

**Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга
Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт
скорой помощи им. И. И. Джанелидзе
Российская Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
Ассоциация неврологов Санкт-Петербурга**

**ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ:
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ**

Методическое пособие для врачей

БИБЛИОТЕКА ВРАЧА НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ

Санкт-Петербург
2018

Ишемический инсульт: клинические рекомендации по первичной и вторичной профилактике: методическое пособие для врачей / Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, - СПб.: Фирма «Стикс», 2018 – 32 с.

Авторский коллектив:

Вознюк И.А. - доктор медицинских наук, заместитель директора ГБУ «СПб НИИ СП им.И.И. Джанелидзе», профессор кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО "Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова", главный внештатный специалист-невролог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга

Янишевский С.Н. - доктор медицинских наук, кафедра нервных болезней ФГБВОУ ВО "Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова"

Чечулов П.В. - кандидат медицинских наук, руководитель отдела неотложной нейрохирургии ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе»

Скиба Я.Б. - кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры терапии неотложных состояний филиала ФГБВОУ ВО "Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова"

Харитонов Т.В. - кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе»

Морозова Е.М. - научный сотрудник ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе»

Белясник А.С. - зав. отделением медицинской реабилитации для больных с поражением ЦНС ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе»

Под общей редакцией профессора **И.А. Вознюка**

Рецензенты: **А.А. Скоромец** - Академик РАН

М.М. Одинак - Член-корреспондент РАН

Решение проблемы заболеваемости и смертности при цереброваскулярной патологии - одна из наиболее актуальных задач в мире, а для России эта задача формирует стратегию развития отечественной медицины в ближайшие годы. Определенную сложность для врачей, практикующих в условиях все более строгого юридического сопровождения, представляют стремительно пополняющиеся на основе доказательной медицины Порядки и Стандарты оказания медицинской помощи пациентам с болезнями системы кровообращения, имеющим высокий риск острых сосудистых событий.

В методическом пособии кратко представлены современные взгляды и систематизированы основные направления организации первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта с учетом действующих международных и национальных руководств и клинических рекомендаций, отражающих основные принципы медикаментозного и хирургического лечения пациентов, а также рекомендации по профилактике инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные на основании выводов встречи Совета экспертов по неврологии.

Методическое пособие предназначено для неврологов, терапевтов, нейрохирургов, сосудистых хирургов, рентгенэндоваскулярных хирургов врачей общей практики, клинических, ординаторов и аспирантов.

ISBN 978-5-9500324-9-3

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ВОПРОСЫ КЛАССИФИКАЦИИ	7
I. ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА	9
1.1 Немодифицируемые факторы риска	9
1.2 Модифицируемые факторы риска	10
1.3 Другие факторы риска	17
II. ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА	19
2.1 Модификация образа жизни и коррекцию факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний	19
2.2 Антигипертензивная терапия	20
2.3 Антитромботическая терапия	21
2.4 Гиполипидемическая терапия	24
2.5 Хирургическая профилактика	26
ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ	28
Рейтинговая схема для оценки силы рекомендации	28
Рейтинговая система уровней доказательности	28
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ И РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИХ ДОКУМЕНТОВ	29

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АА	– артериальная аневризма
АВК	– антагонисты витамина К
АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АВМ	– артериовенозная мальформация
АСК	– ацетилсалициловая кислота
ВСА	– внутренняя сонная артерия
ГБ	– гипертоническая болезнь
ДДАТ	– двойная дезагрегантная терапия
ИИ	– ишемический инсульт
ИМ	– инфаркт миокарда
ИМТ	– индекс массы тела
КЭАЭ	– каротидная эндартерэктомия
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
МНО	– международное нормализованное отношение
МПП	– межпредсердная перегородка
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
НОАК	– новые оральные антикоагулянты
ОАК	– оральные антикоагулянты
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ПОАК	– прямые оральные антикоагулянты
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РЧА	– радиочастотная абляция
САК	– субарахноидальное кровоизлияние
СД	– сахарный диабет
СМА	– средняя мозговая артерия
СМАД	– суточное мониторирование артериального давления
СНС	– симпатическая нервная система
ТИА	– транзиторная ишемическая атака
ТЭО	– тромбоэмболические осложнения
ФП	– фибрилляция предсердий
ХС	– холестерин
ЧП-ЭХО	– чреспищеводная эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Доказанная связь между причинами церебральной ишемии с фоновой патологией системы кровообращения, возрастными характеристиками, совокупным фактором (индексом) коморбидности сформировала отношение врачебного сообщества к инсульту, как заболеванию, требующему системности в организации медицинской помощи. Однако, многофакторность этиологии и патогенетическая неоднородность процессов, приводящих к инсульту, являются главной проблемой определяющей прогрессивность заболевания и необходимость постоянной профилактической программы.

По выводам одного из масштабных исследований последних лет “Global Burden of Diseases”(2013) были определены некоторые современные эпидемиологические тенденции:

- наблюдается снижение параметров заболеваемости, смертности, распространенности (стандартизованные по возрасту);
- сократились годы, прожитые с инвалидностью (скорректированные по инвалидности),
- однако, в период с 1990 по 2013 год увеличилось абсолютное число людей, перенесших инсульт.

Сегодня в мире насчитывается почти 25,7 миллиона выживших после инсульта, из этого числа 71% пациентов перенесли ишемический инсульт [J. F. Meschia et al., 2018]. В этот же период зарегистрировано 6,5 миллионов смертей от инсульта, при этом доля умерших после ишемического инсульта составила 51%. Среди людей молодого и среднего возраста (20-64 лет) наблюдалось примерно 7,2 миллиона случаев ишемического инсульта. Результаты исследования указывают на то, что риск развития ишемического инсульта у мужчин выше, чем у женщин (133 против 99 на 100 000 населения).

В рамках другого крупного международного исследования, проведенного в период с 2007 по 2015 год в 32 странах Азии, Америки, Европы, Австралии, Ближнего Востока и Африки (INTERSTROKE, 2016) был осуществлен тематический контроль за факторами риска среди 26 919 пациентов с недавним первым инсультом (в течение 5 дней с момента появления симптомов и 72 ч. с момента госпитализации). Было установлено, что с инсультом достоверно связаны 10 потенциально изменяемых факторов:

- гипертония
- регулярная физическая активность
- соотношение аполипопротеинов (Апо) В/(Апо) А1
- диета
- соотношение окружности талии к окружности бедер
- психосоциальные факторы
- наличие сердечной патологии
- текущее курение
- потребление алкоголя
- сахарный диабет

В совокупности на эти факторы пришлось 90,7% популяционного риска среди всех типов инсультов по всему миру, а для ишемического инсульта совокупность этих факторов зарегистрирована в 91,5%.[O'Donnell MJ, et al., 2016].

По данным отчетов Росстата в России в последнее десятилетие (2006-2016) отмечается устойчивое снижение смертности от cerebrovasкулярных заболеваний, а среди взрослого населения старше 18 лет, это снижение составило 41% (со 323,5 до 190,2 на 100 000 населения). Однако, уровень заболеваемости острым нарушением мозгового кровообращения на территории РФ остается достаточно высоким, ежегодно регистрируется почти 500 тысяч инсультов, чуть более 400 тысяч из них - ишемические. Доля госпитальной летальности при всех видах ОНМК в последние 3 года (2015-2017) колеблется от 20,5% до 18,9%, при ишемическом инсульте - от 16,8% до 15,4%.

Являясь представителем мировых мегаполисов, Санкт-Петербург высоко урбанизирован и для него характерны высокие показатели плотности проживания, уровня социальной напряженности, наличие транспортных затруднений, мультикультурность и экономическое расслоение. По данным отчетов Росстата в период с 2012 г. до 2017 г. в Санкт-Петербурге регистрируется устойчиво высокий уровень заболеваемости цереброваскулярными болезнями: от 378 до 415 случаев на сто тысяч населения. По данным систематического мониторинга Комитета здравоохранения ежегодное число заболевших ОНМК колеблется между 20,1 тыс. и 22,2 тыс. случаев. Традиционно 80-82% из них составляют ишемические инсульты, а от 7% до 9% - ТИА. Динамика показателя госпитальной летальности соответствует общей тенденции снижения смертности от цереброваскулярных заболеваний, и при всех видах ОНМК уровень госпитальной летальности снизился с 26% (в 2012 г.) до 17,5% (в 2017 г.). Динамика снижения доли летальных исходов в остром периоде ишемического инсульта (госпитальная летальность) также существенна – с 19,4% в 2014 г. до 15,8% в 2017 г.

Крайне важным обстоятельством является тот факт, что существенное количество пациентов в течение первого года после ОНМК переносят повторное острое цереброваскулярное событие. В ряде крупных рандомизированных исследований последних лет было установлено, что риск повторного инсульта в первые 48 часов острейшего периода ОНМК составляет 5- 8%, в первые 72 часа - 17 %, частота повторного эпизода ОНМК в первую неделю колеблется от 8% до 22%, а в течение первых 14 дней от начала заболевания достигает 25 %. (Naylor AR, et al., 2015, Kulkarni SR, et al., 2009).

Особую тревогу вызывают пациенты с ТИА, в первый год после перенесенной атаки абсолютный риск полноценного инсульта составляет около 12% в популяционных исследованиях и до 7% в больничных сериях. Относительный риск развернутого ОНМК у этой категории больных в 12 раз выше по сравнению с пациентами того же возраста и пола без ТИА.

В России, по данным В.И. Скворцовой (2017 г.) в группе пациентов, выживших после инсульта, вероятность развития повторного инсульта достигает 30%, что в 9 раз выше, чем в общей популяции. Суммарный риск повторного инсульта в первые два года после перенесенного эпизода составляет от 4 до 14%, причем, в течение первого месяца повторный ишемический инсульт развивается у 2–3% выживших, в первый год – у 10–16%, далее - не менее 5% ежегодно. Более часто повторные инсульты развиваются при атеротромботическом и кардиоэмболическом патогенетических подтипах.

Частота повторного острого сосудистого события различна при разных патогенетических подтипах ишемического инсульта, поэтому наиболее существенной задачей первых часов после развития ОНМК является диагностика ключевого патогенного фактора и оценка возможности его надежно контролировать.

Таким образом, в основе системного подхода к первичной и вторичной профилактике лежат оценка риска ССС и верификация патогенетического подтипа инсульта, уточнение которых позволяет обоснованно обозначить необходимый объем клинико-лабораторных и инструментальных параметров для контроля и наблюдения, а также создания персонифицированной лечебной программы.

