

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

«УТВЕРЖДАЮ»

Первый заместитель Министра

Д.Л. Пиневиц

«*12.02.2016*» 2016 г.

Регистрационный № 011-0216



**МЕТОД ФЕНОТИП-ОРИЕНТИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ
ИНФАРКТА МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С
АТЕРОСКЛЕРОЗОМ**

Инструкция по применению

Учреждения-разработчики: государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр неврологии и
нейрохирургии»; учреждение образования «Белорусский
государственный медицинский университет», государственное
учреждение «Республиканский научно-практический центр
эпидемиологии и микробиологии», государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и
медицинских биотехнологий», учреждение здравоохранения «Городская
клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска

Авторы: к.м.н. Сидорович Э.К., к.м.н., доцент Гавриленко Л.Н., д.м.н.
профессор Лихачев С.А., д.м.н, профессор Амвросьева Т.В., Гончаров
Н.В., Богущ З.Ф., Шабалина Ю.С., Петрович И.А.

Минск, 2016

В настоящей инструкции по применению (далее - инструкция) изложен метод фенотип-ориентированного лечения инфаркта мозга при атеросклерозе экстра- и интракраниальных артерий, который может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на лечение инфаркта мозга.

Схемы фенотип-ориентированного лечения инфаркта мозга, изложенные в настоящей инструкции, разработаны на основании установления фенотипов по критериям ASCO с учетом выраженности и сочетаний атеросклеротического поражения артерий, микроангиопатии, кардиальных причин инсульта, а также наличия и выраженности системного воспаления, острых и обострений хронических инфекций, предшествовавших инсульту, развития признаков иммунодепрессии в первые дни заболевания.

Метод, изложенный в настоящей инструкции, предназначен для врачей-неврологов, врачей-терапевтов, врачей-кардиологов организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам с инфарктом мозга при атеросклерозе.

Список сокращений

- АД – артериальное давление;
- АТ – атеротромбоз;
- АСК – ацетилсалициловая кислота;
- АС – атеросклероз;
- ВМК – внутримозговое кровоизлияние;
- ВПГ – вирус простого герпеса;
- КТ – компьютерная томография;
- КЭ – кардиоэмболия;
- ИМ – инфаркт мозга;

ИКА – интракраниальные артерии;

МАП – микроангиопатия;

МРТ – магнитно-резонансная томография;

ХС ЛПНП – холестерол липопротеидов низкой плотности;

ЭКА – экстракраниальные артерии;

ЭПМ – этиопатогенетический механизм;

ЭПП – этиопатогенетический подтип.

hsCRP – С - реактивный белок, определенный высоко-чувствительным методом.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Инфаркт мозга при атеросклерозе (МКБ 10 – I63, I67.2).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

1 Терминальные состояния.

2 Острая сердечно-сосудистая недостаточность.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМЫХ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

1.1 Аппарат для выполнения КТ или МРТ головного мозга.

1.2 Ультразвуковой диагностический аппарат, работающий в В-режиме, цветовом, импульсно-волновом доплеровском режимах, оснащенный линейным датчиком с частотой сканирования 7,5-10,0 МГц и секторным (векторным) датчиком с частотой сканирования 1,5-2,5 МГц (2 МГц), аппарат для ультразвуковой доплерографии с датчиками 2 и 4 МГц.

1.3 Биохимический анализатор, лазерный проточный цитофлуориметр, иммуноферментный анализатор, реактивы.

1.4 Для коррекции повышенного АД – антигипертензивные средства: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; антагонисты рецепторов ангиотензина, антагонисты кальция III поколения, диуретики, бета-адреноблокаторы.

1.5 Лекарственные средства с антиагрегантным (АСК, клопидогрел) и антикоагулянтным действием (варфарин, дабигатрана этексилат, ривароксабан).

1.6 Лекарственные средства для нейроцитопротективной, нейромедиаторной терапии.

1.7 Статины (аторвастатин, симвастатин, розувастатин).

1.8 Для коррекции инсульт-индуцированной иммунодепрессии – инозина пранобекс.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗУЕМОГО МЕТОДА

1 Установление фенотипа ишемического инсульта по критериям ASCO

Фенотипирование ИМ по критериям ASCO («А» – atherosclerosis/атеросклероз, «S» – small vessel disease/МАП, «C» – cardiac source/кардиальная причина, «O» – other cause/ другая причина) проводится с градацией каждого ЭПМ, входящего в фенотип, согласно предполагаемому вкладу в развитие заболевания. Критерии, по которым проводится градация ЭПМ, приведены в таблице 1 (приложение).

Каждую из составляющих фенотипа ASCO ранжируют по выраженности потенциального вклада в развитие текущего ИМ. При этом градация «1» - означает то, что заболевание выявлено и может быть потенциальной причиной ИМ, градация «2» указывает на наличие заболевания, причинная связь которого с ИМ является неопределенной, градация «3» отражает наличие заболевания, связь которого с

2 Установление фенотипа ишемического инсульта по критериям ВИДА

Фенотипирование по критериям ВИДА («В» – воспаление, «И» – инфекции, «Д» – инсульт-индуцированная иммунодепрессия, «А» – антитела к вирусу простого герпеса) проводится с градацией каждой составляющей фенотипа с учетом предполагаемого влияния на течение заболевания.

