#### Вторичная профилактика инсульта: Управление сосудистыми факторами риска

#### модификация образа жизни

Рекомендуется раннее (не позднее 48 часов после развития ОНМК) начало вторичной профилактики

[Инсульт. Руководство для врачей. Под редакцией Л.В. Стаховской, С.В. Котова. Издательство МИА, 2014. — 400 с.: ил.

Рекомендации по ведению больных с ишемическими инсультами и транзиторными ишемическими атаками Европейского общества по борьбе с инсультами (ESO), 2008 Cerebrovasc Dis 2008; 25: 457-507. Интернет-ресурс http//nsicu.ru/uploads/attachment/file/61/StrokeGuidelinesRussian.pdf (рус. яз.) http://www.karger.com/Article/Pdf/131083

Рекомендации по ведению больных с острым нарушением мозгового кровообращения Американской ассоциации сердца (АНА) и Американской ассоциации по борьбе с инсультами (АSA) 2005 Stroke 2005; 36; 916-923. Интернет-ресурс: http://stroke.ahajournals.ord/content/36/4/916.e[tract] *Неврология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коно валова, А. Б. Гехт. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018 - 688 с. - ISBN 978-5-9704-4405-4.]*

*Комментарии: у пациентов, перенесших ишемический инсульт или ТИА, риск развития повторных инсультов повышен почти в 10 раз и составляет около 25 - 30%. Риск повторного инсульта наиболее высок в первые несколько недель, повторной ТИА – в течение первых дней от развития. В связи с этим вторичная профилактика должна быть начата как можно раньше: сразу после диагностики ТИА и не позднее 48 часов после развития ишемического инсульта. Индивидуализированная вторичная профилактика инсульта уменьшает риск развития повторного нарушения мозгового кровообращения на 20 - 30%. Основные направления вторичной профилактики ишемического инсульта включают как нелекарственные методы (коррекция факторов риска, модификацию образа жизни), так и лекарственную терапию (антигипертензивные, антитромботические средства, статины) и хирургические методы лечения.*

# **Питание**

**Рекомендуется** пациентам с ИИ/ТИА придерживаться диеты средиземноморского типа с акцентом на мононенасыщенные жиры, растительную пищу и потребление рыбы, либо с добавлением высококачественного оливкового масла первого отжима или орехов, что предпочтительнее просто соблюдения диеты с низким содержанием жира, для снижения риска повторного инсульта

[Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, et al; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. N Engl J Med. 2018;378:e34. doi: 10.1056/NEJMoa1800389.

Rees K, Takeda A, Martin N, Ellis L, Wijesekara D, Vepa A, Das A, Hartley L, Stranges S. Mediterranean-style diet for the primary and second- ary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2019;3:CD009825. doi: 10.1002/14651858.CD009825.pub3]

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** в настоящее время есть ограниченные данные, подтверждающими пользу от назначения специальных диет в рамках снижения риска повторного инсульта, в сравнении с известными рекомендациями о пользе диет для лиц с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, ишемической болезнью сердца, а также влиянием питания на такие факторы риска развития инсульта, как АД и холестерин. Когортное исследование REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study) выявило, что более высокая приверженность южной диете (с высоким содержанием жиров, жареной пищи, яиц, обработанного мяса и подслащенных сахаром напитков) была связана с повышенным риском инсульта на 39% (отношение рисков (ОР) 1,39 [95% ДИ 1,05 - 1,84]) [Judd SE, Gutiérrez OM, Newby PK, Howard G, Howard VJ, Locher JL, Kissela BM, Shikany JM. Dietary patterns are associated with incident stroke and contribute to excess risk of stroke in Black Americans. S*troke. 2*013;44:3305–3311. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002636 ].

**Рекомендуется** пациентам с ИИ/ТИА, не ограничивающим в повседневной жизни потребление натрия с пищей, уменьшение потребления соли (натрия хлорида), по крайней мере, на 2,5 г/сут (на 1 г/сут натрия), для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая инсульт.

[He FJ, Tan M, Ma Y, MacGregor GA. Salt reduction to prevent hypertension and cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2020;75:632–647. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.055

Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, et al; DASH- Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet: DASH-Sodium Collaborative Research Group. N Engl J Med. 2001;344:3–10. doi: 10.1056/NEJM200101043440101]

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

#### Комментарии: результаты метаанализ 5 долгосрочных исследований по снижению потребления соли у лиц с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями [He FJ, Tan M, Ma Y, MacGregor GA. Salt reduction to prevent hypertension and cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2020;75:632–647. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.055], показали, что снижение потребления натрия на 1 г/сут (соли на 2,5 г/сут) связано с 20%-ным снижением дальнейших сердечно-сосудистых событий (RR, 0,80 [95% ДИ, 0,66–0,97]). Исследование DASH-sodium[Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, et al; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet: DASH-Sodium Collaborative Research Group. N Engl J Med. 2001; 344:3–10. doi: 10.1056/NEJM200101043440101] продемонстрировало, что на фоне соблюдения типичной для США в 1990-х годах диеты DASH снижение потребления натрия с 3,3 до 2,4 г/сут снизило систолическое АД на 2,1 мм рт. ст. (р<0,001), а дальнейшее снижение потребления натрия с 2,4 до 1,5 г/сут привело к дополнительному снижению на 4,6 мм рт. ст. (р<0,001). Диета DASH была связана со значительно более низким уровнем систолического АД при каждом уровне натрия, чем контрольная диета.

#### 

#### Физическая активность

**Рекомендуется** физически активным пациентам с ИИ/ТИА аэробная физическая нагрузка средней интенсивности, по крайней мере, в течение минимум 10 минут 4 раза в неделю или аэробная физическая нагрузка высокой интенсивности в течение минимум 20 минут два раза в неделю для снижения риска повторного инсульта, смерти от повторного инсульта, инфаркта или других сосудистых причин. **[**Turan TN, Nizam A, Lynn MJ, Egan BM, Le NA, Lopes-Virella MF, Hermayer KL, Harrell J, Derdeyn CP, Fiorella D, et al. Relationship between risk factor control and vascular events in the SAMMPRIS trial. Neurology. 2017;88:379–385. doi: 10.1212/WNL.0000000000003534.]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** участники исследования SAMMPRIS [Turan TN, Nizam A, Lynn MJ, Egan BM, Le NA, Lopes-Virella MF, Hermayer KL, Harrell J, Derdeyn CP, Fiorella D, et al. Relationship between risk factor control and vascular events in the SAMMPRIS trial. Neurology. 2017;88:379–385. doi: 10.1212/WNL.0000000000003534], не достигшие целевого уровня физической активности, определенного по шкале «Physician-Based Assessment and Counselling for Exercise score» ≥4 баллов, имели значительно более высокие шансы на развитие инсульта, инфаркта миокарда и смерти от сосудистых причин, чем те, кто достиг данного показателя (ОШ 5,4 [95% ДИ, 2,4–12,1]). Показатель физической активности по шкале «Physician-Based Assessment and Counselling for Exercise score» в 4 балла приравнивается к 10-минутным сеансам умеренной физической активности (достаточной для того, чтобы вспотеть или заметно повысить частоту сердечных сокращений, например, быстрая ходьба, использование велотренажера) 4 раза в неделю или 20-минутным сеансам активной физической активности (например, бег трусцой) 2 раза в неделю. Для такой конечной точки как ишемический инсульт, физическая активность была единственным фактором риска, связанным с меньшим числом случаев развития инсульта; у тех, кто не достиг целевых показателей для определенных уровней физической активности, показатель ОШ составил 6,7 (95% ДИ 2,5 - 18,1) для повторного инсульта по сравнению с теми, кто достиг целевых показателей физической активности.

**Рекомендуется** пациентам с ИИ/ТИА, вынужденным вести сидячий образ жизни, для поддержания нормального функционирования сердечно – сосудистой системы прерывать нахождение в сидячем положении стоянием или легкими нагрузками длительностью 3 минуты каждые 30 минут.

English C, Janssen H, Crowfoot G, Bourne J, Callister R, Dunn A, Oldmeadow C, Ong LK, Palazzi K, Patterson A, et al. Frequent, short bouts of light-intensity exercises while standing decreases systolic blood pressure: Breaking Up Sitting Time After Stroke (BUST-Stroke) trial. Int J Stroke. 2018;13:932–940. doi: 10.1177/1747493018798535

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** нахождение в длительном сидячем положении и физическая пассивность увеличивают риск повторного инсульта, поскольку эти уровни в целом связаны со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 1,15 [95% ДИ, 1,11 - 1,19]) и развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 1,143 [95% ДИ, 1,00–1,73]), при этом риски становятся более выраженными при более низких уровнях физической активности [Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, Bajaj RR, Silver MA, Mitchell MS, Alter DA. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2015;162:123–132. doi: 10.7326/M14-1651]. По предварительным результатам исследования BUST-Stroke (Breaking Up Sitting Time After Stroke) установлено, что нахождение в сидячем положении, прерывающееся 3-минутными сетами легкой физической активности в положении стоя каждые 30 минут, снижало уровень систолического АД на 3,5 мм рт.ст.

#### Отказ от курения

**Рекомендуется** пациентам с ИИ/ТИА, страдающим табакозависимостью, консультация специалиста для назначения медикаментозной терапии или немедикаментозного лечения с целью прекращения курения для снижения риска повторного инсульта.

[Rigotti NA, Clair C, Munafò MR, Stead LF. Interventions for smoking cessation in hospitalised patients. Cochrane Database Syst Rev. 2012;5:CD001837. doi: 10.1002/14651858.CD001837.pub3

Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2016;3:CD008286. doi: 10.1002/14651858.CD008286.pub3

Evans-Hudnall GL, Stanley MA, Clark AN, Bush AL, Resnicow K, Liu Y, Kass JS, Sander AM. Improving secondary stroke self-care among underserved ethnic minority individuals: a randomized clinical trial of a pilot intervention. J Behav Med. 2014;37:196–204. doi: 10.1007/s10865-012-9469-2

Ahmadi M, Laumeier I, Ihl T, Steinicke M, Ferse C, Endres M, Grau A, Hastrup S, Poppert H, Palm F, et al. A support programme for secondary prevention in patients with transient ischaemic attack and minor stroke (INSPiRE-TMS): an open-label, randomised controlled trial. Lancet Neurol. 2020;19:49–60. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30369-2]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Рекомендуется** пациентам с ИИ/ТИА избегать воздействия окружающего табачного дыма (пассивного табакокурения), а продолжающим курить прекратить курение (или сократить ежедневное курение) для снижения риска повторного инсульта.

[Pan B, Jin X, Jun L, Qiu S, Zheng Q, Pan M. The relationship between smoking and stroke: a meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019;98:e14872. doi: 10.1097/MD.0000000000014872

Lin MP, Ovbiagele B, Markovic D, Towfighi A. Association of second- hand smoke with stroke outcomes. Stroke. 2016;47:2828–2835. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014099

Bonita R, Duncan J, Truelsen T, Jackson RT, Beaglehole R. Passive smok- ing as well as active smoking increases the risk of acute stroke. Tob Control. 1999;8:156–160. doi: 10.1136/tc.8.2.156

Lee PN, Thornton AJ, Forey BA, Hamling JS. Environmental tobacco smoke exposure and risk of stroke in never smokers: an updated review with meta-analysis. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2017;26:204–216. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.09.011]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3)**

#### 

#### Употребление психоактивных веществ

#### 

**Рекомендуется** пациентам с ИИ/ТИА, которые употребляют алкоголь более 2 стандартных доз в день для мужчин или более 1 стандартной дозы в день для женщин отказаться или сократить потребление алкоголя, чтобы снизить риск инсульта (1 стандартная доза = 14 граммов или 17,7 мл чистого этилового спирта).

[Evans-Hudnall GL, Stanley MA, Clark AN, Bush AL, Resnicow K, Liu Y, Kass JS, Sander AM. Improving secondary stroke self-care among underserved ethnic minority individuals: a randomized clinical trial of a pilot intervention. J Behav Med. 2014;37:196–204. doi: 10.1007/s10865-012-9469-2

Ois A, Gomis M, Rodríguez-Campello A, Cuadrado-Godia E, Jiménez-Conde J, Pont-Sunyer C, Cuccurella G, Roquer J. Factors associated with a high risk of recurrence in patients with transient ischemic attack or minor stroke. Stroke. 2008;39:1717–1721. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.505438

Ricci C, Wood A, Muller D, Gunter MJ, Agudo A, Boeing H, van der Schouw YT, Warnakula S, Saieva C, Spijkerman A, et al. Alcohol intake in relation to non-fatal and fatal coronary heart disease and stroke: EPIC-CVD case- cohort study. BMJ. 2018;361:k934. doi: 10.1136/bmj.k934

Patra J, Taylor B, Irving H, Roerecke M, Baliunas D, Mohapatra S, Rehm J. Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 2010;10:258. doi: 10.1186/1471-2458-10-258]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Рекомендуется** пациентам с ИИ/ТИА, употребляющим наркотические и психоактивные вещества (например, амфетамины, производные амфетамина, кокаин или производные каннабиноидов), прекратить прием психоактивных веществ для снижения риска повторного инсульта.

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 4)**

#### 

#### Ожирение

#### Рекомендуется пациентам с ИИ/ТИА, страдающим избыточным весом или ожирением, снижение веса и изменение образа жизни для улучшения профиля факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и снижения риска повторного инсульта.

#### 

Dixon JB, O’Brien PE, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, Skinner S, Proietto J, Bailey M, Anderson M. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. JAMA. 2008;299:316–323. doi: 10.1001/jama.299.3.316

Burchfiel CM, Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, Chiu D, Yano K. Glucose intolerance and 22-year stroke incidence: the Honolulu Heart Program. Stroke. 1994;25:951–957. doi: 10.1161/01.str.25.5.951

Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, Connett JE, Inabnet WB, Billington CJ, Thomas AJ, Leslie DB, Chong K, Jeffery RW, et al. Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: the Diabetes Surgery Study randomized clinical trial. JAMA. 2013;309:2240–2249. doi: 10.1001/jama.2013.5835

Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, Shulman GI. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabe- tes. Diabetes. 2005;54:603–608. doi: 10.2337/diabetes.54.3.603

Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, Thomas S, Abood B, Nissen SE, Bhatt DL. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. N Engl J Med. 2012;366:1567–1576. doi: 10.1056/NEJMoa1200225

Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, et al; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375:311–322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827

Hier DB, Foulkes MA, Swiontoniowski M, Sacco RL, Gorelick PB, Mohr JP, Price TR, Wolf PA. Stroke recurrence within 2 years after ischemic infarc- tion. Stroke. 1991;22:155–161. doi: 10.1161/01.str.22.2.155

Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, Thomas S, Abood B, Nissen SE, Bhatt DL. Bariatric surgery versus in- tensive medical therapy in obese patients with diabetes. N Engl J Med. 2012;366:1567–1576. doi: 10.1056/NEJMoa1200225

Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG, Hill JO, Brancati FL, Peters A, Wagenknecht L; Look AHEAD Research Group. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2011;34:1481–1486. doi: 10.2337/dc10-2415

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии**: Примерно от 24% до 30% пациентов с острым ишемическим инсультом страдают ожирением [Kernan WN, Inzucchi SE, Sawan C, Macko RF, Furie KL. Obesity: a stub- bornly obvious target for stroke prevention. Stroke. 2013;44:278–286. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.639922]. В популяционных исследованиях ожирение увеличивает риск ишемического инсульта на 50-100% по сравнению с пациентами с нормальным весом [Kroll ME, Green J, Beral V, Sudlow CL, Brown A, Kirichek O, Price A, Yang TO, Reeves GK; Million Women Study Collaborators. Adiposity and ischemic and hemorrhagic stroke: prospective study in women and meta-analysis. Neurology. 2016;87:1473–1481. doi: 10.1212/WNL.0000000000003171].