ВОПРОСЫ КЛАССИФИКАЦИИ

Инсульт – это внезапно развившееся острое нарушение мозгового кровообращения, сопровождающееся общемозговыми и/или очаговыми симптомами, длительность проявления которых превышает 24 часа, или степень их выраженности такова, что приводит к смерти больного в более короткий срок.

Типы инсультов – **геморрагический инсульт (ГИ)** - кровоизлияние в мозг, систему желудочков мозга, межоболочечные пространства или их сочетание и **ишемический инсульт (ИИ)** - острая перфузионная недостаточность обеспечения мозговой ткани кислородом и метаболическими субстратами вследствие критического снижения притока крови. Основные подтипы ишемического инсульта – атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный, гемодинамический инсульт по типу гемореологической микроокклюзии.

Повторный инсульт – острое нарушение мозгового кровообращения в ранее аффектированном бассейне спустя 28 суток от первого эпизода или ранее при возникновении ОНМК в бассейне других мозговых артерий, или вызванного другим патогенетическим механизмом.

Транзиторная ишемическая атака (ТИА) – острое нарушение мозгового кровообращения, при котором общемозговые и/или очаговые симптомы полностью регрессируют в течение 24 часов. Однако, в 1/3 случаев ТИА, установленных на клинико-анамнестических данных, выявляются очаги поражения вещества мозга уже в течение первых часов, при выполнении ДВ-МРТ, в связи с чем с 2009 года используется новое определение ТИА: острое возникновение неврологических симптомов, вызванное ишемией, которое разрешается в течение 60 минут и отсутствуют объективные признаки ишемии на ДВ-МРТ. Диагноз ТИА по современной концепции ассоциирован только с атеротромботическим подтипом ишемического инсульта. [Adams HPJr, et al., 1993, Coutts SB, et al., 2012].

Малый инсульт – инсульт, характеризующийся восстановлением нарушенных функций в течение 3 недель от начала инсульта, а также благоприятным прогнозом течения заболевания.

Коды для типов ОНМК, в соответствии с международной классификацией (МКБ 10) обобщены в таблице 1

Таблица 1

Коды для острых нарушений мозгового кровообращения по МКБ 10

Код по МКБ-10	Нозологическая форма
I60	Субарахноидальное кровоизлияние
I61	Внутримозговое кровоизлияние
I62	Другое нетравматическое внутричерепное кровоизлияние
I63	Инфаркт мозга
I64	Инсульт, неуточненный как кровоизлияние или инфаркт
G45	Преходящие транзиторные церебральные ишемические приступы [атаки] и родственные синдромы

Кроме того, при существующем риске развития ишемического инсульта или после его развития на фоне окклюзии прецеребральных и церебральных артерий, рассматриваемые в методических рекомендациях вопросы могут быть применены к следующим разделам классификации МКБ 10: «Закупорка и стеноз прецеребральных артерий, не приводящие к инфаркту мозга» (**I65**) и «Закупорка и стеноз церебральных артерий, не приводящие к инфаркту мозга» (**I66**), а так же «Сосудистые мозговые синдромы при цереброваскулярных болезнях» (**G46**).

Этиологический и патогенетический подтип ишемического инсульта определяется по данным комплексной оценки результатов обследования больного в соответствии с международной классификацией OCSP [Adams HPJr, et al.,1993, Asdaghi N.et al, 2011] (табл. 2).

Таблица 2

Патогенетические особенности подтипов острой церебральной ишемии

Подтип по TOAST критериям		Частота встречаемости
1	инсульт вследствие атеротромботического поражения крупной артерии	встречаемость: • до 25% при учете пациентов со стенозами МАГ > 50% • до 43% при учете пациентов со стенозами МАГ любой степени • до 13% из-за артерио-артериальной эмболии
2	кардиоэмболический инсульт	встречаемость: до 20% локализация очагов: • бассейн ВСА – до 70% (эмболия чаще в левую СМА, в передние ветви – до 20%, в задние ветви – до 18%) • бассейн ОА – до 22% • область «водораздела» - до 3%
3	лакунарный инсульт (вследствие патологии сосудов малого диаметра, гипертензионной ангиопатии)	встречаемость: до 15%
4	инсульт другой этиологии	встречаемость: до 8%
5	инсульт по неизвестной причине	встречаемость: до 5%

I. ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Целью первичной профилактики является снижение риска развития инсульта среди здорового населения. Определение риска развития инсульта основана на оценке наличия немодифицируемых факторов риска и выявления факторов риска, поддающихся коррекции (модифицируемых).

1.1 Немодифицируемые факторы риска

К данной группе относятся возраст, малая масса при рождении, раса/национальность и наследственные (генетические) факторы.

Возраст. Возраст рассматривается как фактор риска ишемического инсульта (ИИ) за счет кумулятивного эффекта сердечно-сосудистых рисков и их закономерного прогрессирования со временем. Отмечается тенденция «омоложения» ИИ за счет увеличения пропорции пациентов с развитием острой церебральной патологии в возрасте 20-54 года (Kissela BM, 2012), а также в возрастных группах 25-34 года и 35-44 года (Lee LK, 2012).

Малая масса тела при рождении. В ряде исследований, был продемонстрирован более высокий риск развития ИИ у новорожденных с низкой массой тела в их последующей жизни (Barker D.J., 2003; Lackland DT, 2003). В отдельных исследованиях более высокие риски развития ИИ у новорожденных с пониженной массой тела сочетались с более высокими рисками развития инфаркта миокарда и заболеваний сердца (OR - 2.16, P<0.01) (Johnson RC, 2011). Между тем, оценка взаимосвязи между данными факторами требует дальнейшего уточнения.

Наследственность. Наследственные факторы могут быть классифицированы как потенциально модифицируемые, однако, в связи с отсутствием генной терапии для большинства патологий, в настоящее время их следует рассматривать именно как немодифицируемые. Перспективность исследований в данной области оправдана с учетом наличия 35% случаев криптогенных инсультов, однако, в настоящее время большее количество рекомендаций декларирует отсутствие пользы от проведения генетического скрининга по широким показаниям.

Рекомендации:

- Изучение семейного анамнеза может быть полезным с целью выявления лиц с повышенным риском развития ИИ (**Класс Па, уровень А**).
- Пациента целесообразно направить на генетическое консультирование при наличии редких причин инсульта, связанных с возможными наследственными факторами (**Класс Па, уровень А**).
- Неинвазивный скрининг неразорвавшейся внутричерепной аневризмы показан для пациентов при наличии двух и более родственников первой линии с субарахноидальным кровоизлиянием или внутричерепной аневризмой (**Класс Пб, уровень С**).
- Неинвазивный скрининг неразорвавшейся внутричерепной аневризмы показан пациентам с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек при наличии одного или более родственников с данным заболеванием, у которого оно сочеталось с субарахноидальным кровоизлиянием или внутричерепной аневризмой (**Класс Пб, уровень С**). Скрининг неразорвавшейся внутричерепной аневризмы всем пациентам с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек не показан (**Класс III, уровень С**).

- Неинвазивный скрининг неразрывавшейся внутричерепной аневризмы показан пациентам с цервикальной фибромускулярной дисплазией (**Класс IIb, уровень C**).
- Неинвазивный скрининг неразрывавшейся внутричерепной аневризмы не показан пациентам при наличии лишь 1 родственника с субарахноидальным кровоизлиянием (**Класс III, уровень C**).
- При начале терапии антагонистами витамина К возможно применение фармакогенетических тестов (**Класс IIb, уровень C**).
- Генетический скрининг всей популяции с целью первичной профилактики ИИ не показан (**Класс III, уровень C**).
- Генетический скрининг с целью определения предрасполагающих факторов развития миопатии при начале терапии статинами не показано (**Класс III, уровень C**).

1.2 Модифицируемые факторы риска

Физическая активность. Мета-анализ, проведенный Lee C. et al. (2003), показал более низкий риск инсульта или смерти у физически активных лиц в сравнении с лицами с низкой физической активностью (ОР 0,73; 95% ДИ 0,67-0,79). У лиц с умеренной физической активностью риск инсульта также был ниже, чем у физически неактивных людей (ОР 0,80; 95% ДИ 0,74-0,86). Даная ассоциация могла быть связана с положительным влиянием физической активности на массу тела, артериальное давление, уровень холестерина сыворотки крови а также, возможно, и другие факторы сердечно-сосудистых заболеваний (толерантность к глюкозе).

Рекомендации:

- Дозированная физическая нагрузка ассоциирована со снижением риска развития ИИ (**Класс I, уровень B**).
- Для здоровых лиц рекомендована аэробная физическая нагрузка не менее 40 минут 3-4 раза в неделю (**Класс I, уровень B**).

Диета. В целом ряде исследований был продемонстрирован положительный эффект от потребления в пищу отдельных продуктов – большого количества овощей и фруктов (Joshiyura KJ, 1999), рыбы (He K, 2004), кальция в составе молочной продукции (Umesawa M, 2006). Между тем, в последующих исследованиях не было выявлено взаимосвязи между употреблением жиров или холестерина и риском инсульта у мужчин (He K, 2003).

Рекомендации:

- «Средиземноморская» диета с добавлением орехов рекомендована к назначению с целью снижения риска развития инсульта (**Класс IIa, уровень B**).
- Повышение содержания калия и понижение уровня натрия в диете (**Класс I, уровень A**), большое количество овощей и фруктов (**Класс I, уровень A**) рекомендованы для снижения уровня артериального давления, а сочетание двух вышеуказанных рекомендаций предпочтительно и снижает риск развития инсульта (**Класс IIa, уровень B**).

Масса тела (ожирение). В ряде исследований была продемонстрирована взаимосвязь между повышенным индексом массы тела (≥ 25) и увеличением риска инсульта (Kurth T, 2002, 2005), что было связано с увеличением частоты факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний - артериальной гипертензии и сахарного диабета.

Рекомендации:

- Лицам, имеющим повышенный индекс массы тела, рекомендуется снижение массы тела с целью снижения уровня АД (**Класс I, уровень A**) и риска развития инсульта (**Класс I, уровень B**).

Курение сигарет. Курение можно рассматривать как основной модифицируемый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, который ассоциирован с увеличением риска развития ИИ в 2 раза. В ряде исследований было продемонстрировано, что курение является независимым фактором риска развития ИИ мужчин и женщин (Abbott RD, 1986; 30. Colditz GA, 1988). У лиц, бросивших курить, со временем отмечается снижение риска ИИ до 50% (Colditz GA, 1988).

