



Интерактивная
брошюра

Международная научно-образовательная
онлайн-конференция

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ НЕВРОЛОГИЯ

25 – 26 февраля 2022

Возьми информацию с собой



МЕХАНИЗМЫ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

- Тромбоз - закупорка артерии in situ вследствие поражения стенки артерии.
- Эмболия - окклюзия церебральной артерии материалом, сформировавшимся в другом месте.
- Системная гипоперфузия – нарушение системной циркуляции

КРИТЕРИИ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА (SSS-TOAST)

Достоверный	Наличие кардиальных источников эмболии высокого риска
Вероятный	1. Наличие системной эмболии, или 2. Наличие множественных острых инфарктов в разных церебральных бассейнах. Отсутствуют другие заболевания, которые могут это обуславливать (васкулиты, васкулопатии и др.).
Возможный	1. Наличие кардиальных источников эмболии низкого или неустановленного риска, или 2. Наличие установленного источника кардиогенной тромбоэмболии при отсутствии полного обследования пациента и невозможности исключения других потенциальных механизмов развития ИИ.

КРИТЕРИИ АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА (SSS-TOAST)

Достоверный	1. Окклюзия или стеноз ($\geq 50\%$ или $< 50\%$ – при наличии признаков эмбологенности бляшки) в инсультовсвязанной артерии, и 2. Отсутствие острых инфарктов в бассейнах кровоснабжения артерий, в которых не выявляются атеросклеротические бляшки.
Вероятный	1. Предшествующая переходящая монокулярная слепота, ТИА или инсульт в бассейне артерии, в которой выявляются признаки атеросклероза, или 2. Признаки субокклюзии или острой окклюзии, клинически вовлеченных в патологический процесс экстра- или интракраниальных артерий (за исключением позвоночных артерий), или 3. Наличие унилатеральных инфарктов в зоне «водораздела» или множественных инфарктов разной степени давности исключительно в пораженном артериальном бассейне.
Возможный	1. Атеросклеротический стеноз $< 50\%$ просвета клинически вовлеченной в патологический процесс артерии при отсутствии признаков изъязвления или тромбоза бляшки и наличие в анамнезе 2 и более (и как минимум 1 в течение последнего месяца) эпизодов переходящей монокулярной слепоты, ТИА или инсульта в этом бассейне, или 2. Наличие атеросклероза крупных артерий при отсутствии полного обследования пациента и невозможности исключения других потенциальных механизмов развития ИИ.

КРИТЕРИИ ЛАКУНАРНОГО ИНСУЛЬТА (SSS-TOAST)

Достоверный	Наличие инфаркта менее 20 мм (МРТ в DWI) или менее 15 мм (по КТ), в проекции базальных ганглиев или в стволе мозга, при отсутствии других изменений в крупной артерии, от которой отходят перфорантные артерии (атерома, диссекция, васкулит, вазоспазм...)
Вероятный	1. Возникновение повторных стереотипных ТИА с развитием лакунарного синдрома, или 2. Наличие в клинической картине типичного лакунарного синдрома.
Возможный	1. В клинической картине - типичный лакунарный синдром при отсутствии нейровизуализационных данных за наличие инфаркта, или 2. Наличие инфаркта, обусловленного окклюзией перфорантной артерии при отсутствии полного обследования пациента и невозможности исключения других потенциальных механизмов развития ИИ.

ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ ДРУГОЙ УСТАНОВЛЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ (классификация TOAST)

- Пациенты с редкими причинами ишемического инсульта (неатеросклеротическая ангиопатия, заболевания крови, гиперкоагулопатия и др.).
- По данным КТ/МРТ головного мозга выявляется инфаркт мозга любого размера и любой локализации.
- При диагностических исследованиях – должна быть выявлена одна из редких причин инфаркта мозга.
- Исключены кардиальные источники эмболии и атеросклеротическое поражение церебральных артерий.

ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ НЕУСТАНОВЛЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ

- Неясной этиологии (две и более причины)
- Инсульт неустановленной этиологии (неполноценное обследование)
- Инсульт неизвестной этиологии (криптогенный инсульт), в т.ч.:
 - ✓ эмболический инсульт из неустановленного источника эмболии (ESUS, embolic stroke of undetermined source) – часть криптогенного инсульта

АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ

- Нейровизуализация (КТ/МРТ)
- Холтеровское мониторирование ЭКГ (24 ч/72 ч)
- Эхокардиография
- КТА/МРА/ дигитальная субтракционная ангиография брахиоцефальных артерий и артерий Виллизиева круга
- Анализ крови (клинический, глюкоза, липидограмма...)
- Скрининг на тромбофилический статус (для пациентов моложе 55 лет)
- Выявление факторов риска (дислипидемия, СД, ГБ, курение и др.)
- Анамнестические данные: ФП, мигрень и др.

КРИТЕРИИ АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА (SSS-TOAST)

Достоверный	<ol style="list-style-type: none"> 1. Окклюзия или стеноз ($\geq 50\%$ или $< 50\%$ – при наличии признаков эмбологенности бляшки) в инсультовсвязанной артерии, и 2. Отсутствие острых инфарктов в бассейнах кровоснабжения артерий, в которых не выявляются атеросклеротические бляшки.
Вероятный	<ol style="list-style-type: none"> 1. Предшествующая переходящая монокулярная слепота, ТИА или инсульт в бассейне артерии, в которой выявляются признаки атеросклероза, или 2. Признаки субокклюзии или острой окклюзии, клинически вовлеченных в патологический процесс экстра- или интракраниальных артерий (за исключением позвоночных артерий), или 3. Наличие унилатеральных инфарктов в зоне «водораздела» или множественных инфарктов разной степени давности исключительно в пораженном артериальном бассейне.
Возможный	<ol style="list-style-type: none"> 1. Атеросклеротический стеноз $< 50\%$ просвета клинически вовлеченной в патологический процесс артерии при отсутствии признаков изъязвления или тромбоза бляшки и наличие в анамнезе 2 и более (и как минимум 1 в течение последнего месяца) эпизодов переходящей монокулярной слепоты, ТИА или инсульта в этом бассейне, или 2. Наличие атеросклероза крупных артерий при отсутствии полного обследования пациента и невозможности исключения других потенциальных механизмов развития ИИ.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ С ИНСУЛЬТОМ И ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ АТАКОЙ 2021

Пациентам с каротидным стенозом и ТИА или инсультом для снижения риска инсульта рекомендована интенсивная медикаментозная терапия дезагрегантами, гиполипидемическими и антигипертензивными средствами	1	A
Пациентам с некардиоэмболическим ишемическим инсультом или ТИА рекомендованы антитромбоцитарные препараты, а не пероральные антикоагулянты с целью снижения риска повторного инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений	1	A
Пациентам с некардиоэмболическим ишемическим инсультом или ТИА показано назначение аспирина 50-325 мг/сут, или клопидогрела 75 мг/сут, или комбинации аспирина 25 мг и дипиридамола 200 мг 2 раза/сут	1	A
Пациентам с недавним малым (NIHSS ≤ 3) некардиоэмболическим ишемическим инсультом или ТИА высокого риска (ABCD ₂ ≥ 4) двойная дезагрегантная терапия (аспирин + клопидогрел) должна быть начата в ранние сроки (в идеале в течение 12-24 ч от дебюта симптоматики и по крайней мере в течение 7 дней от начала) и продолжаться 50-91 суток с последующей монотерапией дезагрегантом для снижения риска повторного ишемического инсульта	1	A

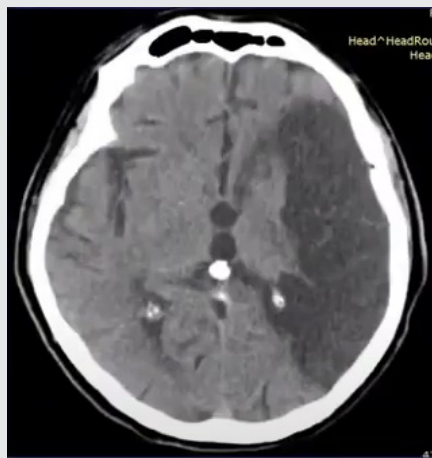
ЭКСТРАКРАНИАЛЬНЫЙ КАРОТИДНЫЙ СТЕНОЗ

Пациентам с ТИА или неинвалидизирующим ишемическим инсультом в течение последних 6 мес и ипсилатеральным тяжелым (70-99%) каротидным стенозом рекомендована каротидная эндартерэктомия (КЭЭ) для снижения риска повторного инсульта, при условии, что частота периоперационных осложнений и риск смерти составляет $< 6\%$	1	A
Пациентам с каротидным стенозом и ТИА или инсультом для снижения риска инсульта рекомендована интенсивная медикаментозная терапия дезагрегантами, гиполипидемическими и антигипертензивными препаратами	1	A
Пациентам с недавно перенесенной ТИА или ишемическим инсультом и ипсилатеральным умеренным (50-69%) каротидным стенозом, подтвержденным данными катетерной или неинвазивной визуализации, рекомендована КЭЭ для снижения риска повторного инсульта в зависимости от специфических для пациента факторов, таких как возраст, пол и сопутствующие заболевания, если частота периоперационных осложнений и риск смерти составляет $< 6\%$	1	B-R
Пациентам с инсультом или ТИА в возрасте ≥ 70 лет, которым рассматривается каротидная реваскуляризация, целесообразно выбрать КЭЭ вместо каротидной ангиопластики и стентирования (КАС), чтобы снизить частоту периоперационного инсульта	2a	B-R

Пример атеротромботического ишемического инсульта



Окклюзия левой BCA



Ишемический инсульт в левой гемисфере(КТ)

ЭКСТРАКРАНИАЛЬНЫЙ КАРОТИДНЫЙ СТЕНОЗ (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

Пациентам, которым реваскуляризация планируется в течение одной недели после дебюта инсульта, целесообразно выбрать КЭЭ вместо КАС, для снижения частоты периоперационного инсульта	2a	B-R
Пациентам с ТИА или неинвалидирующим ишемическим инсультом, которым показана реваскуляризация, целесообразно выполнить процедуру в течение двух недель после индексного события, а не откладывать операцию, для снижения вероятности рецидива инсульта	2a	C-LD
Пациентам с тяжелым симптомным стенозом ($\geq 70\%$), у которых имеются анатомические или медицинские предпосылки, повышающие риск хирургического вмешательства (например, лучевой стеноз или рестеноз после КЭЭ) целесообразно выбрать КАС для снижения частоты периоперационных осложнений	2a	C-LD
Симптомным пациентам со средним или низким риском осложнений, связанных с эндоваскулярным вмешательством, когда стеноз ВСА составляет $\geq 70\%$ по данным неинвазивной визуализации или $>50\%$ по данным катетерной визуализации, а прогнозируемый риск периоперационного инсульта или смерти составляет $<6\%$, КАС может рассматриваться как альтернатива КЭЭ для профилактики инсульта, особенно у пациентов со значительными сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, предрасполагающими к сердечно-сосудистым осложнениям после эндартерэктомии	2b	A
Пациентам с недавней ТИА или ишемическим инсультом и стенозом $<50\%$ реваскуляризация методами КЭЭ и КАС для снижения риска повторного инсульта не рекомендована	3 (нет пользы)	A
Пациентам с недавней (в течение 120 дней) ТИА или ишемическим инсультом, ипсилатеральным по отношению к атеросклеротическому стенозу или окклюзии средней мозговой или внутренней сонной артерии, экстра-интракраниальное шунтирование не рекомендовано	3 (нет пользы)	A

ЭКСТРАКРАНИАЛЬНЫЙ СТЕНОЗ ПОЗВОНОЧНЫХ АРТЕРИЙ

Пациентам с недавним симптомным стенозом экстракраниального отдела позвоночной артерии интенсивная медикаментозная терапия (деагрегантная, холестеринснижающая, антигипертензивная) рекомендована для снижения риска инсульта	1	A
Пациентам с ишемическим инсультом или ТИА и экстракраниальным стенозом позвоночной артерии, имеющим симптоматику несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, целесообразность стентирования не установлена	2b	B-R
Пациентам с ишемическим инсультом или ТИА и экстракраниальным стенозом позвоночной артерии, имеющим симптоматику несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, целесообразность открытых хирургических вмешательств, включая эндартерэктомию из позвоночной артерии и транспозицию позвоночной артерии, не установлена	2b	C-EO

АТЕРОСКЛЕРОЗ ДУГИ АОРТЫ

Пациентам с инсультом или ТИА и признаками атеромы дуги аорты рекомендована интенсивная холестеринснижающая терапия с достижением ЛПНП <70 мг/дл (1,8 ммоль/л) для профилактики повторного инсульта	1	B-R
Пациентам с инсультом или ТИА и признаками атеромы дуги аорты рекомендована дезагрегантная терапия для профилактики повторного инсульта	1	C-LD

ИНТРАКРАНИАЛЬНЫЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ

Пациентам с инсультом или ТИА, вызванными стенозом крупной внутричерепной артерии от 50% до 99%, рекомендовано применение аспирина в дозе 325 мг, а не варфарина, для снижения риска повторного ишемического инсульта и сосудистой смерти	1	B-R
Пациентам с недавним инсультом или ТИА (в течение 30 дней), обусловленным тяжелым стенозом (70-99%) крупной внутричерепной артерии добавление клопидогрела 75 мг/сут к аспирину на срок до 90 дней целесообразно для дальнейшего снижения риска повторного инсульта	2a	B-NR
Пациентам с тяжелым стенозом (70-99%) крупной внутричерепной артерии и активно прогрессирующими симптомами, рецидивирующими ТИА или инсультами после начала терапии аспирином и клопидогрелом, достижения САД <140 мм рт.ст. и высокоинтенсивной терапии статинами (т.н. медицинские неудачи) польза только от ангиопластики или установки стента для профилактики ишемического инсульта в бассейне стенозированной артерии неизвестна	2b	C-LD
Пациентам с инсультом или ТИА, обусловленным тяжелым стенозом (70-99%) крупной внутричерепной артерии, ангиопластику и стентирование не следует проводить в качестве начальной терапии, даже для пациентов, которые принимали антитромботические препараты на момент инсульта или ТИА	3 (вред)	A
У пациентов с инсультом или ТИА, обусловленным умеренным стенозом (50-69%) крупной внутричерепной артерии, ангиопластика или стентирование связаны с повышенной заболеваемостью и смертностью в сравнении с одним только медикаментозным лечением	3 (вред)	B-NR
Пациентам с инсультом или ТИА, обусловленным стенозом от 50% до 99% или окклюзией крупной внутричерепной артерии экстра-интракраниальное шунтирование не рекомендовано	3 (нет пользы)	B-R

Перейти к источнику: 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association (Stroke. 2021;52:e364–e467)

РЕКОМЕНДАЦИИ 2020 ESC/EACTS ПО ВЕРИФИКАЦИИ ФП

Рекомендации, класс и уровень доказательности		
Для установления диагноза ФП необходима ЭКГ-верификация: <ul style="list-style-type: none"> • регистрация ЭКГ с эпизодом ФП в 12-отведениях или • регистрация одноканальной ЭКГ с эпизодом ФП длительностью ≥ 30 с 	I	
Опportunистический скрининг на ФП при помощи пальпации пульса или регистрации одноканальной ЭКГ (полосы ритма) рекомендуется лицам ≥ 65 лет	I	B
Рекомендуется регулярно оценивать стимуляторы и кардиовертеры-дефибрилляторы на предмет зафиксированных эпизодов высокой предсердной частоты (ЭВПЧ)	I	B
При проведении скрининга необходимо придерживаться следующих правил: <ul style="list-style-type: none"> • информировать пациента о важности диагностики ФП и ее лечения; • все положительные результаты скрининга должны подвергаться врачебной оценке на специально организованной для этой цели платформе; • при положительном результате скрининга врач подтверждает диагноз ФП, если последняя зарегистрирована на одноканальной ЭКГ (≥ 30 с) или стандартной 12-канальной ЭКГ. 	I	B
Систематическая регистрация ЭКГ с целью скрининга на ФП рекомендована лицам ≥ 75 лет, а также пациентам с высоким риском инсульта	IIa	B