Потеря веса всего на 5-10% приводит к значительному снижению риска сосудистых событий [Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG, Hill JO, Brancati FL, Peters A, Wagenknecht L; Look AHEAD Research Group. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2011;34:1481–1486. doi: 10.2337/dc10-2415]. Наблюдательные исследования дают некоторые доказательства того, что потеря веса после бариатрической операции может снизить риск инсульта. [Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Sjöström CD, Karason K, Wedel H, Ahlin S, Anveden Å, Bengtsson C, Bergmark G, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. JAMA. 2012;307:56–65. doi: 10.1001/jama.2011.1914, Fisher DP, Johnson E, Haneuse S, Arterburn D, Coleman KJ, O’Connor PJ, O’Brien R, Bogart A, Theis MK, Anau J, et al. Association between bariatric surgery and macrovascular disease outcomes in patients with type 2 diabetes and severe obesity. JAMA. 2018;320:1570–1582. doi: 10.1001/jama.2018.14619]

#### Рекомендуется пациентам с ишемическим инсультом и ТИА рассчитывать индекс массы тела (ИМТ) во время первичной госпитализации и ежегодно после этого для выявления и классификации ожирения с целью профилактики повторного инсульта

#### 

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Артериальная гипертензия**

**Рекомендуется** пациентам с ИИ/ТИА, страдающим гипертонической болезнью, назначать препараты из групп тиазидных диуретиков, ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II с целью контроля уровня артериального давления (АД) и уменьшения риска повторного ИИ

[Zonneveld TP, Richard E, Vergouwen MD, Nederkoorn PJ, de Haan R, Roos YB, Kruyt ND. Blood pressure-lowering treatment for preventing recurrent stroke, major vascular events, and dementia in patients with a history of stroke or transient ischaemic attack. Cochrane Database Syst Rev.2018;7:CD007858. doi: 10.1002/14651858.CD007858.pub2;

PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood-pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet. 2001;358:1033–1041. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5;

Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. Stroke. 2003;34:2741–2748. doi: 10.1161/01.STR.0000092488.40085.15].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Рекомендуется** для большинства пациентов с ИИ/ТИА, страдающих гипертонической болезнью, достижение целевого значением АД менее 130/80 мм рт. ст

[Kitagawa K, Yamamoto Y, Arima H, Maeda T, Sunami N, Kanzawa T, Eguchi K, Kamiyama K, Minematsu K, Ueda S, et al; Recurrent Stroke Prevention Clinical Outcome Study Group. Effect of standard vs intensive blood pressure control on the risk of recurrent stroke: a randomized clinical trial and meta-analysis. JAMA Neurol. 2019;76:1309–1318. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2167;

Mant J, McManus RJ, Roalfe A, Fletcher K, Taylor CJ, Martin U, Virdee S, Greenfield S, Hobbs FD. Different systolic blood pressure targets for people with history of stroke or transient ischaemic attack: PAST-BP (Prevention After Stroke–Blood Pressure) randomised controlled trial. BMJ.2016;352:i708. doi: 10.1136/bmj.i708.;

Bath PM, Scutt P, Blackburn DJ, Ankolekar S, Krishnan K, Ballard C, Burns A, Mant J, Passmore P, Pocock S, et al; PODCAST Trial Investigators. Intensive versus guideline blood pressure and lipid lowering in patients with previous stroke: main results from the pilot ‘Prevention of Decline in Cognition after Stroke Trial’ (PODCAST) randomised controlled trial. PLoS One.2017;12:e0164608. doi: 10.1371/journal.pone.0164608]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарий:** достижение целевого уровня АД должно быть осуществлено в течение 3-х месяцев с шагом титрации (увеличение дозировки препаратов или переход на 2-х / 3-х компонентную схему терапии) приблизительно 4 недели [Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786]. Достижение целевого уровня АД менее 130/80 мм рт.ст. может быть нецелесообразно у пациентов старше 80 лет, при развитии инсульта на фоне диссекции прецеребральных артерий, при гемодинамически значимых стенозах брахиоцефальных артерий.

**Рекомендуется** пациентам с ИИ/ТИА, не страдающим гипертонической болезнью, но имеющим уровень АД более 130/80 мм рт.ст., назначение антигипертензивной терапии с целью снижения риска повторного ИИ, внутричерепного кровоизлияния и других сердечно сосудистых событий.

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарий:** пациенты, перенесшие ИИ и имевшие уровень АД в диапазоне 130/80 – 140/90 мм рт.ст. были включены в целый ряд исследований [Kitagawa K, Yamamoto Y, Arima H, Maeda T, Sunami N, Kanzawa T, Eguchi K, Kamiyama K, Minematsu K, Ueda S, et al; Recurrent Stroke Prevention Clinical Outcome Study Group. Effect of standard vs intensive blood pressure control on the risk of recurrent stroke: a randomized clinical trial and meta-analysis. JAMA Neurol. 2019;76:1309–1318. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2167

Bath PM, Scutt P, Blackburn DJ, Ankolekar S, Krishnan K, Ballard C, Burns A, Mant J, Passmore P, Pocock S, et al; PODCAST Trial Investigators. Intensive versus guideline blood pressure and lipid lowering in patients with previous stroke: main results from the pilot ‘Prevention of Decline in Cognition after Stroke Trial’ (PODCAST) randomised controlled trial. PLoS One.2017;12:e0164608. doi: 10.1371/journal.pone.0164608]. Так, в исследовании PRoFESS более 33% пациентов, перенесших ИИ, имели уровень систолического АД менее 135 мм рт.ст. [Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, et al; PRoFESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. N Engl J Med. 2008;359:1225–1237. doi: 10.1056/NEJMoa0804593], а в исследовании PAST-BP – более половины пациентов имели уровень САД менее 140 мм рт.ст [Mant J, McManus RJ, Roalfe A, Fletcher K, Taylor CJ, Martin U, Virdee S, Greenfield S, Hobbs FD. Different systolic blood pressure targets for people with history of stroke or transient ischaemic attack: PAST-BP (Prevention After Stroke–Blood Pressure) randomised controlled trial. BMJ.2016;352:i708. doi: 10.1136/bmj.i708]. Во всех перечисленных исследованиях была продемонстрирована эффективность и безопасность назначения антигипертензивной терапии в рамках вторичной профилактики ИИ пациентам с АД <140/90 мм рт.ст.

**Дислипидемия**

**Рекомендуется** большинству пациентов с ИИ/ТИА назначение гиполипидемической терапии с достижением целевого уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л или по крайней мере снижением уровня ХС ЛНП ≥50% по сравнению с исходным значением.

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

[Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y et al. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. N Engl J Med. 2020;382(1):9. doi:10.1056/ NEJMoa1910355].

Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a metaanalysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376:16701681.

Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Fulcher J, O’Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials.Lancet2015;385:13971405].

**Комментарий:** Дополнительные преимущества от снижения уровня ХС ЛНП ниже 1,8 ммоль/л были продемонстрированы в исследовании TST (Treat Stroke to Target): у пациентов с ранее перенесенным ИИ выбор такой тактики лечения позволял уменьшать риск развития повторных сердечно-сосудистых событий событий на 22% [Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y et al. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. N Engl J Med. 2020;382(1):9. doi:10.1056/ NEJMoa1910355]. Результаты исследования IMPOVE-IT и двух мета-анализов показали дополнительное снижение риска развития СС событий при снижении уровня ХС ЛНП<1,4%, позволив определить формулу «чем ниже ХС ЛНП, тем ниже риск CC событий» [Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes.N Engl J Med2015;372:23872397.

**Рекомендуется** пациентам с ИИ/ТИА, имеющим экстремально высокий риск повторных СС событий, достижение целевого значения ХС ЛНП < 1,0 ммоль/л.

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 2)**

Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med.2017;376:1713–1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664

Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, et al; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med.2018;379:2097–2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174].

**Комментарий:** под экстремально высоким риском повторных СС событий понимаются следующие клинические ситуации:

* пациент с ИИ/ТИА атеросклеротического генеза, у которого имеется сахарный диабет 2 типа;
* пациент с ИИ/ТИА атеросклеротического генеза, у которого имеется семейная гиперхолестеринемия;
* пациент с ИИ атеросклеротического генеза, у которого в течение последующих двух лет на фоне приема максимально переносимой гиполипидемической терапии (статины+эзетимиб)/ на фоне достижения целевого значения ХС ЛНП (менее 1,4 ммоль/л) развилось повторное СС событие атеросклеротического генеза (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, чрезкожное коронарное вмешательство, коронарное шунтирование, перемежающаяся хромота, повторный ТИА/ИИ);

Дополнительная польза снижения уровня ХС ЛНП менее 1,0 ммоль/л была продемонстрирована в исследованиях FOURIER и ODYSSEY OUTCOMES.

**Рекомендуется** большинству пациентам с ИИ/ТИА, назначение высокоинтенсивной терапии статинами в максимально переносимых дозах для достижения целевого уровня ХС ЛНП

[Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a metaanalysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376:16701681].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарий:** под высокоинтенсивной терапией статинами подразумевается назначение аторвастатина в дозах 40-80 мг/сут или розувастатина в дозах 20-40 мг/сут [Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. J Clin Pharm Ther. 2010 Apr;35(2):139-51. doi: 10.1111/j.1365-2710.2009.01085.x. PMID: 20456733]. При повышении уровня триглицеридов (ТГ) выше целевого значения (2,3 ммоль/л) назначение статинов также является терапией первой линии [Vallejo-Vaz AJ, Fayyad R, Boekholdt SM, Hovingh GK, Kastelein JJ, Melamed S, Barter P, Waters DD, Ray KK. Triglyceride-rich lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular events among patients receiving statin therapy in the TNT trial.Circulation2018;138:770781].

**Рекомендуется** пациентам старше 75 лет, перенесшим ИИ/ТИА, начинать умеренно-интенсивную терапию статинами

[Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. Lancet. 2016;388:2532-61

Group HPSC. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. J Vasc Surg. 2007;45:645-54; discussion 53-4].

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарий:** под умеренно интенсивной терапией статинами подразумевают назначение аторвастатина 10-20 мг/сут, розувастатина 5-10 мг/сут [Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. J Clin Pharm Ther. 2010 Apr;35(2):139-51. doi: 10.1111/j.1365-2710.2009.01085.x. PMID: 20456733].

**Рекомендуется** пациентам старше 75 лет с ИИ/ТИА, ранее получавшим высокоинтенсивную терапию статинами, продолжить терапию статинами, не изменяя режим интенсивности. [Koren MJ, Hunninghake DB. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the alliance study. J Am Coll Cardiol. 2004;44:1772-9

Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA. 2002;287:3215-22] .

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Рекомендуется** пациентам с ИИ/ТИА, не достигшим целевых значений ХС ЛНП на фоне терапии максимально переносимыми дозами статинов в течение 4-12 недель, добавление к терапии эзетемиба

[Bohula EA, Wiviott SD, Giugliano RP, Blazing MA, Park JG, Murphy SA, White JA, Mach F, Van de Werf F, Dalby AJ, et al. Prevention of stroke with the addition of ezetimibe to statin therapy in patients with acute coronary syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). Circulation.2017;136:2440–2450. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029095

Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y et al. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. N Engl J Med. 2020;382(1):9. doi:10.1056/ NEJMoa1910355].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Рекомендуется** пациентам с ИИ/ТИА и непереносимостью статинов назначение эзетимиба с целью достижения целевого значения ХС ЛНП

[Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, Preiss D, Bruckert E, Ceska R, Lepor N, Ballantyne CM, Gouni-Berthold I, Elliott M, Brennan DM, Wasserman SM, Somaratne R, Scott R, Stein EA; Gauss-3 Investigators. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. JAMA 2016;315:15801590

Schreml J, Gouni-Berthold I. Role of anti-PCSK9 antibodies in the treatment of patients with statin intolerance.Curr Med Chem2018;25:15381548].

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарий:** под непереносимостью статинов понимается развитие побочных эффектов после отмены и повторного рестарта терапии, в том числе с назначением другого статина и/или в сниженной дозе.

**Рекомендуется** пациентам с ИИ/ТИА добавление к проводимой терапии статинами и эзетемибом ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK-9) с целью достижения целевого значения ХС ЛНП [Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med.2017;376:1713–1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664

Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, et al; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med.2018;379:2097–2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Рекомендуется** пациентам с ИИ/ТИА оценка эффективности проводимой гиполипидемической терапии, ее безопасности и приверженности пациента к проводимого лечению (включая изменение образа жизни) [Chiavaroli L, Nishi SK, Khan TA, Braunstein CR, Glenn AJ, Mejia SB, RahelićD, Kahleová H, Salas-Salvadó J, Jenkins DJA, et al. Portfolio dietary pattern and cardiovascular disease: a systematic review and metaanalysis of controlled trials. Prog Cardiovasc Dis.2018;61:43–53. doi: 10.1016/j.pcad.2018.05.004

Benner JS, Tierce JC, Ballantyne CM, Prasad C, Bullano MF, Willey VJ, Erbey J, Sugano DS. Follow-up lipid tests and physician visits are associated with improved adherence to statin therapy. Pharmacoeconomics. 2004;22(suppl 3):13–23. doi: 10.2165/00019053-200422003-00003].

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарий:** целесообразно проводить оценку лабораторных параметров (измерение уровня липидов натощак, АЛТ, АСТ) спустя 4 - 12 недель после начала приема статинов или увеличения их дозы. После достижения целевого уровня ХС ЛНП и ТГ (целевое значение для ТГ - менее 2,3 ммоль/л) рекомендован ежегодный лабораторный контроль (при отсутствии проблем с приверженностью пациента или других конкретных причин более частого мониторинга). Рутинный контроль печеночных ферментов во время лечения статинами не рекомендуется, за исключением наличия симптомов, свидетельствующих о патологии печени.