Антитромботическая терапия

В реальной практике первичная профилактика ИИ основывается преимущественно на применении ацетилсалициловой кислоты (АСК) в различных дозировках. В настоящее время эффективность данного подхода остается противоречивой с учетом ряда исследований, показавших увеличение риска развития геморрагических событий.

Рекомендовано:

- Назначение АСК для профилактики всех сердечно-сосудистых событий может быть рекомендовано у пациентов при наличии 10-летнего кардиоваскулярного риска по шкале SCORE 5% более (**Класс IIa, уровень A**).
- АСК в малых дозировках может быть рекомендован для первичной профилактики ИИ у женщин, включая лиц с сахарным диабетом, при этом предполагаемая польза от такого назначения должна быть больше рисков, связанных с приемом АСК (**Класс IIa, уровень B**).
- АСК может быть назначен для первичной профилактики ИИ у пациентов с хроническими заболеваниями почек (при СКФ менее 45 мл/мин/1.73 м², но не менее 45 мл/мин/1.73 м²) (**Класс IIa, уровень C**).
- АСК для первичной профилактики ИИ не рекомендуется к назначению у лиц с низким кардиоваскулярным риском (менее 5 баллов по шкале SCORE) (**Класс III, уровень A**).
- Пациентам с сахарным диабетом, не имеющим других факторов риска факторов риска, назначение АСК не рекомендуется (**Класс III, уровень A**).
- В связи с отсутствием достаточного объема данных, назначение с целью первичной профилактики ИИ иных препаратов, кроме АСК и цилостазола, не может быть рекомендовано (**Класс III, уровень C**).

Фибрилляция предсердий. Первичная профилактика ИИ у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) является важной задачей, решаемой назначением антитромботической терапии. Причиной развития ИИ и системных эмболий в большинстве случаев тромбоз ушка левого предсердий. Наличие ФП, даже в отсутствие ИБС, увеличивает риск развития инсульта в 4-5 раз (Kannel W.B., 2008) и является независимым фактором увеличения смертности (Benjamin E.J., 1998). При этом важно подчеркнуть, что пароксизмальная форма ФП увеличивает риски сердечно-сосудистых осложнений наравне с постоянной формой ФП (Marini C., 2005).

Важно! Первым шагом после установления наличия у пациента ФП, является оценка индивидуального риска развития кардиоэмболического инсульта и риска геморрагических осложнений от антитромботической терапии. Данные задачи в рутинной практике решаются использованием шкал CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED (Gage BF, 2001; Pisters R, 2010). Стоит отметить, то рекомендации ESC (2016), оценивать риск кровотечений путем выявления модифицируемых (а также, потенциально

модифицируемых) факторов риска больших кровотечений. Данные факторы, взятые из шкал HAS-BLED, HEMORR₂HAGE, ATRIA и ABSbleedingscore, представлены в табл. 3.

Таблица 3

Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска кровотечения (ESC, 2016)

Модифицируемые факторы риска кровотечения	
- артериальная гипертензия (особенно при САД более 160 мм рт.ст.). - лабильное МНО или время нахождения в терапевтическом интервале мене 60% у пациентов, принимающих антагонисты витамина К. - прием препаратов, увеличивающих риск кровотечения (дезагреганты, НПВП). - злоупотребление алкоголем (более 8 дринок в неделю).	
Потенциально модифицируемые факторы риска кровотечения	
- анемия - снижение функции почек - снижение функции печени - тромбоцитопения	
Немодифицируемые факторы риска кровотечения	
- возраст (более 65 лет или более 75 лет в зависимости от шкалы) - наличие в анамнезе большого кровотечения - инсульт в анамнезе - заболевания почек, требующие диализа, или трансплантация почки. - цирроз печени - рак (любой локализации) - генетические факторы	

В дополнение к данным таблицы стоит отметить и возможность применения некоторых биомаркеров (например, высокочувствительный тропонин) с целью уточнения риска развития кровотечения.

С целью профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП применяются антагонисты витамина К и группа новых оральных антикоагулянтов (НОАК) – дабигатран, апиксабан, эдоксабан и ривароксабан.

Для принятия решения о назначении ОАК могут быть использованы некоторые шкалы оценки риска кровотечений (HAS-BLED, ATRIA, ORBIT, ABC, HEMORR₂HAGES), ниже приведена шкала HAS-BLED, если у пациента меньше трех баллов, то риск кровотечений низкий.

Таблица 4

Оценка рисков кровотечений. Шкала HAS-BLED

(H) Артериальная гипертензия (особенно при цифрах АД _{сист} более 160 мм рт.ст.)	+1
(A) Нарушение функции почек (гемодиализ, трансплантация, креатинин $\leq$ 200 мкмоль/л) или печени (тяжелое хроническое заболевание или повышение в 2 раза верхней нормы билирубина в сочетании с повышением в 3 раза верхних границ нормы АСТ/АЛТ) – по 1 баллу за каждое	1+1
(S) Инсульт в анамнезе	+2
(B) Кровотечение в анамнезе или предрасположенность к кровотечениям	+1
(L) Лабильное МНО	+2
€ Пожилой возраст >65 лет	+1
(D) Прием лекарств, повышающих риск развития кровотечений (антиагреганты, НПВС) или злоупотребление алкоголем (1 балл за каждое)	1+1

Необходимо учитывать, что часть факторов являются модифицируемыми.

Всем пациентам мужчинам с 2 баллами и женщина с 3 баллами по шкале CHA₂DS₂-VASC необходимо назначить оральные антикоагулянты.

Варфарин снижает риск развития инсульта на 64% и риск смерти на 35%. Если пациент не получал раньше АВК, можно назначить варфарин в дозе 5 мг в сутки. Целевые значения МНО должны находиться в диапазоне от 2,0 до 3,0. В стадии подбора дозы варфарина МНО нужно контролировать каждые 3-5 дней, после достижения целевого диапазона — раз в 5-7 дней, после получения трех подряд результатов анализа крови на свертываемость в целевом диапазоне можно перейти на измерение 1 раз в 2 недели. В целом измерять МНО необходимо не реже чем 1 раз в месяц. Эффективность и безопасность терапии варфарином во многом зависит от успешности длительного удержания данного лабораторного показателя в целевом интервале. При неклапанной фибрилляции предсердий показано назначение НОАК, которые имеют лучший профиль безопасности и, в отдельных случаях, лучшую эффективность.

Дабигатран назначается в дозировках 150 мг и 110 мг два раза в день (пониженная дозировка назначается при пониженной функции почек, возрасте пациента старше 80 лет и ряде других клинических ситуаций). В исследовании RE-LY было показано, что у пациентов с ФП дабигатран в дозировке 150 мг/2 раза в день снижал риск развития ИИ и системной эмболии на 34% ($p < 0,001$) по сравнению с варфарином, назначавшимся под строгим контролем МНО (Connolly S.J. et al., 2009).

Ривароксабан применяется в дозировках 20 мг и 15 мг. Особенностью назначения данного препарата является однократный прием. Доказательная база эффективности ривароксабана в профилактике инсульта основана на результатах исследования ROCKET AF (2011), в котором показано, что первичной конечной точки (частота развития ишемического, геморрагического инсульта и системной эмболии) достигли 2,1% в год пациентов, находившихся на ривароксабана, по сравнению с 2,4% в год пациентов, получавших терапию варфарином (ОР – 0,88; 95% ДИ: 0,74–1,03; $p = 0,12$). Таким образом, продемонстрировано, что ривароксабан в дозировке 20 мг не уступает, но и не превосходит варфарин в уменьшении частоты инсульта и системной эмболии. Ривароксабан может также использоваться и для профилактики тромбозов глубоких вен и ТЭЛА.

Апиксабан назначается по 5 мг и 2,5 мг 2 раза в сутки. В исследовании ARISTOTLE (2011) частота достижения первичной конечной точки (инсульт или системная эмболия) составила 1,27% в группе апиксабана и 1,6% в группе варфарина (ОР – 0,79; 95% ДИ: 0,66–0,95), что доказало превосходство апиксабана над варфарином в профилактике инсульта и системной эмболии (Granger C.B., 2011). Безопасность приема апиксабана оценивалась по частоте летальных исходов и серьезных геморрагических осложнений, где данный препарат превосходил варфарин по вышеуказанным показателям (частота развития летальных исходов составила 3,52 и 3,94% при применении апиксабана и варфарина соответственно; ОР – 0,89; 95% ДИ: 0,80–0,99; $p = 0,047$; частота развития серьезных геморрагических осложнений составила 2,13 и 3,09% при применении апиксабана и варфарина, соответственно; ОР – 0,69; 95% ДИ: 0,6–0,8; $p < 0,001$).

Сравнительные данные о применении ОАК

Результаты исследования RE-LY выявили преимущество использования дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки в сравнении с варфарином для профилактики любого инсульта, ривароксабан и апиксабан показали схожую с варфарином эффективность в профилактике ишемического инсульта.

Все НОАК характеризуются большей безопасностью использования (меньшие риски развития кровотечений, чем на варфарине). Используются стандартизированные дозы НОАК, для дабигатрана – 150 или 110 мг 2 раза в сутки, для апиксабана – 5 или 2,5 мг 2 раза в сутки, для ривароксабана – 20 или 15 мг в сутки. Меньшая доза назначается при высоком риске кровотечений. Исследование МНО не требуется. Перед назначением

НОАК следует знать концентрацию креатинина в плазме крови, возраст, пол, вес и рост пациента для подсчета клиренса креатинина и определения дозы или противопоказаний к терапии антикоагулянтом. Вначале всегда используют формулу Кокрофта-Голта. Для ривароксабана условием назначения меньшей дозы 15 мг в сутки является снижение клиренса креатинина <50 мл/мин. Для апиксабана доза 2,5 мг 2 раза в сутки назначается при наличии ≥ 2 факторов: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, креатинин в плазме ≥ 133 мкмоль/л. Дабигатран назначается в дозе 150 мг 2 раза в сутки, при высоком риске кровотечений (например: балл по шкале HAS-BLED ≥ 3) и пациентам ≥ 80 лет доза снижается до 110 мг 2 раза в день. При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин ни один НОАК не имеет доказательств по безопасному применению. Контроль клиренса креатинина осуществляется перед назначением НОАК, впоследствии подсчитывается скорость клубочковой фильтрации по формуле CKD EPI с частотой, определяемой по формуле СКФ/10 = количеству месяцев между точками контроля.

Окклюзия ушка левого предсердия рассматривается как альтернативный метод профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной ФП (Holmes DR, 2009). Иные нефармакологические методы, например, медикаментозная кардиоверсия и радиочастотная абляция, не снижают риск развития ИИ (Wyse DG, 2002; Verma A, 2012).