Выраженность системного воспаления («В») оценивают с учетом уровней hsCRP в сыворотке крови при поступлении в стационар (1-2 сутки от начала заболевания): 0 баллов - $<1,0$ мг/л, 1 балл - $1,1-1,9$ мг/л, 2 балла - $2,0-2,9$ мг/л, 3 балла $3,0-10,0$ мг/л, 4 балла - $>10,1$ мг/л.

Показатель «инфекции - И» ранжируют в зависимости от выраженности клинических проявлений острых или обострений хронических инфекций, предшествовавших инсульту в течение 1 месяца и хронических инфекций с частыми обострениями (≥ 4 эпизодов в течение 12 месяцев) с учетом анамнеза и/или медицинской документации. 0 баллов - отсутствие инфекций, 1 балл – острый назофарингит, ринит, уретрит; 2 балла – острый тонзиллит, цистит, острый бронхит/обострение хронического бронхита, гастрит, 3 балла - пневмония, острый/обострение хронического пиелонефрита, язвенной болезни желудка или 12-перстной кишки.

Показатель «Иммунодепрессия» («Д») оценивают по уровню содержания CD3+ и/или CD3+CD4+ Т лимфоцитов в периферической крови: 0 баллов соответствует уровню содержания CD3+ Т лимфоцитов $\geq 57,7\%$, CD3+CD4+ $\geq 33,5\%$, 1 балл – уровню содержания CD3+ Т лимфоцитов $< 57,7\%$, CD3+CD4+ $< 33,5\%$.

Показатель «антитела к ВПГ» («А») оценивают как 0 баллов – в случае, когда IgM к ВПГ не выявлены, 1 балл – в случае выявления данных антител в периферической крови.

На рисунке 2 представлен пример фенотипирования $V_4I_3D_1A_1$ для подсчета общего балла ВИДА. Подсчет общего балла проводится путем суммации значений градаций каждой из составляющих фенотипа. Так, в приведенном случае сумма балла по фенотипу рассчитывается так: $V_4I_3D_1A_1=4+3+1+1=9$.

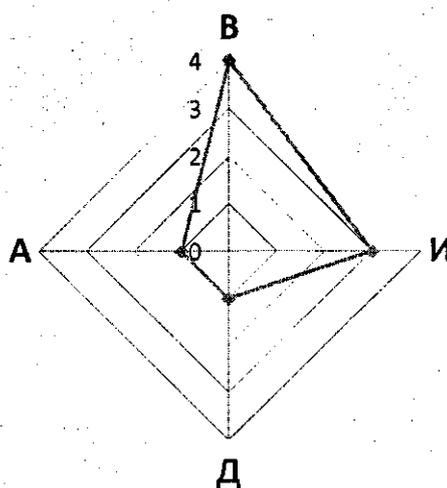


Рисунок 2 - Пример фенотипирования по критериям
ВИДА ($V_4I_3D_1A_1$)

Повышение суммарного балла фенотипа $ВИДА \geq 7$ свидетельствует о более тяжелом течении ИМ с повышением риска летального исхода в первые 30 дней – 3 года от начала заболевания в 8,6 и 3,8 раз по сравнению с пациентами с суммарным баллом фенотипа $ВИДА < 7$.

Прогноз развития исхода у пациентов с ИМ можно оценить уравнением логистической регрессии, учитывающим градации «S», суммарный балл фенотипов ASC и ВИДА, тяжесть состояния в начале заболевания (суммарный балл шкалы инсульта Национального института здоровья NIHSS.): $Y = \exp(-5,6 - 0,294 \times \text{градация}$

«S» + 0,377 × суммарный балл «ASC» + 0,352 × суммарный балл «ВИДА» + 0,113 × суммарный балл NIHSS) / (1 + exp(-5,6 - 0,294 × градация «S» + 0,377 × суммарный балл «ASC» + 0,352 × суммарный балл «ВИДА» + 0,113 × суммарный балл NIHSS)). Аналогично этому проводится оценка прогноза развития исхода у пациентов с хронической ишемией головного мозга, которая может прогрессировать после перенесенного ИМ, отличием является то, что уровень CD3+ Т-лимфоцитов не учитывается (фенотип «ВИА») : $Y = \exp(-1,867 + 0,373 \times (\text{суммарный балл фенотипов «ASC + ВИА»}) - 0,201 \times \text{Ноттингемский расширенный индекс активностей повседневной жизни}) / (1 + \exp \times ((-1,867 + 0,373 \times (\text{суммарный балл фенотипов «ASC + ВИА»}) - 0,201 \times \text{Ноттингемский расширенный индекс активностей повседневной жизни}))$. Значение Y колеблется в интервале, равным [0,0-1,0]. При получении значения Y большее или равное 0,5, оно оценивается как 1 (т.е. наличие вероятности развития летального исхода у пациента с ИМ и ДЭП). При получении значения Y в интервале от 0 – до 0,5 оно оценивается как 0.