**Не рекомендуется** пациентам с ИИ/ТИА, получающим терапию статинами, дополнительное назначение фибратов или никотиновой кислоты для коррекции гипертриглицеридемии

[Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesaniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d’Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet2005;366:18491861

Aim-High Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy.N Engl J Med2011;365:22552267.

Group HTC, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J, Wallendszus K, Craig M, Jiang L, Collins R, Armitage J. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. N Engl J Med2014;371:203212].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарий:** несмотря на имеющиеся данные об эффективности фибратов (гемфеброзила [Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. N Engl J Med. 1987 Nov 12;317(20):1237-45. doi: 10.1056/NEJM198711123172001. PMID: 3313041], безофибрата [Lipids and lipoproteins in symptomatic coronary heart disease. Distribution, intercorrelations, and significance for risk classification in 6,700 men and 1,500 women. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group, Israel. Circulation1992;86:839848]) в первичной профилактике сердечно-сосудистых событий,в настоящее время отсутствуют убедительные доказательства об эффективности данных препаратов во вторичной профилактике ИИ.

**Рекомендации по острому инфаркту миокарда и тромбу левого желудочка**

* **Рекомендуется** пациентам с ИИ/ТИА на фоне острого инфаркта миокарда (ИМ), осложненного формированием пристеночного тромба левого желудочка (ЛЖ), терапия антагонистами витамина К (целевое значение МНО – 2,5 (в пределах 2,0-3,0)) продолжительностью не менее 3 месяцев для снижения риска повторного ИИ.

[Pöss, J, Desch, S, Eitel, C, de Waha, S, Thiele, H, Eitel, I. Left ventricular thrombus formation after ST-segment-elevation myocardial infarction: insights from a cardiac magnetic resonance multicenter study. Circ Cardiovasc Imaging. 2015;8:e003417. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003417;

Phan, J, Nguyen, T, French, J, Moses, D, Schlaphoff, G, Lo, S, Juergens, C, Dimitri, H, Richards, D, Thomas, L. Incidence and predictors of left ventricular thrombus formation following acute ST-segment elevation myocardial infarction: a serial cardiac MRI study. Int J Cardiol Heart Vasc. 2019;24:100395. doi: 10.1016/j.ijcha.2019.100395;

Vaitkus, PT, Barnathan, ES. Embolic potential, prevention and management of mural thrombus complicating anterior myocardial infarction: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 1993;22:1004–1009. doi: 10.1016/0735-1097(93)90409-t;

Merkler, AE, Alakbarli, J, Gialdini, G, Navi, BB, Murthy, SB, Goyal, P, Kim, J, Devereux, RB, Safford, MM, Iadecola, C, et al. Short-term risk of ischemic stroke after detection of left ventricular thrombus on cardiac magnetic resonance imaging. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2019;28:1027–1031. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.12.025;

Velangi, PS, Choo, C, Chen, KA, Kazmirczak, F, Nijjar, PS, Farzaneh-Far, A, Okasha, O, Akçakaya, M, Weinsaft, JW, Shenoy, C. Long-term embolic outcomes after detection of left ventricular thrombus by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging: a matched cohort study. Circ Cardiovasc Imaging. 2019;12:e009723. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.119.009723].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3).**

* **Не рекомендуется** (ввиду отсутствия достаточного количества данных о безопасности) пациентам с ИИ и ТИА, а также тромбом ЛЖ (выявленным в течение предшествовавших 3 месяцев) терапия ПОАК (дабигатран\*\*, ривароксабан\*\*, апиксабан\*\*) для снижения риска повторного ИИ.

[Fleddermann, AM, Hayes, CH, Magalski, A, Main, ML. Efficacy of direct acting oral anticoagulants in treatment of left ventricular thrombus. Am J Cardiol. 2019;124:367–372. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.05.009].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарии:** *на сегодняшний день опубликованы единичные недостаточно крупные исследования эффективности и безопасности НОАК для профилактики формирования тромба в ЛЖ или развития инсульта у пациентов с острым ИМ. Поэтому, если планируется проведение долгосрочной антикоагулянтной терапии, то антагонисты витамина К (АВК) остаются препаратами выбора по профилактике формирования тромба в ЛЖ или развития инсульта у пациентов с острым ИМ.*

* **Рекомендуется** пациентам с ИИ/ТИА на фоне острого ИМ передней стенки со сниженной фракцией выброса менее 50% без признаков наличия тромба в ЛЖ назначение антикоагулянтной терапии в течение не менее 3 месяцев для снижения риска повторного кардиоэмболического инсульта.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Рекомендации по кардиомиопатии**

**Рекомендуется** пациентам с ИИ и ТИА, а также тромбом левого предсердия на фоне ишемической, неишемической или рестриктивной кардиомиопатии и дисфункции ЛЖ антикоагулянтная терапия антагонистом витамина К в течение не менее 3 месяцев для снижения риска повторного ИИ.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Рекомендуется** пациентам с ИИ и ТИА, а также некомпактным миокардом левого желудочка рассмотреть возможность лечения антагонистом витамина К для снижения риска повторного ИИ.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Антитромботическая терапия при вторичной профилактике некардиоэмболического инсульта или ТИА**

**Рекомендации по антиагрегантной терапии**

**Рекомендуется** пациентам с некардиоэмболическим ИИ и ТИА антиагрегантная терапия для снижения риска повторного ИИ.

[De Schryver, EL, Algra, A, Kappelle, LJ, van Gijn, J, Koudstaal, PJ. Vitamin K antagonists versus antiplatelet therapy after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke of presumed arterial origin. Cochrane Database Syst Rev. 2012;2012:CD001342. doi: 10.1002/14651858.CD001342.pub3;

Mohr, JP, Thompson, JL, Lazar, RM, Levin, B, Sacco, RL, Furie, KL, Kistler, JP, Albers, GW, Pettigrew, LC, Adams, HP, Jr. et al; Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. N Engl J Med. 2001;345:1444–1451. doi: 10.1056/NEJMoa011258].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

*Комментарии: пациентам с некардиоэмболическим ИИ и ТИА назначается антиагрегантная терапия (АСК\*\* в дозе 50-150 мг/сут, или клопидогрел\*\* 75 мг/сут, или комбинация АСК\*\* 25 мг и дипиридамола\*\* замедленного высвобождения 200 мг 2 раза в сутки) для снижения риска повторного ИИ.*

[Diener, HC, Cunha, L, Forbes, C, Sivenius, J, Smets, P, Lowenthal, A. European Stroke Prevention Study, 2: dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. J Neurol Sci. 1996;143:1–13. doi: 10.1016/s0022-510x(96)00308-5;

ESPRIT Study Group; Halkes, PH, van Gijn, J, Kappelle, LJ, Koudstaal, PJ, Algra, A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. Lancet. 2006;367:1665–1673. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68734-5;

Kwok, CS, Shoamanesh, A, Copley, HC, Myint, PK, Loke, YK, Benavente, OR. Efficacy of antiplatelet therapy in secondary prevention following lacunar stroke: pooled analysis of randomized trials. Stroke. 2015;46:1014–1023. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.008422;

Sacco, RL, Diener, HC, Yusuf, S, Cotton, D, Ounpuu, S, Lawton, WA, Palesch, Y, Martin, RH, Albers, GW, Bath, P, et al; PRoFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. N Engl J Med. 2008;359:1238–1251. doi: 10.1056/NEJMoa0805002].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**.

* **Рекомендуется** пациентам с малым (балл по NIHSS 3 и менее баллов) некардиоэмболическим ИИ или ТИА высокого риска (более 3 баллов по шкале ABCD2) ранняя (начало через 12-24 ч с момента появления симптомов (возможно позже, но не позже чем через 7 сут с момента появления симптомов)) двойная антиагрегантная терапия (АСК\*\* и клопидогрел\*\*) продолжительностью не менее 21 суток (но не более 90 суток) с последующим переходом на монотерапию антиагрегантным препаратом для снижения риска повторного ИИ.

[SPS3 Investigators; Benavente, OR, Hart, RG, McClure, LA, Szychowski, JM, Coffey, CS, Pearce, LA. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. N Engl J Med. 2012;367:817–825. doi: 10.1056/NEJMoa1204133;

Johnston, SC, Easton, JD, Farrant, M, Barsan, W, Conwit, RA, Elm, JJ, Kim, AS, Lindblad, AS, Palesch, YY; Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. N Engl J Med. 2018;379:215–225. doi: 10.1056/NEJMoa1800410;

Wang, Y, Wang, Y, Zhao, X, Liu, L, Wang, D, Wang, C, Wang, C, Li, H, Meng, X, Cui, L, et al; CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2013;369:11–19. doi: 10.1056/NEJMoa1215340;

Naqvi, IA, Kamal, AK, Rehman, H. Multiple versus fewer antiplatelet agents for preventing early recurrence after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. Cochrane Database Syst Rev. 2020;8:CD009716. doi: 10.1002/14651858.CD009716.pub2].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**.

* **Не рекомендуется** (ввиду высокого риска кровотечения) пациентам с некардиоэмболическим ИИ или ТИА использование двойной антиагрегантной терапии (АСК\*\* и клопидогрел\*\*) продолжительностью более 90 сут или тройной антиагрегантной терапии для снижения риска повторного ИИ.

[Diener, HC, Bogousslavsky, J, Brass, LM, Cimminiello, C, Csiba, L, Kaste, M, Leys, D, Matias-Guiu, J, Rupprecht, HJ; MATCH Investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2004;364:331–337. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16721-4;

SPS3 Investigators; Benavente, OR, Hart, RG, McClure, LA, Szychowski, JM, Coffey, CS, Pearce, LA. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. N Engl J Med. 2012;367:817–825. doi: 10.1056/NEJMoa1204133;

Bath, PM, Woodhouse, LJ, Appleton, JP, Beridze, M, Christensen, H, Dineen, RA, Duley, L, England, TJ, Flaherty, K, Havard, D, et al; TARDIS Investigators. Antiplatelet therapy with aspirin, clopidogrel, and dipyridamole versus clopidogrel alone or aspirin and dipyridamole in patients with acute cerebral ischaemia (TARDIS): a randomised, open-label, phase 3 superiority trial. Lancet. 2018;391:850–859. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32849-0].

**Уровень убедительности рекомендаций** **А** **(уровень достоверности доказательств – 2).**

**Кардиоэмболический инсульт.**

**Вторичная профилактика инсульта при фибрилляции предсердий (ФП)**

Фибрилляция предсердий является важной причиной кардиоэмболического инсульта. У пациентов с ишемическим инсультом или ТИА диагностика ФП позволяет снизить частоту рецидивов за счет длительного лечения пероральными антикоагулянтами. Антикоагуляция системно уменьшает образование тромбов, включая левое предсердие, и снижает риск инсульта или системной эмболии при ФП, но при этом увеличивается риск кровотечений. Пациенты с ишемическим инсультом или ТИА представляют группу более высокого риска повторных инсультов, чем общая популяция. Более того, при рассмотрении вопроса об использовании калькуляторов риска CHADS2 или CHA2DS2-VASc наличие инсульта или ТИА сразу определяет для пациента категорию высокого риска, в которой всегда рекомендуется антикоагулянтная терапия [Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest.* 2010;137:263–272. doi: 10.1378/chest.09-1584.

Gage BF, van Walraven C, Pearce L, Hart RG, Koudstaal PJ, Boode BS, Petersen P. Selecting patients with atrial fibrillation for antico- agulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation.* 2004;110:2287–2292. doi: 10.1161/01.CIR.0000145172.55640.93

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. doi: 10.1001/jama.285.22.2864 ]

**Рекомендуется** пациентам с неклапанной ФП и ИИ/ТИА назначение пероральных антикоагулянтов (дабигатран, апиксабан, ривароксабан, или варфарин) для снижения риска повторного инсульта

[Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation study: final results. Circulation. 1991;84:527–39.

Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Chest. 2010;137:263–272. doi: 10.1378/chest.09-1584

Mason PK, Lake DE, DiMarco JP, Ferguson JD, Mangrum JM, Bilchick K, Moorman LP, Moorman JR. Impact of the CHA2DS2-VASc score on anticoagulation recommendations for atrial fibrillation. Am J Med. 2012;125:603.e1–603.e6. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.09.030

Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GY. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a nationwide cohort study. Thromb Haemost. 2012;107:1172–1179. doi: 10.1160/TH12-03-0175

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361:1139–1151. doi: 10.1056/NEJMoa0905561

Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:883–891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638

Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrilla- tion. N Engl J Med. 2011;365:981–992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039

Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2013;369:2093–2104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Под неклапанной ФП подразумевается все варианты, кроме ФП на фоне механических протезов клапана сердца или умеренного или выраженного митрального стеноза.

**Рекомендуется** пациентам с неклапанной ФП и ИИ/ТИА применение пероральных антикоагулянтов для снижения риска повторного ишемического инсульта независимо от формы ФП (пароксизмальная, персистирующая или постоянная)

[Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, Lau CP, Fain E, Yang S, Bailleul C, et al; ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. N Engl J Med. 2012;366:120–129. doi: 10.1056/NEJMoa1105575]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Рекомендуется** пациентам с неклапанной ФП и ИИ/ТИА и ФП назначать прямые оральные антикоагулянты (ПОАК): апиксабан, дабигатран или ривароксабан - в качестве предпочтения варфарину для снижения риска повторного инсульта

[Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361:1139–1151. doi: 10.1056/NEJMoa0905561

Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:883–891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638

Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrilla- tion. N Engl J Med. 2011;365:981–992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039

Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2013;369:2093–2104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907]]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Рекомендуется** пациентам с трепетанием предсердий и ИИ/ТИА проводить антикоагулянтную терапию, аналогичную используемой при ФП, для снижения риска повторного инсульта

[Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, Lau CP, Fain E, Yang S, Bailleul C, et al; ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. N Engl J Med. 2012;366:120–129. doi: 10.1056/NEJMoa1105575]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3)**

Рекомендуется пациентам с неклапанной ФП и ишемическим инсультом /ТИА и ФП, у которых при лечении варфарином время нахождения МНО в целевом терапевтическом диапазоне (2,0 – 3,0) составляет ≤70%, применение апиксабана, дабигатрана, ривароксабана для снижения риска повторного инсульта

[Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2014;383:955–962. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

Рекомендуется пациентам с ФП и ишемическим инсультом с высоким риском геморрагической трансформации отложить начало приема пероральной антикоагулянтов на 14 дней для снижения риска внутричерепных геморрагических осложнений

[Hart RG, Coull BM, Hart D. Early recurrent embolism associated with non- valvular atrial fibrillation: a retrospective study. *Stroke.* 1983;14:688–693. doi: 10.1161/01.str.14.5.688

Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, Dawson J, Warach S, Milling TJ, Engelter ST, Fischer U, Norrving B. Timing of anticoagulation after re- cent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet Neurol.* 2019;18:117–126. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30356-9

Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, Ageno W, Alberti A, Lanari A, Caso V, Micheli S, Bertolani L, Venti M, et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study. *Stroke.* 2008;39:2249–2256. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.510321

Ahmed N, Steiner T, Caso V, Wahlgren N; ESO-KSU Session Participants. Recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 13-15 November 2016. *Eur Stroke J.* 2017;2:95–102. doi: 10.1177/2396987317699144 ].

