каждого четвертого больного, перенесшего ИМ [7, 12].

При ревматических пороках митрального и аортального клапанов причиной эмболических осложнений являются как собственно клапанные изменения, так и нередко сопутствующая ревматическому пороку постоянная ФП [10]. При других видах кардиальной патологии частота развития КЭИ – около 10%. У больных с пролапсом митрального

клапана частота кардиоэмболии составляет около 5%. Одна из причин кардиоэмболии – протезированные клапаны сердца. При аортальном протезировании КЭИ констатируется менее чем в 1% случаев в год, при протезировании митрального клапана риск несколько выше – 2% в год [30].

Биопротезированные клапаны по сравнению с механическими имеют более низкий эмбологенный потенциал [33].

Среди других причин кардиогенной эмболии следует отметить такие патологические состояния, как кальцификация аортального стеноза, миксома левого предсердия, открытое овальное окно. Последняя аномалия привлекает внимание как одна из необычных причин кардиоцеребральной эмболии [9, 47]. Установлено, что увеличение риска КЭИ находится в прямой зависимости от размеров открытого овального окна. Повышенный риск повторных цереброваскулярных ишемических нарушений находится в пределах 1,7–4,7% новых эпизодов в год. На современном этапе острый ИМ составляет около 2% от общего числа КЭИ. Снижение частоты тромбоземболических осложнений при остром ИМ обусловлено широким назначением антикоагулянтной терапии больным, перенесшим ИМ [40].

Критерии диагностики и клиническая картина КЭИ

Основными методами определения причин КЭИ являются ЭхоКГ, холтеровский мониторинг, трансторакальная ЭхоКГ. Особое внимание следует обращать на состояние сократимости левого желудочка, наличие атеромы восходящего отдела и дуги аорты и клапанных пороков. Холтеровский мониторинг следует проводить больным с подозрением на кардиогенную эмболию и известным эмболическим источником. Следует обращать внимание на наличие пароксизмальной ФП. В случае отсутствия при трансторакальной ЭхоКГ и холтеровском мониторинге потенциальных эмболических источников следует провести трансэзофагеальную ЭхоКГ. Необходимо обращать внимание на наличие тромбоза левых отделов сердца, вегетаций на створках митрального или аортального клапана, атеромы аорты. Основными показаниями к проведению трансэзофагеальной ЭхоКГ с целью обнаружения эмбологенных источников в сердце и аорте служат уточнение генеза и эмбологенного потенциала кардиальных изменений, выявленных при трансторакальной ЭхоКГ, и идентификация потенциальных источников кардиогенной эмболии при криптогенном инсульте [17].

КЭИ являются клинически тяжелыми подтипами ишемических инсультов с частыми повторными эпизодами острых нарушений мозгового кровообращения [29, 43]. Клиническим симптомом КЭИ является внезапное развитие неврологического дефицита. Так, в 80% случаев КЭИ констатируется внезапное развитие, при атеротромботическом инсульте – в 46%, лакунарном – в 38%. КЭИ в 47–74% случаев свойственна



С.М. Кузнецова

максимальная выраженность неврологического дефицита в дебюте инсульта (<5 мин). Важным клиническим симптомом КЭИ является потеря (снижение) сознания в дебюте инсульта, которая регистрируется в 19–31% случаев, что более чем в 3 раза чаще, чем при других подтипах ишемического инсульта [23, 26]. Быстрый регресс симптомов также характерен для КЭИ (до 12%) и получил специальное название в англоязычной литературе – spectacular shrinking deficit syndrome [19, 22, 38, 39]. Наличие данного симптома является важной частью постановки диагноза КЭИ [22]. Драматическое улучшение изначально тяжелого неврологического дефицита объясняется дистальной миграцией эмбола с последующей rekanализацией окклюзированного сосуда [27, 34, 37]. Афазия Вернике – также распространенный симптом КЭИ [34, 37]. К его классическим проявлениям относят наличие симптомов системной эмболизации. При нейровизуализации в пользу КЭИ свидетельствуют инсульты в различных артериальных бассейнах. КЭИ доминирует во внутренней сонной и средней мозговой артериях [25, 27, 34].