Фенотипирование ИМ по критериям ASCO и ВИДА позволяет установить спектр и значимость имеющихся ЭПМ для оценки предполагаемого долговременного прогноза ИМ с учетом суммарного балла фенотипа и предложить тактику персонифицированной фенотип-ориентированной терапии и вторичной медицинской профилактики, которая может быть недостаточной/ошибочной при субъективном выделении одного ведущего ЭПМ ИМ и нивелировании значения других.

3 Разработка схемы фенотип-ориентированного лечения инфаркта мозга

Фенотип – ориентированное лечение острого ИМ при АС ЭКА проводится сразу после поступления пациента в стационар на фоне мероприятий, направленных на нормализацию функции внешнего дыхания и оксигенации, поддержание системной гемодинамики, контроль и регуляцию гомеостаза, борьбу с отеком головного мозга. Решение о проведении внутривенного тромболитика принимается с учетом времени от начала ИМ (не более 4,5 часов) и противопоказаний согласно действующим клиническим протоколам «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями нервной системы (взрослое население) независимо от ЭПП и фенотипа ИМ.

Фенотип-ориентированное лечение ИМ назначается с учетом наличия и градаций составляющих фенотипов ASCO и ВИДА и их сочетаний (таблица 2, приложение).

У пациентов, перенесших внутривенный тромболитис, антиагреганты или антикоагулянты применяются не ранее, чем через 24 часа после выполнения тромболитиса.

3.1 Фенотип-ориентированное лечение инфаркта мозга с учетом фенотипов ASCO

Выявление АС ЭКА градации «А₁» при отсутствии МАП градации «S₁» и «S₂» и факторов высокого и среднего риска кардиоэмболии («C₁» и «C₂») свидетельствует о наличии атеротромботического подтипа ИМ, соответствует фенотипу A₁S_{0,3}C₀O₀ и требует назначения антиагреганта, статина (при холестероле липопротеидов низкой плотности - ХС ЛПНП выше 1,8 ммоль/л), коррекции АД (с целевым уровнем 140/90 мм рт ст) и хирургического лечения (каротидная эндартерэктомия/каротидное стентирование) при стенозировании внутренней сонной артерии более 70% при неинвазивной диагностике и 50% при рентгенконтрастной ангиографии (таблица 2, приложение). У пациентов с ИМ без

выраженного неврологического дефицита хирургическая реканализация стенозированной артерии наиболее эффективна в первые 2 недели после развития ИМ.

При наличии стеноза ИКА 70 - 99% преимущество имеет комплекс АСК 75 мг/сут и клопидогрела 75 мг/сут. - в течение первых 30-90 дней от начала заболевания с последующим переходом на один антиагрегант (АСК 75 мг/сут. или клопидогрел 75мг/сут.). Целевой уровень АД - ниже 140/90 мм рт ст, статины назначают в том же режиме, что при АС ЭКА. Каротидная ангиопластика и стентирование при атеросклеротическом стенозировании ИКА рутинно не проводятся (таблица 2, приложение).

При выявлении АС градаций «А₂» и «А₃» АТ подтип не устанавливается, т.е предполагается, что при текущем ИМ АС не является потенциальной причиной заболевания. Однако АС как болезнь существует и может обусловить развитие новых сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт). Поэтому в комплексном лечении и схеме вторичной профилактики пациентов с «А₂» и «А₃» независимо от сочетаний с другими ЭПМ предусматривается профилактическое лечение, направленное на предупреждение прогрессирования АС и развития его кардио-, цереброваскулярных и васкулярных осложнений.

При сочетании «А₂» и «А₃» с МАП градаций «S₁» и «S₂», а также отсутствии факторов кардиоэмболии высокого риска (фенотип А_{2,3}S_{1,2}C_{0,3}O₀, подтип – МАП/лакунарный) целевое АД - менее 140/90 мм рт ст, назначают АСК или клопидогрел, сочетание АСК и клопидогрела в связи с высоким риском ВМК нецелесообразно, в том числе и при АС ИКА; статины.

При сочетании «А₂» и «А₃» с МАП градаций «S₀» и «S₃» и кардиальными факторами «C₁» и «C₂» (фенотип А_{0,2,3}S₀C_{1,2})

потенциальной причиной ИМ является кардиоэмболия (кардиоэмболический подтип ИМ). В первые 2 недели заболевания назначают АСК, при высоком риске геморрагической трансформации очага ИМ прием АСК продолжают до 3-4 недель и более (таблица 2, приложение). После этого для вторичной профилактики повторных ИМ кардиоэмболического генеза пациентам с фибрилляцией предсердий при высоком риске повторного ИМ (балл по шкале CHADS₂Vasc \geq 2, таблица 3, приложение) назначают оральные антикоагулянты (варфарин под контролем МНО).