Калинин МН, Хасанова ДР, Ибатуллин ММ. Возможные сроки начала антикоагулянтной терапии у больных с ишемическим инсультом и фибрилляцией предсердий: последующий анализ индекса геморрагической трансформации (Hemorrhagic Transformation Index). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2):12-21.

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** *Пациенты с большими инфарктами головного мозга имеют высокий риску геморрагической трансформации внутричерепного кровотечения при раннем начале антикоагуляции [Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, Ageno W, Alberti A, Lanari A, Caso V, Micheli S, Bertolani L, Venti M, et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study. Stroke. 2008;39:2249–2256. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.510321]; таким образом, в этих условиях разумно отложить начало пероральной антикоагуляции на 14 дней после начала инсульта. Хотя не существует общепринятого определения большого инфаркта головного мозга, принятые определения включают оценку по шкале NIHSS >15 [Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Georg Haeusler K, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, et al; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral an- ticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. Europace. 2018;20:1231–1242. doi: 10.1093/europace/euy054] и инфаркты мозга, включающие либо полную зону кровоснабжения одной, либо более 1 зоны кровоснабжения мозговыми артериями [Ahmed N, Steiner T, Caso V, Wahlgren N; ESO-KSU Session Participants. Recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 13-15 November 2016. Eur Stroke J. 2017;2:95–102. doi: 10.1177/2396987317699144]. Кроме того, пациенты с ранними признаками кровоизлияния (но не геморрагической трансформации 1 типа) при нейровизуализации подвергаются наибольшему риску дальнейшего внутримозгового кровотечения и поэтому рекомендовано отложить начало пероральной антикоагуляции на более длительный срок (4-8 недель), чтобы обеспечить восстановление гематоэнцефалического барьера. [Muscari A, Faccioli L, Lega MV, Lorusso A, Masetti M, Pastore Trossello M, Puddu GM, Spinardi L, Zoli M. Predicting hemorrhagic transformation and its timing from maximum cerebral lesion diameter in nonlacunar ischemic strokes. Brain Behav. 2020;10:e01497. doi: 10.1002/brb3.1497]*

Время старта/рестарта назначения антикоагулянтов определяется при помощи правила: При малых очагах повреждения головного мозга (лакунарные инсульты) старт/рестарт проводится раньше, при больших очагах поражения – позже. Для пациентов с инсультом/ТИА в каротидном бассейне может применятся следующая схема определения времени рестарта терапии антикоагулянтами: при ТИА – старт/рестарт терапии в течение суток, при инсульте легкой степени тяжести (балл по NIHSS<8) – через 3 дня, при инсульте средней степени тяжести (NIHSS 8-16) – через 6-8 дней, при тяжелом инсульте (балл по NIHSS>16) – через 12-14 дней. В случае среднего и тяжелого инсульта перед рестартом необходимо выполнить нейровизуализацию для исключения геморрагических осложнений ишемического инсульта.

**Рекомендуется** пациентам с ИИ/ТИА и ФП до начала или возобновления терапии пероральными антикоагулянтами рассмотреть назначение ацетилсалициловой кислоты (при отсутствии противопоказаний) для снижения риска повторного ИИ и ТИА

[CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. Lancet. 1997 Jun 7;349(9066):1641-9. PMID: 9186381.

The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. Lancet. 1997 May 31;349(9065):1569-81]

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 2)**

Комментарии:

Не рекомендуется большинству пациентов с ФП и ИИ/ТИА назначение комбинированной терапии пероральными антикоагулянтами и антиагрегантами.

[Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. Circulation. 2013;127:634–640.

Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. Circulation. 2012;126:1185–1193.

Sindet-Pedersen C, Lamberts M, Staerk L et al. Combining Oral Anticoagulants With Platelet Inhibitors in Patients With Atrial Fibrillation and Coronary Disease. J Am Coll Cardiol. 2018;72:1790–1800. doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.054.

Lamberts M, Gislason GH, Lip GY et al. Antiplatelet therapy for stable coronaryartery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. Circulation. 2014;129:1577–85. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004834

Woo D, Haverbusch M, Sekar P, et al. Effect of Untreated Hypertension on Hemorrhagic Stroke. Stroke. 2004;35:1703–1708.

Flaker GC, Gruber M, Connolly SJ et al. Risks and benefits of combining aspirin with anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: an exploratory analysis of stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation (SPORTIF) trials. Am Heart J. 2006;152:967–973.

SPAF I-III = Hart RG, Pearce LA, McBride R, et al “Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators” Stroke 1999 Jun;30(6):1223-9

AFASAK 2 = A.L.Gullov, MD, B.G.Koefoed,MD, P.Petersen, DMSc et al “Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination versus adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation” Arch Intern Med 1998;158:1513-1521 RE-LY (sub-analysis)DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.115386;

Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J, et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study.Thromb Haemost. 2011;106(4):739‐749. doi:10.1160/TH11-05-0364]

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 2)**

Комментарии: данная рекомендация не распространяется на пациентов, требующих назначения антиагрегантов и антикоагулянтов по другим показаниям (например, после стентирования артерий).

**Рекомендуется** пациентам снеклапанной ФП и ТИА начинать антикоагулянтную терапию после симптомного события и постановки диагноза ТИА, для снижения риска повторного инсульта

[Kleindorfer et al 2021 Guideline for the Secondary Prevention of Ischemic Stroke. *Stroke.* 2021;52:00–00. DOI: 10.1161/STR.0000000000000375]

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Рекомендуется** пациентам с неклапанной ФП и ИИ/ТИА и ФП, имеющим противопоказания для пожизненного приема антикоагулянтов, чрескожное закрытие ушка левого предсердия, с целью снижения риска повторного инсульта и кровотечения.

[Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardi- ac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 1996;61:755– 759. doi: 10.1016/0003-4975(95)00887-X

Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, Huber K, Reddy VY. Prospective randomized evaluation of the Watchman left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long- term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:1–12. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.029

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. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61343-X

Reddy VY, Doshi SK, Kar S, Gibson DN, Price MJ, Huber K, Horton RP, Buchbinder M, Neuzil P, Gordon NT, et al; PREVAIL and PROTECT AF Investigators. 5-Year outcomes after left atrial appendage closure: from the PREVAIL and PROTECT AF trials. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:2964– 2975. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.021

Reddy VY, Sievert H, Halperin J, Doshi SK, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Whisenant B, Kar S, Swarup V, et al; PROTECT AF Steering Committee and Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312:1988– 1998. doi: 10.1001/jama.2014.15192]

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 2)**

Комментарии:

*У пациентов с инсультом и неклапанной ФП ушко левого предсердия в 90% случаев является местом выявления эмбологенных масс. Это наблюдение породило концепцию закрытия ушка левого предсердия для снижения риска инсульта при ФП. Устройство Watchman было изучено в рандомизированном исследовании PROTECT AF и исследовании PREVENT, продемонстрировавших незначительное повышение тромботического риска после имплантации, и при этом сниженный риск кровотечения в дальнейшей жизни пациентов. Текущая клиническая практика, основанная на дизайне клинических испытаний, предполагает краткосрочное (1,5 месяца = 45 дней) применение пероральных антикоагулянтов после установки устройства Watchman для снижения риска тромбообразования, ассоциированного с имплантированным устройством, с последующим 4,5 месяцами двойной антиагрегантной терапии. У пациентов с высоким риском кровотечения из-за пероральной антикоагуляции закрытие ушка левого предсердия может снизить долгосрочный риск кровотечения при риске ишемического инсульта, сопоставимом с терапией антагонистами витамина К.*

**Рекомендуется** пациентам с неклапанной ФП и ИИ с низким риском геморрагической трансформации начинать антикоагулянтную терапию в период с 3 по 14 сутки после развития острой неврологической симптоматики, для снижения риска повторного инсульта

[Hart RG, Coull BM, Hart D. Early recurrent embolism associated with non- valvular atrial fibrillation: a retrospective study. *Stroke.* 1983;14:688–693. doi: 10.1161/01.str.14.5.688

Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, Dawson J, Warach S, Milling TJ, Engelter ST, Fischer U, Norrving B. Timing of anticoagulation after re- cent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet Neurol.* 2019;18:117–126. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30356-9]

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии**: *В основу принятия решения о времени начала/возобновления терапии пероральными антикоагулянтами положена оценка величины очага поражения мозга и тяжести инсульта, определенная суммой баллов по шкале инсульта Национального института здоровья США (NIHSS). Эксперты-неврологи считают возможным не прерывать прием антикоагулянтов у пациентов с ТИА и начинать/возобновлять антикоагулянты у пациентов с подтвержденным ИИ в период с 3 до 14 дней в зависимости от стабильности неврологического статуса и данных нейровизуализации. Пациентам рекомендовано проведение нейровизуализации при средней степени тяжести инсульта на 6 день, при тяжелом инсульте на 14 день для исключения геморрагической трансформации. Алгоритм принятия решения о начале/возобновлении антикоагулянтной терапии у пациентов с ТИА/ишемическим инсультом, рекомендованный экспертами неврологами, приведен в приложении….*

Рекомендуется пациентам с неклапанной ФП и ишемическим инсультом /ТИА с терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) или получающих диализ, использовать варфарин, для снижения риска повторного инсульта

[Siontis KC, Zhang X, Eckard A, Bhave N, Schaubel DE, He K, Tilea A, Stack AG, Balkrishnan R, Yao X, et al. Outcomes associated with apixaban use in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation in the United States. *Circulation.* 2018;138:1519–1529. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418]

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Вторичная профилактика при поражении клапанного аппарата.**

**Рекомендуется** пациентам с клапанной ФП и ИИ/ТИА использование варфарина для снижения риска повторного инсульта или ТИА

[Pan KL, Singer DE, Ovbiagele B, Wu YL, Ahmed MA, Lee M. Effects of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: a system- atic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005835. doi: 10.1161/JAHA.117.005835

Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, Lanas F, Gersh BJ, Hanna M, Pais P, Erol C, Diaz R, Bahit MC, et al. Apixaban in comparison with warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: findings from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation.* 2015;132:624–632. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014807

Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, Hellkamp AS, Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, Patel MR, Halperin JL, Singer DE, et al; ROCKET AF Steering Committee & Investigators. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *Eur Heart J.* 2014;35:3377–3385. doi: 10.1093/eurheartj/ehu305

Pérez-Gómez F, Alegría E, Berjón J, Iriarte JA, Zumalde J, Salvador A, Mataix L; NASPEAF Investigators. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonval- vular atrial fibrillation: a randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1557–1566. doi: 10.1016/j.jacc.2004.05.084

Ezekowitz MD, Nagarakanti R, Noack H, Brueckmann M, Litherland C, Jacobs M, Clemens A, Reilly PA, Connolly SJ, Yusuf S, et al. Comparison of dabigatran and warfarin in patients with atrial fibrillation and val- vular heart disease: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long- Term Anticoagulant Therapy). *Circulation.* 2016;134:589–598. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020950

Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, Blatchford J, Devenny K, Friedman J, Guiver K, et al; RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 2013;369:1206–1214. doi: 10.1056/NEJMoa1300615]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Рекомендуется** пациентам с ИИ/ТИА в анамнезе и механическим протезом митрального клапана, назначать комбинированную терапию АСК (75-100 мг/сут) и варфарина с целевым показателем МНО 3,0 (диапазон 2,5 - 3,5) для снижения риска тромбоза и повторного инсульта или ТИА

[Hering D, Piper C, Bergemann R, Hillenbach C, Dahm M, Huth C, Horstkotte D. Thromboembolic and bleeding complications following St. Jude Medical valve replacement: results of the German Experience With Low-Intensity Anticoagulation study. *Chest.* 2005;127:53–59. doi: 10.1378/chest.127.1.53

Massel DR, Little SH. Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013:CD003464. doi: 10.1002/14651858.CD003464.pub2]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 4)**

*Комментарии: Несмотря на то, что регулярное использование комбинации АСК и варфарина у пациентов с механическими протезами клапанов сердца не рекомендуется, пациенты с анамнезом ишемического инсульта или ТИА до операции замены клапана представляют группу с изначально более высоким риском тромбоэмболии. В данном случае польза от комбинации варфарина и АСК в виде защиты от повторных тромбоэмболических событий может перевесить конкурирующий риск кровотечения [Massel DR, Little SH. Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves. Cochrane Database Syst Rev. 2013:CD003464. doi: 10.1002/14651858.CD003464.pub2 ]*

Рекомендуется пациентам с ишемическим инсультом/ТИА и патологией аортального клапана или неревматической патологией митрального клапана (кальциноз митрального кольца, пролапс и др.), без ФП или других показаний к приему антикоагулянтов, назначение антиагрегантов для снижения риска повторного инсульта или ТИА

[Rodriguez CJ, Bartz TM, Longstreth WT Jr, Kizer JR, Barasch E, Lloyd-Jones DM, Gottdiener JS. Association of annular calcification and aortic valve sclerosis with brain findings on magnetic resonance imaging in community dwelling older adults: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:2172–2180. doi: 10.1016/j.jacc.2011.01.034

Kizer JR, Wiebers DO, Whisnant JP, Galloway JM, Welty TK, Lee ET, Best LG, Resnick HE, Roman MJ, Devereux RB. Mitral annular calcification, aortic valve sclerosis, and incident stroke in adults free of clinical cardiovascular disease: the Strong Heart Study. *Stroke.* 2005;36:2533–2537. doi: 10.1161/01.STR.0000190005.09442.ad

Nishimura RA, McGoon MD, Shub C, Miller FA Jr, Ilstrup DM, Tajik AJ. Echocardiographically documented mitral-valve prolapse: long-term follow-up of 237 patients. *N Engl J Med.* 1985;313:1305–1309. doi: 10.1056/NEJM198511213132101

Hayek E, Griffin B. Mitral valve prolapse: old beliefs yield to new knowledge. *Cleve Clin J Med.* 2002;69:889–896. doi: 10.3949/ccjm.69.11.889 483. Zuppiroli A, Rinaldi M, Kramer-Fox R, Favilli S, Roman MJ, Devereux RB. Natural history of mitral valve prolapse. *Am J Cardiol.* 1995;75:1028–1032. doi: 10.1016/s0002-9149(99)80718-8]