Геморрагическая трансформация очага ишемии имеет место в 70% случаев КЭИ и бывает двух типов: петехиальная или мультифокальная, как правило, бессимптомная, и вторичная гематома, манифестирующая появлением новых симптомов и приводящая к ухудшению клинической картины [24]. Клиническое оформление КЭИ определяется артериальным бассейном. При нарушении кровообращения в средней мозговой артерии развиваются контралатеральная гемиплегия, гемианестезия и гоминимная гемианопсия с контралатеральным парезом зрения, расстройством речи (при поражении доминантного полушария). В случае поражения недоминантного полушария развиваются апраксия и синдром игнорирования половины пространства.

При поражении внутренней сонной артерии в дополнение к вышеперечисленным симптомам возникает перекрестный оптико-пирамидный синдром (нарушение зрения на стороне поражения).

Окклюзия передней мозговой артерии характеризуется контралатеральным параличом нижней конечности, контралатеральным хватательным рефлексом Янишевского-Бехтерева, патологическим симптомом Кохановского (одностороннее прищуривание, усиливающееся при пассивном поднимании век больного; наблюдается на стороне поражения); спастичностью в паретичной конечности; нарушением когнитивных функций с персеверацией, абулией, астазией-абазией.

Нарушение кровотока в задней мозговой артерии проявляется контралатеральной гомонимной гемианопсией, амнезией, дислексией, агнозией, цветовой амнестической афазией, легким контралатеральным гемипарезом, контралатеральной гемианестезией, умеренной гемиатаксией.

Окклюзия ветвей вертебробазилярного бассейна проявляется сочетанием симптомов нарушения функции различных отделов ствола мозга и мозжечка; нередко формируются альтернирующие гемипарезы Вебера, Фовилля, Мийяра-Гюблера и др., псевдобульбарный парез (дизартрия, дисфагия, дисфония), эмоциональная лабильность.

Следует подчеркнуть, что роль сердечной патологии у больных ишемическим инсультом не ограничивается патогенетическими аспектами — ее влияние распространяется и на постинсультный период. Нарушение ритма сердца, сердечная недостаточность отягощают и замедляют процессы реабилитации. Сравнительный анализ степени тяжести неврологического дефицита и размеров ишемического очага у больных с постинфарктными изменениями и без них показал, что у первых наблюдается более выраженный дефицит и чаще отмечаются большие ишемические очаги. КЭИ, обусловленный ФП, сопровождается нарушением физиологических адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы, обеспечивающих стабильность кровообращения при постоянно меняющихся условиях. Очень важно адекватно оценивать кардиальные нарушения при КЭИ. Недооценка сердечных нарушений может приводить к сердечной декомпенсации и приостановить активную реабилитацию. Для обеспечения эффективной реабилитации больных, перенесших КЭИ, необходим индивидуальный подход к стратегии реабилитации с тщательным постоянным контролем основных кардиальных показателей [3, 5].

Основные принципы терапии КЭИ

Терапия больных КЭИ предусматривает комплексный подход. Одними из центральных звеньев патофизиологии КЭИ являются усиление гемостатической активации с изменением реологических свойств крови и эндотелиальная дисфункция. В условиях тромбоземболии применение антитромботических препаратов рассматривается как оптимальный метод реперфузии и рециркуляции, это основные мероприятия вторичной профилактики инсульта. Все больные, перенесшие КЭИ, должны получать антитромботическую терапию. Преимущественно препаратами выбора являются пероральные антикоагулянты. Пациентам с КЭИ с персистирующей или пароксизмальной ФП рекомендуется длительная антикоагулянтная терапия с подобранными дозами варфарина (целевое МНО 2,5; колебания в пределах от 2,0 до 3,0). Больные, которые не могут контролировать МНО, рекомендуется ацетилсалициловая кислота в дозе 325 мг/сут [2].