При повышенном риске ВМК по шкале HAS BLED (\geq 3 баллов, таблица 4, приложение) требуется коррекция АД и других факторов (исключение приема алкоголя, лечение заболеваний печени, почек), повышающих риск ВМК. Важным среди таких факторов является МАП градации «S₃» (т.е. субклиническая МАП, выявляемая только при МРТ ГМ). В данном случае вместо назначения оральных антикоагулянтов можно продолжить курс АСК или клопидогрела, либо назначить новые оральные антикоагулянты в дозах, в которых их эффективность уступает таковой у варфарина, но может быть ниже риск внутримозговых и других кровотечений (дабигатрана этексилат 110 мг 2 раза в сутки или ривароксабан 15 мг/сут.). При этом следует помнить, что такие сниженные дозы новых оральных антикоагулянтов назначают также лицам старше 80 лет и с нарушением функции почек средней степени тяжести (снижение клиренса креатинина до 39-40 мл/мин).

При различных сочетаниях АС с факторами кардиоэмболии высокого риска и МАП, т.е. при ИМ, который относится к недифференцированному по подтипу: A₁S_{0,3}C_{1,2}O₀ (АТ+КЭ), A₁S_{1,2}C_{1,2}O₀ (АТ+МАП+КЭ), а также A_{2,3}S_{1,2}C_{1,2}O₀ (КЭ+МАП) в схемах вторичной профилактики ИМ учитывается в первую очередь наличие факторов

высокого риска КЭ, требующих назначения оральных антикоагулянтов на длительный прием. При этом соблюдается правило их отсроченного назначения после 14 - ти и более дней приема АСК в остром периоде ИМ, а также учитывается наличие интракраниального стенозирования артерий и МАП любой градации. Оба эти процесса значительно повышают риск ВМК на фоне антикоагулянтной терапии. При этом придерживаются тактики, приведенной выше для КЭ ИМ при наличии факторов риска ВМК - вместо назначения оральных антикоагулянтов продолжают длительный прием АСК или клопидогрела, либо назначают новые оральные антикоагулянты. Наличие МАП любой градации ограничивает также назначение такой альтернативы оральных антикоагулянтов как комбинация АСК с клопидогрелем, при АС стенозировании ИКА без признаков МАП назначение этой комбинации целесообразно (таблица 2, приложение).

3.2 Фенотип-ориентированное лечение ИМ с учетом фенотипа ВИДА

При повышении уровня hs СРБ выше 2,0 мг/л (фенотип $V_{2-3}I_0D_0A_0$) независимо от уровня ХС ЛПНП в первые 2 суток заболевания назначают статины (аторвастатин 20 мг/сут. или симвастатин 40 мг/сут или розувастатин 20 мг/сут.). Целевой уровень hsСРБ– 1,1-1,9 мг/л под контролем уровня ХС ЛПНП ($\leq 1,8$ ммоль/л). Повышение уровня hsСРБ выше 10,1 мг/л требует диагностического поиска коморбидных инфекций и принятия решения о назначении антимикробных лекарственных средств.

При различных сочетаниях составляющих ВИДА с наличием хотя бы двух из них с градацией $V_{2-4}I_{1-3}D_1A_1$ назначают комбинацию ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы (статина) и иммуномодулирующего противовирусного лекарственного средства инозина пранобекс.

Выбор статинов определяется наличием потенциально положительного противовоспалительного/протективного эффекта в отношении локального и системного воспалительного процесса при ИМ. Однако с учетом возможного их отрицательного действия, обусловленного усилением инсульт-индуцированной иммунодепрессии и митохондриальной дисфункции, назначение статинов проводится в комплексе с инозина пранобексом, оказывающим самостоятельное иммуномодулирующее, противовоспалительное, противовирусное, в том числе противогерпетическое, и потенциально нейропротективное действие.

Назначение проводят по схеме: в первые 1-2 суток от начала заболевания - ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы (аторвастатин 20 мг/сут. или симвастатин 40 мг/сут. или розувастатин 20 мг/сут. внутрь в один прием в течение 10-14 суток с рекомендацией последующего длительного приема до 12 месяцев и более с учетом индивидуальной переносимости), а спустя 3 суток от начала заболевания добавляют инозина пранобекс по 1000 мг/2 таблетки внутрь 3 раза/сут. в течение 8-10 суток. С учетом связи развития инсульт-индуцированной иммунодепрессии с повышением активности симпатoadреналовой системы, в схему антигипертензивной терапии при Д₁ и отсутствии противопоказаний включают бета-адреноблокатор (например, бисопролол 5,0 мг/сут. внутрь; метопролол 50,0-100,0 мг/сут. внутрь в 2 приема).

При отсутствии возможности проведения исследования иммунного статуса и содержания антител IgM к ВПГ приведенную схему лечения целесообразно назначать при наличии клинических маркеров иммунодепрессии (перенесенные накануне в течение 1 месяца до ИМ инфекционные или воспалительные заболевания, тяжелый

неврологический дефицит и нарушение функциональной активности, сочетание ЭП, особенно атеротромботического и кардиоэмболического, фенотип $A_1S_{0,3}C_{1,2}O_0$).

ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ИЛИ ОШИБКИ

Абсолютным противопоказанием проведения МРТ головного мозга служат наличие у обследуемого искусственного водителя ритма и инородных металлических тел. В данных случаях выполняют КТ головного мозга. Для предупреждения осложнений и ошибок медикаментозного лечения назначение лекарственных средств осуществляется в строгом соответствии с инструкциями по медицинскому применению и с учетом показаний, противопоказаний, нежелательных (побочных) реакций и особенностей лекарственных взаимодействий.