ШКАЛА ОЦЕНКИ РИСКА ИНСУЛЬТА ПРИ ФП CHA₂DS₂-VASc

Фактор риска	Балл	Комментарий
(C) Хроническая сердечная недостаточность (клиника СН, или снижение ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, или ГКМП)	1	Недавняя декомпенсация СН независимо от ФВ ЛЖ, умеренное или тяжелое снижение ФВ ЛЖ, ГКМП увеличивают риск инсульта
(H) Артериальная гипертензия (в т.ч. пациенты на антигипертензивной терапии)	1	АГ сопровождается изменениями сосудистой стенки; с другой стороны, даже хорошо подобранная терапия не гарантирует отсутствие подъемов АД
(A) Возраст ≥ 75 лет	2	С увеличением возраста риск инсульта возрастает
(D) Сахарный диабет	1	Риск инсульта тем выше, чем больше стаж диабета и выраженнее поражение органов-мишеней
(S) Инсульт, ТИА или системные эмболии в анамнезе	2	Чрезвычайно значимый фактор риска повторного инсульта. Даже ВЧК в анамнезе (включая геморрагический инсульт) повышает риск последующего ишемического инсульта
(V) Сосудистые заболевания (коронарный атеросклероз, ИМ в анамнезе, ЗПА, бляшка в аорте)	1	Сердечно-сосудистые заболевания, связанные с атеросклерозом, значительно повышают риск ишемического инсульта
(A) Возраст 65 – 74 года	1	См. выше
(Sc) Женский пол	1	Женщины подвержены более высокому риску инсульта

АГ - артериальная гипертензия; ГКМП - гипертрофическая кардиомиопатия; ЗПА - заболевания периферических артерий; ИМ - инфаркт миокарда; СН - сердечная недостаточность; ТИА - транзиторная ишемическая атака; ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка/

РЕКОМЕНДАЦИИ 2020 ESC/EACTS ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ИНСУЛЬТА ПРИ ФП

Рекомендации, класс и уровень доказательности		
Для профилактики инсульта у пациентов с ФП, имеющих показания к пероральной антикоагулянтной терапии, предпочтительнее назначать ПОАК, нежели АВК (за исключением пациентов с механическими протезами клапанов сердца или митральным стенозом умеренной / тяжелой степени)	I	A
Для оценки риска инсульта рекомендуется использовать шкалу CHA ₂ DS ₂ -VASc для первоначального выявления пациентов с низким риском инсульта (CHA ₂ DS ₂ -VASc = 0 для мужчин или 1 для женщин), которым назначать антитромботическую терапию не рекомендуется.	I	A
Пероральная антикоагулянтная терапия рекомендована для профилактики инсульта у пациентов с ФП при сумме баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc > 2 для мужчин и > 3 для женщин.	I	A
Рекомендуется оценить показания к назначению пероральной антикоагулянтной терапии для профилактики инсульта у пациентов с ФП при сумме баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc 1 для мужчин и 2 для женщин. Терапию следует подбирать индивидуально, исходя из клинических преимуществ и предпочтений пациента.	IIa	B
Для формализованной оценки риска кровотечений следует использовать шкалу HAS-BLED, которая помогает устранять модифицируемые факторы риска кровотечений и выявлять пациентов с высоким риском с высоким риском кровотечений (сумма баллов по шкале HAS-BLED > 3) для раннего и углубленного наблюдения и динамического наблюдения	IIa	B
Для обоснования клинических решений и устранения потенциально модифицируемых факторов риска рекомендуется проводить повторную оценку риска инсульта и кровотечений (например, целесообразность назначения пероральной антикоагулянтной терапии у пациентов, у которых риск инсульта более не является низким)	I	B
Оцениваемый риск кровотечений при отсутствии абсолютных противопоказаний к пероральной антикоагулянтной терапии сам по себе не должен служить основанием для принятия решения о назначении / неназначении пероральной антикоагулянтной терапии для профилактики инсульта	III	A

ФАКТОРЫ РИСКА И ПАТОГЕНЕЗ

Инфекционный эндокардит (ИЭ) нативного клапана:

- ревматические приобретенные пороки сердца;
- врожденные пороки сердца (в т.ч. бicuspidальный аортальный клапан);
- пролапс митрального клапана.

Протезный ИЭ

Device-ассоциированный ИЭ:

- имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор;
- электрокардиостимулятор;
- ресинхронизирующая терапия;
- окклюдеры.

- **Адгезия тромбоцитов** (на поврежденный участок эндотелия, клапан или внутрисердечное устройство)
- **Присоединение бактерий из кровотока** (в/в катетеры, наркотики, стоматологические процедуры, локусы хронической инфекции, иммуносупрессивная терапия)
- **Бактериальная пролиферация**
- **Нетрофильная и макрофагальная инфильтрация**

**Формирование вегетаций
Бактериальная эмболия**

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

- **Микробиологическое исследование крови**
 - выполняется при подозрении на ИЭ, не ожидая пика лихорадки;
 - до начала антибактериальной терапии;
 - забор крови трижды с интервалом 15–30 минут из разных вен (но не из центрального венозного катетера);
 - две среды (аэробная и анаэробная);
 - результат: Грам+ или Грам-, возбудитель, чувствительность к антибиотикам.
- **Микробиологическое исследование операционного материала**

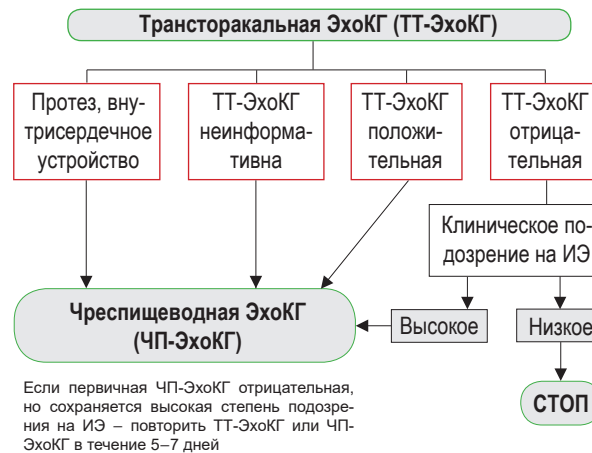
ПОКАЗАНИЯ К НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ

- История инсульта/ТИА, фокальный дефицит (МРТ>КТ)
- История острой головной боли, ВЧК (КТ-ангиография > МР-ангиография)
- Неопределенные ситуации (МРТ: выявление асимптомных инфарктов (малый критерий ИЭ по Duke), микрокровоизлияния, инфекционные аневризмы)

ОСОБЕННОСТИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА ПРИ ИЭ

- **Высокая частота развития инсульта:** 20–40% пациентов имеют симптомный инсульт, 30–40% – асимптомный инфаркт головного мозга (ГМ).
- Ишемический инсульт у 7% пациентов является **первым симптомом ИЭ**.
- **Высокий риск рецидива инсульта, высокий уровень смертности** – до 55%.
- **Эмболический паттерн** инфаркта ГМ при нейровизуализации.
- Высокий риск **внутричерепных кровоизлияний (ВЧК)**.

УЗ-ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ВЕГЕТАЦИЙ ПРИ КЛИНИЧЕСКОМ ПОДОЗРЕНИИ НА ИЭ



ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ ИНСУЛЬТЕ ВСЛЕДСТВИЕ ИЭ

Реперфузионная терапия	Верификация ИЭ	Вторичная профилактика
Механическая тромбэкстракция. Тромболизис противопоказан	ЭхоКГ (ЧП-ЭхоКГ > ТТ-ЭхоКГ) Посевы крови	<ul style="list-style-type: none"> • Антибиотикотерапия • Хирургическое лечение

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ИИ при ИЭ

Рекомендации, класс и уровень доказательности	
У пациентов с ВЧК рекомендуется временная отмена антикоагулянтной терапии	I B
При ишемическом инсульте без ВЧК рекомендуется замена ОАК на гепарины на 1–2 недели	IIa C
У пациентов с ВЧК и механическими протезами клапанов сердца рекомендовано возобновление терапии гепаринами как можно скорее (по решению междисциплинарной команды)	IIa C
Тромболитическая терапия не рекомендована пациентам с ИЭ	III C

ОАК - оральные антикоагулянты

ПАРАДОКСАЛЬНАЯ ЭМБОЛИЯ – миграция тромба (реже воздуха или жира) из венозной системы в артерии большого круга кровообращения через открытое овальное окно (ООО), дефект межпредсердной перегородки или легочные артериовенозные мальформации. Клинически может манифестировать ишемическим инсультом, ТИА и, крайне редко, инфарктами внутренних органов (кишечник, миокард, селезенка).

ИСТОЧНИКИ ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ:

- вены нижних конечностей;
- вены малого таза;
- тромбоз in situ (край открытого овального окна, туннелевидное открытое овальное окно, область аневризмы межпредсердной перегородки);
- предсердные аритмии.

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ ПАРАДОКСАЛЬНОЙ ЭМБОЛИИ

ВОЗРАСТ ПАЦИЕНТА

- пациенты молодого возраста (18–45 лет);
- отсутствие сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой системы при всестороннем обследовании.

РАЗВИТИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- остро в дневные часы или сразу после пробуждения;
- во время или после длительной поездки (перелета);
- «маневр Вальсальвы» в дебюте развития симптоматики: подъем тяжести, натуживание при дефекации, кашель, чихание, смех, рвота.

АНАМНЕЗ

- перенесенный тромбоз глубоких вен или тромбоэмболия легочной артерии;
- мигрень с аурой, синдром обструктивного апноэ сна.

ДИАГНОСТИКА:

- **нейровизуализация;**
- **ультразвуковые методы:** трансторакальная ЭхоКГ (чувствительность 46%), ЧП-ЭхоКГ (чувствительность 89%), **транскраниальная доплерография с эмболдетекцией с введением контраста для выявления шунтра справа-налево («bubble-test»)** (чувствительность 97%).

ШКАЛА РИСКА ПАРАДОКСАЛЬНОЙ ЭМБОЛИИ (RoPE)

Критерий	Балл	Балл RoPE	Вероятность связи ООО с НМК
Отсутствие гипертонической болезни в анамнезе	1	0-3	0%
Отсутствие сахарного диабета в анамнезе	1		
Отсутствие инсульта и ТИА в анамнезе	1	4	38%
Некурящий пациент	1	5	34%
Корковый инфаркт при нейровизуализации	1	6	62%
Возраст		7	72%
18-29	5	8	84%
30-39	4	9-10	88%
40-49	3		
50-59	2		
60-69	1		
70 и более	0		

ООО - открытое овальное окно, НМК - нарушение мозгового кровообращения

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ИНСУЛЬТА ВСЛЕДСТВИЕ ПАРАДОКСАЛЬНОЙ ЭМБОЛИИ

Рекомендации, класс и уровень доказательности		
1	C-EO	При нелакунарном ИИ неустановленной причины и наличии ООО решения по имплантации окклюдера или медикаментозной терапии должны приниматься совместно с пациентом, кардиологом и неврологом, учитывая вероятность причинной роли ООО в развитии инсульта
2a	B-R	Пациентам в возрасте от 18 до 60 лет с нелакунарным ИИ неустановленной причины, несмотря на тщательное обследование, и наличием ООО с анатомическими особенностями высокого риска* целесообразно выбрать имплантацию окклюдера и длительную антитромбоцитарную терапию для профилактики повторного инсульта
2b	C-LD	Пациентам в возрасте от 18 до 60 лет с нелакунарным ИИ неустановленной причины, несмотря на тщательное обследование, и наличием ООО без анатомических особенностей высокого риска* преимущество имплантации окклюдера перед антитромбоцитарной терапией не установлено должным образом**
2b	C-LD	У пациентов в возрасте от 18 до 60 лет с нелакунарным ИИ неустановленной причины, несмотря на тщательное обследование, и наличием ООО сравнительное преимущество имплантации окклюдера перед терапией варфарином не изучено

* Большой шунт или аневризма межпредсердной перегородки

** Условия, повышающие потенциальную пользу окклюзии при отсутствии анатомических факторов высокого риска: высокий балл по шкале RoPE, анамнез тромбоза глубоких вен или протромботических состояний, предшествующий нелакунарный инсульт или кортикальная ТИА, отказ от длительной антитромбоцитарной терапии

Диссекция церебральной артерии характеризуется развитием интрамуральной гематомы артериальной стенки, возможен также тромбоз, формирование неровной поверхности сосуда, двойного просвета, расслаивающей аневризмы.

- Причина каждого 4-го инсульта у пациентов моложе 45 лет и 2,5% ишемических инсультов в популяции
- Средний возраст – 45 лет. Крайне редко развивается у лиц старше 65 лет.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Каротидная	≥	Вертебральная
Экстракраниальная	>>>	Интракраниальная
Субинтимальная (стеноз)	>>>	Субадвентициальная (аневризма)

Предрасполагающий фактор – «слабость» артериальной стенки (артериопатия), которая может отмечаться в рамках наследственных синдромов дисплазии соединительной ткани: Элерса-Данло V типа, Марфана и Лоес-Дитца.

Более чем у половины пациентов с церебральными диссекциями имеются ультраструктурные изменения кожи по типу синдрома Элерса-Данло III типа.

Факторы риска церебральной диссекции:

- мигрень
- артериальная гипертензия
- низкий уровень холестерина
- низкий индекс массы тела
- факторы внешней среды: малая травма, манипуляция

ДИАГНОСТИКА

КТ-ангиография церебральных артерий, МРТ, УЗИ, селективная ангиография

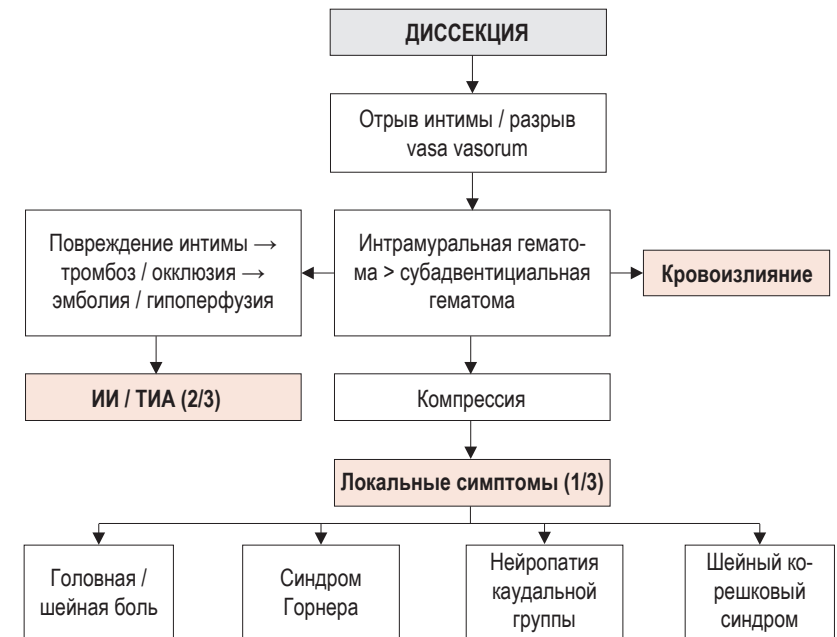
ЛЕЧЕНИЕ

Пациентам с ишемическим инсультом давностью <4,5 ч с изолированной церебральной диссекцией рекомендуется внутривенный тромболитический алтеплазой.

Данные регистров и метаанализов (SWISS registry 2018 г., метаанализ J.Lin 2019 г., Lille University Hospital 2021 г., German Stroke Registry 2021 г.) свидетельствуют о том, что выполнение тромбэктомии при церебральных диссекциях не уступает по эффективности тромбэктомии при других видах ишемического инсульта.

Регистры TITAN и ETIS (2020 г.) показали, что у пациентов с диссекцией и тандемной окклюзией стентирование является достаточно эффективной методикой реперфузии,

ПАТОГЕНЕЗ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ДИССЕКЦИИ



Боль – самый частый симптом, обусловленный растяжением артерии и стимуляцией болевых рецепторов. Боль, как правило, острая / умеренной интенсивности, ипсилатеральная, персистирующая. При каротидной диссекции боль локализуется в лобно-височной области, при вертебральной – в шейно-затылочной области.

Lancet Neurol 2009; 8: 668-778;

Ther Adv Neurol Disord 2021 Aug 12; 14: 17562864211037238

хотя к ней следует прибегать только в случае прогрессирующих симптомов диссекции (опасность развития «гиперфузионного синдрома»).