Пациентам с КЭИ на фоне острого ИМ, при котором идентифицируется пристеночный тромб в левом желудочке, целесообразно назначать пероральные антикоагулянты (целевой уровень МНО от 2,0 до 3,0) в течение 6 мес.

Больным КЭИ, обусловленным ревматическим поражением клапанов сердца и наличием ФП или без нее, также необходима длительная терапия варфарином с целевым МНО около 2,5 (диапазон 2,0-3,0). Для снижения риска кровотечений не следует добавлять к варфарину антитромботические препараты [10].

Комбинированное назначение варфарина и ацетилсалициловой кислоты допускается только при остром ИМ, а также при повторных эмболических

событиях на фоне адекватной терапии варфарином при ревматическом поражении митрального клапана и наличии искусственных клапанов сердца. Прием пероральных антикоагулянтов не рекомендуется при индивидуальной непереносимости, отсутствии контроля МНО, неконтролируемой эпилепсии, частых падениях. В этих случаях у больных КЭИ возможна комбинация антитромботического лечения ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем [8].

Пациентам, перенесшим КЭИ на фоне артериальной гипертензии, рекомендуется назначать гипотензивную терапию с целью предупреждения повторного инсульта и других сосудистых нарушений. Абсолютные целевые уровни артериального давления (АД) и его снижение должны быть индивидуализированы с учетом сопутствующей патологии пациента (например, окклюзирующего заболевания экстракраниальных сосудов, почечной недостаточности, заболеваний сердца, СД).

У пациентов с КЭИ и СД необходимо проводить контроль АД, уровня глюкозы крови и липидного обмена. Все основные классы антигипертензивных препаратов применимы для контроля АД, но большинству больных требуется назначение более чем одного гипотензивного препарата. Однако следует отметить, что ингибиторы АПФ и блокаторы ренин-ангиотензиновой системы наиболее эффективно замедляют прогрессирование нефропатии, и это препараты первого выбора для лечения пациентов с СД. Также необходимо контролировать уровня глюкозы для уменьшения частоты микроваскулярных и, возможно, макроваскулярных осложнений. Целевой уровень гликозилированного гемоглобина не должен превышать 7% [15].

Пациентам с КЭИ, повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), коморбидной ишемической болезнью сердца или другими проявлениями атеросклеротического поражения рекомендовано назначать терапию в соответствии с руководством НСЕР III, которое включает модификацию образа жизни, рекомендации по диетическому питанию и медикаментозной терапии. Согласно рекомендациям по лечению дислипидемии следует применять статины для поддержания целевых уровней холестерина ЛПНП <100 мг/дл, у лиц очень высокого риска с множественными факторами риска — <70 мг/дл [31].

Патогенетическое лечение КЭИ предусматривает и применение нейропротекторов, воздействующих на различные этапы ишемического каскада. Механизм действия первичных нейропротекторов базируется на прерывании быстрых реакций глутамат-кальциевого каскада и блокировании высвобождения свободных радикалов. Вторичная нейропротекция направлена на уменьшение выраженности отдельных последствий ишемии, иммуно-воспалительного ответа и апоптоза. В лечении КЭИ наряду с нейропротекторной терапией необходимо применение препаратов, активирующих регенеративно-репаративные процессы и пластичность нервной ткани [13]. Препаратом, воздействующим на различные звенья биохимического каскада, является цитиколин — природный эндогенный нуклеотид цитидин-5-дифосфохолин. Цитиколин играет важную роль в процессах клеточного метаболизма, являясь промежуточным соединением в синтезе ключевого фосфолипида клеточных мембран и предшественником ацетилхолина. Особое место в терапии КЭИ, обусловленного ФП, отводится цитиколину, так как препарат активизирует парасимпатическую нервную систему, ослабленную