S ₀	Отсутствие нейровизуализационных и клинических признаков ИМ и микроангиопатии в бассейнах перфорирующих ветвей артерий мозга.
Градации составляющей «С» (cardiac pathology- кардиальной патологии)	
S ₁ (потенциальная причина ИМ)	Наличие острого, или «свежих» и более «старых» двусторонних, или супра- и инфратенториальных, или кортикальных очагов поражения мозга, признаков системной эмболии с выявлением хотя бы одной из потенциальных причин кардиоэмболии*
S ₂ (причинная связь неопределенная)	Наличие причин кардиоэмболии независимо от клинического паттерна текущего инсульта**
S ₃ (признаки кардиоэмболии выявлены, но его связь с инсультом маловероятна)	Одно из следующих нарушений без сочетаний: открытое овальное окно (ООО), аневризма межпредсердной перегородки, кальцификация митрального/аортального клапанов, неапикальная гипокинезия левого желудочка, преходящая кратковременная фибрилляция предсердий <60 сек.
S ₀	Источников кардиоэмболии не выявлено (как минимум ЭКГ, осмотр кардиолога, а также холтеровское мониторирование ЭКГ, ЭХО КГ, КТ, МРТ сердца)
Градации составляющей «О» (others- другие причины)	
O ₁ (потенциальная причина ИМ)	Долихоэктазия со сложной аневризмой сосудов мозга; истинная полицитемия или тромбоцитемия > 800 000 / мм ³ ; системная красная волчанка; с-м диссеминированного внутрисосудистого свертывания; антифосфолипидный синдром (титр антител > 100 GPL единиц) болезнь Фабри; сопутствующий менингит; серповидно-клеточная анемия; разрыв внутричерепной аневризмы с наличием или без спазма сосудов, питающих зону инфаркта; тяжелая гипергомоцистеинемия ; другие церебральные воспалительные или инфекционные ангииты; болезнь Муамтоуа и др.
O ₂ (причинная связь неопределенная)	Мешотчатая аневризма (с подозрением на эмболию из нее); сопутствующая мигрень с приступом, сопровождающимся неврологическим дефицитом, продолжительностью > 60 мин у пациентов с наличием мигрени с аурой в анамнезе.
O ₃ (связь с ИМ маловероятна)	Артериовенозные мальформации; тромбоцитоз <800 000 / мм ³ ; антифосфолипидный синдром (титр антител <100 GPL единиц); гомоцистеинемия <40 мкмоль / л; злокачественные опухоли с соответствующей гиперкоагуляцией (высоким уровнем D-димеров), тромбозом глубоких вен или легочной эмболией и / или недавно проведенной химиотерапией.

* - стеноз митрального клапана (площадь митрального отверстия <1,5 см²); протезированный клапан; инфаркт миокарда в течение 4 недель, предшествующих ИМ; тромб в левых отделах сердца; аневризма левого желудочка; наличие фибрилляции

предсердий: пароксизмальной (> 60 с) или постоянной, трепетания предсердий с наличием или без тромба левого предсердия или спонтанного эхо; синдром тахибрадикардии; дилатационная или гипертрофическая кардиомиопатии; снижение фракции выброса левого желудочка $< 35\%$; эндокардит; открытое овальное окно (ООО) + тромб «на месте»; ООО + эмболия легочной артерии или тромбоз глубоких вен, предшествующие инфаркту мозга;

** - ООО+ аневризма межпредсердной перегородки, ООО+ эмболия легочной артерии из проксимальных вен с тромбозом, сопутствующие, но не предшествующие текущему ИМ; апикальная акинезия левого желудочка+снижение фракции выброса (но $> 35\%$); в анамнезе - инфаркт миокарда или сердцебиение + повторные ИМ, двусторонние или в двух разных артериальных бассейнах (например, в КБА и ВБА); прямые источники кардиоэмболии не определены, но имеются клинические проявления кардиоэмболии (повторные двусторонние или в разных артериальных бассейнах ИМ и/или признаки системной эмболии: почек или селезенки или брыжеечной артерии, миокарда или эмболии в артерии конечностей).

Таблица 2- Схема фенотип-ориентированного лечения инфаркта мозга у пациентов с атеросклерозом (фенотипы ASCO и ВИДА)