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Рекомендуется** пациентам с ИИ/ТИА и биопротезом аортального или митрального клапана, и не имеющих других показаний для антикоагулянтной терапии, назначение долгосрочной терапии АСК, через 3-6 месяцев с момента установки клапана, для снижения риска повторного инсульта или ТИА.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

Комментарии: *У пациентов, перенесших операцию по замене митрального или аортального клапана с использованием биопротезов, пероральная антикоагуляция варфарином с достижением целевого показателя МНО 2,5 (диапазон 2,0–3,0) является разумной по крайней мере в течение 3 месяцев (либо в течение 6 месяцев после операции у пациентов с низким риском кровотечения) [Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, Jneid H, Krieger EV, Mack M, McLeod C, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in Circulation. 2021;143:e229]. Circulation. 2021;143:e72–e227. doi: 10.1161/CIR.0000000000000923 ]. Эта рекомендация основана на результатах наблюдательных исследований, в которых сообщалось о повышенном риске ишемического инсульта в ранние сроки после операции биопротезирования аортального или митрального клапанов сердца [Makkar RR, Fontana G, Jilaihawi H, Chakravarty T, Kofoed KF, De Backer O, Asch FM, Ruiz CE, Olsen NT, Trento A, et al. Possible subclinical leaflet thrombosis in bioprosthetic aortic valves. N Engl J Med. 2015;373:2015– 2024. doi: 10.1056/NEJMoa1509233*

*Sundt TM, Zehr KJ, Dearani JA, Daly RC, Mullany CJ, McGregor CG, Puga FJ, Orszulak TA, Schaff HV. Is early anticoagulation with warfarin necessary after bioprosthetic aortic valve replacement? J Thorac Cardiovasc Surg. 2005;129:1024–1031. doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.11.028*

*Russo A, Grigioni F, Avierinos JF, Freeman WK, Suri R, Michelena H, Brown R, Sundt TM, Enriquez-Sarano M. Thromboembolic complications after surgical correction of mitral regurgitation incidence, predictors, and clinical implications. J Am Coll Cardiol. 2008;51:1203–1211. doi: 10.1016/j.jacc.2007.10.058].*

*Через 3-6 месяцев после операции, рекомендуется длительная терапия только АСК от 75 до 100 мг в день [Colli A, Mestres CA, Castella M, Gherli T. Comparing warfarin to aspirin (WoA) after aortic valve replacement with the St. Jude Medical Epic heart valve bioprosthesis: results of the WoA Epic pilot trial. J Heart Valve Dis. 2007;16:667–671.*

*Heras M, Chesebro JH, Fuster V, Penny WJ, Grill DE, Bailey KR, Danielson GK, Orszulak TA, Pluth JR, Puga FJ. High risk of thromboemboli early after bioprosthetic cardiac valve replacement. J Am Coll Cardiol. 1995;25:1111– 1119. doi: 10.1016/0735-1097(94)00563-6*

*Nuñez L, Gil Aguado M, Larrea JL, Celemín D, Oliver J. Prevention of thromboembolism using aspirin after mitral valve replacement with porcine bioprosthesis. Ann Thorac Surg. 1984;37:84–87. doi: 10.1016/s0003-4975(10)60717-5].*

**Рекомендуется** пациентам с ИИ/ТИА и инфекционным эндокардитом (ИЭ) ранняя операция на пораженном клапане при наличии показаний к операции для снижения риска повторного инсульта или ТИА [Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y, Kitoh Y, Kawashima Y, Omae T. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications: multi-center retrospective study in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;110:1745–1755. doi: 10.1016/S0022-5223(95)70038-2

Barsic B, Dickerman S, Krajinovic V, Pappas P, Altclas J, Carosi G, Casabé JH, Chu VH, Delahaye F, Edathodu J, et al; International Collaboration on Endocarditis–Prospective Cohort Study Investigators. Influence of the timing of cardiac surgery on the outcome of patients with infective endocarditis and stroke. *Clin Infect Dis.* 2013;56:209–217. doi: 10.1093/cid/cis878]

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

Комментарии: операция проводится во время первичной госпитализации в остром периоде инсульта до окончания антибиотикотерапии, при размере вегетаций более 10 мм.

**Рекомендуется** пациентам с ИИ/ТИА в анамнезе и механическим протезом аортального клапана антикоагулянтная монотерапия варфарином с достижением МНО 3,0 (диапазон 2,5 - 3,5) или комбинированная терапия АСК (75-100 мг/сут) с варфарином при МНО 2,5 (диапазон 2,0-3,0) для снижения риска повторного ИИ/ТИА [Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, Jneid H, Krieger EV, Mack M, McLeod C, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Circulation*. 2021;143:e229]. *Circulation.* 2021;143:e72–e227. doi: 10.1161/CIR.0000000000000923 ]

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 5)**

*Комментарии: В реальной клинической практике антикоагуляция варфарином у пациентов с протезированным аортальным клапаном имеет целью достижения среднего МНО 2,5 (диапазон 2,0-3,0). Однако пациентам, перенесшим ишемический инсульт/ТИА требуется более активная терапия – либо достижение среднего МНО 3,0 (диапазон 2,5–3,5), либо добавление АСК к базовой терапии варфарином.*

**Рекомендуется** пациентам с крупным инфарктом мозга или внутричерепным кровотечением и ИЭ, если пациент гемодинамически стабилен, отсрочить операцию на пораженном клапане на период не менее 4 недель для снижения риска геморрагических осложнений

[García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Ivanova-Georgieva R, Noureddine M, Plata A, Lomas JM, Gálvez-Acebal J, Hidalgo-Tenorio C, Ruíz-Morales J, et al; Group for the Study of Cardiovascular Infections of the Andalusian Society of Infectious Diseases; Spanish Network for Research in Infectious Diseases. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. Circ*ulation. 2013*;127:2272–2284. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000813

John S, Walsh KM, Hui FK, Sundararajan S, Silverman S, Bain M. Dynamic angiographic nature of cerebral mycotic aneurysms in patients with infective endocarditis. *Stroke.* 2016;47:e8–e10. doi: 10.1161/ STROKEAHA.115.011198]

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Атеросклероз дуги аорты.**

**Рекомендуется** пациентам с ИИ/ТИА и атеромой дуги аорты антитромбоцитарная терапия для предотвращения повторного инсульта

[Amarenco P, Davis S, Jones EF, Cohen AA, Heiss WD, Kaste M, Laouénan C, Young D, Macleod M, Donnan GA; Aortic Arch Related Cerebral Hazard Trial Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus warfarin in patients with stroke and aortic arch plaques. S*troke. 2*014;45:1248–1257. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.004251

Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ; MATCH Investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364:331–337. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16721-4

SPS3 Investigators; Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, Pearce LA. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med*. 2012;367:817–825. doi: 10.1056/NEJMoa1204133

Antithrombotic Trialists Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849–1860. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1

Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, Kim AS, Lindblad AS, Palesch YY; Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med.* 2018;379:215–225. doi: 10.1056/NEJMoa1800410

Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71–86. doi: 10.1136/bmj.324.7329.7]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Рекомендуется** пациентам с ИИ/ТИА и атеромой дуги аорты интенсивная терапия дислипидемии с достижением целевого уровня холестерина ЛПНП < 1,4 ммоль/л для предотвращения повторного инсульта

[Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y, Cabrejo L, Cha JK, Ducrocq G, Giroud M, et al; Treat Stroke to Target Investigators. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. N Engl J Med. 2020;382:9. doi: 10.1056/NEJMoa1910355]

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Болезнь Мойя-мойя.**

**Рекомендуется** пациентам с болезнью Мойя-мойя и ИИ/ ТИА в анамнезе выполнять хирургическую реваскуляризацию с экстракраниально-интракраниальным шунтированием для профилактики повторного ишемического инсульта или ТИА

[Deng X, Gao F, Zhang D, Zhang Y, Wang R, Wang S, Cao Y, Zhao Y, Pan Y, Liu X, et al. Direct versus indirect bypasses for adult ischemic-type moyamoya disease: a propensity score-matched analysis. *J Neurosurg.* 2018;128:1785–1791. doi: 10.3171/2017.2.JNS162405

Deng X, Gao F, Zhang D, Zhang Y, Wang R, Wang S, Cao Y, Zhao Y, Pan Y, Ye X, et al. Effects of different surgical modalities on the clinical outome of patients with moyamoya disease: a prospective cohort study. *J Neurosurg.* 2018;128:1327–1337. doi: 10.3171/2016.12.JNS162626

Jeon JP, Kim JE, Cho WS, Bang JS, Son YJ, Oh CW. Meta-analysis of the surgical outcomes of symptomatic moyamoya disease in adults. *J Neurosurg.* 2018;128:793–799. doi: 10.3171/2016.11.JNS161688

Li Q, Gao Y, Xin W, Zhou Z, Rong H, Qin Y, Li K, Zhou Y, Wang J, Xiong J, et al. Meta-analysis of prognosis of different treatments for symptomatic moyamoya disease. *World Neurosurg.* 2019;127:354–361. doi: 10.1016/j.wneu.2019.04.062

Sun H, Wilson C, Ozpinar A, Safavi-Abbasi S, Zhao Y, Nakaji P, Wanebo JE, Spetzler RF. Perioperative complications and long-term outcomes after bypasses in adults with moyamoya disease: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg.* 2016;92:179–188. doi: 10.1016/j.wneu.2016.04.083

Kim H, Jang DK, Han YM, Sung JH, Park IS, Lee KS, Yang JH, Huh PW, Park YS, Kim DS, et al. Direct bypass versus indirect bypass in adult moy- amoya angiopathy with symptoms or hemodynamic instability: a meta- analysis of comparative studies. *World Neurosurg.* 2016;94:273–284. doi: 10.1016/j.wneu.2016.07.009

Jang DK, Lee KS, Rha HK, Huh PW, Yang JH, Park IS, Ahn JG, Sung JH, Han YM. Bypass surgery versus medical treatment for symptomatic moyamoya disease in adults. *J Neurosurg.* 2017;127:492–502. doi: 10.3171/2016.8.JNS152875]

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Рекомендуется** пациентам с болезнью Моя-моя и ишемическим инсультом/ТИА применение антитромбоцитарной терапии АСК, для профилактики ишемического инсульта или ТИА

[Jeon JP, Kim JE, Cho WS, Bang JS, Son YJ, Oh CW. Meta-analysis of the surgical outcomes of symptomatic moyamoya disease in adults. *J Neurosurg.* 2018;128:793–799. doi: 10.3171/2016.11.JNS161688

Li Q, Gao Y, Xin W, Zhou Z, Rong H, Qin Y, Li K, Zhou Y, Wang J, Xiong J, et al. Meta-analysis of prognosis of different treatments for symptomatic moyamoya disease. *World Neurosurg.* 2019;127:354–361. doi: 10.1016/j.wneu.2019.04.062]

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Инсульт при «открытом овальном окне» (ООО).**

Рекомендуется пациентам в возрасте от 18 до 60 лет с ESUS при наличии ООО при высоком риске эмболии, постановка окклюдера ООО с помощью транскатетерного устройства и последующая длительная антитромбоцитарная терапия для профилактики повторного инсульта

Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, Furlan AJ, Reisman M, Carroll JD, Saver JL, Smalling RW, Jüni P, Mattle HP, et al. Device closure of patent foramen ovale after stroke: pooled analysis of completed ran- domized trials. J *Am Coll Cardiol. 2*016;67:907–917. doi: 10.1016/j. jacc.2015.12.023

Lee PH, Song JK, Kim JS, Heo R, Lee S, Kim DH, Song JM, Kang DH, Kwon SU, Kang DW, et al. Cryptogenic stroke and high-risk patent foramen ovale: the DEFENSE-PFO trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:2335–2342. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.046

Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L, Arquizan C, Béjot Y, Vuillier F, Detante O, et al; CLOSE Investigators. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med.* 2017;377:1011–1021. doi: 10.1056/NEJMoa1705915

Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, Smalling RW, MacDonald LA, Marks DS, Tirschwell DL; RESPECT Investigators. Long-term outcomes of pat- ent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med.* 2017;377:1022–1032. doi: 10.1056/NEJMoa1610057

Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, Iversen HK, Nielsen-Kudsk JE, Settergren M, Sjöstrand C, Roine RO, Hildick-Smith D, et al; Gore REDUCE Clinical Study Investigators. Patent foramen ova- le closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2017;377:1033–1042. doi: 10.1056/NEJMoa1707404

Turc G, Lee JY, Brochet E, Kim JS, Song JK, Mas JL; CLOSE and DEFENSE-PFO Trial Investigators. Atrial septal aneurysm, shunt size, and recurrent stroke risk in patients with patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:2312–2320. doi: 10.1016/j.jacc.2020.02.068]

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

Комментарии:

*Анатомическими особенностями высокого риска эмболии при ООО в исследованиях считали размер право-левого шунта (достоверное различие – для шунта большого размера) и наличие аневризмы межпредсердной перегородки. Шунтирование справа налево через ООО оценивали с помощью чреспищеводной эхокардиографии при «пузырьковой пробе», когда пациент находился в состоянии покоя или во время выполнения маневра Вальсальвы. Классификация размера шунта основывалась на максимальном количестве микропузырьков, наблюдаемых в левом предсердии в течение первых трех сердечных циклов после обнаружения в правом предсердии; наличие 0 микропузырьков классифицировалось как отсутствие шунта, от 1 до 5 микропузырьков как маленький размер, от 6 до 25 микропузырьков как средний размер и более 25 микропузырьков как большой размер шунта.*

*Факторами, снижающими пользу закрытия у пациентов с анатомическими особенностями ООО высокого риска являются: низкий балл (0-3) по шкале Risk of Paradoxical Embolism (RoPE), старший возраст и необходимость приема антикоагулянтов.*

*Факторами, увеличивающими пользу закрытия ООО, являются: высокий балл по шкале Risk of Paradoxical Embolism (RoPE), молодой возраст и отсутствие традиционных факторов риска инсульта, анамнез тромбоза глубоких вен или протромботических состояний, предыдущие нелакунарные или корковые инсульты, неэффективность антиагрегантной терапии.*

|  |  |
| --- | --- |
| Показатели шкалы RoPE | Баллы |
| Отсутствие анамнеза артериальной гипертензии | +1 |
| Отсутствие анамнеза сахарного диабета | +1 |
| Отсутствие анамнеза инсульта ТИА | +1 |
| Некурящий | +1 |
| Кортикальный инфаркт на нейровизуализации | +1 |
| Возраст: |  |
| 18-29 | +5 |
| 30-39 | +4 |
| 40-49 | +3 |
| 50-59 | +2 |
| 60-69 | +1 |
| 70 и более | 0 |

Не рекомендуется пациентам в возрасте от 18 до 60 лет с ESUS при наличии ООО назначение варфарина для профилактики повторного инсульта или ТИА

[Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L, Arquizan C, Béjot Y, Vuillier F, Detante O, et al; CLOSE Investigators. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. N *Engl J Med. 2*017;377:1011–1021. doi: 10.1056/NEJMoa1705915]

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Церебральный венозный тромбоз**

**Рекомендуется** пациентам с ишемическим инсультом/ТИА и церебральным венозным тромбозом (в том числе у некоторых пациентов с внутричерепным кровоизлиянием) назначение антикоагулянтной терапии для профилактики повторной церебральной ишемии.