у этой категории больных, на фоне высокого уровня симпатoadrenalовой системы [45]. Важным патогенетическим механизмом формирования КЭИ является нарушение метаболизма клеточных мембран. Цитиколин является источником фосфатидилхолина, участвует в репарации клеточных мембран, поврежденных ишемией. Цитиколин повышает концентрацию глутатиона и активность глутатионредуктазы, опосредуя антиоксидантный эффект препарата, а также повышает уровень АТФ в головном мозге, снижает интенсивность выброса возбуждающего нейротрансмиттера глутамата [1, 18]. Применение цитиколина способствует уменьшению активности прокаспаз 1, 2, 3 и уровня экспрессии каспазы 3, а также количества клеток с фрагментацией ДНК, что свидетельствует о способности препарата подавлять экспрессию проапоптотических белков [21]. Рекомендуется применение цитиколина в дозе 2000 мг/сут внутривенно в течение 14 дней с последующим приемом в дозе 1000 мг/сут на протяжении 1,5-2 мес. Терапевтический эффект цитиколина усиливается при комбинации препарата с Актовегином. Актовегин является стимулятором синтеза и утилизации кислорода и глюкозы, противодействует медиаторному дисбалансу путем синтеза аминокислот и формирует более благоприятный метаболический фон для протекторного действия цитиколина у больных КЭИ [14]. Для активации антиоксидантной системы у пациентов с КЭИ назначается курсовой прием Актовегина.

Литература

- Гусев Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. — М.: Медицина, 2001 — 328 с.
- Инсульт. Практическое руководство для ведения больных / Ворлоу Ч.П., Денис М.С., Ван Гейн Ж. и др.; под ред. Ч.П. Ворлоу; пер. с англ. под ред. А.А. Ско-ромца. — СПб.: Политехника, 1998. — 629 с.
- Ишемический инсульт: состояние сердца и течение постинсультного периода / Е.С. Трунова, Е.В. Самохвалова, Л.А. Гераскина и др. // Клиническая фармакология и терапия. — 2007. — Т. 16, № 5. — С. 55-59.
- Кадыков А.С. Реабилитация после инсульта / А.С. Кадыков. — М.: Медицина, 2003. — 176 с.
- Кардиогенный и ангиогенный церебральный эмболический инсульт (физиологические механизмы и клинические проявления) / Шевченко Ю.Л., Оди-нак М.М., Кузнецов А.Н., Ерофеев А.А. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 272 с.
- Кузнецов А.Л. Характеристика церебральных микроэмболических сигналов и очаговое поражение головного мозга при различных типах источников кардиогенной эмболии / А.Л. Кузнецов, А.В. Фоякин, З.А. Суслина // Клини. Медицина. — 2002. — № 11. — С. 27-30.
- Кузнецова С.М. Атеротромботический и кардиоэмболический инсульт (восстановительный период) // КЖТ «София». — 2011. — 188 с.
- Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий (причины, механизмы, клинические формы, лечение и профилактика) / М.С. Кушаковский. — СПб.: ИКФ «Фолиант», 1999. — 176 с.
- Онищенко Е.Ф. Открытое овальное окно и инсульт в клинической практике / Е.Ф. Онищенко. — СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2005. — 192 с.
- Основы кардиологии: принципы и практика / Под ред. проф. Клива Розендорфа. — Львов: Медицина світу, 2007. — 1064 с.
- Очерки ангионеврологии: Под ред. члена-корр. РАМН З.А. Суслиной. М.: Атмосфера. — 2005. — 368 с.
- Симоненко В.Б. Превентивная кардионеврология / В.Б. Симоненко, Е.А. Широков. — СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2008. — 224 с.
- Скворцова В.И. Нейропротективная терапия цитиколином в остром периоде церебрального инсульта / В. Скворцова, А. Бошина // Врач. — 2007. — № 12. — С. 1-4.
- Скворцова В.И. Возможности расширения реабилитационного потенциала больных с церебральным инсультом / В.И. Скворцова, Г.Е. Иванова, Л.В. Стаховская // Русский медицинский журнал. — 2011. — Т. 19. — № 2. — С. 1-5.
- Фоякин А.В. Инсульт и патология сердца / А.В. Фо-някин // Медицинская кафедра: научно-практический журнал. — 2006. — № 2. — С. 45-53.
- Фоякин А.В. Кардиальные аспекты патогенеза ишемических инсультов / А.В. Фоякин, Л.А. Гераскина // Международный неврологический журнал. — 2006. — № 7. — С. 3-8.
- Фоякин А. В. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте / З.А. Суслина, Л.А. Гераскина. — СПб.: ИНКАРТ, 2005. — 224 с.
- Adibhatla R.M. Effects of citicoline on phospholipid and glutathione levels in transient cerebral ischemia / R.M. Adibhatla, J.F. Hatcher, R.J. Dempsey // Stroke. — 2001. — Vol. 32. — P. 2376-2382.