ЭП подтипы по TOAST ¹	Фенотипы ASCO	Антиагреганты	Статины	Антикоагулянты (АК)	Хирургическое лечение
Атеро-тромботический	A ₁ S ₀ C _{0,3} O ₀	<p>1.АС ЭКА АД – 140/90 мм рт ст – целевой уровень к 3-4 неделе заболевания. При двустороннем стенозе ВСА - 160/90ммртст.</p> <p>Ацетилсалициловая кислота (АСК) в остром периоде ИМ в первые 24-48 час. 160-325 мг/сут. У пациентов с дисфагией – 80 мг/сут через зонд. Для вторичной профилактики - АСК 50 – 325мг/сут.</p> <p>При плохой переносимости АСК или если ИМ развился на фоне приема АСК – в остром периоде - клопидогрел 300 мг/сут однократно, затем – по 75 мг/сут.² Комбинация АСК+ клопидогрел: при сочетании ИМ с недавно перенесенным инфарктом миокарда, коронарным шунтированием, а также при малом ИМ и ТИА допускается назначение АСК 75 мг/сут. +клопидогрел 75 мг/сут. в первые 24 часа с продолжением до 21 дней от начала заболевания с переходом на клопидогрел до 90 дней³</p> <p>2.АС бляшка дуги аорты</p>	<p>При ХС ЛПНП >1,8ммоль/л Статины Аторвастатин 20–мг/сут. Симвастатин 40 мг/сут. Розувастатин 20–20 мг/сут</p> <p>То же</p>	<p>Рутинно не назначаются.</p> <p>Возможно сочетание оральных антикоагулянтов (ОАК) с АСК /клопидогрелом при нестабильной стенокардии, после коронарного стентирования (консультация кардиолога).</p> <p>То же</p>	<p>При АС стенозировании ВСА более 70% при выполнении неинвазивных методик (УЗИ и др) и более 50% при рентгенконтрастной ангиографии – каротидная эндартерэктомия или каротидное стентирование.</p> <p>В возрасте более 70 лет - преимущество отдают каротидной эндартерэктомии.</p> <p>Эндартерэктомия</p>

		Антиагрегантная терапия (см. выше)			АСБ дуги аорты для вторичной профилактики инсульта не рекомендуется.
		<p>3. АС ИКА</p> <p>АД ≤ 140/90 мм рт ст</p> <p>Пациентам с ИМ и ТИА при ИКАС 70-99% - в течение первых 30-90 дней от начала заболевания назначают АСК 75-160 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут⁴</p>	То же	Не назначаются (высокий риск геморрагических осложнений и летального исхода) ⁵	<p>Ангиопластика/стентирование крупных интракраниальных артерий при стенозе 50-69% не рекомендуется. При стенозе 70-99% стентирование с применением стентов Winspan не рекомендуется.</p> <p>Эффективность ангиопластики и стентирования при интракраниальном стенозе другими стентами не установлена.</p>
Микроангиопатия /лакунарный	A _{2,3} S _{1,2} C _{0,3} O ₀	<p>Систолическое АД < 130 мм рт ст</p> <p>АСК 75 – 325 мг/сут</p> <p>При плохой переносимости АСК, развитии ИМ при приеме АСК-клопидогрел 75 мг/сут.</p>	<p>Аторвастатин 10–20 мг/сут</p> <p>Розувастатин 5–10 мг/сут</p> <p>Симвастатин 20–40 мг/сут</p>	Не назначаются (высокий риск летального исхода и геморрагических осложнений, особенно при наличии микрокровоизлияний на МРТ в режимах по выявлению гемосидерина)	Не проводится

		АСК+клопидогрел – высокий риск геморрагических осложнений и летального исхода (рутинно не назначается) ^{6,7}			
Кардио-эмболический	A _{0,2,3} S _{0,3} C _{1,2} O ₀	<p>В остром периоде (первые 14 дней) при наличии ФП - ацетилсалициловая кислота в дозе 160 – 325мг/сут.</p> <p>При противопоказаниях к назначению антикоагулянтов на второй неделе и далее продолжают прием АСК в дозе 160 – 325мг/сут или – на 2-4 неделе - сочетание клопидогрель 75мг/сут.+аспирин 75 мг/сут.</p> <p>В случаях, когда ИМ развился на фоне приема варфарина, рекомендуют минимум на 2 недели отменить варфарин, пациенту назначить АСК или НМГ (как «мост» между завершением и повторным началом приема варфарина)⁸</p>	<p>При ХС ЛПНП >1,8ммоль/л статины Аторвастатин–20 мг/сут Розувастатин 10 мг/сут Симвастатин 40 мг/сут</p>	<p>Учитывается источник КЭ (С1 и С2) Наиболее часто - неклапанная ФП («С»1): независимо от формы ФП (постоянная или пароксизмальная) в течение 14 дней от начала инсульта после АСК отсроченно назначают не прямые оральные антикоагулянты (ОАК), так как высок риск повторного ИМ при общем балле шкалы CHA₂DS₂VASc ≥2 (таблица 3, приложение).</p> <p>Варфарин 2,5-5,0 мг/сут., целевой уровень МНО 2,5 (2,0-3,0). При высоком риске геморрагической трансформации ИМ (большие размеры, геморрагическая трансформация в начале заболевания, или по шкале HAS-BLED ≥3 баллов (таблица 4, приложение) целесообразно отложить назначение АК более чем на 14 дней. В этих случаях рассматривается назначение новых ОАК (дабигатрана этексилат 110 мг 2 раза в сут. либо ривароксабан 15 мг/сут.)^{9,10}</p>	В зависимости от источника КЭ