Вторичная профилактика: антитромботическая терапия не менее 3 мес (АСК или варфарин), при рецидиве диссекции - рассмотреть возможность эндоваскулярного лечения (Американские рекомендации по профилактике инсульта, 2021 г.). Отмена препаратов возможна, если достигнута полная реваскуляризация по данным МРТ-ангиографии и не было рецидива симптомов (ESO-Karolinska Stroke Update Conference, 2016 г.).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- головная боль (повышение внутричерепного давления)
- очаговая симптоматика при венозном инфаркте
- нарушение сознания вплоть до комы особенно в случае тромбоза базальных вен (Галена и Розенталя)
- транзиторные нарушения зрения при наклоне вперед
- отек диска зрительного нерва
- в 4% случаев сочетается с тромбозами других локализаций

ЛЕЧЕНИЕ

- Антикоагулянтная терапия, даже если у больного есть внутримозговое кровоизлияние
- Минимальная длительность антикоагулянтной терапии – 3 месяца
- Низкомолекулярные гепарины лучше, чем нефракционированный
- Тромболизис не изучался при этой патологии
- ПОАК не рекомендованы, т.к. не изучались при этой патологии, хотя в клинической практике встречаются случаи их применения
- Эндоваскулярное лечение не изучалось, но может быть проведено в тяжелых клинических ситуациях
- Глюкокортикостероиды не применяются
- При угрозе вклинения – декомпрессионная трепанация
- Ингибиторы карбоангидразы – применяются редко, в основном для лечения головной боли
- Антиэпилептические препараты – только в случае судорог

ТРОМБОЗЫ ВЕНОЗНЫХ СИНУСОВ ПОСЛЕ ВЕКТОРНЫХ COVID-19-ВАКЦИН

Более тяжелые формы с худшим прогнозом. Развиваются по механизму вакцин-ассоциированной тромботической тромбоцитопении, которая связана с продукцией анти-тромбоцитарного фактора 4 после введения вакцины. Похожий механизм тромбозов наблюдается при гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

Намного чаще – в 44% случаев – ассоциируются с тромбозами других локализаций. Как правило, отмечается значительное повышение уровня D-димеров.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ВАКЦИН-АССОЦИИРОВАННЫХ ТРОМБОЗОВ ВЕНОЗНЫХ СИНУСОВ:

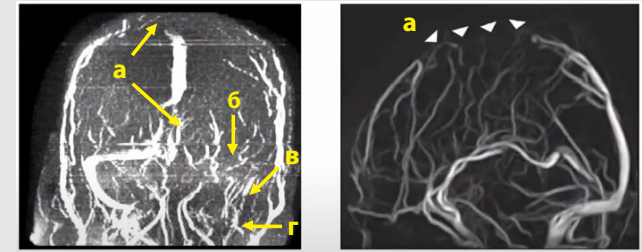
- лучше при лечении негепариновыми антикоагулянтами
- лучше при лечении внутривенными иммуноглобулинами
- хуже при переливании тромбоцитарной массы.

При тромбозе венозных синусов в сочетании с тромбоцитопенией и высоким уровнем D-димера начинать лечение как вакцин-ассоциированного тромбоза, не дожидаясь результата анализа на антитела к комплексу «тромбоцитарный фактор 4 - гепарин» (PF4-полианион).

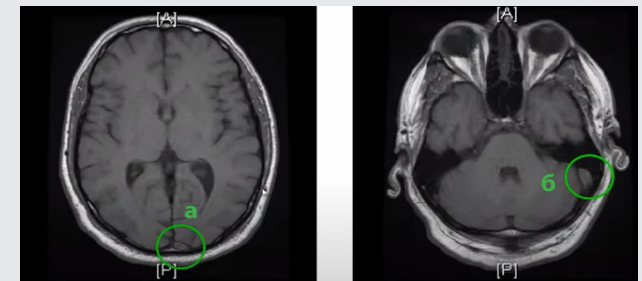
МАГНИТОРЕЗОНАНСНАЯ ВЕНОГРАФИЯ

Быстрое (выполняется в течение 5 – 10 минут) исследование, которое не требует введения контрастного вещества.

Тромбоз верхнего сагиттального (а), поперечного (б), сигмовидного (в) синусов и внутренней яремной вены (г)

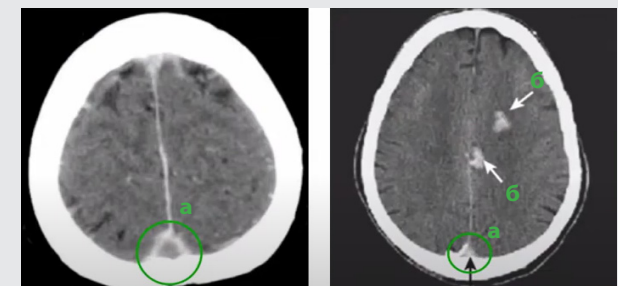
**МАГНИТОРЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ (РЕЖИМ T1)**

Увеличение интенсивности сигнала в верхнем сагиттальном синусе (а) и левом сигмовидном синусе (б) - признак тромбоза

**КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕНОГРАФИЯ**

Контрастное исследование (при недоступности МР-венографии).

Знак «дельта» – тромбоз верхнего сагиттального синуса (а), венозные инфаркты (б)

**ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

D-димер - маркер тромбообразования. Скрининг на тромбофилию рутинно не рекомендуется, но возможен в некоторых ситуациях (протеины С и S, волчаночный антикоагулянт, фактор свертывания V (Лейденская мутация), протромбин 20210, антитромбин 3).

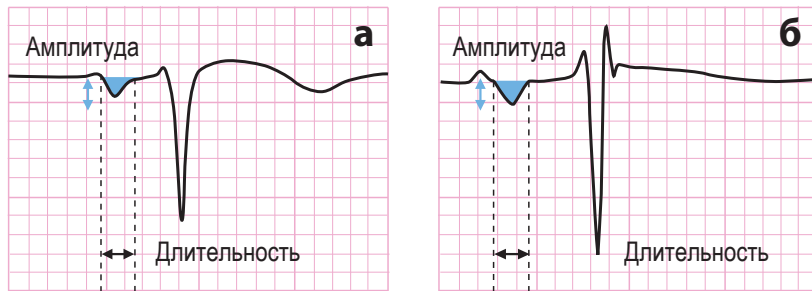
ПРЕДСЕРДНАЯ КАРДИОПАТИЯ – структурные, контрактильные или электрофизиологические изменения предсердий с потенциально значимыми клиническими проявлениями¹ (в первую очередь – эмболическими).

ДИАГНОСТИКА

ЭКГ-критерии предсердной кардиопатии

PTFV1 (P-wave terminal force in lead V₁, конечная часть зубца P в отведении V₁) > 5000 мкВ x мс.

- отведение для анализа - V₁;
- анализ возможен только при отрицательном (а) или двухфазном (б) зубце P (учитывается отрицательная фаза)
- PTFV1 = амплитуда (в микровольтах) x длительность (в миллисекундах).



- отражает аномалии левого предсердия (ЛП) (дилатация, повышенное давление наполнения, гипертрофия, фиброз)^{2,3};
- связана с ишемическим инсультом неустановленной этиологии (ESUS) (даже при отсутствии ФП)²;
- у пациентов с ESUS связана с ФП³.

Эхокардиографические критерии предсердной кардиопатии:

- диаметр ЛП >46 мм;
- индекс диаметра ЛП ≥ 3 см/м²;
- индекс объема ЛП >34 мл/м² (вероятно, лучший критерий, нежели линейные размеры).

Лабораторные критерии предсердной кардиопатии: повышение уровня NT-proBNP >250/400 пг/мл:

- малоспецифичен для дисфункции предсердий, чаще повышен при ХСН.

ОСНОВНЫЕ ИНДИКАТОРЫ ФП У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНСУЛЬТ⁴

Клинические характеристики	<ul style="list-style-type: none"> • Возраст ≥ 75 лет • Кардиоваскулярный риск (например, ХСН, артериальная гипертензия)
Признаки предсердной кардиопатии	<ul style="list-style-type: none"> • Диаметр ЛП >46 мм • Наджелудочковая экстрасистолия $\geq 480/24$ ч • Наджелудочковая тахикардия ≥ 20 комплексов
Биомаркеры	<ul style="list-style-type: none"> • BNP >100 пг/мл • NT-proBNP >400 пг/мл
Этиология инсульта	Артерио-артериальная эмболия, криптогенный ишемический инсульт, ESUS, кардиальные причины (кроме ФП)

ОСНОВНЫЕ МАРКЕРЫ ПРЕДСЕРДНОЙ КАРДИОПАТИИ:

- пароксизмальная наджелудочковая тахикардия;
- предсердная эктопия (≥ 480 наджелудочковых экстрасистол за сутки);
- увеличение размеров ЛП (диаметр >46 мм, индекс объема >34 мл/м²);
- NT-proBNP >400 пг/мл;
- особенности морфологии ушка ЛП («кактус», «ветряной мешок» и «цветная капуста»);
- сниженная пиковая систолическая скорость кровотока в ушке ЛП <20 см/с.

ПОДХОДЫ К АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ⁴

- Выявление кардиопатии предсердий недостаточно для назначения антикоагулянтной терапии у пациентов без верифицированной ФП. Анти тромботическая терапия определяется характером основной сердечно-сосудистой патологии.
- В то же время кардиопатия предсердий позволяет выделить подгруппу пациентов с ESUS, у которых терапия ОАК может быть эффективнее аспирина (однако пока подобное показание в инструкциях к препаратам и клинических рекомендациях отсутствует).
- Выявление предсердной кардиопатии может быть использовано для более интенсивного поиска ФП (длительный мониторинг ЭКГ).

1. Heart Rhythm 2017; 14(1):e3-e40
2. Stroke. 2015;46:3208–3212

3. Cerebrovasc Dis 2021;50:46–53
4. Circulation. 2019;140:1834–1850

КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ИНФАРКТЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА:

- единичные или множественные;
- различного размера (зависит от диаметра тромба);
- локализация – чаще кора, субкортикально;
- чаще поражается бассейн СМА, либо присутствует поражение более чем одного бассейна.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ:

- гемодинамические (гипоперфузионные) инфаркты: чаще локализуются в области «водораздела»;
- васкулит: определяется стеноз сосудов, может осложняться субарахноидальным кровоизлиянием;
- лакунарные инфаркты: единичные, локализованы, как правило, в мосту, внутренней капсуле, лучистом венце;
- септические эмболы: накапливают контрастный препарат;
- жировая эмболия: множественные небольшие очаги ишемии в области «водораздела».

ЦЕЛЬ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЭМБОЛИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ:

- исключить кровоизлияние;
- определить объем и обратимость поражений головного мозга.

КТ - основной метод визуализации острого кардиоэмболического инсульта (рис. 1–4). Однако на протяжении 3–6 часов 40% инфарктов не определяются. **МРТ в режиме DWI** имеет значительно более высокую чувствительность и специфичность в первые часы (рис. 5).

КАРДИАЛЬНЫЕ ИСТОЧНИКИ ЭМБОЛИИ (рис. 6–10)

- фибрилляция и трепетание предсердий;
- инфаркт миокарда с пристеночным тромбом;
- инфекционный эндокардит;
- осложненные операции на сердце;
- протезированные клапаны;
- небактериальный тромботический эндокардит;
- парадоксальная эмболия.

Основной метод диагностики - УЗИ, лучевые методы имеют вспомогательное значение.

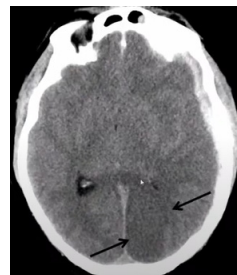


Рис. 1. КТ, сверхострая фаза, 1–6 часов: потеря дифференциации серого и белого вещества, гиподенсивность в связи с отеком.

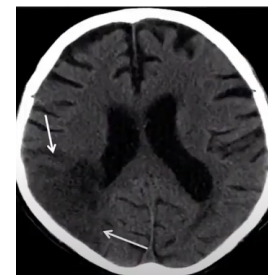


Рис. 2. КТ, острая фаза кардиоэмболического инфаркта

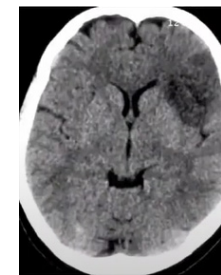


Рис. 3. КТ, кардиоэмболический инфаркт, 2 сутки

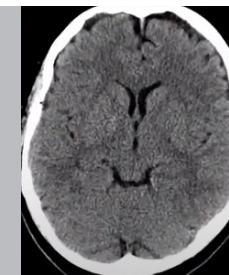


Рис. 4. КТ, кардиоэмболический инфаркт, 9 сутки

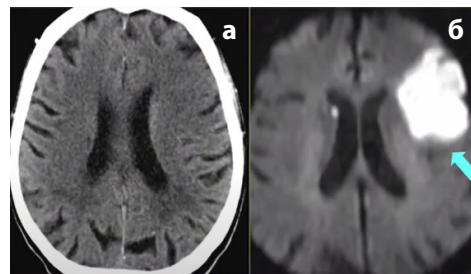


Рис. 5. Кардиоэмболический инфаркт: КТ (а) и МРТ в режиме DWI (б)



Рис. 6. КТ с контрастным усилением: инфекционный эндокардит

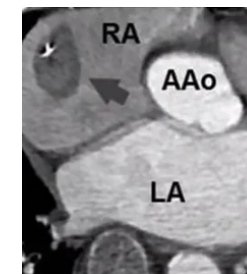


Рис. 7. КТ, тромб в области электрода ЭКС в правом предсердии

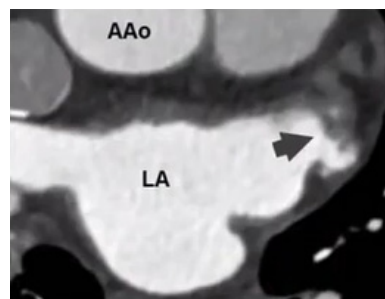


Рис. 8. КТ, тромботические массы в ЛПА

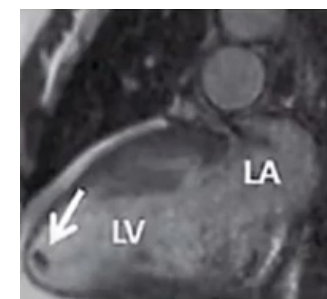


Рис. 9. МРТ, тромб в области верхушки левого желудочка



Рис. 10. МРТ, открытое овальное окно

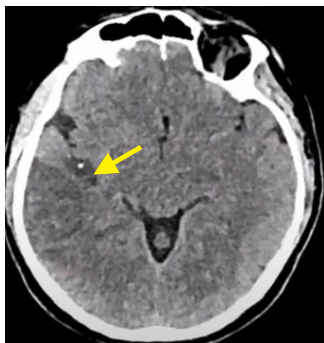


Рис. 1. Нативная КТ. Ишемический инсульт

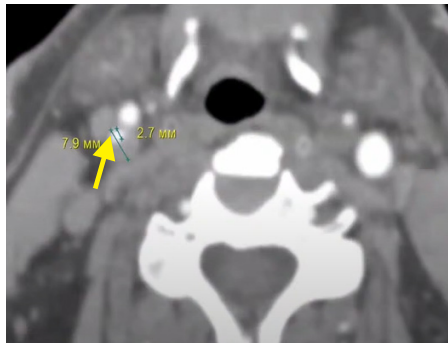


Рис. 2. КТА. Атеросклероз: бляшка и просвет сосуда, заполненный контрастным препаратом

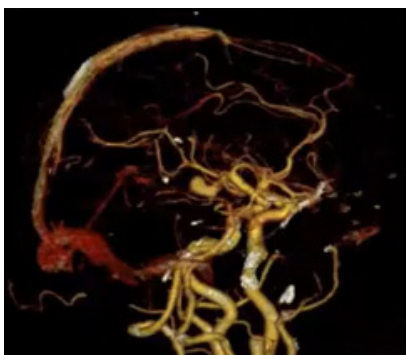


Рис. 3. КТА. 3D-реконструкция артериального русла

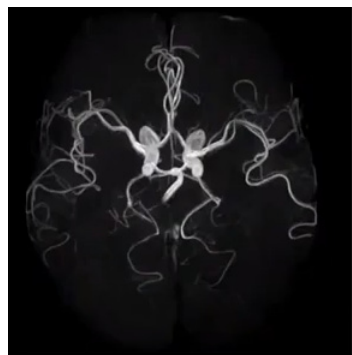


Рис. 4. MPT сосудов головы



Рис. 5. Сравнение КТА и MPT высокого разрешения. Бляшка высокой плотности при КТА сливается с контрастным препаратом, оценить степень стеноза сложно (а). При MPT граница бляшки четко дифференцируется от сосудистого просвета (б)



Краткая MPT-характеристика изменений сосудистой стенки

	Атеросклероз	Диссекция	Моя-Моя	Васкулит	Обратимая церебральная вазоконстрикция
Форма	Эксцентричная	Эксцентричная или комбинированная	Концентричная	Концентричная	Концентричная
Поражение русла	Любая артерия	Любая артерия (чаще ПА)	Терминальные отделы ВСА, проксимальные отделы СМА, ПМА	Артерии среднего и мелкого калибра	Артерии среднего и мелкого калибра
Интенсивность сигнала	В зависимости от компонента (жир, T1W изо/ T2 гипо→изо; фиброзная ткань, T1W/ T2W изо; кальций, 1W/ T2W гипо)	Различная (при наличии интрамуральной гематомы, T1W гипер)			
Контрастное усиление	В зависимости от степени прогрессирования	+ / -	++ / -	В зависимости от прогрессии или стадии (+++ → -)	В зависимости от прогрессии или стадии (+ → -)
Наружный диаметр	Ремоделирование сосуда	В зависимости от стадии	Негативное ремоделирование		
Другие признаки	Кровоизлияние в бляшку	«Нахлест» интимы, двойной просвет, интрамуральная гематома, аневризматическое расширение	Множественные коллатерали	Диагноз исключения	Диагноз исключения
Процент обратных изменений при наблюдении	<30%	37,4–75%	Прогрессирование	Выздоровление при медикаментозной терапии	Спонтанный возврат к норме

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ (КТ) – метод, обладающий высокой чувствительностью и специфичностью для диагностики заболеваний сосудистого русла. Нативная КТ позволяет визуализировать очаг некроза головного мозга при ишемическом инсульте (рис. 1), внутримозговые кровоизлияния. Компьютерно-томографическая ангиография (КТА) помогает увидеть локализацию, степень и протяженность поражения артерии, анатомическое строение сосудистого русла, включая извитости, непрямолинейность хода, аневризмы артерий (рис. 2, 3). К недостаткам КТ относится воздействие ионизирующего излучения и необходимость использования контрастных препаратов, имеющих определенные ограничения для применения и риск аллергических реакций.

МАГНИТОРЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ (MPT) - основной на сегодняшний день метод диагностики патологий головы, к достоинствам которого относится лучевая безопасность и в ряде случаев отсутствие необходимости введения контрастных веществ (рис. 4). MPT высокого разрешения позволяет значительно повысить качество диагностики заболеваний, в т.ч. сосудистого русла (рис. 5). При атеросклерозе этот метод визуализирует не только наличие бляшки, но и ее строение, включая жировой компонент, фиброзный компонент, целостность покрышки и кровоизлияние. Выявление интракраниального атеросклероза требует сопоставления с клиническими и лабораторными данными для принятия решения о дальнейшей тактике. Использование протокола MPT для визуализации сосудистой стенки целесообразно в специализированных центрах, с определением групп риска для последующей дифференцировки лечебной тактики. На данный момент недостаточно изучен вопрос о корреляции выявленных при MPT изменений с риском ОНМК, исследования в этом направлении продолжаются.

- Атероматоз аорты увеличивает риск инсульта в ~4 раза, а наличие осложненной атеромы аорты – почти в 6 раз, согласно данным метаанализа 2014 года.
- Инсульты вследствие атеромы дуги аорты могут возникать как спонтанно, так и в результате оперативных вмешательств (сосудистых, кардиохирургических).
- Развитие церебральных ишемических событий при наличии атеромы дуги аорты может происходить по эмболическому (аорто-артериальная эмболия) или гипоперфузионному механизму.
- Аорто-артериальная эмболия может развиваться не только при поражении дуги, но и нисходящей части аорты вследствие ретроградного кровотока в диастолу, особенно характерного для пожилых пациентов с атеросклерозом.

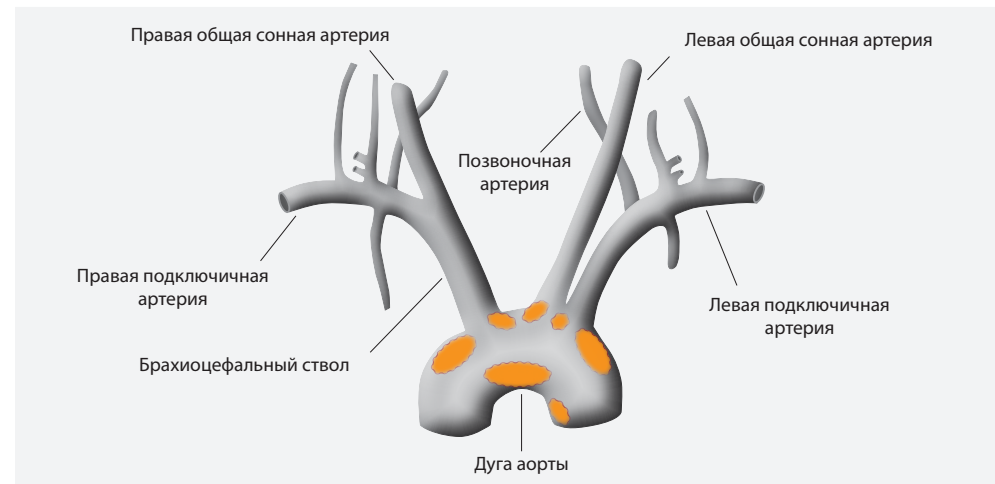
ДИАГНОСТИКА АТЕРОМЫ ДУГИ АОРТЫ

- Золотой стандарт – чреспищеводная эхокардиография (ЧП-ЭхоКГ). Недостатки метода: плохая переносимость при выполнении пациенту в сознании, т.е. частая необходимость седации; наличие слепого пятна от воздуха в трахее.
- КТ-аортография.
- МРТ аорты с ЭКГ-синхронизацией (выполняется редко).
- Интраоперационное эпиаортальное УЗИ (при выполнении кардиохирургических вмешательств).

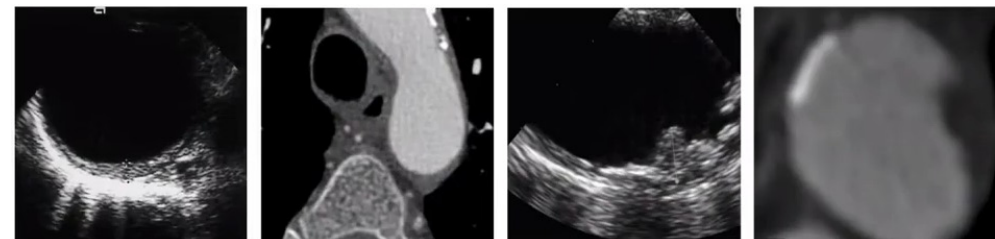
ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА ВСЛЕДСТВИЕ АТЕРОМЫ ДУГИ АОРТЫ

Направление профилактики	Описание
Антитромботическая терапия	1. Аспирин + клопидогрел при малом ишемическом инсульте (NIHSS ≤ 3) или ТИА высокого риска ($ABCD_2 \geq 4$) длительностью до 3 мес. 2. Аспирин + тикагрелор при малом ишемическом инсульте (NIHSS ≤ 5) или ТИА высокого риска ($ABCD_2 \geq 6$) длительностью до 1 мес. 3. Аспирин или клопигрел длительно
Коррекция факторов риска	Достижение целевого АД, ХС-ЛПНП, ТГ, гликированного гемоглобина согласно рекомендациям по ведению пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском
Немедикаментозная	Коррекция образа жизни
Хирургическая	Роль хирургических методов (протезирование восходящей аорты, эндартерэктомия, имплантация стент-графта) не определена

ПРЕИМУЩЕСТВЕННАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ АТЕРОМ ДУГИ АОРТЫ



КРИТЕРИИ НЕСТАБИЛЬНОСТИ / ЭМБОЛОГЕННОСТИ АТЕРОМ ДУГИ АОРТЫ



Толщина комплекса «интима-медиа» ≥ 4 мм (ЧП-ЭхоКГ)

Толщина прилегающей к стенке аорты бляшки ≥ 6 мм (КТА)

Изъязвленная бляшка (ЧП-ЭхоКГ)

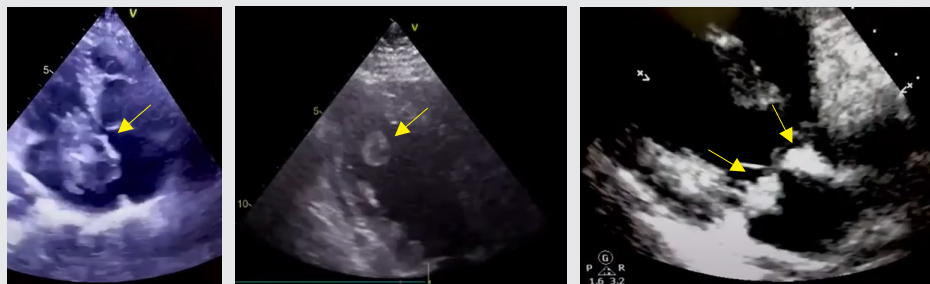
Мягкая бляшка (КТА)

ГРАДАЦИЯ ТИПОВ АТЕРОМЫ ДУГИ АОРТЫ ПО ДАННЫМ ЧП-ЭХОКГ И КТА

Градация	Описание
I	Толщина < 4 мм
II	Толщина ≥ 4 мм, не выступает в просвет аорты
III	Толщина ≥ 4 мм, выступает в просвет аорты
IV	Толщина ≥ 4 мм, с мобильным компонентом (ЧП-ЭхоКГ) или ножкой/тромбом (КТА)

«БОЛЬШИЕ» ИСТОЧНИКИ КАРДИАЛЬНОЙ ЭМБОЛИИ

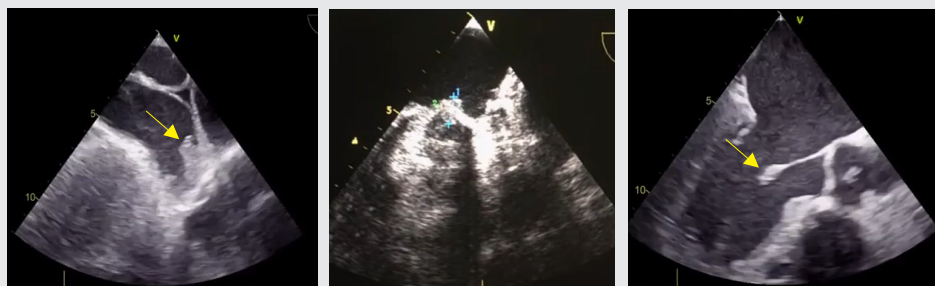
- Фибрилляция и трепетание предсердий
- Тромб в сердце
- Протез клапана сердца
- Митральный стеноз
- Недавний (<4 недель) инфаркт миокарда
- Фракция выброса левого желудочка <30%
- Кардиомиопатия
- Аневризма левого желудочка
- Инфекционный эндокардит



Миксома ЛП

Тромб в области верхушки ЛЖ

Инфекционный эндокардит митрального клапана

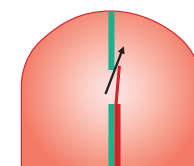


Тромб в ушке ЛП (ЧП-ЭхоКГ)

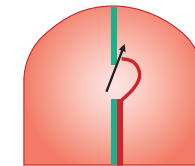
Тромб на механическом протезе митрального клапана

Инфекционный эндокардит аортального клапана (ЧП-ЭхоКГ)

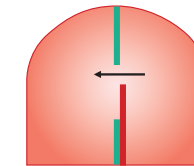
Варианты патологии межпредсердной перегородки



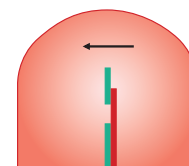
Открытое овальное окно



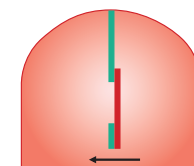
Открытое овальное окно с аневризмой межпредсердной перегородки



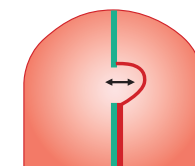
Вторичный дефект межпредсердной перегородки



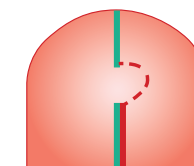
Дефект межпредсердной перегородки типа sinus venosus



Первичный дефект межпредсердной перегородки



Аневризма межпредсердной перегородки



Аневризма межпредсердной перегородки с перфорациями

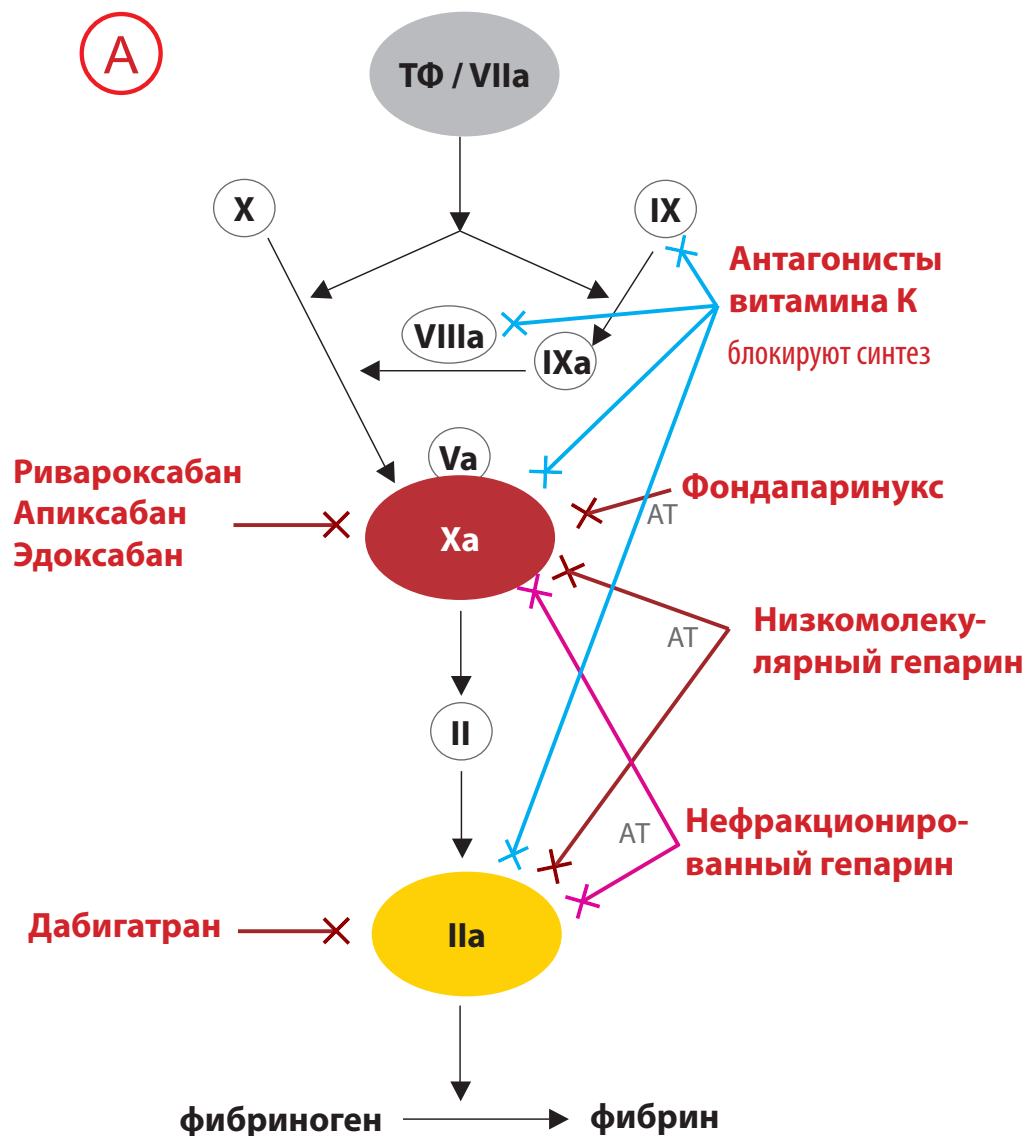
— вторичная перегородка — первичная перегородка

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РОЛИ ОТКРЫТОГО ОВАЛЬНОГО ОКНА У ПАЦИЕНТОВ С КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ¹

Источник риска	Характеристика	Шкала RoPE	
		<7	≥7
Очень высокий	ООО с тромбом	Определенно	Определенно
Высокий	ТЭЛА или ТГВ, предшествующие возникновению инсульта и ООО + АМПП или ООО + большой шунт	Вероятно	Высокая вероятность
Средний	ООО + АМПП или ООО + большой шунт	Возможно	Вероятно
Низкий	ООО с малым шунтом без АМПП	Маловероятно	Вероятно

АМПП - аневризма межпредсердной перегородки, ООО - открытое овальное окно, ТГВ - тромбоз глубоких вен, ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии

Схематичное изображение плазменного (А) и тромбоцитарного (В) звеньев гемостаза с указанием точек приложения антитромботических препаратов.