- Arboix A. Recurrencia precoz de la regresion espectral del deficit hemisferico neurologico como forma de presentacion de un infarto cardioembolico / A. Arboix, S. Bechich // Review Neurologica. — 1998. — № 27. — P. 601-3.
- Atrial fibrillation activates platelets and coagulation in a time-dependent manner: a study in patients with paroxysmal atrial fibrillation / H. Sothara, S. Amitani, M. Kurose, K. Miyahara // J. Am. Coll. Cardiol. — 1997. — Vol. 29. — P. 106-12.
- Babikian V.L. Brain embolism is a dynamic process with variable characteristics / V.L. Babikian, L.R. Caplan // Neurology. — 2000. — № 54. — P. 797-801.
- Bechich J. Regresion espectral del deficit hemisferico neurologico / J. Bechich, A. Arboix // Neurologoa. — 1997. — № 12. — P. 45-46.
- Bogousslavsky J. Cardiac sources of embolism and cerebral infarction-clinical consequences and vascular concomitants: The Lausanne Stroke Registry / J. Bogousslavsky, C. Cachin, F. Regli // Neurology. — 1991. — № 41. — P. 855-859.
- Bogousslavsky J. Early spontaneous hematoma in cerebral infarct: is primary cerebral hemorrhage overdiagnosed? / J. Bogousslavsky, J. Regli, A. Uske, Ph. Maeder // Neurology. — 1991. — № 41. — P. 837-840.
- Caplan L. Cerebral embolism in the Michael Reese Stroke Registry / L. Caplan, D. Hier, I. D'Crux // Stroke. — 1983. — № 14. — P. 530-536.
- Caplan L. Brain embolism, revisited / L. Caplan // Neurology. — 1993. — № 43. — P. 1281-1287.
- Caplan L. Clinical diagnosis of brain embolism / L. Caplan // Cerebrovascular Disease. — 1995. — № 5. — P. 79-88.
- CDP-choline reduces pro-caspase and cleaved caspase-3 expression, nuclear DNA fragmentation and specific PARP-cleaved products of caspase activation following middle cerebral artery occlusion in the rat / Krupinski J., Ferrer I., Barrachina M. et al. // Neuropharmacology. — 2002. — Vol. 42. — P. 846-854.
- Ferro J. Cardioembolic stroke: an update / J. Ferro // Lancet Neurology. — 2003. — № 2. — P. 177-188.
- Geyer J.D. Stroke: a practical approach / J.D. Geyer, C.R. Gomes. — L.: Wolters Kluwer Health, 2009. — P. 361.
- Guidelines for management of ischemic stroke and transient ischemic attack 2008 / European Stroke Organization Executive Committee; ESO Writing Committee. — Cerebrovasc Dis. — 2008. — Vol. 25 (5). — P. 457-507.
- Haemostatic and hemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation / Heppel R.M., Berkin K.E., McLenachan J.M., Davies J.A. // Heart. — 1997. — Vol. 77. — P. 407-11.
- Hanna J. P. Cardiac disease and embolic sources. In Brain ischemia: basic concepts and clinical relevance / J.P. Hanna, A.J. Furlan; ed. by L.R. Caplan. — London etc.: Springer-Verlag, 1995. — P. 299-315.
- Hart R.G. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy / R.G. Hart, L.A. Pearce, R.M. Rothbart et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 2000. — Vol. 35. — P. 183-7.