Stam J, De Bruijn SF, DeVeber G. Anticoagulation for cerebral sinus thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(4):CD002005.

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарий:** рекомендация основана на метаанализеCochrane, в котором был зарегистрирован всего один случай массивного желудочно-кишечного кровотечения на фоне применения антикоагулянтов. Два пациента в группе плацебо-контроля имели диагноз «вероятная ТЭЛА» (1 случай фатальный).

**Рекомендуется** пациентам с ИИ/ТИА и церебральным венозным тромбозом без выявленной тромбофилии назначать антикоагулянтную терапию в срок до 6 месяцев с последующим переходом на антиагрегантную терапию для профилактики повторного инсульта.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)**

Комментарии: в качестве антикоагулянов рекомендовано использовать антагонист витамина К (варфарин) или дабигатран. В исследовании Re-SPECT-CVT эффективность и безопасность дабигатрана и варфарина не различались.

Miranda B, Ferro JM, Canhгo P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F, Scoditti U; ISCVT Investigators. Venous thromboembolic events after cerebral vein thrombosis. *Stroke*. 2010;41:1901–1906.

Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) *Chest*. 2008;133:454S–545S.

Ferro JM. et al. Safety and Efficacy of Dabigatran Etexilate vs Dose-Adjusted Warfarin in Patients With Cerebral Venous Thrombosis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. Published online September 03, 2019. doi:10.1001/jamaneurol.2019.2764

Ferro JM, Bousser MG, Canhão P, Coutinho JM, Crassard I, Dentali F, di Minno M, Maino A, Martinelli I, Masuhr F, de Sousa DA, Stam J; European Stroke Organization. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - Endorsed by the European Academy of Neurology. Eur Stroke J. 2017 Sep;2(3):195-221. doi: 10.1177/2396987317719364. Epub 2017 Jul 21. PMID: 31008314; PMCID: PMC6454824.

**Расслоение (диссекция) сонных или позвоночных артерий**

Рекомендуется пациентам с ИИ/ТИА в срок не менее 3 месяцев или до стабилизации стенки пораженной артерии сонной или позвоночной артерии, установленной методами лучевой диагностики применять антитромботическую терапию для предотвращения повторного инсульта или ТИА.

Markus HS, Hayter E, Levi C, Feldman A, Venables G, Norris J. Antiplatelet treatment compared with anticoagulation treatment for cervical artery dissection (CADISS): a randomised trial. *Lancet Neurol*. 2015;14:361–367. doi: 10.1016/S1474-4422(15)70018-9

Markus HS, Levi C, King A, Madigan J, Norris J; Cervical Artery Dissection in Stroke Study (CADISS) Investigators. Antiplatelet therapy vs anticoagulation therapy in cervical artery dissection: the Cervical Artery Dissection in Stroke Study (CADISS) randomized clinical trial final results. *JAMA Neurol.* 2019;76:657–664. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.0072

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** Диссекции артерий шеи часто развиваются после травмы стенки артерии, либо бывают спонтанными. Наиболее частый механизм развития инсульта при диссекции экстракраниальных артерий – это артерио-артериальная эмболия. В открытом исследовании CADISS (Cervical Artery Dissection in Stroke Study) сравнивали эффективность и безопасность применения антиагрегантов и антикоагулянтов при диссекции артерии шеи, длительность приема препаратов составляла 3 месяца. Различий в частоте развития первичных конечных точек (инсульт или смерть) исследователи не получили (OР=0.335 [95% ДИ, 0.006–4.233]; p=0.63).

Рекомендуется пациентам с повторными ишемическими инсультами или ТИА и диссекцией сонной или позвоночной артерий на экстракраниальном уровне, несмотря на использование антитромботической терапии, эндоваскулярное лечение (стентирование).

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)**

Redekop GJ. Extracranial carotid and vertebral artery dissection: a review. *Can J Neurol Sci.* 2008;35:146–152. doi:10.1017/s0317167100008556

Moon K, Albuquerque FC, Cole T, Gross BA, McDougall CG. Stroke prevention by endovascular treatment of carotid and vertebral artery dissections. *J Neurointerv Surg.* 2017;9:952–957. doi: 10.1136/neurintsurg-2016-012565

Spanos K, Karathanos C, Stamoulis K, Giannoukas AD. Endovascular treatment of traumatic internal carotid artery pseudoaneurysm. *Injury.* 2016;47:307–312. doi: 10.1016/j.injury.2015.09.015

**Гиперкоагуляция и состояния, к ней приводящие**

Рекомендуется пациентам с первичным спонтанным тромбозом мозговых венозных синусов или повторным ишемическим инсультом неизвестного генеза и наследственной тромбофилией длительная антикоагулянтная терапия.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**

Рекомендуется пациентам с ИИ/ТИА неизвестной причины (несмотря на тщательную диагностику и отсутствие другого тромбоза в анамнезе), у которых генотипически и фенотипически определена тромбофилия, рекомендуется назначение антитромбоцитарной терапии, если антикоагулянтная терапия не может быть назначена.

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарии:** К диагностированой тромбофилии относят:гомозиготная мутация протромбина 20210A, резистентность к активированному белку С, повышенные уровни фактора VIII или дефицит белка С, белка S или антитромбина III

**Гипергомоцистеинемия**

Не рекомендуется пациентам с ишемическим инсультом или ТИА на фоне гипергомоцистеинемии неуточненного генеза назначение поддерживающей терапии витаминами группы В (пиридоксин (В6), фолиевая кислота (В9), цианокобаламин (В12)) для профилактики повторного ишемического инсульта или ТИА.

**Уровень убедительности рекомендаций С (неэффективно) (уровень достоверности доказательств – 2)**

Рекомендуется пациентам с ишемическим инсультом и гипергомоцистеинемией на фоне полиморфизма C677T CC/CT метилентетрагидрофолатредуктазы сочетание фолиевой кислоты (В9) с эналаприлом, для профилактики повторного ишемического инсульта.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**.

Рекомендуется пациентам с ИИ/ ТИА и дефицитом β-синтазы цистатионина прием пиридоксина в сочетании с диетой с низким содержанием метионина, усиленная цистеином, дополненная пиридоксином, цианокобаламином и фолиевой кислотой, чтобы снизить уровень гомоцистеина в плазме до популяционного нормального уровня для профилактики повторного ишемического инсульта.

Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, Sides EG, Wang CH, Stampfer M. Lowering homocysteine in patients

with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized

controlled trial. JAMA. 2004;291:565–575. doi: 10.1001/jama.291.5.565

Yap S, Naughten E. Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency in Ireland: 25 years’ experience of a newborn screened and treated

population with reference to clinical outcome and biochemical control. J Inherit Metab Dis. 1998;21:738–747. doi: 10.1023/a:1005445132327

Yap S, Naughten ER, Wilcken B, Wilcken DE, Boers GH. Vascular complications of severe hyperhomocysteinemia in patients with homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency: effects of homocysteine-lowering therapy. Semin Thromb Hemost. 2000;26:335–340. doi:10.1055/s-2000-8100

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Васкулиты аутоиммунного генеза.**

Рекомендуется пациентам с ишемическим инсультом или ТИА и клиническими признаками гигантоклеточного артериита, первичного ангиита ЦНС, назначение пероральных глюкокортикоидов в высоких дозах в течение 24 часов от появления клинических признаков для снижения риска повторного инсульта/

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3)**

Комментарии:

клинические симптомы гигантоклеточного артериита

- нарушение зрения вплоть до полной слепоты (диплопия 9%)

- “краниальная” симптоматика (новые головные боли, пальпаторные изменения височных артерий или положительные результаты биопсии)

- “хромота” нижней челюсти (34% больных)

- пальпируемая височная артерия (44%)

Сочетание ревматической полимиалгии с “новой” головной болью, “хромотой” нижней челюсти и изменениями височных артерий (по данным осмотра) позволяет установить диагноз с точностью 97%. Начало болезни после 70 лет увеличивает предсказательное значение положительного результата до 100%, однако, такое сочетание отмечали только у 27% больных с ревматической полимиалгией. Вероятные признаки: некроз языка или волосистой части головы, а также острые нарушения зрения, вероятно, также имеют высокое диагностическое значение, хотя оно не доказано результатами исследований.

УЗДГ – возможный метод диагностики ГКА (при наличии гипоэхогенного ореола (гало) чувствительность исследования составляет 68%, а специфичность достигает 91%, особенно если указанные изменения определяются с двух сторон. Чувствительность повышается, если ореол исследуют в подмышечных и общих сонных артериях.

Магнитно-резонансной томографии (МРТ) - утолщение сосудистой стенки с накоплением контраста в средней оболочке и сужением просвета (поражение височных и затылочных артерий, чувствительность составляла 78%, а специфичность – 90%).

Smetana GW, Shmerling RH. Does this patient have temporal arteritis? JAMA 2002; 287:92–101.

Mari B, Monteagudo M, Bustamante E, et al. Analysis of temporal artery biopsies in an 18-year period at a communityhospital. Eur J Intern Med 2009;20:533–6.

Rodriguez-Valverde V, Sarabia JM, Gonzalez-Gay MA, et al. Risk factors and predictive models of giant cell arteritis in polymyalgia rheumatica. Am J Med 1997;102:331–6.

Arida A, Kyprianou M, Kanakis M, Sfikakis PP. The diagnostic value of ultrasonography-derived edema of the temporal artery wall in giant cellarteritis: a second meta-analysis. BMC Musculoskelet Disord 2010;11:44.

Diamantopoulos AP, Haugeberg G, Hetland H, et al. Diagnostic value of color Doppler ultrasonography of temporal arteries and large vessels in giant cell arteritis: a consecutive case series. Arthritis Care Res (Hoboken) 2014;66:113–9.

Bley TA, Wieben O, Uhl M, et al. High-resolution MRI in giant cell arteritis: imaging of the wall of the superficial temporal artery. AJR Am J Roentgenol 2005;184:283–7.

Klink T, Geiger J, Both M, et al. Giant cell arteritis: diagnostic accuracy of MR imaging of superficial cranial arteries in initial diagnosis - results from a multicenter trial. Radiology 2014;273:844–52.

Признаки первичного ангиита ЦНС

- головная боль (51—65%),

- нарушения сознания

- когнитивные нарушения (36%—54%),

- инсульты (40%), ТИА (26%),

эпилептические приступы (20—35%),

психические расстройства (22%),

снижение зрения (11%),

отек дисков зрительных нервов (4%)

Указанная симптоматика в 68% случаев развивается остро, в остальных – имеет постепенно прогрессирующее течение. Важное диагностическое значение имеет картина МРТ и МРА. СМЖ: плеоцитоз (мононуклеары) без протеинархии.

De Boysson H, Boulouis G, Aouba A, Bienvenu B, Guillevin L, Zuber M, Touze E, Naggara O, Pagnoux C. Adult primary angiitis of the central nervous system: isolated small-vessel vasculitis represents distinct disease pattern. *Rheumatology Advance.* Access published December 10, 2016;262. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew434

Salvarani C, Brown RD Jr, Christianson TJ, Huston J 3rd, Giannini C, Miller DV, Hunder GG. An update of the Mayo Clinic cohort of patients with

adult primary central nervous system vasculitis: description of 163 patients. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(21):e738.

Siemonsen S, Glatzel M, Fiehler J, Gerloff C, Magnus T, Thomalla G. Subtypes of primary angiitis of the CNS identified by MRI patterns reflect the size of affected vessels. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(9):749-755. https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-315691

**Высокие дозы:**15 мг/кг веса тела в течение 5 суток с последующим снижением дозы и приемом до 5 мг/сут в течение срока до 78 недель.

Chevalet P, Barrier JH, Pottier P, Magadur-Joly G, Pottier MA, Hamidou M, Planchon B, El Kouri D, Connan L, Dupond JL, et al. A randomized, multicenter, controlled trial using intravenous pulses of methylprednisolone in the initial treatment of simple forms of giant cell arteritis: a one year followup study of 164 patients. *J Rheumatol.* 2000;27:1484–1491.

Diamantopoulos AP, Haugeberg G, Lindland A, Myklebust G. The fasttrack ultrasound clinic for early diagnosis of giant cell arteritis significantly reduces permanent visual impairment: towards a more effective strategy to improve clinical outcome in giant cell arteritis? *Rheumatology (Oxford).* 2016;55:66–70. doi: 10.1093/rheumatology/kev289

678. Mazlumzadeh M, Hunder GG, Easley KA, Calamia KT, Matteson EL, Griffing WL, Younge BR, Weyand CM, Goronzy JJ. Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high-dose glucocorticoids: a double-blind, placebo-controlled, randomized prospective clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3310–3318. doi: 10.1002/art.22163

Решение о консолидации с метатрексатом, а также возможность комбинирования ГКС с метатрексатом и тоцилизумабом должно приниматься с участием лечащего врача-ревматолога.

**Источники:**

Varona JF, Guerra JM, Bermejo F, Molina JA, Gomez de la Cбmara A. Causes of ischemic stroke in young adults, and evolution of the etiological diagnosis over the long term. Eur Neurol. 2007;57:212–218. doi:10.1159/000099161

Brekke LK, Diamantopoulos AP, Fevang BT, Aβmus J, Esperш E, Gjesdal CG. Incidence of giant cell arteritis in western Norway 1972-2012: a retrospective cohort study. Arthritis Res Ther. 2017;19:278. doi:10.1186/s13075-017-1479-6

Salvarani C, Macchioni PL, Tartoni PL, Rossi F, Baricchi R, Castri C, Chiaravalloti F, Portioli I. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a 5-year epidemiologic and clinical study in Reggio Emilia, Italy. Clin Exp Rheumatol. 1987;5:205–215.

Samson M, Jacquin A, Audia S, Daubail B, Devilliers H, Petrella T, Martin L, Durier J, Besancenot JF, Lorcerie B, et al. Stroke associated with giant cell arteritis: a population-based study. J Neurol Neurosurg Psychiatry.2015;86:216–221. doi: 10.1136/jnnp-2014-307614

Chevalet P, Barrier JH, Pottier P, Magadur-Joly G, Pottier MA, Hamidou M, Planchon B, El Kouri D, Connan L, Dupond JL, et al. A randomized, multicenter, controlled trial using intravenous pulses of methylprednisolone in the initial treatment of simple forms of giant cell arteritis: a one year followup study of 164 patients. J Rheumatol. 2000;27:1484–1491.