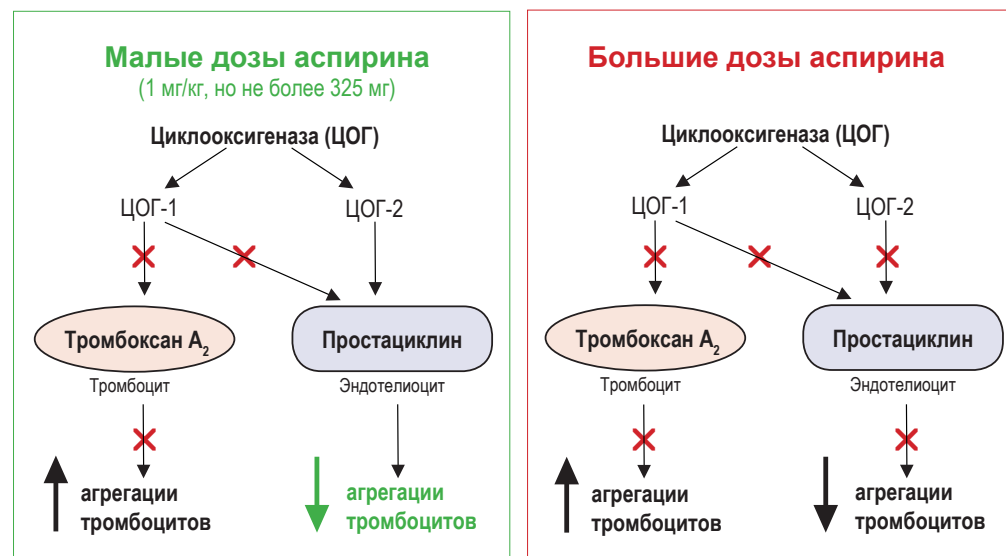
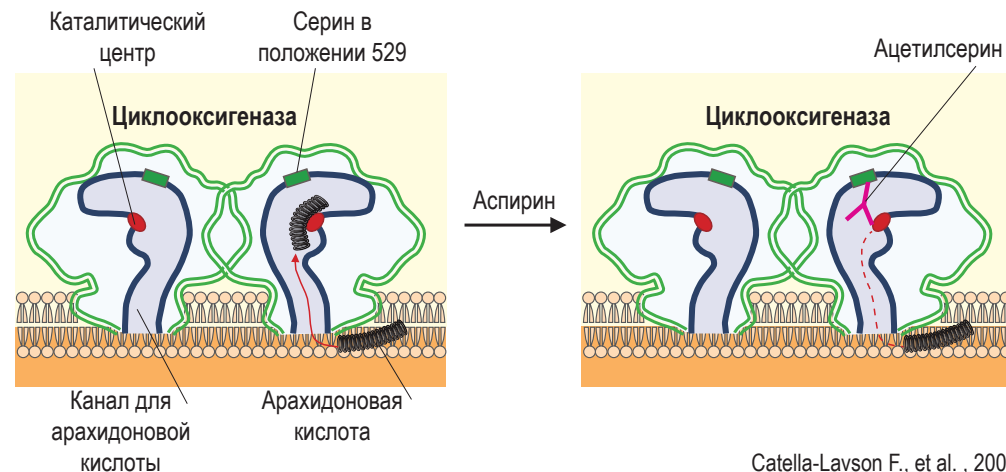
Рекомендации по назначению аспирина для профилактики ССЗ (ESC, Guidelines on cardiovascular disease prevention, 2021)

Рекомендация	Класс
Прием аспирина в дозе 75–100 мг/сут рекомендован для вторичной профилактики ССЗ	IA
Прием клопидогрела 75 мг/сут рекомендован в качестве альтернативы аспирину для вторичной профилактики ССЗ при непереносимости аспирина	IB
Клопидогрел 75 мг/сут может быть назначен в предпочтение аспирину лицам с установленными заболеваниями, связанными с атеросклерозом	IIb A
Прием ингибиторов протонной помпы рекомендован пациентам, получающим антитромбоцитарную терапию, при наличии у них высокого риска желудочно-кишечного кровотечения	IA
Пациентам с сахарным диабетом высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска можно рассмотреть назначение низких доз аспирина для первичной профилактики ССЗ при отсутствии явных противопоказаний	IIb A
Антитромбоцитарная терапия не показана пациентам низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска из-за увеличения числа геморрагических осложнений	III A
Пациентам с ишемическим инсультом или ТИА показана антитромботическая терапия с целью вторичной профилактики ССЗ. Выбор препарата зависит от механизма инсульта. Назначение антитромбоцитарных препаратов показано пациентам с некардиоэмболическим инсультом / ТИА; антикоагулянтов – пациентам с кардиоэмболическим инсультом / ТИА.	IA
Пациентам с некардиоэмболическим ишемическим инсультом или ТИА рекомендовано назначение аспирина, или комбинации «аспирин + дипиридамол», или клопидогрела	IA
Пациентам с малым ишемическим инсультом* или ТИА рекомендована двойная антитромбоцитарная терапия аспирином и клопидогрелом или аспирином и тикагрелором в течение 3 недель после острого события	IIa A

* баллов по шкале NIHSS ≤ 3 (или ≤ 5 , в зависимости от исследования)

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ТИА – транзиторная ишемическая атака

Механизм действия ацетилсалициловой кислоты (аспирина)

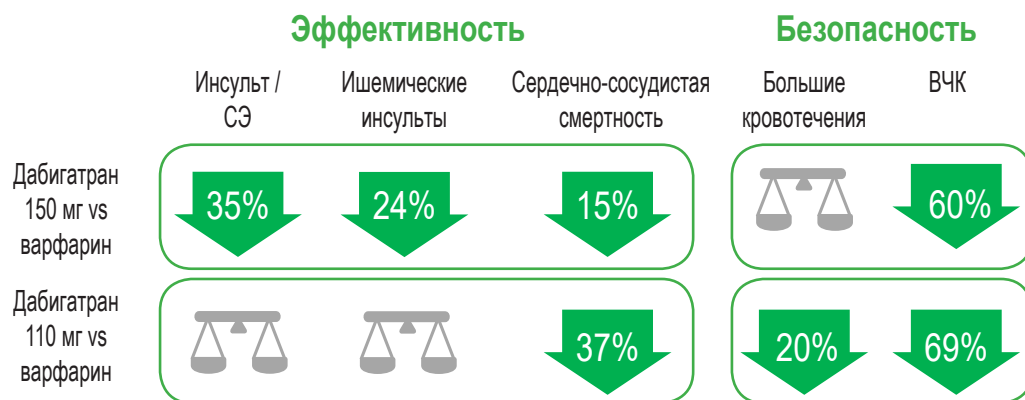


RE-LY (Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy) – двойное слепое рандомизированное контролируемое испытание по оценке эффективности и безопасности дабигатрана в дозе 150 мг 2 р/сут, дабигатрана в дозе 110 мг 2 р/сут в сравнении с варфарином для профилактики инсульта и системных эмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий (не связанной с механическими протезами клапанов сердца и/или митральным стенозом умеренной / тяжелой степени).

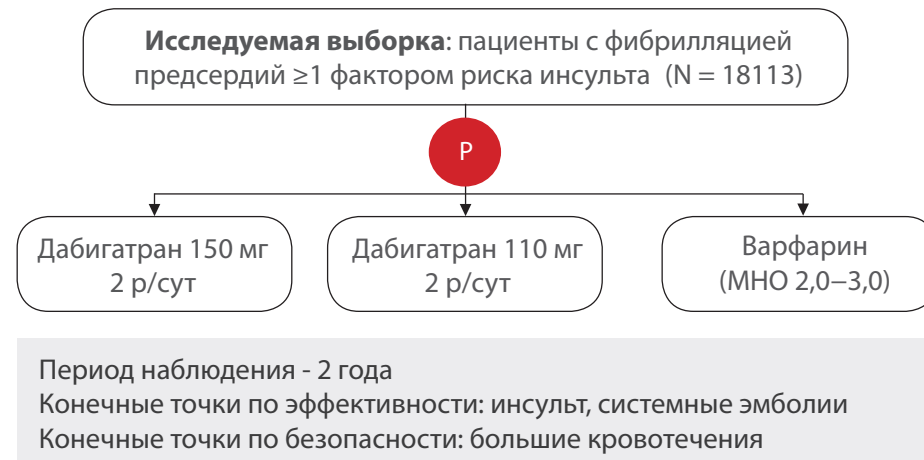
Согласно результатам исследования, дозировка дабигатрана 110 мг 2 р/сут доказала свою эквивалентность варфарину, а дозировка 150 мг 2 /сут – свое превосходство над варфарином по способности предотвращать развитие инсульта и системных эмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Обе дозировки показали свое преимущество перед варфарином по снижению риска ВЧК, а дозировка 110 мг/сут - по риску больших кровотечений.

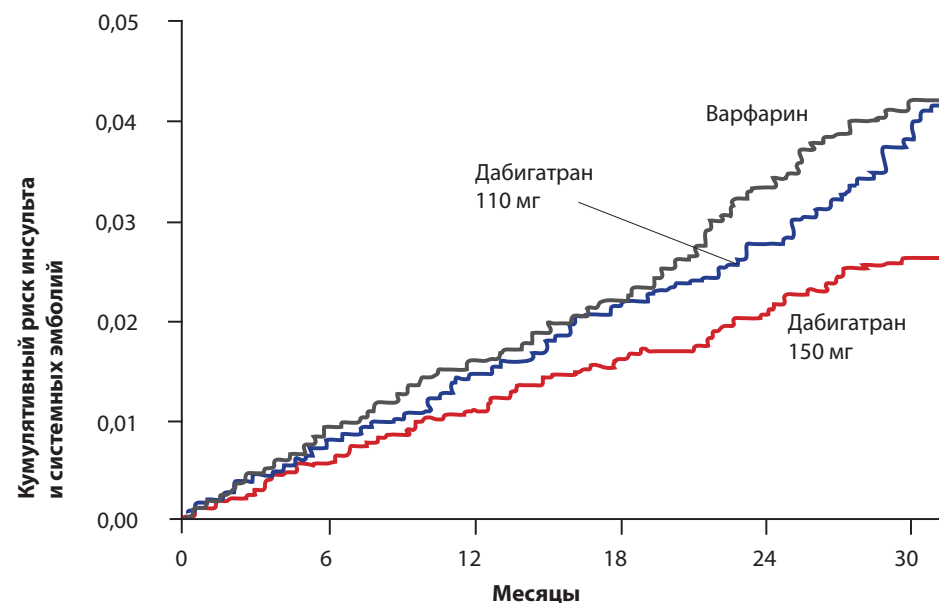
Дабигатран 150 мг 2 р/д – единственный ПОАК, превзошедший варфарин в снижении риска ишемического инсульта, а также имеющий показание «Снижение сердечно-сосудистой смертности» у больных с ФП с одним или более факторами риска



ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ



РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ



В начале пандемии COVID-19 стало известно о ключевом клинко-патогенетическом значении иммунопатологических реакций и нарушений гемостаза: коронавирус не только повышает риск тромбоемболических осложнений для пациентов с ранее выявленными нарушениями ритма, но и опосредованно может являться причиной их возникновения – как при самой инфекции, так и вследствие проводимой терапии¹⁻⁴. Это актуализировало вопросы оказания помощи пациентам с сердечно-сосудистой патологией.

Любые фоновые состояния, сопровождающиеся патологической склонностью к тромбообразованию при ФП – к ним относится специфическая коагулопатия при COVID-19 – существенно повышают риск инсульта, венозных и артериальных тромбоемболических осложнений (ТЭО)⁵. Это осложняет выбор препарата для антикоагулянтной терапии.

Кроме того, пациенты с ФП при COVID-19 или в стадии выздоровления чаще всего обращаются с уже назначенным прямым пероральным антикоагулянтом (ПОАК). Какую терапию выбрать в этом случае и необходимо ли менять препарат?

Среди ключевых преимуществ дабигатрана для больных с ФП и COVID-19 можно выделить:



лучшие показатели эффективности в профилактике ишемического инсульта^{6,7};



низкий риск лекарственного взаимодействия^{6,7};



отсутствие влияния на изоферменты цитохрома P450^{6,7};



меньшее число госпитализаций из-за повреждения печени^{6,7};



наличие специфического антагониста⁸.

- 2020 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. European Heart Journal (2020) 00, 1-125. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
- Клинические рекомендации «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий» Москва, 2017
- Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;361:1139–51; Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010;363:1875–6
- Patel MR et al. N Engl J Med 2011;365:883–91
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Lancet. 2020;395:497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Iturbe-Hernandez T, et al. Drugs in Context. 2020;9:2020-8-3. doi:10.7573/dic.2020-8-3.
- Wiggins BS, et al. JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2020;75(11):1341-50. doi:10.1016/j.jacc.2019.12.068.
- Eikelboom J.W. et al. Br J Anaesth. 2018;120(4):645-656

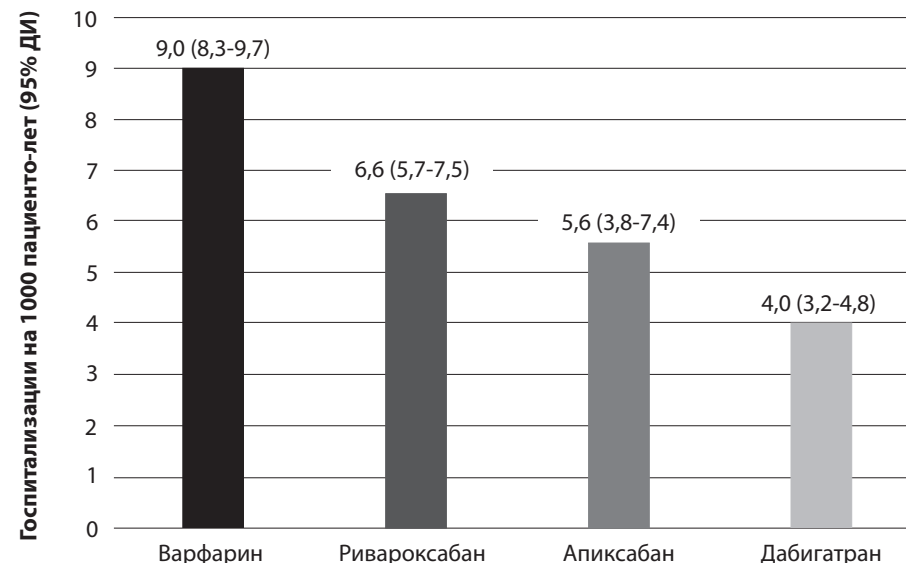
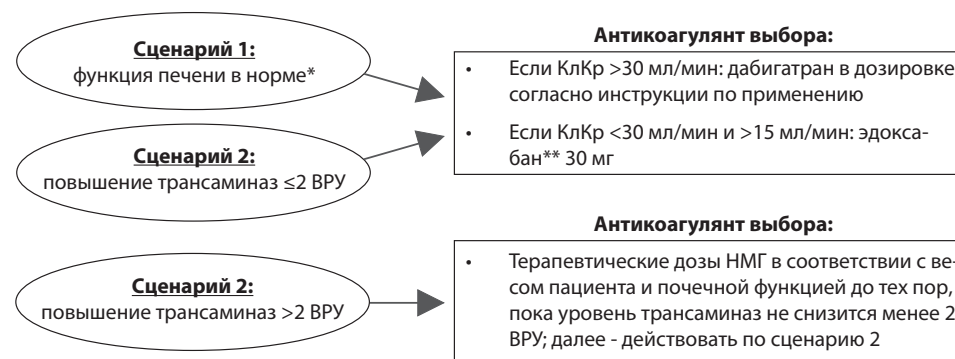


Рис. 1. Частота госпитализаций вследствие гепатотоксического эффекта антикоагулянтов⁶

Выбор антикоагулянта у пациента с ФП и COVID-19 (протокол ANIBAL)⁶



ВРУ - верхний референсный уровень; КлКр - клиренс креатинина; НМГ - низкомолекулярный гепарин

* нормальные функции печени, риск лекарственных взаимодействий, риск лекарственно-индуцированной гепатотоксичности, риск кровотечения (учитывать доступность антидота)

** эдоксабан в России не зарегистрирован

Пациенту, получающему ПОАК для пожизненной терапии, может потребоваться немедленное купирование действия антикоагулянта

- ✓ Необратимая нейтрализация дабигатрана через 5-10 минут после инфузии*
- ✓ Отсутствие собственной прокоагулянтной или антикоагулянтной активности

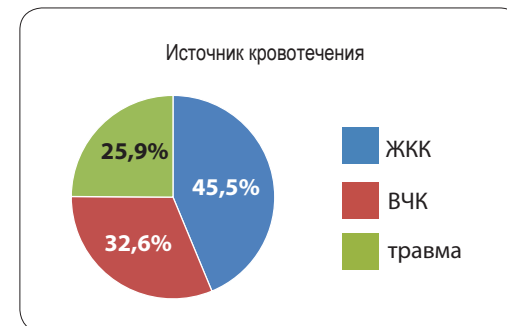
*по результатам исследования RE-VERSE AD

Стратегия ведения пациентов, получающих различные ПОАК, при возникновении ишемического инсульта

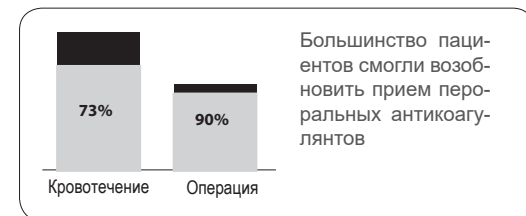


ТВ – тромбиновое время, ВГН – верхняя граница нормы
 Реперфузионная терапия ишемического инсульта. Клинический протокол.-М., 2019.-80 с

RE-VERSE AD (Reversal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran) – многоцентровое проспективное открытое испытание по оценке эффективности и безопасности внутривенного введения идаруцизумаба в дозе 5 мг для устранения антикоагулянтного эффекта дабигатрана у пациентов с острым кровотечением или тех, кому необходимо неотложное хирургическое вмешательство.