Рекомендации:

- С целью предотвращения тромбоэмболических осложнений рекомендовано назначение оральных антикоагулянтов лицам мужского пола с ФП и количеством баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc 2 и более (**Класс I, уровень A**). При наличии 1 балла по данной шкале терапия оральными антикоагулянтами может быть назначена с учетом индивидуальных характеристик и предпочтений пациента (**Класс Iia, уровень B**).
- С целью предотвращения тромбоэмболических осложнений рекомендовано назначение оральных антикоагулянтов лицам женского пола с ФП и количеством баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc 3 и более (**Класс I, уровень A**). При наличии 2 баллов по данной шкале терапия оральными антикоагулянтами может быть назначена с учетом индивидуальных характеристик и предпочтений пациента (**Класс Iia, уровень B**).
- У пациентов с ФП, при наличии механического клапана сердца или умеренно выраженного/выраженного митрального стеноза, показано назначение антагонистов витамина К (**Класс I, уровень B**).
- Назначение НОАК не рекомендовано пациентам с механическим клапаном сердца (**Класс III, уровень B**) или умеренно выраженным/выраженным митральным стенозом (**Класс III, уровень C**).
- При начале антикоагулянтной терапии выбор целесообразно делать в пользу НОАК, предпочитая данную группу препаратов антагонистам витамина К (**Класс I, уровень A**).
- Следует избегать совместного назначения ОАК и антитромбоцитарных препаратов из-за повышения риска развития кровотечения при отсутствии дополнительных показаний для назначения антитромбоцитарных препаратов (**Класс III, уровень B**).
- Назначение монотерапии антитромбоцитарными препаратами у пациентов с ФП с целью профилактики ИИ не рекомендовано (**Класс III, уровень B**).
- Окклюзия ушка левого предсердия с целью профилактики ИИ может быть рекомендована пациентам с ФП при наличии противопоказаний для длительной антикоагулянтной терапии (например, ранее документированное кровотечение без явной причины) (**Класс Iib, уровень B**).
- Окклюзия ушка левого предсердия с целью профилактики ИИ может быть рекомендована пациентам с ФП и оперативном вмешательстве на сердце по поводу данной патологии (**Класс Iib, уровень B**).

- Оклюзия ушка левого предсердия с целью профилактики ИИ может быть рекомендована пациентам с ФП и оперативном вмешательстве с применением торакоскопических методов по поводу данной патологии (**Класс Iib, уровень B**).

Артериальная гипертензия. Артериальная гипертензия является фактором риска развития ИИ вне зависимости от пола и возраста. Высокое артериальное давление (АД) непосредственно связано с общей летальностью и со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний. Уровень АД должен быть снижен до уровня 140/90 мм рт.ст. или ниже, при этом антигипертензивная терапия должна быть более агрессивной у пациентов с сахарным диабетом. Большинство исследований по сравнению эффективности гипотензивных средств разных групп не выявили преимущества какого-либо класса препаратов, которые вызывали сходное снижение риска ИИ и кардиальных событий.

Рекомендации

- Регулярный скрининг уровня артериального давления. Снижения артериального давления рекомендуется достигать путем изменения образа жизни и назначения персонифицированной фармакотерапии (**Класс I, уровень A**).
- С целью минимизации рисков кардиоваскулярных осложнений, одной из задач такого лечения должно быть достижение целевого значения артериального давления менее 140/90 мм. Рт. ст. (**Класс I, уровень A**).
- Для лиц с пороговой артериальной гипертензией (120-139/80-90 мм.рт.ст), застойной сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда, диабетом или хронической почечной недостаточностью показано назначение антигипертензивной терапии (**Класс I, уровень A**).
- Успешное снижение артериального давления до целевых значений является более важной задачей, чем выбор конкретного антигипертензивного препарата или их сочетаний (**Класс I, уровень A**).
- Для лиц с АГ, сахарным диабетом или заболеванием почек целевой уровень АД составляет менее 130/80 мм рт. ст. (**Класс I, уровень A**).
- Самоконтроль пациентом уровня АД рекомендован для лучшего достижения целевых цифр АД (**Класс I, уровень A**).

Сахарный диабет. Сахарный диабет 2 типа является независимым фактором риска развития цереброваскулярной болезни (Янишевский С.Н., 2014) и конкретно ишемического инсульта (Banerjee C, 2012). Нарушение толерантности к глюкозе также является фактором, увеличивающим вероятность развития ИИ. Между тем, строгий гликемический контроль с достижением целевого уровня гликированного гемоглобина менее 7,0 не способствует дополнительному снижению риска ИИ, однако, при этом снижая частоту смертельных исходов в целом. При лечении АГ у пациентов с СД наибольшее преимущество продемонстрировано у препаратов группы иАПФ и БРА. По данным ряда исследований антигипертензивная терапия у пациентов с СД должна быть более агрессивной с целью достижения более низких целевых цифр АД, что может снизить риск развития ИИ до 9% ($p=0,006$) (Reboldi G., 2011). Терапия статинами у пациентов с СД также эффективна для первичной профилактики ИИ, снижая риск его развития на 24% (Collins R, 2003). Эффективность ацетилсалициловой кислоты (АСК) в первичной профилактике ИИ у пациентов с СД остается предметом дискуссии, так как, с учетом снижения чувствительности тромбоцитов к аспирину под влиянием гипергликемии, польза в профилактике может зависеть от дозы аспирина (Kobzar G, 2011).

Рекомендации:

- Терапия статинами у пациентов с СД уменьшает риск развития ИИ и показана к назначению особенно у пациентов, с при наличии дополнительных сердечно –сосудистых факторов рисков (**Класс I, уровень A**).
- Более жесткий контроль АД показан пациентам с СД 1 и 2 типов с достижением целевого уровня менее 130/80 мм рт. ст. (**Класс I, уровень A**).
- Стабилизация уровня глюкозы крови и гликированного гемоглобина ниже 7,0% рекомендуется у больных с СД 2 типа с целью профилактики микроангиопатических осложнений (**Класс IV, уровень C**).
- Добавление фибратов к терапии статинами не способствует снижению рисков развития ИИ (**Класс III, уровень B**).
- Необходимость использования аспирина с целью первичной профилактики ИИ у пациентов с СД остается неясной (**Класс Iib, уровень B**), в этой связи назначение данного препарата показано при наличии дополнительных сердечно-сосудистых факторов рисков.

Гиперлипидемия. Доказана прямая связь между повышением уровня холестерина и увеличением риска развития ИИ. Свидетельства того, что снижение уровня холестерина и ЛПНП способствует уменьшению риска развития заболеваний ССС, являются убедительными и основываются на результатах многих рандомизированных контролируемых исследований. По данным метаанализа 26 исследований статинов (более 90 000 пациентов) риск развития инсульта при их назначении был снижен $\approx 21\%$ (95% CI, 15–27) (Amarengo P, 2004). В настоящее время нет данных, позволяющих предположить, что применение статинов у пациентов с уровнем липопротеинов низкой плотности ниже 150 мг/дл (3,9 ммоль/л) позволяет предотвратить инсульт. Польза от назначения гиполипидемической терапии другими препаратами (ниацин, эзетемиб, фибраты) для первичной профилактики ИИ не доказана.

Рекомендации:

- Необходимо регулярно контролировать уровень холестерина крови. Коррекцию уровня холестерина крови (нижние границы 150 мг/дл; 3,9 ммоль/л) рекомендуется осуществлять изменением образа жизни (**Класс IV, уровень C**) и назначением статинов (**Класс I, уровень A**).
- Ниацин может быть использован при пониженных значениях ЛПВН, но эффективность данного назначения с целью профилактики ИИ до конца не известна (**Класс Iib, уровень B**).
- Фибраты могут назначать пациентам с гипертриглицеридемией, однако, эффективность данного назначения с целью профилактики ИИ до конца не известна (**Класс Iib, уровень C**).
- При непереносимости статинов возможно применение препаратов других групп (фибраты, ниацин, эзетемиб), однако эффективность данного назначения с целью профилактики ИИ до конца не известна (**Класс Iib, уровень C**).

Асимптомный каротидный стеноз. В ряде исследований было продемонстрировано увеличение риска ИИ у пациентов с наличием атеросклеротического стеноза экстракраниальных отделов внутренней сонной артерии 70% и более (Endarterectomy for a symptomatic carotid artery stenosis, 1995). Профилактическое выполнение каротидной эндактерэктомии может снижать риск ИИ вдвое в сравнении с комплексной консервативной терапией (Halliday A, 2004) . Профилактический эффект от данной операции увеличивается со временем, достигая значимого уровня через 4-5 года (Hobson RW, 1993). Несмотря на удовлетворительный эффект комплексной терапии (АСК, статина, антигипертензивная терапия) в первичной профилактике инсульта у пациентов с асимптомным стенозом магистральных артерий головы, данная группа пациентов будет иметь более высокие риски ИИ при определенных обстоятельствах – операции с

использованием аппарата искусственного кровообращения, большие полостные операции, операции на крупных сосудах. Отбор кандидатов для выполнения КЭА должен включать оценку коморбидных состояний, возраста и определения риска периоперационных осложнений. Ангиопластика со стентированием может рассматриваться как альтернативный метод лечения асимптомных стенозов конных артерий.

Рекомендации:

- Пациентам с асимптомным каротидным стенозом целесообразно назначать терапию статинами и АСК. Данная группа пациентов также должна быть обследована с целью выявления других факторов риска ИИ, при выявлении которых необходимо рекомендовать пациенту соответствующую медикаментозную терапию и изменение образа жизни (**Класс I, уровень C**).
- Пациентам, перенесшим каротидную эндартерэктомию необходимо периоперационное назначение АСК (при отсутствии противопоказаний к данному препарату) (**Класс I, уровень C**).
- Целесообразно выполнение повторного дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий в динамике у пациентов со стенозом магистральных артерий головы более 50% с целью оценки динамики стенооокклюзирующего процесса (**Класс Iia, уровень C**).
- Выполнение КЭАЭ целесообразно выполнять у пациентов со стенозом внутренней сонной артерии более 70% ¹при низких (менее 3%) периоперационных рисках развития ИИ, инфаркта миокарда и смерти (**Класс Iia, уровень C**).
- Профилактическое выполнение баллонной ангиопластики сонных артерий со стентированием может быть рекомендовано пациентам с асимптомным стенозом (более 70% по данным дуплексного сканирования и более 60% по данным ангиографии) при наличии высокого риска периоперационных кардиоваскулярных осложнений (**Класс Iib, уровень B**).
- Не рекомендован скрининг асимптомных стенозов сонных артерий у пациентов с низким риском кардиоваскулярных событий (**Класс III, уровень C**).