Diamantopoulos AP, Haugeberg G, Lindland A, Myklebust G. The fasttrack ultrasound clinic for early diagnosis of giant cell arteritis significantly reduces permanent visual impairment: towards a more effective strategy to improve clinical outcome in giant cell arteritis? Rheumatology (Oxford).2016;55:66–70. doi: 10.1093/rheumatology/kev289

Gonzбlez-Gay MA, Blanco R, Rodrнguez-Valverde V, Martнnez-Taboada VM, Delgado-Rodriguez M, Figueroa M, Uriarte E. Permanent visual loss and cerebrovascular accidents in giant cell arteritis: predictors and response to treatment. Arthritis Rheum. 1998;41:1497–1504. doi:10.1002/1529-0131(199808)41:8<1497::AID-ART22>3.0.CO;2-Z

Mazlumzadeh M, Hunder GG, Easley KA, Calamia KT, Matteson EL, Griffing WL, Younge BR, Weyand CM, Goronzy JJ. Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high-dose glucocorticoids: a double-blind, placebo-controlled, randomized prospective clinical trial. Arthritis Rheum. 2006;54:3310–3318. doi: 10.1002/art.22163

Lopez-Diaz MJ, Llorca J, Gonzalez-Juanatey C, Peсa-Sagredo JL, Martin J, Gonzalez-Gay MA. The erythrocyte sedimentation rate is associated with the development of visual complications in biopsy-proven giant cell arteritis. Semin Arthritis Rheum. 2008;38:116–123. doi: 10.1016/j.semarthrit.2007.10.014

Fernandez-Fernбndez E, Monjo-Henry I, Bonilla G, Plasencia C, Miranda-Carуs ME, Balsa A, De Miguel E. False positives in the ultrasound diagnosis of giant cell arteritis: some diseases can also show the halo sign. Rheumatology (Oxford). 2020;59:2443–2447. doi: 10.1093/rheumatology/kez641

van der Geest KSM, Borg F, Kayani A, Paap D, Gondo P, Schmidt W, Luqmani RA, Dasgupta B. Novel ultrasonographic Halo Score for giant cell arteritis: assessment of diagnostic accuracy and association with ocular ischaemia. Ann Rheum Dis. 2020;79:393–399. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216343

**2. Васкулиты инфекционного генеза.**

Рекомендуется пациентам с ИИ/ ТИА и васкулитом инфекционного генеза (вирус ветряной оспы (VZV), церебральный васкулит, нейросифилис или бактериальный менингит) лечение основного инфекционного процесса для снижения риска повторного инсульта.

Saraya T, Shimura C, Wada H, Aoshima M, Goto H. Evidence for vascular spread of varicella zoster-associated vasculopathy. Ann Intern Med. 2006; 144:535–537. doi: 10.7326/0003-4819-144-7-200604040-00022

WHO Secretariat. Chagas disease: control and elimination. 63th World Health Assembly. 2010. Provisional agenda item 11.14. Accessed December 1, 2019.https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\_ files/ WHA63/A63\_17-en.pdf

Carod-Artal FJ, Gascon J. Chagas disease and stroke. Lancet Neurol. 2010;9:533–542. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70042-9

Lima-Costa MF, Matos DL, Ribeiro AL. Chagas disease predicts 10-year stroke mortality in community-dwelling elderly: the Bambui Cohort Study of Aging. Stroke. 2010;41:2477–2482. doi: 10.1161/ STROKEAHA.110.588061

de Sousa AS, Xavier SS, Rodriguez de Freitas GR, Hasslocher-Moreno A. Prevention strategies of cardioembolic ischemic stroke in Chagas’ disease. Arq Bras Cardiol. 2008;91:306–310. doi: 10.1590/s0066-782x2008001700004

Misra UK, Kalita J, Maurya PK. Stroke in tuberculous meningitis. J Neurol Sci. 2011;303:22–30. doi: 10.1016/j.jns.2010.12.015

Anderson NE, Somaratne J, Mason DF, Holland D, Thomas MG. Neurological and systemic complications of tuberculous meningitis and its treatment at Auckland City Hospital, New Zealand. J Clin Neurosci. 2010;17:1114–1118. doi: 10.1016/j.jocn.2010.01.006

Cordato DJ, Djekic S, Taneja SR, Maley M, Beran RG, Cappelen-Smith C, Griffith NC, Hanna IY, Hodgkinson SJ, Worthington JM, et al. Prevalence of positive syphilis serology and meningovascular neurosyphilis in patients admitted with stroke and TIA from a culturally diverse population (2005-09). J Clin Neurosci. 2013;20:943–947. doi: 10.1016/j.jocn.2012. 08.011

Mishra AK, Arvind VH, Muliyil D, Kuriakose CK, George AA, Karuppusami R, Benton Carey RA, Mani S, Hansdak SG. Cerebrovascular injury in cryptococcal meningitis. Int J Stroke. 2018;13:57–65. doi: 10.1177/1747493017706240

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3)**

Рекомендуется пациентам с ИИ/ТИА и ВИЧ-ассоциированной васкулопатией использование АСК с целью снижения риска повторного инсульта.

Genthard HF, Aberg JA, Eron JJ, Hoy JF, Telenti A, Benson CA, Burger DM, Cahn P, Gallant JE, Glesby MJ, et al; International Antiviral Society-USA Panel. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA.

2014;312:410–425. doi: 10.1001/jama.2014.8722

Connor M. Human immunodeficiency virus (HIV) and stroke: targets for intervention. Infect Disord Drug Targets. 2010;10:76–83. doi:10.2174/187152610790963483

Connor MD. Treatment of HIV associated cerebral vasculopathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80:831. doi: 10.1136/jnnp.2008.169490

Cutfield NJ, Steele H, Wilhelm T, Weatherall MW. Successful treatment of HIV associated cerebral vasculopathy with HAART. J Neurol NeurosurgPsychiatry. 2009;80:936–937. doi: 10.1136/jnnp.2008.165852

Martinez-Longoria CA, Morales-Aguirre JJ, Villalobos-Acosta CP, Gуmez-Barreto D, Cashat-Cruz M. Occurrence of intracerebral aneurysm in an HIV-infected child: a case report. Pediatr Neurol. 2004;31:130–132. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2004.02.008

Benjamin LA, Allain TJ, Mzinganjira H, Connor MD, Smith C, Lucas S, Joekes E, Kampondeni S, Chetcuti K, Turnbull I, et al. The role of human immunodeficiency virus-associated vasculopathy in the etiology of stroke. J Infect Dis. 2017;216:545–553. doi: 10.1093/infdis/jix340

Goldstein DA, Timpone J, Cupps TR. HIV-associated intracranial aneurismal vasculopathy in adults. J Rheumatol. 2010;37:226–233. doi:10.3899/jrheum.090643

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)**

**3. Неопластический васкулит (ангиоэндотелиоматоз, лимфоматоидный грануломатоз)**

**Рекомендуется** пациентам с ИИ/ТИА и неопластическим васкулитом лечение основного заболевания для снижения риска повторного инсульта.

Fonkem E, Dayawansa S, Stroberg E, Lok E, Bricker PC, Kirmani B, Wong ET, Huang JH. Neurological presentations of intravascular lymphoma (IVL): meta-analysis of 654 patients. BMC Neurol. 2016;16:9. doi:10.1186/s12883-015-0509-8

Patil A, Shree R, Naheed D, Goyal MK, Mehta S, Ahuja CK, Radotra BD, Lal V. Pearls & oy-sters: paraneoplastic cerebral vasculitis: rare cause of spontaneous convexity subarachnoid hemorrhage. Neurology. 2018;90:e815–e817. doi: 10.1212/WNL.0000000000005025

Quinones E, Potes LI, Silva N, Lobato-Polo J. Lymphomatoid granulomatosis of the brain: a case report. Surg Neurol Int. 2016;7(suppl 23):S612–S616. doi: 10.4103/2152-7806.189732

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Вторичная профилактика инсульта при антифосфолипидном синдроме (АФС)**

**Рекомендуется** пациентам с ишемическим инсультом или ТИА с доказанным диагнозом АФС назначение варфарина с достижением целевого показателя МНО 2,5 (диапазон от 2 до 3) с целью профилактики повторного ишемического инсульта или ТИА.

[Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost. 2006;4:295–306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x

Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A, Pons-Estel GJ, Ramire de Jesus G, Erkan D. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013;65:1869–1873. doi: 10.1002/acr.22066]

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Не рекомендуется** пациентам с ишемическим инсультом или ТИА на фоне доказанного АФС назначение ривароксабана с целью профилактики повторного ишемического инсульта.

Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, Andreoli L, Tincani A, Cenci C, Prisco D, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018;132:1365–1371. doi: 10.1182/blood-2018-04-848333

Ordi-Ros J, Sбez-Comet L, Pйrez-Conesa M, Vidal X, Riera-Mestre A, Castro-Salomу A, Cuquet-Pedragosa J, Ortiz-Santamaria V, Mauri-Plana M, Sola C, et al. Rivaroxaban versus vitamin K antagonist in antiphospholipid syndrome: a randomized noninferiority trial. *Ann Intern Med.* 2019; 171:685–694. doi: 10.7326/M19-0291

Dufrost V, Risse J, Reshetnyak T, Satybaldyeva M, Du Y, Yan XX, Salta S, Gerotziafas G, Jing ZC, Elalamy I, et al. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants: results from an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2018;17:1011–1021. doi: 10.1016/j.autrev.2018.04.009

Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, Andreoli L, Tincani A, Cenci C, Prisco D, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018;132:1365–1371. doi: 10.1182/blood-2018-04-848333

Ordi-Ros J, Saez-Comet L, Pйrez-Conesa M, Vidal X, Riera-Mestre A, Castro-Salomу A, Cuquet-Pedragosa J, Ortiz-Santamaria V, Mauri-Plana M, Sole C, et al. Rivaroxaban versus vitamin K antagonist in antiphospholipid antiphospholipid syndrome: a randomized noninferiority trial. *Ann Intern Med.* 2019; 171:685–694. doi: 10.7326/M19-0291

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2).**

Вторичная профилактика ИИ или ТИА в период беременности

**Рекомендуется** обсуждать со всеми женщинами фертильного возраста, перенесшими ИИ или ТИА, возможные риски и последствия повторного инсульта, которые могут возникать в ходе беременности, родов и послеродовом периоде.

[Lamy C, Hamon JB, Coste J and Mas JL. Ischemic stroke in young women: Risk of recurrence during subsequent pregnancies. French Study Group on Stroke in Pregnancy.Neurology2000; 55: 269–274.

Coppage KH, Hinton AC, Moldenhauer J, Kovilam O, Barton JR and Sibai BM. Maternal and perinatal outcome in women with a history of stroke. Am J Obstet Gynecol2004; 190: 1331–1334.

Crovetto F, Ossola MW, Spadaccini G, Duiella SF, Somigliana E and Fedele L. Ischemic stroke recurrence during pregnancy: A case series and a review of the literature.Arch Gynecol Obstet2012; 286: 599–604.]

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Рекомендуется** у пациенток, перенесших ИИ или ТИА, избегать назначения эстрогенсодержащих контрацептивов или заместительной гормональной терапии, рассматривая альтернативные способы контрацепции (барьерная контрацепция, оральные контрацептивы, содержащие только прогестерон, или негормональные внутриматочные средства) для профилактики повторного инсульта

[Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA. 1998;280:605–613.

Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. N Engl J Med. 2001;345:1243–1249

Caso V, Falorni A, Bushnell CD, Acciarresi M, Remohí J, Sprigg N, Gerli S. Pregnancy, Hormonal Treatments for Infertility, Contraception, and Menopause in Women After Ischemic Stroke: A Consensus Document. Stroke. 2017 Feb;48(2):501-506. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013964. Epub 2017 Jan 9. PMID: 28070003

Cherry N, Gilmour K, Hannaford P, Heagerty A, Khan MA, Kitchener H, et al. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. Lancet. 2002;360:2001–2008].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 3)**

Антитромбоцитарная терапия

**Рекомендуется** пациенткам после ишемического инсульта или ТИА принимать решение о необходимости назначения антитромбоцитарной терапии, выборе конкретного препарата и его дозы на врачебной комиссии, с учетом этиологии ранее перенесенного инсульта и обратимости вызвавших его факторов, давности цереброваскулярного события и размеров очага, а также периода беременности и акушерского анамнеза с целью вторичной профилактики ИИ или ТИА

[Caso V, Falorni A, Bushnell CD, Acciarresi M, Remohí J, Sprigg N, Gerli S. Pregnancy, Hormonal Treatments for Infertility, Contraception, and Menopause in Women After Ischemic Stroke: A Consensus Document. Stroke. 2017 Feb;48(2):501-506. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013964. Epub 2017 Jan 9. PMID: 28070003.

Swartz RH, Ladhani NNN, Foley N, Nerenberg K, Bal S, Barrett J, Bushnell C, Chan WS, Chari R, Dowlatshahi D, Amrani ME, Gandhi S, Gubitz G, Hill MD, James A, Jeerakathil T, Jin A, Kirton A, Lanthier S, Lausman A, Leffert LR, Mandzia J, Menon B, Pikula A, Poppe A, Potts J, Ray J, Saposnik G, Sharma M, Smith EE, Bhogal S, Smitko E, Lindsay MP; Heart and Stroke Foundation Canadian Stroke Best Practice Advisory Committees. Canadian stroke best practice consensus statement: Secondary stroke prevention during pregnancy. Int J Stroke. 2018 Jun;13(4):406-419. doi: 10.1177/1747493017743801. Epub 2017 Nov 24. PMID: 29171360].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Рекомендуется** у пациенток, ранее перенесших кардиоэмболический ИИ, продолжать антикоагулянтную терапию, осуществляя выбор конкретного класса препаратов с учетом безопасности его применения для матери и плода, для профилактики повторного инсульта

[Caso V, Falorni A, Bushnell CD, Acciarresi M, Remohí J, Sprigg N, Gerli S. Pregnancy, Hormonal Treatments for Infertility, Contraception, and Menopause in Women After Ischemic Stroke: A Consensus Document. Stroke. 2017 Feb;48(2):501-506. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013964. Epub 2017 Jan 9. PMID: 28070003]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Рекомендуется** в период беременности не выполнять закрытие овального окна, а назначать ацетилсалициловую кислоту (первая линия терапии) или профилактические дозы НМГ (вторая линия терапии, при наличии сопутствующих высоких рисков венозных тромбоэмболических осложнений) для профилактики повторного инсульта

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Рекомендуется** пациенткам с ИИ или ТИА с диссекцией сонных или позвоночных артерий в период беременности назначать/продолжать ранее начатую антитромботическую терапию, осуществляя выбор конкретного класса препаратов с учетом клинических характеристик (сроков давности аневризмы, наличия пристеночного тромба, формирования псевдоаневризмы) для профилактики повторного инсульта.