93% пациентов имели нормальные интраоперационные показатели гемостаза



Идаруцизумаб – единственный зарегистрированный в России специфический антагонист ПОАК (дабигатрана)

ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) – двойное слепое рандомизированное контролируемое испытание по оценке эффективности и безопасности апиксабана в сравнении с варфарином для профилактики инсульта и системных эмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий (не связанной с механическими протезами клапанов сердца и/или митральным стенозом умеренной / тяжелой степени).

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Критерии включения: ФП в сочетании с хотя бы одним дополнительным фактором риска:

- возраст ≥ 75 лет
- предшествующий инсульт, ТИА или системная эмболия
- ХСН или ФВ ЛЖ $\leq 40\%$
- сахарный диабет
- артериальная гипертензия

N = 18 201

R

Критерии исключения:

- механические протезы клапанов сердца
- тяжелая почечная дисфункция
- необходимость приема двойной антитромбоцитарной терапии (аспирин + тиаенопирин)

Апиксабан 5 мг \times 2 раза в день (2,5 мг \times 2 раза в день у некоторых пациентов)

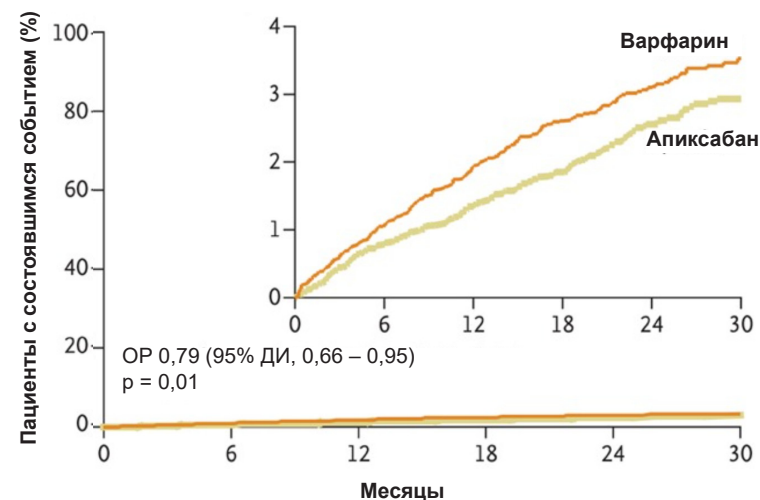
Варфарин
(целевое МНО 2–3)

Первичная конечная точка: инсульт или системная эмболия

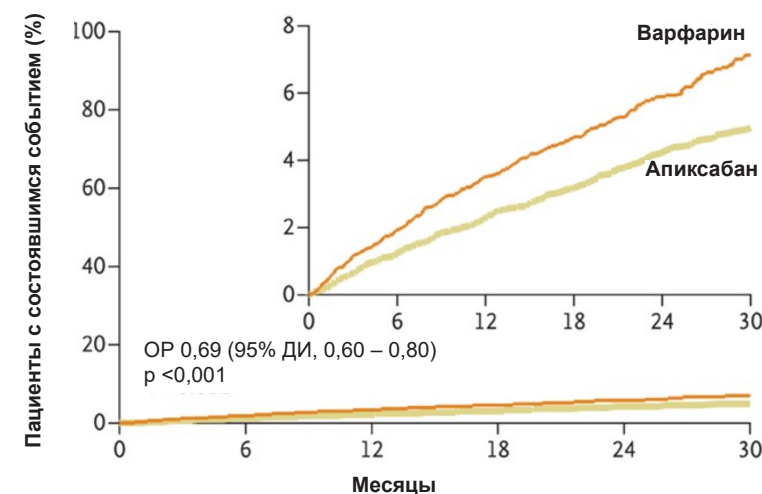
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно результатам исследования, у больных с ФП и наличием хотя бы одного дополнительного фактора риска развития инсульта прием апиксабана по сравнению с применением варфарина приводил к статистически значимому снижению риска развития инсульта или системных эмболий (А), тяжелых кровотечений (Б) и смерти на 21, 31 и 11% соответственно. Применение апиксабана по сравнению с варфарином у 1000 больных в течение 1,8 года предупреждало развитие инсульта, тяжелых кровотечений и смерти у 6, 15 и 8 больных соответственно. Преимущества приема апиксабана по сравнению с варфарином в основном проявлялись в предупреждении развития геморрагического инсульта (у 4 из 1000 леченых больных), а также ишемического инсульта или инсульта неуточненного типа (у 2 из 1000 леченых больных). Результаты анализа в подгруппах свидетельствовали о сходной эффективности применения апиксабана и были сопоставимы в подгруппах больных в зависимости от региона проживания, предшествующего приема варфарина, возраста, пола, выраженности нарушения функции почек, факторов риска развития инсульта, а также в других подгруппах больных с заранее определенными характеристиками.

Частота инсульта и/или системных эмболий (А)



Частота больших кровотечений (Б)



ПРОБЛЕМА КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА И СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФП


До 25% всех ишемических инсультов связано с ФП (C. Marini, et al)


КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ:

- тяжелое течение
- высокий риск геморрагической трансформации (Lin HJ, et al; Kaarisalo MM, et al).



ФП приводит к гипоперфузии и многоочаговому поражению мозга с высоким риском развития сосудистой деменции даже при отсутствии инсульта (F. Gaita, et al; Stefansdottir H, et al)

ПАЦИЕНТЫ С ФП И ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ ИЛИ ТИА В АНАМНЕЗЕ: СУБАНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ ARISTOTLE¹


3634 ПАЦИЕНТА РАНЕЕ ПЕРЕНЕСЛИ ИНСУЛЬТ ИЛИ ТИА



В ЭТОЙ ГРУППЕ ДОСТОВЕРНО ЧАЩЕ (НА 250%) ВОЗНИКАЛИ ПОВТОРНЫЕ ОНМК ИЛИ ЭМБОЛИИ...



...А ТАКЖЕ СМЕРТЬ ПО ЛЮБОЙ ПРИЧИНЕ (НА 27%)

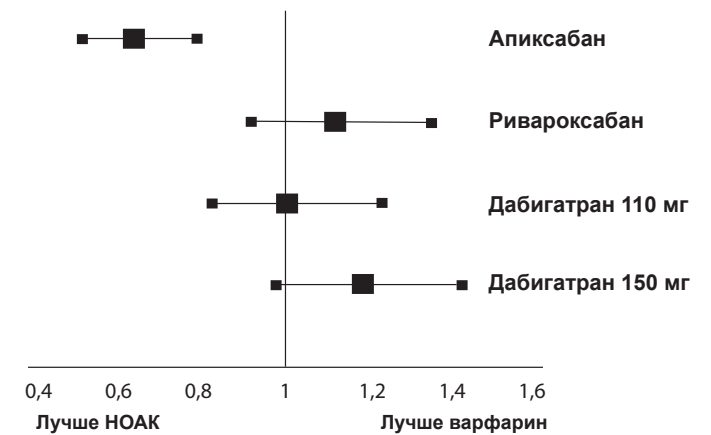

РЕЗУЛЬТАТЫ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ АПИКСАБАНОМ ПРОТИВ ТЕРАПИИ ВАРФАРИНОМ


Частота инсульта на 100 пациенто-лет (ОР 0,76, 95% ДИ 0,56–1,03)



Риск значимого кровотечения на 100 пациенто-лет: ОР 1,07 (95% ДИ 0,09-2,04)

NS

Безопасность НОАК только у больных ≥75 ЛЕТ (по данным субанализов клинических исследований)^{2,3,4}
Частота больших кровотечений

СУБАНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ ARISTOPHANES (ПАЦИЕНТЫ 80 ЛЕТ И СТАРШЕ), n = 88 582⁵

Ишемические / геморрагические события	Апиксабан Варфарин		Отношение рисков (95% ДИ)	P
	число событий (частота на 100 пациенто-лет)			
Инсульт / системная эмболия	197 (1,80)	382 (2,89)	0,58 (0,49–0,69)	<0,001
ишемический	161 (1,47)	280 (2,12)	0,64 (0,53–0,78)	<0,001
геморрагический	32 (0,29)	86 (0,65)	0,44 (0,30–0,66)	<0,001
системная эмболия	5 (0,05)	17 (0,13)	0,33 (0,12–0,89)	0,029
Большие кровотечения	540 (4,96)	1024 (7,84)	0,60 (0,54–0,67)	<0,001
кровотечения в ЖКТ	274 (2,50)	502 (3,80)	0,62 (0,53–0,72)	<0,001
внутричерепные кровотечения	82 (0,75)	185 (1,39)	0,53 (0,41–0,68)	<0,001
иные кровотечения	218 (1,99)	404 (3,06)	0,61 (0,52–0,72)	<0,001

1. Lancet Neurol. 2012 Jun; 11(6): 503-11
 2. Eur Heart J. 2014 Jul 21;35(28):1864-72. doi: 10.1093/eurheartj/ehu046
 3. Circulation. 2014 Jul 8;130(2):138-46. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008
 4. Circulation. 2011 May 31;123(21):2363-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747.
 5. J Am Geriatr Soc 67:1662–1671, 2019.

ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЙ ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ рекомендован в четырех нормативных документах Минздрава России¹ – клинических рекомендациях, регламентирующих лечение пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями суставов и позвоночника:

В УКАЗАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ МИНЗДРАВА РФ ПРИВЕДЕНЫ ССЫЛКИ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРЕПАРАТА ХОНДРОГАРД® 2,3,4



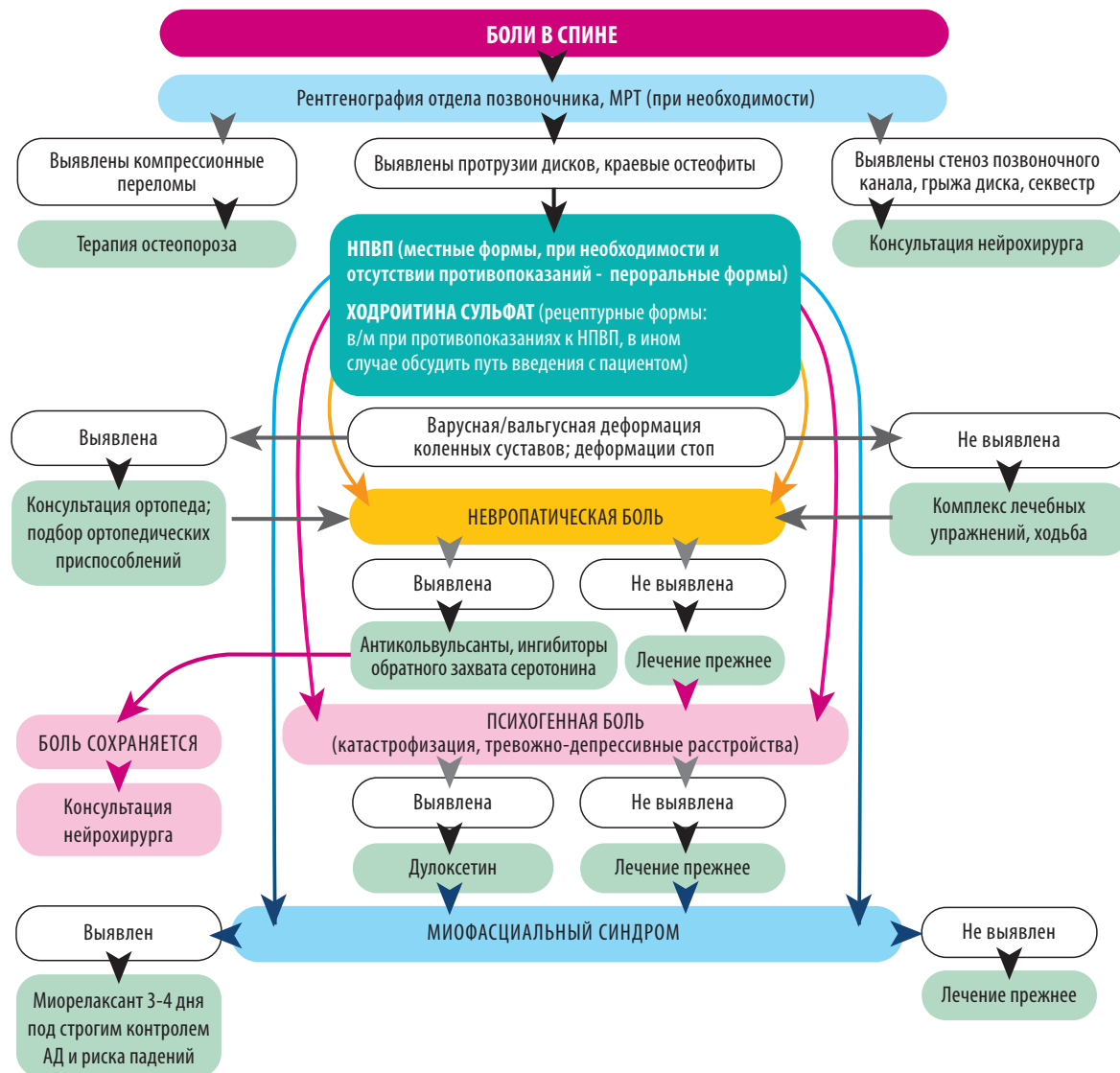
Лечение пациентов должно проводиться в соответствии с клиническими рекомендациями⁹, согласно новым правилам¹⁰ оказания медицинской помощи, вступающим в силу с 01.01.2022

ПРАВИЛА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ С 01.01.2022

С 01.01.2022 медицинская организация обязана обеспечивать оказание медицинскими работниками медицинской помощи на основе клинических рекомендаций⁹, а также создавать условия, обеспечивающие соответствие оказываемой медицинской помощи критериям оценки качества медицинской помощи (п. 2.1 ч. 1 ст. 79 Закона N 323-ФЗ, Письмо Минздрава России от 20.05.2021 N 17-4/И/1-7530)¹⁰

ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ И ГЛЮКОЗАМИН ВКЛЮЧЕНЫ В СТАНДАРТ оказания медицинской помощи пациентам пожилого и старческого возраста **при хронической боли** (диагностика и лечение)/ МЗ России 11.01.2022¹¹

АЛГОРИТМ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 60 ЛЕТ С БОЛЬЮ В СПИНЕ¹¹



1. «Парентеральный хондроитина сульфат включен в клинические рекомендации «Коксартроз» (2021) и «Гонартроз» (2021)», Пресс-релиз, РМЖ Ревматология, 2021;
2. Торшин И.Ю., Лиля А.М., Наумов А.В., Коичи А.Ю., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Сарвилина И.В., Галустьян А.Н., Громов А.Н., Хаджидис А.К., Васильева Л.В., Евстратова Е.Ф., Удовика М.И., Громова О.А. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогад. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2020; 13 (4): 388–399. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika>. 2020.066;
3. Алексеева Л.И., Анискин С.Т., Зайцева Е.М., Кашеварова Н.Г., Короткова Т.А., Шарипова Е.П., Чичасова Н.В., Имамметдинова Г.Р., Бадокин Н.В., Колова С.А. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата Хондрогад у пациентов с остеоартрозом // РМЖ. 2013. № 32. С.1624;
4. "Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Хондрогад®, раствор для внутримышечного введения 100 мг/мл (ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия) у пациентов с гонартрозом" <https://grs.rosminzdrav.ru>;
5. Клинические рекомендации МЗ РФ «Гонартроз», https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/667_1;
6. Клинические рекомендации МЗ РФ «Коксартроз», https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/666_1;
7. Клинические рекомендации МЗ РФ «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста». – 2020. – 122 с. URL: rosminzdrav.ru/#/recommend/616;
8. Клинические рекомендации МЗ РФ «Падения у пациентов пожилого и старческого возраста». – 2020. – 80 с. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recommend/600>;
9. "Стандарты и порядки оказания медицинской помощи, клинические рекомендации"; http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_141711/529d8da5a3fd5a6e7bac9da26bc0f1ce1c48b77a/
10. Письмо Минздрава России от 20.05.2021 N 17-4/И/1-7530 «О переходе медицинских организаций на работу в соответствии с клиническими рекомендациями с 1 января 2022 года» http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_385664/;
11. Приказ Минздрава России от 18.11.2021г. №1067н (Зарегистрирован 11.01.2022 № 66809) «Об утверждении стандарта медицинской помощи пациентам пожилого и старческого возраста при хронической боли (диагностика и лечение)». <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202201110007>
12. По материалам статьи: Наумов А.В., Ховасова Н.О., Мороз В.И. Алгоритм ведения больных старше 60 лет с хронической болью в суставах и спине. Российский журнал гериатрической медицины. 2021; 4(8): 444-450. DOI:10.37586/2686-8636-4-2021-444-450 (с доработками).