1.3 Другие факторы риска

Мигрень. Мигрень, являясь наиболее социально значимой формой первичной головной боли, ассоциирована с высоким риском ИИ у молодых женщин, в особенности при наличии мигрени с аурой (Tzourio C, 1995). Риск инсульта у пациентов с мигренью мужского пола до конца не ясен. Ряд рандомизированных исследований показал, что профилактическая терапия, направленная на урежение частоты приступов, снижает риск развития ИИ. Взаимосвязь между мигренью и наличием открытого овального окна (одна из причин развития криптогенного ИИ у молодых), в настоящее время неоднозначна.

Рекомендации:

- Отказ от курения должен быть рекомендован для женщин, страдающих мигренью с аурой (**Класс I, уровень B**).
- Альтернативные методы контрацепции должны быть рекомендованы женщинам страдающим мигренью с аурой, которые принимают оральные контрацептивы (особенно содержащие эстроген) (**Класс Ib, уровень B**).

¹ в соответствии с действующими в настоящее время Национальными рекомендациями (КР 2014г.) – степень стеноза, подлежащего оперативному лечению составляет 60%.

- С целью уменьшения риска развития ИИ целесообразно проведение противорецидивной терапии, направленной на урежение частоты приступов мигрени (**Класс IIb, уровень C**).
- Закрытие открытого овального окна не показано с целью профилактики ИИ у пациентов с мигренью (**Класс III, уровень B**).

Гипергомоцистеинемия. Гомоцистеин образуется в результате метаболизма метионина. В метаболизме гомоцистеина участвуют фолиевая кислота, витамины B₆ и B₁₂. Гипергомоцистеинемия может лежать в основе развития тромботических цереброваскулярных заболеваний, повышая риски развития ИИ в 2-3 раза (Boushey CJ, 1995). Во Фремингемском исследовании выявлено статистически значимое увеличение частоты стенозов в сонной артерии более 25% ее диаметра при уровне гомоцистеина свыше 14,4 мкмоль/л, при этом одновременно была снижена концентрация фолиевой кислоты и пиридоксина фосфата. Метаанализ 26 рандомизированных клинических исследований, в котором оценивалась эффективность применения фолиевой кислоты при гипергомоцистеинемии, показал отсутствие снижения риска кардиоваскулярных событий на фоне такой терапии (RR, 0.98; 95% CI, 0.95–1.02), однако выявил тенденцию к снижению риска развития ИИ (RR, 0.93; 95% CI, 0.86–1.00) (Yang HT, 2012).

Рекомендации:

- Применение комплекса витаминов группы B (цианокобаламин – B₁₂, пиридоксин – B₆) и фолиевой кислоты может быть рекомендовано к назначению с целью первичной профилактики ИИ у пациентов с гипергомоцистеинемией, однако, эффективность данной терапии до конца не исследована (**Класс IIb, уровень B**).

Синдром апноэ во сне. Апноэ во сне — разновидность апноэ, для которого характерно прекращение лёгочной вентиляции во время сна более чем на 10 секунд. Чаще оно длится 20-30 секунд, хотя в тяжёлых случаях может достигать 2-3 минут и занимать до 60 % общего времени ночного сна. В ряде исследований было показано, что ночное апноэ может рассматриваться как независимый фактор риска развития ИИ (Arzt M, 2005; Redline S., 2010).

Рекомендации:

- Рекомендован скрининг на выявление синдрома апноэ во сне, включающий в себя сбор анамнеза с использованием опросников, физикальное обследование и полисомнография (по показаниям) с учетом взаимосвязи между данной патологией и риском ИИ (**Класс IIb, уровень C**).
- Целесообразно проводить лечение апноэ во сне с целью снижения риска ИИ, однако эффективность терапии в рамках первичной профилактики ИИ не до конца изучена (**Класс IIb, уровень C**).

Постменопаузальная гормональная терапия, оральные контрацептивы. Частота инсульта у женщин в менопаузе возрастает. В исследовании HERS II, заместительная гормональная терапия у здоровых женщин ассоциировалась с увеличением риска ИИ (Grady D, 2002), однако, в другом исследовании имелась лишь слабая ассоциация между инсультом и замещением эстрогенов (Grodstein F, 2011). В зоне особого риска развития ИИ могут находиться женщины с мигренью, принимающие оральные контрацептивы (рекомендации European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC), 2018).

Рекомендации: Не рекомендуется назначение гормональной заместительной терапии в качестве первичной профилактики инсульта (**Класс I, уровень A**).

II. ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Вторичная профилактика ишемического инсульта у больных, перенесших ишемический инсульт (ИИ) или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) – одна из актуальных проблем современной неврологии. Действительно, у пациентов с инсультом в анамнезе риск повторных острых нарушений мозгового кровообращения повышен в 9 раз, а риск инфаркта миокарда (ИМ) и внезапной сердечной смерти (ВСС) — в 2—3 раза (Dhamoon M.S.). Риск повторного инсульта наиболее высок в первые несколько недель от его развития, повторной ТИА – в течение первых трех дней (рекомендации-монография 2017 г.). Именно поэтому важность раннего начала вторичной профилактики для пациентов с ИИ (не позднее 48 часов) подчеркнута в многочисленных рекомендациях по оказанию медицинской помощи данной группе больных. В настоящее время, строгое следование принципам профилактики повторного инсульта, базирующихся на коррекции модифицируемых факторов риска, медикаментозной терапии и выполнении сосудистых операций, может минимизировать все сердечно-сосудистые осложнения.

Стратегия вторичной профилактики инсульта:

- Модификация образа жизни и коррекция факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний
- Антигипертензивная терапия
- Антитромботическая терапия
- Гиполипидемическая терапия
- Хирургическая профилактика (при наличии показаний у конкретного пациента).

2.1 Модификация образа жизни и коррекция факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний

Отказ от курения или уменьшение числа выкуриваемых сигарет (**класс III, уровень C**) сопровождается постепенным существенным снижением риска развития повторного ИИ. Это одно из наиболее эффективных направлений вторичной профилактики: для предупреждения одного повторного ИИ достаточно, чтобы 4 пациента, перенесших ИИ или ТИА, отказались от дальнейшего курения (Парфенов Д.А., 2014). Обоснованным является назначение любой медикаментозной терапии, эффективной в отношении избавления от никотиновой зависимости (**Класс I, уровень A**), а также применение поведенческой психотерапии (**класс IIa, уровень B-R**). Кроме того, с целью отказа от курения необходимо рассматривать вопрос назначения варениклина (**класс IIa, уровень B-R**) и комбинированной (медикаментозной и немедикаментозной) терапии уже в стационаре (**класс IIa, уровень B-NR**). Необходимо рекомендовать пациентам, перенесшим ИИ, избегать и пассивного («second-hand») табакокурения (**класс IIa, уровень B-NR**). Отказ от курения является одним из элементов национальной политики РФ, который находит свое отражение в Федеральном Законе от 23 февраля 2013 года № 15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака».

Кроме отказа от курения, пациентам, перенесшим ИИ или ТИА, рекомендован отказ от приема алкоголя (**Класс I, уровень C**). При этом следует подчеркнуть, что прием умеренных количеств алкоголя¹ (до 2 дринок в сутки у мужчин, 1 дринка в сутки у женщин) не является противопоказанным, однако не следует рекомендовать прием алкоголя пациентам, не употребляющим алкоголь, с целью вторичной профилактики инсульта (**Класс IIb, уровень B**).

Пациентам, перенесшим ИИ или ТИА, рекомендована оценка индекса массы тела в качестве скринингового показателя ожирения (**Класс I, уровень C**). Вместе с тем, несмотря на доказанную эффективность снижения массы тела как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, нет ни одного большого исследования, в котором было показано, что у больных, перенесших ИИ или ТИА, снижение избыточной массы тела уменьшает риск развития повторного инсульта. Снижение избыточной массы тела показано пациентам, перенесшим ИИ или ТИА, путем снижения калорийности питания и увеличения физической активности.

Регулярная физическая активность рекомендуется пациентам, перенесшим ИИ или ТИА. Целесообразно достижение физической активности, которая была до инсульта, и её постепенное увеличение, если она была низкой. Следует воздержаться от значительных физических нагрузок, особенно в течение первого месяца заболевания, однако постепенное увеличение нагрузок, регулярные пешие прогулки на свежем воздухе не противопоказаны. С целью коррекции гиподинамии пациентам после ИИ или ТИА, способным выполнять физические упражнения, целесообразно рекомендовать как минимум 3–4 сессии (в среднем по 40 мин) в неделю среднеинтенсивных аэробных физических нагрузок для снижения риска инсульта (**Класс IIa, уровень C**). Для тех же, кто не способен выполнять физические упражнения в связи с выраженностью неврологической симптоматики, целесообразно рекомендовать наблюдение физиотерапевта и реабилитолога для определения объема программ нейрореабилитации (**Класс IIb; уровень C**). Положительный эффект от регулярных физических нагрузок может быть вызван снижением массы тела и артериального давления (АД), повышением толерантности к глюкозе, снижением содержания холестерина в сыворотке крови.

Оценка рациона питания пациента, перенесшего ИИ или ТИА, необходима с целью формирования рекомендации по диете (**Класс IIa, уровень C**). Предпочтительнее рекомендовать средиземноморскую диету вместо диеты с ограничением жирной пищи (**Класс IIa, уровень C**). Кроме того, целесообразно ограничение приема соли менее 2,4 г/сут. (**Класс IIa; уровень C**). Не рекомендовано добавление в рацион питания витаминсодержащих препаратов с целью оптимизации проводимого лечения (**Класс III, уровень A**).

2.2 Антигипертензивная терапия

Артериальная гипертензия является не только одним из основных факторов риска развития ИИ, но и способствует повышению риска повторных инсультов, а также сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Снижение АД рекомендуется для профилактики ИИ и других сосудистых событий (**Класс I, уровень A**).

Оптимальная стратегия лекарственной терапии АГ для вторичной профилактики ИИ (выбор конкретного гипотензивного препарата, его дозировка и комбинации препаратов) на сегодняшний день с позиций доказательной медицины не определена, поскольку отсутствуют данные сравнительных исследований у пациентов с ИИ или ТИА. В настоящее время обнародованы результаты 7 крупнейших исследований по лечению АГ и одновременному снижению риска инсульта у более чем 15000 пациентов, которые включались в наблюдение в период от 3 нед. До 14 мес. После перенесенного цереброваскулярного эпизода. Проведенный метаанализ данных исследований (Rashid P., 2003) показал, что назначение гипотензивной терапии способствует снижению относительного риска повторного инсульта на 19%, а уменьшение абсолютного риска инсульта составляет 25%.