				Раннее назначение антикоагулянтов прямого действия (нефракционированного гепарина или низкомолекулярного гепарина) допустимо при потенциально высоком риске ранней кардиальной реэмболизации (ФП+ и/кардиальный тромб, искусственный клапан, инфаркт миокарда в течение 4 недель до инсульта), прогрессирующих транзиторной ишемической атаке или инсульте, тромбозе основной артерии, установленном состоянии гиперкоагуляции, тромбозе вен /синусов.	
	СЗ при наличии других ЭПМ	Клопидогрел 75 мг/сут.+аспирин 75 мг/сут.	При ХС ЛПНП >1,8 ммоль/л статины	-	
При сочетаниях ЭПМ (недифференцированный по подтипу ИМ)					
Атеротромботический +микроангиопатия	A ₁ S _{1,2} C _{0,3} O ₀	Систолическое АД<130 мм рт ст АСК 75 – 325 мг/сут. При плохой переносимости АСК, развитии ИМ при приеме АСК - клопидогрел 75 мг/сут. АСК+клопидогрел – при отсутствии особых указаний (состояние после стентирования артерий и др.) не назначается.	Аторвастатин 10–20 мг/сут Розувастатин 5–10 мг/сут Симвастатин 20–40 мг/сут	Не назначаются	По показаниям (см. при АТ подтипе).

Атеротром- ботический +кардиоэм- болия	$\Delta_1 S_0 C_{1,2} O_0$ При экстракраниальном стенозе «А1» и высоком риске КЭ	АД \leq 140/90 мм РТ ст, при двустороннем стенозе ВСА – 160/90 В остром периоде (первые 7-14 дней при наличии ФП) - АСК в дозе 160 – 325мг/сут. При противопоказаниях к назначению ОАК продолжают прием – АСК в дозе 50 - 325мг/сут.; В этих случаях целесообразно раннее назначение сочетания клопидогреля (300 мг в первый день, затем 75 мг/сут.)+ АСК (75 мг/сут.), в течение 90 дней от начала ИМ	При ХС ЛПНП $>1,8$ ммоль/л Статины Аторвастатин 20– 40 мг/сут. Симвастатин 40 мг/сут. Розувастатин 20– 40 мг/сут	ОАК назначают отсроченно (14 дней от начала заболевания) независимо от формы ФП (постоянная или пароксизмальная). При высоком риске геморрагической трансформации ИМ (большие размеры, геморрагическая трансформация в начале заболевания, или по шкале HAS-BLED \geq 3 баллов: неконтролируемая АГ, склонность к геморрагиям) целесообразно отложить назначение ОАК более чем на 14 дней) При снижении риска ВМК (коррекция АД, исключение употребления алкоголя, лечение заболеваний печени, почек) - назначение ОАК на длительный прием.	По показаниям (см. при АТ подтипе).
Кардиоэмбо- лический+ микроангио	$A_{2,3} S_{1,2} C_{1,2} O_0$ или При интракраниальном стенозе «А1» и высоком риске КЭ	АД \leq 140/90 мм ртст Ацетилсалициловая кислота в дозе 50 -160 – 325мг/сут.; или сочетание клопидогреля (300 мг в первый день, затем 75 мг/сут.)+ ацетилсалициловой кислоты (75 мг/сут.), в течение 90 дней от начала ИМ	При ХС ЛПНП $>1,8$ ммоль/л Статины Аторвастатин 20– 40 мг/сут. Симвастатин 40 мг/сут. Розувастатин 20– 40 мг/сут	Повышен риск ВМК при назначении ОАК (взвешивать риск и пользу). При повышенном риске сосудистых событий – коррекция факторов риска геморрагической трансформации (см.выше), целесообразно применение новых ОАК.	См тактику при стенозировании ИКА без сочетаний ЭПМ См тактику при стенозировании ЭКА/ИКА без сочетаний ЭПМ
Кардиоэмбо- лический+ микроангио	$A_{2,3} S_{1,2} C_{1,2} O_0$ или	Систолическое АД $<$ 130 мм рт ст При HAS-BLED \geq 3 антиагрегантная терапия. АСК в дозе 160 – 325мг/сут. более 14 дней от начала	Аторвастатин 10– 20 мг/сут Розувастатин 5–10 мг/сут	Взвешивать пользу и риск ОАК. При повышенном риске сосудистых событий – коррекция факторов риска геморрагической трансформации	

<p>патия или</p> <p>атеротромботический + микроангиопатия +кардиоэмболия</p>	<p>A₁ S_{1,2,3} C_{1,2} O₀</p>	<p>заболевания.</p> <p>При противопоказаниях к назначению антикоагулянтов продолжают прием – АСК в дозе 50-160 – 325мг/сут</p> <p>Сочетание клопидогреля и АСК нежелательно.</p>	<p>Симвастатин 20–40 мг/сут</p>	<p>(см.выше) и возможно применение новых ОАК.</p> <p>При HAS-BLED <3 дабигатран 150 мг 2 раза/сут.</p> <p>При HAS-BLED ≥3 антиагрегантная терапия или дабигатран 110 мг 2 раза/сут.</p> <p>Ривароксабан 15 мг 1 раз/сут^{9,10}</p>	
--	--	--	---------------------------------	---	--