[Shanmugalingam R, Reza Pour N, Chuah SC, et al. Vertebral artery dissection in hypertensive disorders of pregnancy: A case series and literature review. BMC Preg Childbirth2016; 16: 164

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 4)**

*Комментарий:* для этой категории пациенток целесообразно избегать применения хирургических методов лечения диссекции артерий. Выполнение родоразрешения путем кесарева сечения у пациенток с диссекцией каротидной или позвоночной артерии не должно рассматриваться как рутинная практика.

**Рекомендуется** пациенткам с ИИ или ТИА с АФС продолжать в период беременности антитромботическую терапию, определяя выбор конкретных препаратов (монотерапия антикоагулянтами, сочетание антикоагулянтов и ацетилсалициловой кислоты) с учетом сроков беременности и наличия ее осложнений, для профилактики повторного инсульта и ТИА.

[Visser J, Ulander VM, Helmerhorst FM, et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in

women with or without thrombophilia. HABENOX: A randomised multicentre trial.Thromb Haemost2011; 105: 295–301].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Рекомендуется** пациенткам до планируемой беременности или уже после ее наступления и некардиоэмболическим ИИ или ТИА в анамнезе назначать/продолжать прием ацетилсалициловой кислотой 75-100 мг (или осуществлять замену ранее назначавшихся клопидогрела, тикагрерола или комбинации ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола с расширенным высвобождением на данную терапию), на протяжении всего срока беременности, для профилактики повторного инсульта и ТИА.

[Schisterman EF, Silver RM, Lesher LL, et al. Preconception low-dose aspirin and pregnancy outcomes: Results from the EAGeR randomised trial.Lancet2014; 384: 29–36]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

*Комментарий: существует недостаточно доказательств, подтверждающих безопасность антитромбоцитарных средств во время беременности помимо ацетилсалициловой кислоты. Однако их назначение можно рассматривать индивидуально в отдельных клинических ситуациях (например, клопидогрел при установленных стентах коронарных артерий). [Henderson JT, Whitlock EP, O’Connor E, Senger CA, Thompson JH and Rowland MG. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: A systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force.Ann Intern Med2014; 160: 695–703*

*Kozer E, Nikfar S, Costei A, Boskovic R, Nulman I and Koren G. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: A meta-analysis. Am J Obstet Gynecol2002; 187: 1623–1630.*

*Norgard B, Puho E, Czeizel AE, Skriver MV and Sorensen HT. Aspirin use during early pregnancy and*

*the risk of congenital abnormalities: A populationbased case-control study. Am J Obstet Gynecol2005;*

*192: 922–923].*

**Рекомендуется** пациенткам с беременностью и ИИ/ТИА назначать НМГ, осуществлять замену НОАК на данный класс препаратов, избегать назначения варфарина на протяжении всего периода беременности начиная с момента ее выявления при наличии показаний для таковой терапии с целью вторичной профилактики ИИ или ТИА [Visser J, Ulander VM, Helmerhorst FM, et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: A randomised multicentre trial.Thromb Haemost2011; 105: 295–301].

*Комментарий:* в случае подтверждения беременности у пациентки с механическим сердечным клапаном рекомендуется рассмотреть прием варфарина после 12 недели беременности до этапа родов. [Xu Z, Fan J, Luo X, et al. Anticoagulation regimens during pregnancy in patients with mechanical heart valves: A systematic review and meta-analysis. Can J Cardiol2016; 32: 1248.e1–e9] .

**Рекомендуется** пациенткам с беременностью и ИИ/ТИА применять лечебные дозы НМГ как альтернативу ацетилсалициловой кислоте или применять монотерапию профилактических доз НМГ в случаях наличия доказанной коауглопатии (например, антифосфолипидный синдром) [Rodger MA, Hague WM, Kingdom J, et al. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin для вторичной профилактики ИИ или ТИА for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): A multinational open-label randomised trial.Lancet2014; 384: 1673–1683.

Visser J, Ulander VM, Helmerhorst FM, et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: A randomised multicentre trial.Thromb Haemost2011; 105: 295–301].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Рекомендуется** пациенткам с беременностью и ИИ/ТИА в анамнезе использовать внутривенное назначение НФГ как альтернативу терапии НМГ при предполагаемом родоразрешении в срочном/экстренном порядке или предполагаемой необходимости выполнения инвазивных процедур, для вторичной профилактики ИИ или ТИА

[Swartz RH, Ladhani NNN, Foley N, Nerenberg K, Bal S, Barrett J, Bushnell C, Chan WS, Chari R, Dowlatshahi D, Amrani ME, Gandhi S, Gubitz G, Hill MD, James A, Jeerakathil T, Jin A, Kirton A, Lanthier S, Lausman A, Leffert LR, Mandzia J, Menon B, Pikula A, Poppe A, Potts J, Ray J, Saposnik G, Sharma M, Smith EE, Bhogal S, Smitko E, Lindsay MP; Heart and Stroke Foundation Canadian Stroke Best Practice Advisory Committees. Canadian stroke best practice consensus statement: Secondary stroke prevention during pregnancy. Int J Stroke. 2018 Jun;13(4):406-419. doi: 10.1177/1747493017743801. Epub 2017 Nov 24. PMID: 29171360].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Рекомендуется** пациенткам с беременностью и ИИ/ТИА в анамнезе прекращать применение профилактических доз НМГ по крайней мере за 12 часов, а лечебных доз НМГ по крайней мере за 24 часа до начала регионарной анестезии или запланированной индукции родовой деятельности, с целью снижения рисков геморрагических осложнений

[Chan WS, Rey E, Kent NE, et al. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. J Obstet Gynaecol Can2014; 36: 527–553].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Рекомендуется** пациенткам с беременностью и ИИ/ТИА в анамнезе осуществлять рестарт терапии НФГ или НМГ спустя 4-6 часов после удаления катетера для нейроаксиальной анестезии/аналгезии и отсутствии осложнений и признаков кровотечения, и продолжать такую терапию в течение 6-12 недель после родов, с целью вторичной профилактики ИИ или ТИА.

[Swartz RH, Ladhani NNN, Foley N, Nerenberg K, Bal S, Barrett J, Bushnell C, Chan WS, Chari R, Dowlatshahi D, Amrani ME, Gandhi S, Gubitz G, Hill MD, James A, Jeerakathil T, Jin A, Kirton A, Lanthier S, Lausman A, Leffert LR, Mandzia J, Menon B, Pikula A, Poppe A, Potts J, Ray J, Saposnik G, Sharma M, Smith EE, Bhogal S, Smitko E, Lindsay MP; Heart and Stroke Foundation Canadian Stroke Best Practice Advisory Committees. Canadian stroke best practice consensus statement: Secondary stroke prevention during pregnancy. Int J Stroke. 2018 Jun;13(4):406-419. doi: 10.1177/1747493017743801. Epub 2017 Nov 24. PMID: 29171360].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Рекомендуется** пациенткам после родоразрешения и ИИ/ТИА в анамнезе осуществлять выбор антитромботической терапии на общих основаниях спустя 6-12 недель после родов, учитывая наличие кормления грудью и планирование беременности в будущем, с целью вторичной профилактики ИИ или ТИА [Swartz RH, Ladhani NNN, Foley N, Nerenberg K, Bal S, Barrett J, Bushnell C, Chan WS, Chari R, Dowlatshahi D, Amrani ME, Gandhi S, Gubitz G, Hill MD, James A, Jeerakathil T, Jin A, Kirton A, Lanthier S, Lausman A, Leffert LR, Mandzia J, Menon B, Pikula A, Poppe A, Potts J, Ray J, Saposnik G, Sharma M, Smith EE, Bhogal S, Smitko E, Lindsay MP; Heart and Stroke Foundation Canadian Stroke Best Practice Advisory Committees. Canadian stroke best practice consensus statement: Secondary stroke prevention during pregnancy. Int J Stroke. 2018 Jun;13(4):406-419. doi: 10.1177/1747493017743801. Epub 2017 Nov 24. PMID: 29171360]. .

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Грудное вскармливание**

**Рекомендуется** пациенткам после родоразрешения и некардиоэмболическим ИИ/ТИА в анамнезе назначать 75-100 мг ацетилсалициловой кислоты во время грудного вскармливания для профилактики повторного ИИ и ТИА [Bell AD, Roussin A, Cartier R, et al. The use of antiplatelet therapy in the outpatient setting: Canadian Cardiovascular Society guidelines.Can J Cardiol2011; 27: S1–59.

Datta P, Rewers-Felkins K, Kallem RR, Baker T and Hale TW. Transfer of low dose aspirin into human milk. J Hum Lact2017; 33: 296–299].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

*Комментарий:* при необходимости назначения антикоагулянтной терапии в период грудного вскармливания низкомолекулярный гепарин и варфарин считаются безопасными вариантами. Безопасность НОАК при грудном вскармливании не исследовалась.

**Артериальная гипертензия**

**Рекомендуется** для большинства пациенток с беременностью и ИИ или ТИА, страдающих гипертонической болезнью, достижение целевого значением АД на период беременности менее 140/90 мм рт. ст с целью снижения риска повторного церебро-васкулярного события [Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Рекомендуется** пациенткам с ИИ или ТИА и артериальной гипертензией, на период беременности назначать лекарственные препараты с замедленным высвобождением лекарственного вещества (нифедипин, метилдопа) или лабеталола, избегая назначения ингибиторов АПФ, БРА, ингибиторов РААС, прямых ингибиторов ренина с целью контроля уровня артериального давления (АД) и уменьшения риска повторного ИИ [Easterling T. et al. Oral antihypertensive regimens (nifedipine retard, labetalol, and methyldopa) for management of severe hypertension in pregnancy: an open-label, randomised controlled trial//The Lancet. - 2019. - Т. 394. - N. 10203. - С. 1011 - 1021.

Weitz C. et al. Treatment of hypertension in pregnancy with methyldopa: a randomized double blind study//International Journal of Gynecology & Obstetrics. - 1987. - Т. 25. - N. 1. - С. 35 - 40.

Williams B et al. 2018 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. Blood pressure 27.6 (2018): 314 - 340.

Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Дислипидемия**

**Рекомендуется** пациенткам с беременностью и ИИ/ТИА соблюдение гиполипидемической диеты и изменение образа жизни как основные способы коррекции дислипидемии с целью снижения риска повторного ИИ или ТИА в период беременности, а также отменять на данный период терапию статинами и рассматривать сроки ее рестарта после родов индивидуально с учетом коморбидной патологии и планируемого периода грудного вскармливания

[Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Fischer MA, et al. Statins and congenital malformations: Cohort study. BMJ2015; 350: h1035.

Zarek J and Koren G. The fetal safety of statins: A systematic review and meta-analysis. J Obstet Gynaecol Can 2014; 36: 506–509

Winterfeld U, Allignol A, Panchaud A, et al. Pregnancy outcome following maternal exposure to statins: A multicentre prospective study.BJOG2013; 120: 463–471].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Сахарный диабет**

Рекомендуется пациенткам, перенесшим ранее ИИ или ТИА и имеющим высокий риск гестационного диабета, выполнять глюкозотолератный тест в течение первых 20 недель беременности для раннего выявления сахарного диабета, коррекции гипергликемии и снижения риска повторных церебро-васкулярных событий [Scott CA, Bewley S, Rudd A, et al. Incidence, risk factors, management, and outcomes of stroke in pregnancy. Obstet Gynecol2012; 120: 318–324.

James AH, Bushnell CD, Jamison MG and Myers ER. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium.Obstet Gynecol2005; 106: 509–516].

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Приложение**

|  |  |
| --- | --- |
| Средиземноморская диета | DASH диета |
| Высокое соотношение мононенасыщенных/насыщенных жиров (использование оливкового масла в качестве основного ингредиента для приготовления пищи и/или потребление других традиционных продуктов с высоким содержанием мононенасыщенных жиров, таких как древесные орехи) | Ограниченное потребление насыщенных жиров и холестерина и повышенное потребление орехов |
| Высокое потребление растительной пищи, включая фрукты, овощи и бобовые | Акцент на потребление фруктов, овощей и бобовых |
| Высокое потребление цельного зерна и злаков | Акцент на цельных зернах |
| Увеличение потребления рыбы |  |
| Низкое потребление мяса и мясопродуктов  Не поощряет красное и обработанное мясо | Ограничивает красное и обработанное мясо |
| Потребление красного вина от низкого до умеренного |  |
| Умеренное потребление молока и молочных продуктов | Акцент на обезжиренных/нежирных молочных продуктах |
| Не рекомендуется употреблять газированные напитки, выпечку, сладости, коммерческие хлебобулочные изделия и растительные жиры | Ограничивает сладости, добавленный сахар, соль и подслащенные сахаром напитки |

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

Vossen CY, Rosendaal FR; EPCOT Study Group. Risk of arterial thrombosis in carriers of familial thrombophilia. J Thromb Haemost. 2006;4:916–918. doi: 10.1111/j.1538-836.2006.01838.x

Mahmoodi BK, Brouwer JL, Veeger NJ, van der Meer J. Hereditary deficiency of protein C or protein S confers increased risk of arterial hromboembolic events at a young age: results from a large family cohort study. Circulation. 2008;118:1659–1667.doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.

108.780759

Kenet G, Lotkhoff LK, Albisetti M, Bernard T, Bonduel M, Brandao L, Chabrier S, Chan A, deVeber G, Fiedler B, et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and metaanalysis of observational studies. Circulation. 2010;121:1838–1847. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA. 109.913673

Pezzini A, Grassi M, Zotto ED, Giossi A, Volonghi I, Costa P, Grau A, Magoni M, Padovani A, Lichy C. Do common prothrombotic mutations influence the risk of cerebral ischaemia in patients with patent foramen ovale? Systematic review and meta-analysis. Thromb Haemost. 2009;101:813–817.

Schellekens MMI, van Alebeek ME, Arntz RM, Synhaeve NE, Maaijwee NAMM, Schoonderwaldt HC, van der Vlugt MJ, van Dijk EJ, Rutten-Jacobs LCA, de Leeuw FE. Prothrombotic factors do not increase the risk of recurrent ischemic events after cryptogenic stroke at young age: the FUTURE study. J Thromb Thrombolysis. 2018;45:504–511. doi:

10.1007/s11239-018-1631-4

Chiasakul T, De Jesus E, Tong J, Chen Y, Crowther M, Garcia D, Chai-Adisaksopha C, Messй SR, Cuker A. Inherited thrombophilia and the risk of arterial ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. J Am Heart Assoc. 2019;8:e012877. doi: 10.1161/JAHA.119.012877

Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, Brekelmans MPA, Buller HR, Elias A, Farge D, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. Eur Heart J. 2018;39:4208–4218. doi: 10.1093/eurheartj/ehx003