В целом, антигипертензивная терапия рекомендована всем пациентам с ТИА или ИИ по истечении острейшего периода независимо от наличия в анамнезе АГ при стабильном повышении САД ≥ 140 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст. (**Класс I, уровень B**) с целью профилактики повторных инсультов (**Класс I, уровень A**). Назначение

гипотензивной терапии у пациентов с САД <140 мм рт. ст. и/или ДАД <90 мм рт.ст. остается дискутабельным (**Класс IIb, уровень C**).

С целью вторичной профилактики ИИ быть использованы различные классы антигипертензивных препаратов. В схему терапии рекомендовано включение диуретиков, а также комбинации ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (**Класс I, уровень A**). С учетом рекомендаций ESO (2008/2009) и АНА-ASA (2014) при выборе специфической лекарственной терапии необходимо учитывать не только фармакокинетические свойства препаратов и механизмы их действия, так и наличие сопутствующих заболеваний у конкретного пациента (хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, атеросклероза со стенозирующим поражением брахиоцефальных артерий и другие) (**Класс IIa, уровень B**).

2.3 Антитромботическая терапия

Антитромботическая терапия показана к назначению всем пациентам, перенесшим ИИ или ТИА. В настоящее время с этой целью применяют две группы препаратов – непрямые (оральные) антикоагулянты и тромбоцитарные антиагреганты. Выбор между этими двумя группами должен осуществляться, прежде всего, с учетом патогенетического подтипа ИИ - кардиоэмболический и некардиоэмболический (атеротромботический, лакунарный, гемореологический и криптогенный).

Антитромбоцитарные препараты рекомендованы к назначению у пациентов с некардиоэмболическим инсультом для снижения риска повторного инсульта и других кардиоваскулярных событий (**Класс I, уровень A**). В случае развития ИИ на фоне терапии аспирином, повышение его дозировки или назначение другого антитромбоцитарного средства с целью улучшения вторичной профилактики не достаточно изучено (**Класс IIb, уровень B-R**). Действительно, в исследовании SPS3 (Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes) показало отсутствие преимуществ добавления к аспирину клопидогрела в сравнении с плацебо у пациентов с лакунарным инсультом. В то же время, проведенный Lee M. et al. (2017) метаанализ показал возможные преимущества комбинированной антитромботической терапии. У пациентов с некардиоэмболическим ИИ, у которых событие развилось на фоне терапии аспирином, добавление к терапии варфарина не показано (**Класс III, уровень B-R**).

Выбор конкретного антитромботического препарата для ранней вторичной профилактики ИИ должен быть основан на оценке факторов риска конкретного пациента, стоимости препарата, его переносимости и других клинических характеристик (**Класс I, уровень C-EO**).

Ацетилсалициловая кислота (АСК) является наиболее широко применяемым антитромботическим препаратом. Рекомендуемые суточные дозы аспирина для вторичной профилактики составляют от 75 до 325 мг (рекомендации 2017). Пациентам с подтвержденной ТИА показано назначение аспирина в нагрузочной дозе 300 мг незамедлительно. Пациентам с ИИ назначение аспирина рекомендовано осуществлять в течение 24 до 48 часов от дебюта инсульта (**Класс I, уровень A**). Назначение аспирина у пациентов, которым вводилась альтеплаза в рамках тромболитической терапии, целесообразно откладывать на сутки после проведения процедуры. Однако, назначение аспирина возможно и в более ранние сроки у пациентов, ранее принимавших данный препарат, когда преимущество от данного препарата превышает риски, возникающие при его отмене. В качестве альтернативной антитромботической терапии для вторичной профилактики следует рассматривать комбинацию АСК 25 мг и дипиридамола МВ 200 мг 2 раза в сутки (**Класс I; Уровень B**), монотерапия клопидогрелом 75 мг/сут. (**Класс IIa; Уровень B**). Монотерапия клопидогрелом предпочтительна при аллергии на АСК (Kernan W.N., 2014). При повторных ИИ или ТИА на фоне проводимой антитромбоцитарной

терапии целесообразно осуществлять поиск альтернативных причин инсульта и персонифицированная коррекция факторов риска.

Оральные антикоагулянты рекомендованы больным с кардиоэмболическим ИИ, причиной которого послужили фибрилляция предсердий, искусственный клапан сердца или иные факторы (**Класс I, уровень A**).

В настоящее время среди оральных антикоагулянтов доступны антагонисты витамина К (наиболее часто варфарин) и группа «Новых оральных антикоагулянтов» (НОАК) – дабигатран, ривароксабан и апиксабан.

Варфарин назначается в суточной дозировке 2,5 – 10 мг с достижением МНО в диапазоне 2-3. Эффективность и безопасность терапии варфарином во многом зависит от успешности длительного удержания данного лабораторного показателя в целевом интервале, что требует регулярного (еженедельного) контроля. При неклапанной фибрилляции предсердий показано назначение НОАК, которые имеют лучший профиль безопасности и, в отдельных случаях, лучшую эффективность (**Класс I, уровень A**).

Анализируя данные об эффективности АВК и НОАК (Kernan W.N., 2014), следует отметить, что, согласно международным рекомендациям, АВК с целевыми значениями МНО 2,0–3,0 (**Класс I; Уровень A**), апиксабан (**Класс I; Уровень A**), дабигатран (**Класс I; Уровень B**) рекомендованы в качестве средств вторичной профилактики инсульта у пациентов с неклапанной ФП (как постоянная форма, так и пароксизмальная). Ривароксабан может также рассматриваться в качестве возможного средства вторичной профилактики ИИ у пациентов с ИИ на фоне неклапанной ФП (**Класс IIa; Уровень B**). Выбор антикоагулянта осуществляется персонифицированно с учетом сопутствующих факторов риска, стоимости препарата, предпочтений пациента, потенциальных лекарственных взаимодействий, переносимости терапии, а также других клинических характеристик, включающих функцию почек (у пациентов, принимающих НОАК) и время пребывания в терапевтическом диапазоне МНО (у пациентов, принимающих варфарин). Вместе с тем у пациентов с кардиоэмболическим ИИ, развившимся вследствие иной причины (не неклапанной ФП), препаратами выбора в большинстве случаев остаются АВК (варфарин).

Оральные антикоагулянты должны быть назначены в период от 4 до 14 суток после появления неврологических симптомов (**Класс IIa, уровень B-NR**). Европейское общество специалистов по лечению пациентов с нарушениями ритма сердца (EHRA) рекомендует при определении времени начала терапии НОАК руководствоваться условным правилом «1–3–6–12»: после ТИА НОАК назначаются в первые сутки (немедленно), после малого инсульта – спустя 3-е суток, после ИИ средней тяжести – спустя 6 суток, после тяжелого инсульта – после 12 суток (Heidbuchel H., 2013). Критерием тяжести ИИ следует рассматривать оценку выраженности неврологической симптоматики по шкале Национальных институтов здоровья США (NIHSS): 0 баллов – ТИА, 1–4 балла – малый инсульт, 5–15 баллов – инсульт средней тяжести, 16 баллов и более – тяжелый инсульт. При этом как рекомендации АНА-ASA, так и рекомендации EHRA в отношении времени назначения ОАК основаны не на конкретных клинических исследованиях, а на мнении экспертов, поэтому данный вопрос остается во многом дискуссионным, требующим индивидуального подхода в каждой клинической ситуации.

Важно! Ацетилсалициловая кислота должна быть отменена после назначения ОАК (кроме определенных временных периодов после сосудистых вмешательств). При наличии у пациента парезов и параличей конечностей (сила <3 баллов в руке и <4 баллов в ноге) параллельно ацетилсалициловой кислоте не позднее 2 суток рекомендовано назначение профилактических доз фракционированных гепаринов для профилактики тромбоза глубоких вен конечностей. Нужна отмена фракционированных гепаринов – при назначении орального антикоагулянта.

Тактика использования антикоагулянтов послегеморрагического ОНМК.

Сразу после постановки диагноза следует отменить ОАК. Далее необходимо оценить факторы риска повторного внутричерепного кровоизлияния и возможности их модификации и компенсации. При успешной компенсации действия факторов риска ОАК могут быть назначены не ранее, чем через 4-8 недель. К факторам риска относят: артериальную гипертензию, диффузное двустороннее поражение белого вещества головного мозга, необходимость приема двойной антиагрегантной терапии после внутрисосудистого вмешательства, обширные лобарные кровоизлияния (в отличие от небольших глубинных гематом), анамнез амилоидной ангиопатии, множественные мелкие периваскулярные кровоизлияния (>10 при нейровизуализации), злоупотребление алкоголем, пожилой возраст. Учитывая, что сроки назначения НОАК после внутричерепных кровоизлияний в соответствии с инструкциями к препаратам значительно разнятся и превышают сроки, рекомендованные экспертными советами, следует принимать коллегиальное решение через консилиум о необходимости использования НОАК в сроки, не соответствующие инструкции. Если обстоятельства складываются не в пользу возобновления назначения ОАК, следует рассмотреть вопрос об окклюзии ушка левого предсердия (**класс доказательности IIb C**).

Сложные клинические ситуации при фибрилляции предсердий:

Ишемический инсульт и стабильная форма стенокардии – для профилактики инсульта рекомендовано использование монотерапии антикоагулянтом, время назначения после инсульта определяется правилом степени тяжести инсульта.

Острый коронарный синдром (ОКС) и фибрилляция предсердий. Как правило, основным методом лечения ОКС является экстренное чрескожное вмешательство (стентирование). Общим правилом после экстренного стентирования является комбинированная антитромботическая терапия: первые полгода (6 месяцев) назначаются ОАК (варфарин, дабигатран, апиксабан, ривароксабан) с клопидогрелом 75 мг и ацетилсалициловой кислотой 75 мг, затем 6 месяцев ОАК и один из антиагрегантов (клопидогрел или ацетилсалициловая кислота), по прошествии 12 месяцев пациент должен получать только антикоагулянт.

Исключение составляет использование дабигатрана. По результатам исследования REDUAL PCI получены данные, позволяющие у пациентов с высоким риском развития кровотечений сразу применять не тройную, а двойную антитромботическую терапию: дабигатран 150 мг или 110 мг 2 раза в сутки и клопидогрел 75 мг в сутки. Данная тактика выгоднее в отношении значительного снижения количества кровотечений при сравнимой эффективности в сравнении с тройной терапией. Через год терапии пациент будет получать только дабигатран.