ПОСТКОВИДНЫЕ СИНДРОМЫ

- Постковидный синдром (longCOVID) устанавливается, если симптомы COVID-19 сохраняются более четырех недель после первоначального инфицирования¹
- Постковидный синдром внесён в МКБ-10, код U09.9 «Состояние после COVID-19 неуточненное»
- На долю когнитивных нарушений приходится до 81% постковидных неврологических расстройств.

«МОЗГОВОЙ ТУМАН»

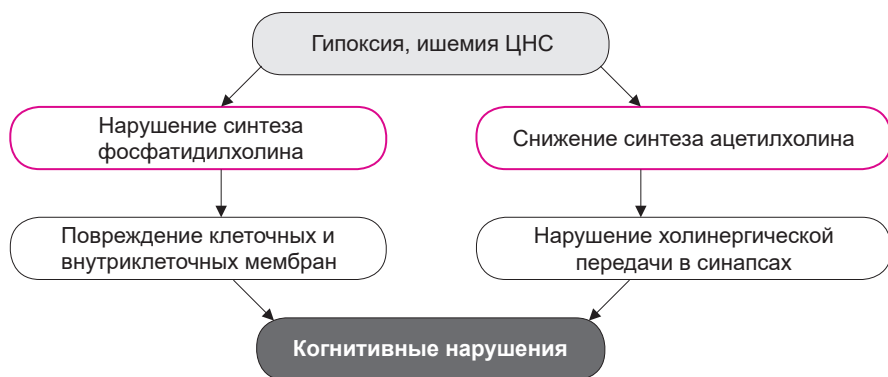
В литературе когнитивные нарушения в постковидном периоде получили название «мозговой туман» (Brain fog)

Характерны:

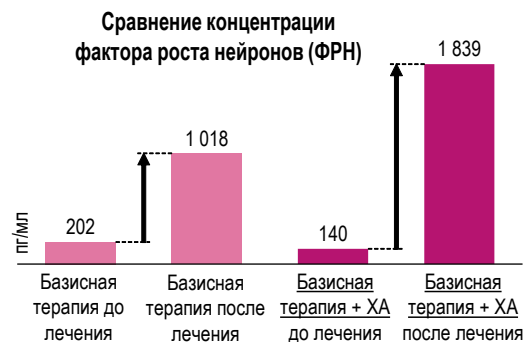
- нарушения оперативной памяти
- трудности с запоминанием слов
- медленное мышление
- проблемы с концентрацией внимания
- легкая отвлекаемость
- повышенная истощаемость

Отмечена высокая коморбидность постковидных когнитивных нарушений с ранее имевшейся деменцией (21,1%) и умеренными когнитивными нарушениями (8,9%)².

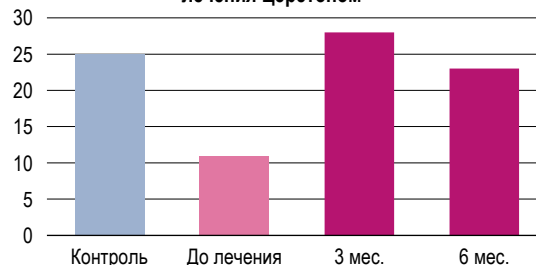
ПАТОГЕНЕЗ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦНС



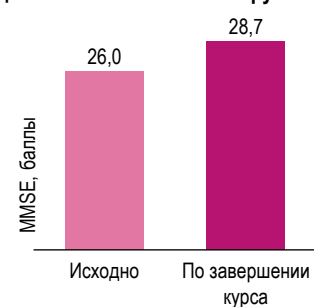
ХОЛИНА АЛЬФОСЦЕРАТ – «ПРЯМОЙ» ДОНОР ХОЛИНА



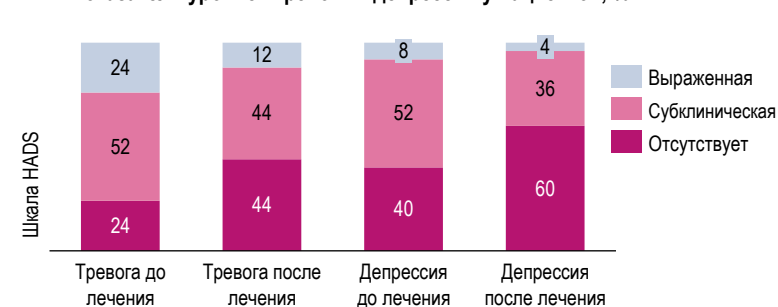
Содержание фосфатидилхолина (мгФХ/мгФЛ) в липидах плазмы здоровых доноров и пациентов до и во время лечения Церетоном



Динамика когнитивных нарушений



Показатели уровней тревоги и депрессии у пациентов, %



*различия достоверны по сравнению с исходными значениями при $p < 0,05$

- После курса терапии холина ацетатом (ХА) у пациентов в восстановительном периоде после первого ишемического инсульта улучшились объективные показатели неврологического статуса, повседневной активности, повысилось значение ФРН³.
- Приём ХА в течение 3-х месяцев приводит к значительному повышению фосфатидилхолина у пациентов с мягким когнитивным снижением.
- Высокий уровень фосфатидилхолина сохраняется спустя 3 месяца после окончания терапии, что говорит о пролонгированном действии ХА⁴.
- При хронической ишемии мозга и умеренных когнитивных расстройствах способствует достоверному улучшению памяти, концентрации внимания, гибкости мышления, умственной работоспособности, уменьшение тревожно-депрессивных симптомов⁵.

1. Data et al. JAMA. 2020;324:2251

2. Федин А.И. Неврологические осложнения COVID-19. Невроньюс. Выпуск №11(85), ноябрь, 2021, спецвыпуск

3. Каракулова Ю.В., Амирахова Л.Ш. Неврологический журнал. 2014;19(6):31-35

4. Гаврилова С.И. и др. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсаков. 2017;117(6):21-27.

5. Пизова Н.В. Журнал неврологии и психиатрии. 2014;12:78-83.

На прошедшем мероприятии обсуждался современный взгляд на **нейропротективную терапию** при ОНМК, особое внимание было уделено тому факту, что ее рекомендуется начинать **как можно раньше** и продолжать вплоть до полного подтверждения диагноза. Последнее время при обсуждении этого вопроса все чаще подчеркивается роль биологических препаратов, действующих подобно естественным **нейротрофическим факторам (НТФ)**, при лечении острого инсульта и на этапе ранней реабилитации.

Церебролизин является препаратом, у которого клинически подтверждено наличие такого действия. При остром ишемическом инсульте (ИИ) его следует назначать в течение первых **72 часов** от начала эпизода по следующей схеме: 30 мл один раз в сутки в течение 14 - 21 суток (внутривенно, капельно) в дополнении к методам реабилитации пациентам с ИИ различных возрастных групп вне зависимости от локализации сосудистого поражения мозга с неврологическим дефицитом по NIHSS >12, с тяжелым и средне-тяжелым инсультом.

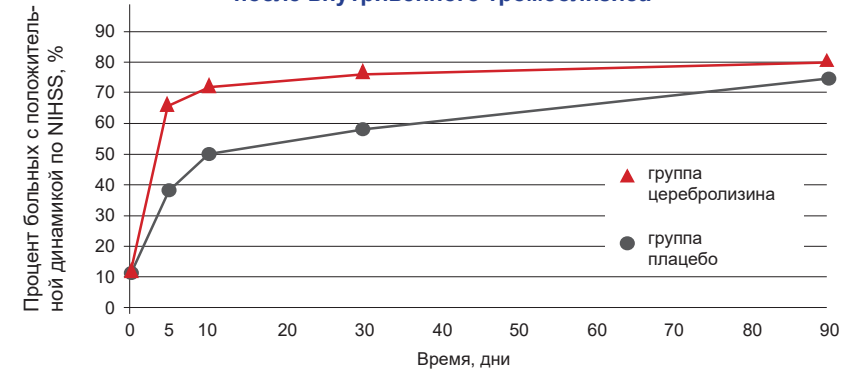
В метаанализе Bornstein N. (2017 г.), были объединены результаты девяти исследований, оценивающих эффективность церебролизина в отношении общего неврологического улучшения в раннем постинсультном периоде¹. Все включенные исследования по дизайну были проспективными, рандомизированными, двойными слепыми, плацебо-контролируемыми. Пациенты получали 30–50 мл церебролизина один раз в сутки в течение 10–21 дня, лечение было начато в течение 72 часов после развития ишемического инсульта. В то время как ранние эффекты препарата Церебролизин наблюдались у всех пациентов независимо от тяжести инсульта, оценка исхода на 90-й день показывает, что у пациентов с более тяжелым инсультом, как правило, польза церебролизина была больше. **Было показано, что клиническая польза от препарата начинает проявляться очень рано** (с наиболее выраженными различиями между церебролизин и плацебо с 5-го дня по 30-й день). Церебролизин также был более эффективен по сравнению с плацебо на 90-й день в отношении восстановления неврологических функций (NIHSS), функционального исхода/общей инвалидности (mRS) и способности к повседневной деятельности (BI). Результаты метаанализа также указывают на увеличение пользы на 90-й день у пациентов с инсультом более легкой степени (NIHSS <10) при продлении лечения церебролизин с 10 до 21 дня и предпочтительно в сочетании с ранним началом программы реабилитации¹.

Согласно последним исследованиям имеются предпосылки, что церебролизин может **уменьшить побочные реакции, связанные с применением тканевого активатора плазминогена**. Данный факт был подтвержден в исследовании CERE-LYSE, в рамках которого оценивались безопасность и клиническая эффективность комбинированного лечения совместно с церебролизин при его введении в течение 24 часов после внутривенного тромболитика (ВВ ТЛТ)².

Следует добавить к данному факту, что согласно недавнему исследованию Poljakovic Z. (2021 г.) в случаях неэффективности реперфузионной терапии у пациентов с инсультом тяжелой степени церебролизин в качестве дополнительной терапии оказался безопасен и благоприятен **в позиции снижении риска геморрагических осложнений**³.

Подобный клинический эффект церебролизина, возможно, реализуется через следующие базовые механизмы: **ингибирование образования свободных радикалов, защита от эксайтотоксичности, снижение нейровоспаления и апоптоза, действие подобно НТФ, стимулирование прорастания нейронов, улучшение клеточной выживаемости и стимуляция нейрогенеза**^{4,5,6,7,8,9,10}.

Динамика больных с благоприятными изменениям по шкале NIHSS после внутривенного тромболитика



Частота геморрагических осложнений у больных после неудачной реперфузионной терапии



1. Bornstein N., et al. Neurological Sciences, 2017, 39, p. 629–640, doi: 10.1007/s10072-017-3214-0
2. Lang W., et al. Int J Stroke. 2013 Feb;8(2):95-104. DOI:10.1111/j.1747-4949.2012.00901.x
3. Poljakovic Z., et al. Clin Neurol Neurosurg. 2021 Aug;207:106767. doi:10.1016/j.clineuro.2021.106767
4. Merali Z., et al. PLoS One. 2017;12(2):e0171558. Published 2017 Feb 16. doi:10.1371/journal.pone.0171558
5. Jickling G.C., et al. J Cereb Blood Flow Metab 2014; 34: 185–199. DOI: 10.1038/jcbfm.2013.203
6. Kelly M.A., et al. Exp Neurol 2006; 200: 38–49. doi: 10.1016/j.expneurol.2006.01.032
7. Wang X., et al. Stroke 2004; 35: 2726–2730. doi: 10.1161/01.STR.0000143219.16695.af.
8. Li Zhang, Michael Chopp, et al. J Neurol Sci. 2019 Mar 15;398:22-26. doi: 10.1016/j.jns.2019.01.017.
9. Guan X, et al. Front Pharmacol. 2019 Oct 22;10:1245. doi: 10.3389/fphar.2019.01245
10. Veinbergs I, et al. J Neural Transm Suppl. 2000;59:273-80. doi: 10.1007/978-3-7091-6781-6_29.

Первые клинические рекомендации EAN по нейрореабилитации пациентов после инсульта

Получено: 3 апреля 2021 г. | Принято в печать: 17 мая 2021 г.

DOI: 10.1111/ene.14936

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

european journal
of neurology
An international journal of neurology and neuroscience

Клинические рекомендации обществ Европейской академии неврологии и Европейской федерации специалистов в области нейрореабилитации относительно медикаментозной поддержки при ранней двигательной реабилитации после острого ишемического инсульта

Ettore Beghi¹ | Heinrich Binder² | Codruta Birle³ | Natan Bornstein⁴ | Karin Diserens⁵ | Stanislav Groppa⁶ | Volker Homberg⁷ | Vitalie Lisnic⁸ | Maura Pugliatti⁹ | Gary Randall¹⁰ | Leopold Saltuari¹¹ | Stefan Strliciu¹² | Johannes Vester¹³



Целью данных клинических рекомендаций, основанных на доказательных данных, является поддержка процесса принятия **клинических решений** медицинскими специалистами, занимающимися восстановлением пациентов после инсульта.

Систематический обзор был выполнен в соответствии с рекомендациями, изложенными в методическом пособии «Предпочтительные параметры отчетности для систематических обзоров и мета-анализов» (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA) и Кокрейновском руководстве по систематическим обзорам для медицинских процедур. Проект рекомендаций подготовлен с использованием принципов GRADE.

Церебролизин
(30 мл/сутки внутривенно, не менее 10 дней)
рекомендован для клинического применения
на ранних этапах нейрореабилитации
после острого ишемического инсульта.

Применение Церебролизина у пациентов после инсульта. Основные аргументы в пользу его выбора



Опубликованная в клинических рекомендациях EAN рекомендация О ПРИМЕНЕНИИ препарата Церебролизин, включена в ОБЩЕЕВРОПЕЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ!

“

Доказательная база признана достаточной для того, чтобы **рекомендовать применение препарата Церебролизин** в умеренных и тяжелых случаях в качестве дополнения к стандартной реабилитации в первые 7 дней после инсульта...

”



Европейская академия неврологии (EAN) – крупнейшее общество врачей-неврологов в мире, насчитывающее 45 000 экспертов



ГОЛОВОКРУЖЕНИЕ - одна из самых распространенных жалоб среди пациентов разных возрастных групп. Так, 5-10% пациентов, обращающихся к врачам общей практики и 10-20% пациентов - к неврологу, жалуются на головокружение, особенно часто им страдают пожилые люди: у женщин старше 70 лет головокружение представляет собой одну из наиболее частых жалоб¹.

ПРИЧИНЫ ГОЛОВОКРУЖЕНИЯ¹

Вестибулярное головокружение может возникать при поражении периферического (полукружные каналы, вестибулярный нерв) или центрального (ствол мозга, мозжечок) отделов вестибулярного анализатора.