Неустановленный подтип ИМ

	<p>A_{2,3} S₀ C_{0,3} O₀</p> <p>A_{2,3} S₃ C_{0,3} O₀</p>	<p>АД ≤ 140/90 мм рт ст АСК 50 – 325мг/сут или клопидогрел 75 мг/сут. При малом ИМ и ТИА допускается назначение АСК+клопидогреля в первые 24 часа с продолжением до 21 дня от начала заболевания с переходом на клопидогрел до 90 дней.</p> <p>Систолическое АД < 130 мм рт ст АСК 50 – 325мг/сут или клопидогрел 75 мг/сут.</p>	<p>При ХС ЛПНП >1,8ммоль/л</p> <p>При ХС ЛПНП >1,8ммоль/л</p> <p>Аторвастатин 10–20 мг/сут Розувастатин 5–10 мг/сут Симвастатин 20–40 мг/сут</p>	<p>Не назначаются</p> <p>Не назначаются</p>	<p>Мониторинг сердечного ритма минимум 30 дней после выписки из стационара</p>
--	---	---	--	---	--

Коррекция лечения с учетом фенотипа ВИДА	
Коррекция уровня маркера системного воспаления (градации В ₂₋₃ по hs СРБ), т.е. выше 2,0 мг/л, но ниже 10,1мг/л В ₂₋₃ И ₀ Д ₀ А ₀	Независимо от уровня ХС ЛПНП в первые 1-2 сутки заболевания – статины (симвастатин 40 мг/сут или аторвастатин 20 мг/сут. Целевой уровень hsСРБ– 1,1-1,9 мг/л под контролем уровня ХС ЛПНП (≤1,8ммоль/л).
Маркеры системного воспаления (градация В ₄), т.е. выше, чем 10,1 мг/л В ₄ И ₀ А ₀ Д ₀	Обследование для выявления инфекционного/воспалительного заболевания, назначение антимикробных лекарственных средств (эмпирическая терапия после взятия мокроты на бактериологическое исследование), особенно при наличии клинических маркеров риска инфекционных осложнений инсульта: тяжелое/крайне тяжелое состояние с ограничением подвижности (NIHSS - 12,5 ;6,0-19,0, индекс Бартела 30,0; 10,0-30,0, обширность очага ИМ, признаки отека, геморрагического пропитывания в области очага ИМ, признаки инсульт-индуцированной иммунодепрессии (Д ₂)
Различные сочетания составляющих ВИДА с наличием хотя бы двух из них с градацией В ₂₋₄ И ₁₋₃ Д ₁ А ₁ ,	Сочетание ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы (статины) и иммуномодулирующего противовирусного лекарственного средства инозина пранобекс по схеме: в первые 1-2 суток от начала заболевания назначают ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы (симвастатин 40 мг/сут. или аторвастатин 20 мг/сут. внутрь в один прием в течение 10-14 суток с рекомендацией последующего длительного приема до 12 месяцев и более с учетом индивидуальной переносимости), а спустя 3 суток от начала заболевания добавляют инозина пранобекс по 1000 мг/2 таблетки внутрь 3 раза/сут. в течение 8 -10 суток. При отсутствии возможности проведения исследования иммунного статуса и содержания антител IgM к ВПГ целесообразно также назначение данной схемы лечения при наличии клинических маркеров иммунодепрессии (перенесенные накануне ИМ инфекционные или воспалительные заболевания, тяжелый неврологический дефицит и нарушение функциональной активности, сочетание этиопатогенетических подтипов, особенно АТ+КЭ).

Примечания:

- 1.Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J.et al. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke. Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment// Stroke. - 1993.- Vol.24.-P. 35-41.
- 2.Leanne K. Casaubon^{1,2}, Jean-Martin Boulanger^{3,4}, Dylan Blacchiere⁵ et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Hyperacute Stroke Care Guidelines, Update 2015// World Stroke Organization.- 2015.- Vol 10. - P 924–940.
- 3 Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R. et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association// Stroke. -2014. V. 45.P. 00-00.

- 4 Chimowitz M.I., Lynn M.J., Derdeyn C.P. et al. SAMMPRIS Trial Investigators. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis //N Engl J Med. – 2011.- V. 365. P. 993–1003.
- 5 Kasner SE, Lynn MJ, Chimowitz MI, et al. Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Trial Investigators. Warfarin vs aspirin for symptomatic intracranial stenosis: subgroup analyses from WASID// Neurology. – 2006. – V. 67. P. 1275–1278.
- 6 The SPS3 Investigators, Benavente O.R, Hart R.G., McClure L.A. et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke// N Engl J Med. – 2012.- V.367. P.817–825.
- 7 The SPS3 Study Group* Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke:the SPS3 randomised trial Lancet 2013; 382: 507–515.
- 8 Mudd P.D , Martin A. J. Anticoagulation for atrial fibrillation: should warfarin be temporarily stopped or continued after acute cardioembolic stroke// Age and Ageing. - 2010.- V. 39. –P. 670–673 .
- 9 Fuentes B., Gallego J., Gil-Nunez A.et al. Guidelines for the preventive treatment of ischaemic stroke and TIA (II). Recommendations according to aetiological sub-type//Neurologia. – 2014.- V. 29, N3.-P. 168—183.
- 10 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation// European Heart Journal.-2012.- V 33.- P.2719–2747.