Если чрескожное вмешательство (стентирование) было плановым (коронарные или сонные артерии), то тройная терапия назначается на 1 месяц, и до конца года – двойная терапия антикоагулянта и одного из антиагрегантов.

Если пациенту выполнялась каротидная эндартерэктомия, то комбинация ацетилсалициловой кислоты (75-100 мг) и антикоагулянта назначается на 10 суток, после которых для профилактики инсульта остается только антикоагулянт.

Если у пациента инсульт развился на фоне применения варфарина, рекомендовано рассмотреть вопрос о смене варфарина на НОАК. Любой НОАК можно назначить, как только МНО при варфарине станет <2.

Использование сниженных доз. Результаты нескольких исследований реальной клинической практики показали, что эффективность сниженных доз НОАК (дабигатран 110 мг 2 раза в сутки, апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки, ривароксабан 15 мг в сутки) в отношении ишемического инсульта сравнима с варфарином, смертность – меньше при терапии дабигатраном, геморрагические инсульты и большие кровотечения реже встречаются при терапии дабигатраном.

Важно! Следует помнить и руководствоваться следующими фактами:

- Пациент с фибрилляцией предсердий имеет сопутствующую патологию и практически всегда нуждается в назначении антикоагулянтов для профилактики инсульта.
- Ацетилсалициловая кислота, клопидогрел и другие антиагреганты не используются для профилактики инсульта ни в монотерапии, ни в комбинированной терапии.
- При выборе дозы антикоагулянта следует принимать сбалансированное решение между эффективностью и безопасностью терапии.
- При клиренсе креатинина < 30 мл/мин нет доказательств безопасности НОАК.
- При высоком систолическом АД (>160 мм рт.ст.) риск внутримозговых гематом очень высокий, следует качественно снижать АД у пациентов с фибрилляцией предсердий.
- Верапамил увеличивает риски развития геморрагических осложнений, поэтому следует воздержаться от комбинации НОАК и верапамила.
- Результаты рандомизированных контролируемых исследований показали преимущество дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки перед варфарином с целью профилактики любого инсульта у пациента с фибрилляцией предсердий.

2.4 Гиполипидемическая терапия

Коррекция липидного обмена является важным элементом вторичной профилактики инсульта. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) являются ведущей группой препаратов для решения данной задачи. Рекомендуемые схемы терапии статинами различной интенсивности у пациентов с сердечно-сосудистыми событиями отражены как в кардиологических, так и в неврологических рекомендациях (табл. 5). В исследовании SPARCL, в котором приняло участие более 4,5 тыс. пациентов, перенесших некардиоэмболический ИИ или ТИА и не страдавших ИБС, на фоне длительной (в среднем 4,9 года) терапии аторвастатином в дозе 80 мг в сутки продемонстрировано снижение частоты развития повторных инсультов и ТИА по сравнению с плацебо на 16% (Amarenco P. Et al., 2006). Терапия статинами также была ассоциирована со снижением частоты развития ишемического, фатального и нефатального инсульта, уменьшением частоты развития коронарных событий.

Таблица 5

**Статинотерапия высокой, средней и низкой интенсивности (в сокращении),
(2013 ACC/AHA Guideline).**

Высокоинтенсивная	Средняя степень интенсивности	Низкая интенсивность терапии
Дневная доза препарата снижает уровень ЛПНП на > 50%.	Дневная доза препарата снижает уровень ЛПНП приблизительно на 30-50%.	Дневная доза препарата снижает уровень ЛПНП на <30%.
Аторвастатин (40*) – 80 мг Розувастатин 20 (40) мг	Аторвастатин 10 (20) мг Розувастатин 5 (10) мг Симвастатин 20-40 мг** Правастатин 40 (80) мг Ловастатин 40 мг Флувастатин 40 мг	Правастатин 10-20 мг Ловастатин 20 мг

Примечание: в таблице указаны препараты и их дозировки, которые доказали снижение частоты сердечно-сосудистых событий в РКИ.

* - при непереносимости 80 мг аторвастатина понижение дозировки до 40 мг (исследование IDEAL, Late Breaking Clinical Trials).

****** - несмотря на то, что симвастатин в дозировке 80 мг исследовался в нескольких РКИ, инициация терапии с данной дозировки или титрация до нее не рекомендована FDA из-за повышения риска развития миопатии, включая рабдомиолиз.

В соответствии с приказом МЗ РФ № 1740 **аторвастатин и симвастатин** входят в перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, включенных в Стандарт специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга.

Рекомендации по вторичной профилактике ИИ (AHA-ASA, 2014) в отношении гиполипидемической терапии включают в себя ряд пунктов:

Рекомендации	Класс и уровень доказательности
Терапия статинами в «агрессивных» дозировках (с целью уменьшения риска инсульта и других сердечно-сосудистых катастроф) показана пациентам с некардиоэмболическим ИИ или ТИА (с верифицированным атеросклерозом) и повышением ХС ЛПНП ≥ 3 ммоль/л с или без указания на другие ССЗ, ассоциированные с атеросклерозом	Класс I, уровень B
Терапия статинами в «агрессивных» дозировках (с целью уменьшения риска инсульта и других сердечно-сосудистых катастроф) может быть показана пациентам с ИИ или ТИА атеротромботического генеза с уровнем ХС ЛПНП $< 3,0$ ммоль/л без указания на другие ССЗ, ассоциированные с атеросклерозом. Пациентам с атеротромботическим инсультом без клинических и анамнестических указаний на ИБС необходимо достижение снижения уровня ХС ЛПНП до значений $< 2,5$ ммоль/л.	Класс I, уровень C
Пациенты с ИИ или ТИА и другими ССЗ, ассоциированными с атеросклерозом (прежде всего ИБС) должны получать лечение в соответствии с кардиологическими рекомендациями (включающую модификацию образа жизни, рекомендации по диете, <u>терапию статинами и контроль эффективности данной терапии!</u>)	Класс I, уровень A
Важным дополнением могут служить рекомендации по лечению ИИ в остром периоде, также предлагающие ряд положений терапии статинами (AHA-ASA, 2018).	
• если пациент принимал статины на момент развития инсульта, прием данной группы препаратов следует продолжать начиная с острого периода инсульта, в соответствии с приказом МЗ РФ № 928н (от 15.11.2012) они могут быть назначены с третьих суток после ОНМК (Класс Iia, уровень B-R). Отмена принимаемых статинов в остром периоде инсульта может увеличивать риск смерти или инвалидизации (Blanco M., 2007). Между тем, в исследовании ASSORT (Administration of Statin on Acute Ischemic Stroke Patient) было показано отсутствие различий по модифицированной шкале Рэнкина через 90 дней от развития инсульта между пациентами с началом приема статинов в первые сутки и пациентами с началом приема на 7-е сутки от развития инсульта (Yoshimura S., 2017). • высокоинтенсивная терапия статинами должна быть начата или продолжена у пациентов младше 75 лет, при отсутствии противопоказаний для данной терапии (Класс I, уровень A). • У пациентов, принимавших высокоинтенсивную терапию статинами, но имеющих при этом противопоказания к данной терапии или наличия клинических данных,	

указывающих на высокий риск развития побочных эффектов, должна проводиться терапия статинами средней интенсивности (**Класс I, уровень A**).

- у пациентов старше 75 лет необходимо взвешивать риск и пользу от конкретной схемы назначения статинов (высокоинтенсивную или средней интенсивности), при этом учитывая целесообразность сохранения терапии статинами при ее хорошей переносимости в прошлом (**Класс IIb, уровень C-EO**).

- Одной из новых рекомендаций по терапии статинами является необходимость начала лечения данной группой препаратов в стационаре (**Класс IIa, уровень C-LD**). Метаанализ применения статинов в стационаре у пациентов с ИИ показал взаимосвязь между ранним назначением статинов и хорошим функциональными исходами (Hong KS,).

К сожалению, пока не удастся достичь широкого использования гиполипидемических средств в отечественной ангионеврологической практике, даже несмотря на рекомендации, которые врач дает пациенту при выписке из стационара (Шандалин В.А., 2012).

2.5 Хирургическая профилактика

Хирургическая реваскуляризация широко используется при атеросклеротическом поражении различных сосудистых бассейнов. В сосудистой неврологии из хирургических методов применяются операции каротидного стентирования и каротидной эндартерэктомии, вошедшие на протяжении последних лет в рутинную клиническую практику.

Рекомендации	Класс и уровень доказательности
Каротидная эндартерэктомия рекомендована пациентам, перенесшим ИИ или ТИА на фоне ипсилатерального стеноза ВСА 70–99% в период 6 месяцев, выявленного неинвазивными методами, при этом частота периоперационных осложнений должна составлять менее 6%	Класс I, уровень A
Выполнение каротидной эндартерэктомии рекомендовано в течение 2 недель от ИИ у пациентов, перенесших ТИА или ИИ с негрубой выраженностью неврологической симптоматики (в случае отсутствия противопоказаний к раннему хирургическому вмешательству)	Класс IIa, уровень B
При выявлении ипсилатерального стеноза ВСА 50–69% проведение каротидной эндартерэктомии рекомендовано при оценке индивидуальных факторов риска (возраст, пол, сопутствующие состояния) в случае обеспечения периоперационных осложнений менее 6%	Класс I, уровень B

Выполнение каротидного стентирования симптомной артерии показано лишь в отдельных клинических ситуациях (**Класс IIa, уровень B**): локализация стеноза в труднодоступном для эндартерэктомии месте, высокий риск периоперационных осложнений с учетом сопутствующей патологии, расслоение ВСА, артериит Такаясу, рестеноз после проведенной каротидной эндартерэктомии.

Альтернативными методами хирургической профилактики ИИ могут являться наложение экстра-интракраниального анастомоза, а также закрытие открытого овального окна при парадоксальной церебральной эмболии. Последний вариант операции

выполняется с помощью катетеризационной техники и постановки окклюдеров, однако, нет доказательств ее эффективности **(Класс IIa, уровень B)**.

Таким образом, дифференцированная терапия в зависимости от типа и клинического варианта перенесенного инсульта, а также комбинация различных терапевтических методов составляют ядро терапевтического воздействия при вторичной профилактике ИИ. Увы, методы вторичной профилактики в настоящее время недостаточно используются на практике, что, с одной стороны, может объяснить высокую частоту развития повторного ИИ в РФ, а с другой – указывает на потенциальные возможности совершенствования его профилактики в нашей стране.