- Hart R.G. Cardiogenic embolism to the brain / R. G. Hart // Lancet. — 1992. — № 339. — P. 589-594.
- Ischemic stroke subtypes. A population-based study of functional outcome, survival and recurrence / Petty G.W., Brown R.D., Whisnant J.P. et al. // Stroke. — 2000. — № 31. — P. 1062-1068.
- Martin R. Embolic versus nonembolic causes of ischemic stroke / R. Martin, J. Bogousslavsky // Cerebrovasc Dis. — 1995. — № 5. — P. 70-74.
- Minematsu K. Spectacular shrinking deficit: rapid recovery from a major hemispheric syndrome by migration of an embolus / K. Minematsu, T. Yamaguchi, T. Omae // Neurology. — 1992. — № 42. — P. 157-62.
- Mohr J.P. Middle cerebral artery disease / J.P. Mohr, J.C. Gautier, D.B. Hier // New York: Churchill Livingstone. — 1992. — P. 417.
- Moore Th. Ischemic stroke after acute myocardial infarction / Moore Th., Eriksson P., Stegmayr B. // Stroke. — 1997. — Vol. 28. — P. 762-767.
- Moulton A.W. Risk factors for stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: a case-control study / Moulton A.W., Singer D.E., Haas J.S. // Am. J. Med. — 1991. — Vol. 91. — P. 156-61.
- Mouton Ph. Ischemic stroke due to calcific emboli mitral valve annulus calcification (To the Editor) / Mouton Ph., Bioussé V., Crassard I. et al. // Stroke. — 1997. — Vol. 28. — P. 2325-2326.
- Murtagh B. Cardioembolic stroke / B. Murtagh, R. W. Smalling // Curr Atheroscler Rep. — 2006. — № 8. — P. 310-316.
- Paroxysmal atrial fibrillation: high frequency of embolic brain infarction in elderly outpatients / H. Yamanouchi, Y. Mizutani, S. Matsushita, Y. Esaki // Neurology. — 1997. — Vol. 49. — P. 1691-1694.
- Secades J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update / J. Secades // Revista de Neurologia. — 2011. — V. 52. — P. 551-62.
- Stroke patterns in cardioembolic infarction in a population-based study / Urbinelli R., Bolard P., Lemesle M. et al. // Neurol. Res. — 2001. — № 23. — P. 309-314.
- Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne Study / Bogousslavsky J., Garazi S., Jeanrenaud X. et al. // Neurology. — 1996. — Vol. 46. — P. 1301-1305.
- Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management / Mohr J.P., Choi D.W., Grotta J.C. et al. — 4-th ed. — Philadelphia: Churchill Livingstone, 2004. — 1616 p.
- Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation, I: reduced flow velocity in the left atrial appendage. Goldman M.E., Pearce L.A., Hartz R.G. et al. // J. Am. Soc. Echocardiogr. — 2000. — Vol. 12. — P. 1080-7.

ВИЗВОЛЕННЯ



ВІД ТРИВОГИ

Рексетин (пароксетин).

Ефективне лікування широкого спектру тривожних і депресивних розладів.

**ВИЗВОЛЕННЯ
ВІД ТРИВОГИ**



РІХТЕР ГЕДЕОН РТ.

Засновано у 1901 році

Реєстр. посвід.: № Р.10.01/03860

Представництво "Ріхтер Гедеон рт." в Україні: 01054, м. Київ, вул. Тургенівська, 17-б.
Тел./факс: (044) 492-99-10, тел.: (044) 492-99-19, 492-99-11, e-mail: ukraine@richter.kiev.ua
www.richter.com.ua