Периферическое вестибулярное головокружение в большинстве случаев обусловлено доброкачественным позиционным головокружением, вестибулярным нейронитом или синдромом Меньера, реже - сдавлением преддверно-улиткового нерва сосудом (вестибулярной пароксизмией), двусторонней вестибулопатией или перилимфатической фистулой. Периферическое вестибулярное головокружение проявляется сильнейшими приступами и сопровождается спонтанным нистагмом, падением в сторону, противоположную направлению нистагма, а также тошнотой и рвотой.

Центральное вестибулярное головокружение чаще всего бывает вызвано вестибулярной мигренью, реже - инсультом в стволе мозга или мозжечке или рассеянным склерозом с поражением ствола мозга и мозжечка.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ГОЛОВОКРУЖЕНИЯ¹

- купирование острого приступа вестибулярного головокружения: максимальный покой, назначение вестибулярных супрессоров (антихолинергические средства, антигистаминные препараты и бензодиазепины) и противорвотных средств;
- вестибулярная реабилитация: вестибулярная гимнастика, медикаментозное лечение (бетагистин, ноотропил).

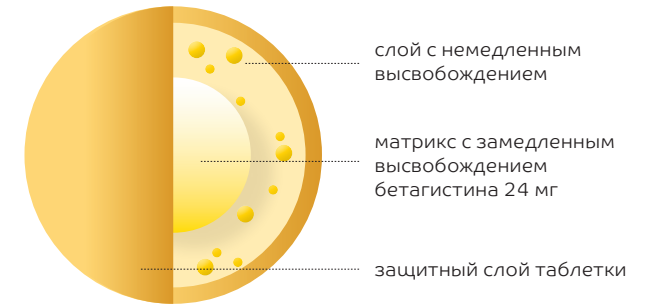
БЕТАГИСТИН: таблетки с модифицированным высвобождением (МВ) 48 мг для приема 1 раз в сутки

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Синдром Меньера, характеризующийся следующими основными симптомами:

- головокружение (сопровождающееся тошнотой/рвотой)
- снижение слуха (тугоухость)
- шум в ушах

Симптоматическое лечение вестибулярного головокружения (вертиго).



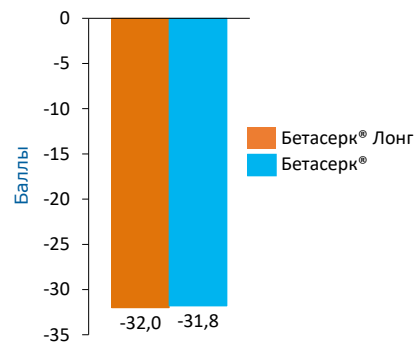
МНОГОЦЕНТРОВОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ²

Выборка: пациенты (n=264) с установленным диагнозом болезнь Меньера и/или вестибулярное головокружение

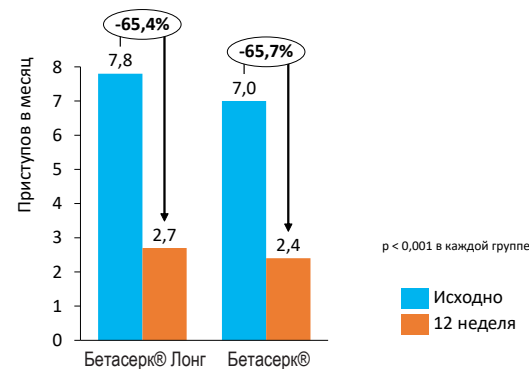
Цель исследования: оценить сравнительную эффективность и безопасность бетагистина с замедленным высвобождением (Бетасерк® Лонг) 48 мг (режим приема: 1 раз в сутки) и бетагистина 24 мг (режим приема: 2 раза в сутки)

Результаты исследования: было показано, что лечение Бетасерк Лонг 48 мг 1 р/сут и препаратом Бетасерк® 24 мг 2 р/сут привело к значительному снижению частоты приступов головокружения до 5,2 и 4,6 приступов в месяц, соответственно. В обеих группах тяжесть и продолжительность приступов головокружения снижались со схожей тенденцией. Таким образом, показано, что бетагистин МВ 48 мг не уступает в эффективности препарату сравнения Бетасерк® 24 мг.

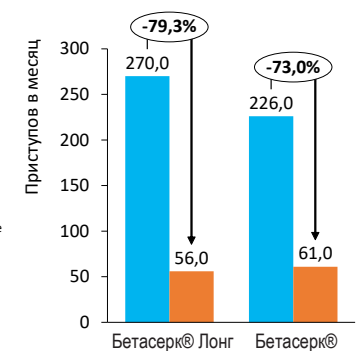
Динамика по шкале оценки головокружения (ШОГ)



Среднее число эпизодов головокружений в месяц



Число тяжелых и очень тяжелых приступов



Ипидакрин относится к антихолинэстеразным средствам, фармакодинамические свойства которого обусловлены двойным механизмом действия: обратимым ингибированием ацетилхолинэстеразы и блокадой калиевых каналов пресинаптической мембраны, короткая в свою очередь приводит к увеличению выброса нейромедиатора в синаптическую щель. В результате реализуются четыре основных эффекта препарата: стимуляция пресинаптического нервного волокна, увеличение выброса нейромедиатора в синаптическую щель, уменьшение разрушения медиатора ацетилхолина ферментом и повышение активности постсинаптической клетки прямым мембранным и опосредованным медиаторным воздействием. Отличительной особенностью ипидакрина является способность проникать через гематоэнцефалический барьер, что позволяет ему оказывать терапевтическое воздействие как на периферическое, так и центральное звено нервной системы.

В последнее время активно обсуждается роль холинэргической системы в модуляции боли как на спинальном, так и центральном уровне [Naser PV, 2018]. Вероятнее всего именно этим механизмом можно объяснить продемонстрированный в целом ряде клинических исследований обезболивающий эффект ипидакрина при нейропатиях, полинейропатиях и радикулярном поражении поясничной локализации [Авакян Г. Н., 2015; Живолупов С. А., 2010; Живолупов С.А., 2014; Ромейко Д.И., 2009].

Ипидакрин является частичным агонистом M2-холинэргических рецепторов, с этим

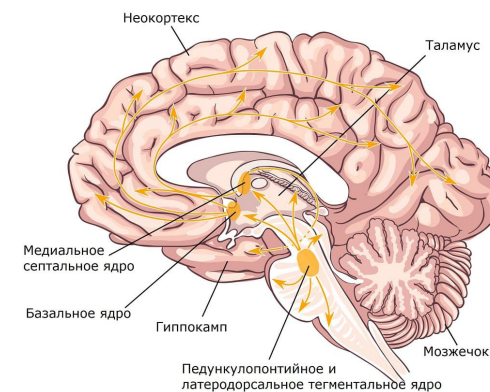
ассоциированы механизмы нейропластичности. Доказанным эффектом препарата является влияние на нервно-мышечную передачу, процессы разрастания нервных волокон (спраутинг и арборизацию) и восстановление функций поврежденных нервных волокон [Живолупов С.А., 2010; Строков И.А., 2013].

Помимо ацетилхолинэстеразы, ипидакрин обратимо ингибирует бутерилхолинэстеразу, наиболее представленную в головном мозге и активность которой возрастает на фоне применения антихолинэстеразных средств [Li S et al., 2021]. Таким образом реализуются центральные механизмы действия препарата, направленные на улучшение когнитивных функций, что подтверждается результатами исследований [Костенко Е.В., 2017; Пустоханова Л. В., 2013; Дамулин И. В., 2011].

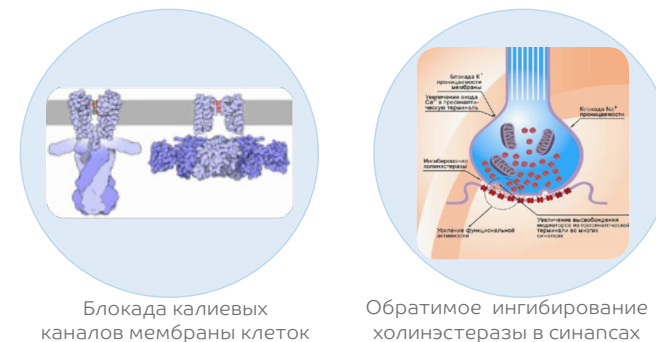
Благодаря вышеописанным механизмам, реализуются плейотропные эффекты ипидакрина: стимуляция и восстановление нервно-мышечной передачи, восстановление проведения возбуждения, усиление сократимости мускулатуры, стимуляция спраутинга и арборизации, центральное и «местное» анальгетическое действие, влияние на болевые синдромы с нейропатическим компонентом, ноотропное, мнемоторное, психостимулирующее действие [Дамулин И.В, 2016].

Показанием к применению ипидакрина является моно- и полинейропатия, полирадикулопатия, миастения и миастенический синдром различной этиологии, бульбарные параличи и парезы, восстановительный период органических поражений центральной нервной

ХОЛИНЭРГИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ МОЗГА



Нейромидин: двойной механизм действия



- Стимуляция и восстановление нервно-мышечной передачи
- Восстановление проведения возбуждения
- Усиление сократимости мускулатуры
- Спраутинг и арборизация
- Ноотропное, мнемоторное, психостимулирующее действие

системы, сопровождающихся двигательными и/или когнитивными нарушениями, лечение и профилактика атонии кишечника.

Схема терапии ипидакрином (Нейромидин®) предполагает ступенчатый подход: подкожное или внутримышечное введение раствора 5-15 мг в сутки в течение 10-15 дней с последующим переходом на таблетированную форму 30-60 мг в сутки сроком на 2-6 месяцев в зависимости от нозологии и тяжести заболевания [ИМП Нейромидин®]. Такая схема лечения позволяет добиться наилучшего результата и способствует сокращению сроков лечения [Сулейманова С.Ю., 2013].

Тетраметилтетраазабициклооктандион относится к нетипичным (небензодиазепиновым) анксиолитикам, оказывающим умеренное противотревожное действие. Препарат по химическому строению близок к метаболитам организма, т.к. состоит из двух молекул мочевины, поэтому практически не оказывает побочного действия. Сочетание нейрометаболического и нейромедиаторного действия объясняет полифункциональность его нейрофармакологических эффектов, которые обусловлены его нормализующим действием на баланс активности различных нейромедиаторных систем мозга: активирующим в отношении тормозного медиатора ГАМК и ослабляющим в отношении возбуждающих нейротрансмиттеров – норадреналина и глутамата, а также нормализующим действием на взаимоотношения адрено- и серотонинергических воздействий. Препарат действует на активность структур, входящих в лимбико-ретикулярный комплекс, в частности на эмоциогенные зоны гипоталамуса. За счет этого Тетраметилтетраазабициклооктандион

оказывает анксиолитическое, вегетостабилизирующее, адаптогенное, ноотропное и нормостеническое действие. Препарат не обладает миорелаксирующим, нарушающим координацию движений, и снотворным эффектами, он лишь усиливает действие снотворных средств, нормализуя фазы сна. Тетраметилтетраазабициклооктандион не вызывает выраженной поведенческой токсичности и представляет собой дневной анксиолитик, позволяющий в полном объеме сохранять работоспособность при его приеме. Препарат не взаимодействует с другими лекарственными средствами и пищей, при его приеме не образуются метаболиты. Не накапливается в организме, в связи, с чем привыкания к препарату не отмечается [ИМП Адаптол®].

Рядом клинических исследований были подтверждены основные эффекты лекарственного вещества: противотревожное действие [Гирина О.Н., 2010; Баранцевич Е.Р., 2011], вегетостабилизирующее [Фролова Н.А., 2013], антиастеническое [Стаценко М.Е., 2012]. На фоне применения препарата была отмечена стабилизация колебаний артериального давления [Коваленко В.Н., 2006], положительное влияние на динамику нарушений ритма сердца и снижение аритмогенной готовности миокарда за счет уменьшения симпатических влияний [Трешкур Т.В., 2012; Василец Л.М., 2011], положительное влияние при копулятивной дисфункции [Бабюк И.А., 2011], а также при терапии хронического рецидивирующего цистита [Кузьменко А.В., 2020].

Курс лечения препаратом предполагает его прием по 500 мг 2-3 раза в день сроком до 3 месяцев [ИМП Ааптол®, Жексембина А.Е., 2013].

Аминофенилмасляная кислота (АФМК) является производным гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и фенилэтиламина, что определяет его свойства. Способность аминофенилмасляной кислоты избирательно воздействовать на ГАМКВ-рецепторы, определяет ее транквилизирующие свойства, а также положительное влияние на сон и фильтрацию избыточной афферентной импульсации от вестибулярного аппарата [Larin I., 2001]. При этом препарат не оказывает седативного эффекта и не вызывает возбуждения [ИМП Ноофен®]. Модулирующим влиянием АФМК на активность моноаминов объясняется ее антиастенический эффект [Larin I., 2001]. Воздействие на дофаминергическую систему обуславливает положительное влияние на эмоциональную сферу, стимуляцию мотивации и интеллектуальной сферы [Дробижев М.Ю., 2016]. Вегетостабилизирующий эффект АФМК связывают с модуляцией активности возбуждающих нейротрансмиттеров [Larin I., 2001]. Ноотропное действие АФМК связано как с положительным воздействием ГАМК на микроциркуляцию за счет влияния на рецепторы сосудов головного мозга, так и с ее участием в метаболизме клеток глии и нейронов [Novikov, V. E., 1994; В.Н. Перфилова, 2014].

Схема назначения АФМК для детей от 8 до 14 лет по 250 мг 2-3 раза в день, тогда как у детей старше 14 лет и взрослых – по 250-500 мг 3 раза в день [ИМП Ноофен®]. Курс терапии АФМК составляет до 2 месяцев.

ИНИЦИАТИВА «ANGELS»

Создание сообщества инсультных центров и готовых к лечению инсульта больниц, в которых каждый день повышается качество лечения каждого пациента.

Присоединяйтесь к инициативе «Angels» и дайте жизни шанс.

www.angels-initiative.com

ПРОЦЕДУРА ПОДАЧИ ЗАЯВКИ

Больницы, фиксирующие данные о лечении в реестре RES-Q, SITS-QR или в одном из заранее утвержденных реестров / баз данных, могут подать в Европейскую или Всемирную организации по борьбе с инсультом (ESO & WSO) заявку на получение награды за достижения, представив отчет с данными о своих результатах. Премию присуждают на основании показателей качества, разработанных Европейской и Всемирной организациями по борьбе с инсультом (European Stroke Organisation and World Stroke Organisation, сокр. ESO и WSO). В зависимости от достигнутого, ваша больница может получить золотой, платиновый или бриллиантовый статус.

СИСТЕМА УРОВНЕЙ

	ЗОЛОТОЙ СТАТУС	ПЛАТИНОВЫЙ СТАТУС	БРИЛЛИАНТОВЫЙ СТАТУС
Требования при регистрации	Выполнение критерия по регистрации	Выполнение критерия по регистрации	Выполнение критерия по регистрации
% пациентов, у которых с момента поступления до начала лечения прошло < 60 минут	50%	75%	75%
% пациентов, у которых с момента поступления до [тромбоэкстракции через прокол сосуда] в области паха прошло < 120 минут	50%	75%	75%
% пациентов, у которых с момента поступления до начала лечения прошло < 45 минут			50%
% пациентов, у которых с момента поступления до [тромбоэкстракции через прокол сосуда] в области паха прошло < 90 минут			50%
% проведения процедуры реканализации от всех случаев инсульта, наблюдаемых в больнице	5%	15%	25%
% пациентов с подозрением на инсульт, прошедших процедуру КТ-визуализации или МРТ	80%	85%	90%
% пациентов с инсультом, прошедших скрининг на дисфагию	80%	85%	90%
% пациентов с ишемическим инсультом, которым при выписке назначены антиагреганты	80%	85%	90%
% пациентов с инсультом, связанным с фибрилляцией предсердий, которым при выписке назначены антикоагулянтные препараты	80%	85%	90%
пациенты с инсультом, получавшие лечение в специализированном инсультном отделении или отделении интенсивной терапии во время их пребывания в больнице			ДА

НАГРАДЫ

Все больницы, соответствующие критериям присуждения того или иного статуса, получают рекламные материалы, позволяющие рассказать о своем статусе в сообществе. Больницы с бриллиантовым статусом будут отмечены на ежегодных региональных конференциях с участием ведущих экспертов в этой области.

СТАНЬТЕ СОИСКАТЕЛЕМ ПРЕМИЙ ESO И WSO ANGELS СЕГОДНЯ.

www.angels-initiative.com