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендации

Уровень доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований, случаи-контроль или когортных исследований. Высококачественные систематические обзоры исследований, случаи-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязей.
2+	Хорошо проведенные исследования, случаи-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случаи-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серии случаев)
4	Мнение эксперта

Рейтинговая система уровней доказательности

- **A** — данные получены из нескольких рандомизированных клинических исследований.
- **B** — данные основаны на результатах одного рандомизированного исследования или нескольких нерандомизированных исследований.
- **C** — данные основаны на соглашении экспертов, результатах отдельных клинических наблюдений, на стандартах оказания медицинской помощи.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ И РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИХ ДОКУМЕНТОВ

1. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, Creager MA, Eckel RH, Elkind MSV, Fornage M, Goldstein LB, Greenberg SM, Horvath SE, Iadecola C, Jauch EC, Moore WS, Wilson JA; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Functional Genomics and Translational Biology, and Council on Hypertension. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:3754–3832.
2. Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC) Sacco et al. *The Journal of Headache and Pain* (2017) 18:108 DOI 10.1186/s10194-017-0815-1.
3. Amarenco P, Labreuche J, Lavallee P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke*. 2004;35:2902–2909.
4. Янишевский Станислав Николаевич. Поражение головного мозга при сахарном диабете 2 типа (клинико-морфологическое исследование): диссертация ... доктора медицинских наук: 14.01.11 / Янишевский Станислав Николаевич; [Место защиты: Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова - Федеральное государственное военное образовательное учреждение ВПО Минобороны России]. - Санкт-Петербург, 2014.- 254 с.
5. Banerjee C, Moon YP, Paik MC, Rundek T, Mora-McLaughlin C, Vieira JR, Sacco RL, Elkind MS. Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2012;43:1212–1217.
6. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Ambrosio G, Mancina G, Verdecchia P. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *J Hypertens*. 2011;29:1253–1269.
7. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361:2005–2016.
8. Kobzar G, Mardla V, Samel N. Short-term exposure of platelets to glucose impairs inhibition of platelet aggregation by cyclooxygenase inhibitors. *Platelets*. 2011;22:338–344.
9. Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin North Am*. 2008;92:17–40, ix.
10. Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, Carolei A. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke*. 2005;36:1115–1119.
11. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98:946–952.
12. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285:2864–2870.
13. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138:1093–1100.
14. Barker DJ, Lackland DT. Prenatal influences on stroke mortality in England and Wales. *Stroke*. 2003;34:1598–1602.
15. Lackland DT, Egan BM, Ferguson PL. Low birth weight as a risk factor for hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2003;5:133–136.
16. Johnson RC, Schoeni RF. Early-life origins of adult disease: national longitudinal population-based study of the United States. *Am J Public Health*. 2011;101:2317–2324.
17. Kissela BM, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Adeoye O, Flaherty ML, Khatri P, Ferioli S, De Los Rios La Rosa F, Broderick JP, Kleindorfer DO. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology*. 2012;79:1781–1787.
18. Lee LK, Bateman BT, Wang S, Schumacher HC, Pile-Spellman J, Saposnik G. Trends in the hospitalization of ischemic stroke in the United States, 1998–2007. *Int J Stroke*. 2012;7:195–201.

19. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Mullin CM, Sick P; PROTECT AF Investigators. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2009;374:534–542.
20. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1825–1833.
21. Verma A, Champagne J, Sapp J, Essebag V, Novak P, Skanes A, Morillo CA, Khaykin Y, Birnie D. Discerning the incidence of symptomatic and asymptomatic episodes of atrial fibrillation before and after catheter ablation (DISCERN AF): a prospective, multicenter study. *JAMA Intern Med*. 2013;173:149–156.
22. Lee C, Folsom A, Blair S: Physical activity and stroke risk: A meta-analysis. *Stroke* 2003;34:2475-2481.
23. Joshipura KJ, Ascherio A, Manson JE, Stampfer MJ, Rimm EB, Speizer FE, Hennekens CH, Spiegelman D, Willett WC: Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA* 1999;282:1233-1239.
24. He K, Song Y, Daviglius M, Liu K, Van Horn L, Dyer A, Goldbourt U, Greenland P: Fish consumption and incidence of stroke: A meta-analysis of cohort studies. *Stroke* 2004;35:1538-1542.
25. Umesawa M, Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y, Kikuchi S, Koizumi A, Kondo T, Inaba Y, Tanabe N, Tamakoshi A: Dietary intake of calcium in relation to mortality from cardiovascular disease: The jacc study. *Stroke* 2006;37:20-26.
26. He K, Merchant A, Rimm E, Rosner B, Stampfer M, Willett W, Ascherio A: Dietary fat intake and risk of stroke in male us healthcare professionals: 14 year prospective cohort study. *BMJ* 2003;327:777-782.
27. Kurth T, Gaziano J, Berger K, Kase C, Rexrode K, Cook N, Buring J, Manson J: Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med* 2002;162:2557-2562.
28. Kurth T, Gaziano J, Rexrode K, Kase C, Cook N, Manson J, Buring J: Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation* 2005;111:1992-1998.
29. Abbott RD, Yin Y, Reed DM, Yano K: Risk of stroke in male cigarette smokers. *N Engl J Med* 1986;315:717-720.
30. Colditz GA, Bonita R, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH: Cigarette smoking and risk of stroke in middle-aged women. *N Engl J Med* 1988;318:937-941.
31. Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S, Alperovitch A, Chedru F, d'Anglejan-Chatillon J, Boussier M-G. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *BMJ*. 1995;310:830–833.
32. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*. 1995;274:1049–1057.
33. Yang HT, Lee M, Hong KS, Ovbiagele B, Saver JL. Efficacy of folic acid supplementation in cardiovascular disease prevention: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Intern Med*. 2012;23:745–754.
34. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleepdisordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J RespirCrit Care Med*. 2005;172:1447–1451.
35. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, Diener-West M, Sanders MH, Wolf PA, Geraghty EM, Ali T, Lebowitz M, Punjabi NM. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the Sleep Heart Health Study. *Am J RespirCrit Care Med*. 2010;182:269–277.
36. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis: Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA*. 1995;273:1421–1428.
37. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D; MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomized controlled trial. *Lancet*. 2004;363:1491–1502.
38. Hobson RW 2nd, Weiss DG, Fields WS, Goldstone J, Moore WS, Towne JB, Wright CB. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: the Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1993;328:221–227.

39. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ: Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses' health study. A prospective, observational study. *Ann Intern Med* 2001;135:1-8.
40. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N: Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (hers ii). *JAMA* 2002;288:49-57.
41. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр Москва 2017 год.
42. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, BaireyMerz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force 208 on Practice Guidelines [published corrections appear in *Circulation*. 2014;129:S46–S48 and *Circulation*. 2015;132:e396]. *Circulation*. 2014;129(suppl 2):S1–S45. doi: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.
43. Late Breaking Clinical Trials News Release 11. High-dose statins lower heart attack risk. <http://scientificsessions.americanheart.org>.
44. Приказ МЗ РФ от 29 декабря 2012 г. N 1740н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга».
45. Blanco M, Nombela F, Castellanos M, Rodriguez-Yanez M, Garcia-Gil M, Leira R, Lizasoain I, Serena J, Vivancos J, Moro MA, Davalos A, Castillo J: Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: A controlled randomized study. *Neurology* 2007;69:904-910.
46. Hong KS, Lee JS. Statins in acute ischemic stroke: a systematic review. *J Stroke*. 2015;17:282–301. doi: 10.5853/jos.2015.17.3.282.
47. Yoshimura S, Uchida K, Daimon T, Takashima R, Kimura K, Morimoto T; on behalf of the ASSORT Trial Investigator. Randomized controlled trial of early versus delayed statin therapy in patients with acute ischemic stroke: ASSORT trial (Administration of Statin on Acute Ischemic Stroke Patient). *Stroke*. 2017;48:3057–3063. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017623.
48. Dhamoon M.S., Tai W., Boden-Albala B. et al. Risk of myocardial infarction or vascular death after first ischemic stroke. *Stroke* 2007;38:1752–8.
49. Шандалин В.А., Фонякин А.В., Гераскина Л.А. Вторичная профилактика ишемического инсульта: от рекомендаций – к реальной клинической практике. *Журнал неврологии, нейropsychиатрии и психосоматики*. 2012; 2: 35–41.
50. Федеральный закон от 23 февраля 2013 года № 15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака».
51. Парфенов В.А., Вербицкая С.В. Вторичная профилактика ишемического инсульта: международные рекомендации и клиническая практика. *Неврологический журнал*. 2014; (1): 4-10.
52. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками – 2017 г.
53. Connolly S.J. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
54. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013; 15: 625–51.
55. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365: 981–992.
56. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. A Guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014: published online May 1, 2014 .
57. Amarenco P. et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006; 355: 549–59.
58. Rashid P., Leonardi-Bee J., Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke*. 2003; 34: 2741–8.
59. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke of the European Stroke Organisation, 2008 <http://www.eso-stroke.org/recommendations>

60. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL; on behalf of the American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49:eXXX–eXXX. doi: 10.1161/STR.000000000000158.
61. AdamsHPJr, BendixenBH, KappelleLJ, BillerJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Organization in Acute Stroke Treatment. Department of Neurology, University of Iowa, Iowa City 52242-1053. *Stroke*. 1993 Jan;24(1):35-41.
62. Coutts SB, Modi J, Patel SK, Demchuk AM, Goyal M, Hill MD. CT/CT angiography and MRI findings predict recurrent stroke after transient ischemic attack and minor stroke: Results of the prospective catch study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2012;43:1013–1017
63. Kulkarni SR, Gohel MS, Bulbulia RA, Whyman MR, Poskitt KR. The importance of early carotid endarterectomy in symptomatic patients. *Ann R CollSurgEngl* 2009;91:210-3.
64. Naylor AR, Sillesen H, Schroeder TV. Clinical and imaging features associated with an increased risk of early and late stroke in patients with symptomatic carotid disease. *Eur J VascEndovascSurg* 2015;49:513-23.

Ишемический инсульт:
клинические рекомендации по первичной и вторичной профилактике
Методическое пособие для врачей
Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе

Под общей редакцией профессора И.А. Вознюка

Редактор д.м.н. И.М. Барсукова

Формат 60х90/16. Объем усл.п.л. Печать ризографическая.
Бумага офсетная. Тираж 1000 экз. Заказ №
Отпечатано в типографии ООО «Фирма «Стикс»
196128, Санкт-Петербург, ул. Кузнецовская, 19