

# Пациент с некардиоэмболическим ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой высокого риска.

## Часть 2. Вторичная профилактика

Кулеш А.А.<sup>1</sup>, Янишевский С.Н.<sup>2</sup>, Демин Д.А.<sup>3</sup>, Сыромятникова Л.И.<sup>1</sup>, Виноградов О.И.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь; <sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>3</sup>ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Астрахань;

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

<sup>1</sup>Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26; <sup>2</sup>Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

<sup>3</sup>Россия, 414004, Астрахань, ул. Покровская Роща, 4; <sup>4</sup>Россия, 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70

Некардиоэмболический ишемический инсульт (ИИ) высокого и очень высокого риска включает в себя три группы пациентов: с тяжелым экстракраниальным атеросклерозом, с любым интракраниальным атеросклерозом, а также с атероматозом дуги аорты. Данный риск характерен также для пациентов с агрессивными фенотипами транзиторной ишемической атаки (ТИА). К стратегиям повышения эффективности вторичной профилактики можно отнести следующие: краткосрочная двойная антитромбоцитарная терапия с применением комбинации ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом или тикагрелором при малом ИИ или ТИА высокого риска; долгосрочная двойная антитромботическая терапия с применением ацетилсалициловой кислоты и низких доз ривароксана при мультифокальном атеросклерозе с низким геморрагическим риском и нелакунарном инсульте; ранняя хирургическая реваскуляризация (каротидная эндартерэктомия или стентирование) при неинвалидирующем ИИ и urgentная реваскуляризация при ТИА высокого риска; интенсивная, в том числе комбинированная, гиполипидемическая терапия с применением высоких доз статинов, эзетимиба, ингибиторов PCSK9 или инклизирана для достижения уровня липопротеинов низкой плотности <1,4 ммоль/л; противодиабетическая терапия с применением в том числе ингибиторов глюкозо-натриевого котранспортера 2-го типа и агонистов глюкагоноподобного пептида 1-го типа с достижением значения гликированного гемоглобина <7%; назначение антигипертензивной терапии и достижение целевых значений уровня артериального давления.

**Ключевые слова:** некардиоэмболический инсульт; атеротромботический инсульт; транзиторная ишемическая атака; вторичная профилактика; комбинированная антитромботическая терапия.

**Контакты:** Алексей Александрович Кулеш; [aleksey.kulesh@gmail.com](mailto:aleksey.kulesh@gmail.com)

**Для ссылки:** Кулеш АА, Янишевский СН, Демин ДА, Сыромятникова ЛИ, Виноградов ОИ. Пациент с некардиоэмболическим ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой высокого риска. Часть 2. Вторичная профилактика. Неврология, нейropsychиатрия, психосоматика. 2023;15(3):4–10. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-4-10

### Patient with non-cardioembolic ischemic stroke or high-risk transient ischemic attack. Part 2. Secondary prophylaxis

Kulesh A.A.<sup>1</sup>, Yanishevsky S.N.<sup>2</sup>, Demin D.A.<sup>3</sup>, Syromyatnikova L.I.<sup>1</sup>, Vinogradov O.I.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm; <sup>2</sup>City Clinical Hospital Four, Perm;

<sup>2</sup>Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of the Russia, St. Petersburg; <sup>3</sup>Federal Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of Russia, Astrakhan; <sup>4</sup>N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>1</sup>26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia; <sup>2</sup>2, Akkuratova St., St. Petersburg 197341, Russia;

<sup>3</sup>4, Pokrovskaya Roshcha St., Astrakhan 414011, Russia; <sup>4</sup>70, Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow 105203, Russia

Non-cardioembolic ischemic stroke (IS) of high and very high risk includes three groups of patients: with severe extracranial atherosclerosis, with any intracranial atherosclerosis, and with aortic arch atheromatosis. This risk is also characteristic of patients with aggressive transient ischemic attack (TIA) phenotypes. Effectiveness of secondary prophylaxis can be raised by these strategies: short-term dual antiplatelet therapy using a combination of acetylsalicylic acid with clopidogrel or ticagrelor in minor IS or high-risk TIA; long-term dual antithrombotic therapy with acetylsalicylic acid and low doses of rivaroxaban for multifocal atherosclerosis with low hemorrhagic risk and non-lacunar stroke; early surgical revascularization (carotid endarterectomy or stenting) for non-disabling IS and urgent revascularization for high-risk TIA; intensive, including combined, lipid-lowering therapy with high doses of statins, ezetimibe, PCSK9 inhibitors, or inclisiran to achieve low-density lipoprotein levels <1.4 mmol/L; antidiabetic therapy using type 2 glucose-sodium cotransporter inhibitors and type 1 glucagon-like peptide agonists with glycosylated hemoglobin level of <7%; prescribing antihypertensive therapy and achieving target blood pressure level.

**Keywords:** non-cardioembolic stroke; atherothrombotic stroke; transient ischemic attack; secondary prevention; combined antithrombotic therapy.

**Contact:** Alexey Alexandrovich Kulesh; [aleksey.kulesh@gmail.com](mailto:aleksey.kulesh@gmail.com)

**For reference:** Kulesh AA, Yanishevsky SN, Demin DA, Syromyatnikova LI, Vinogradov OI. Patient with non-cardioembolic ischemic stroke or high-risk transient ischemic attack. Part 2. Secondary prophylaxis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(3):4–10. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-4-10

Как было показано в первой части статьи [1], некардиоэмболический ишемический инсульт (ИИ) высокого и очень высокого риска включает в себя следующие три группы пациентов: с тяжелым экстракраниальным атеросклерозом (ЭКАС), с любым интракраниальным атеросклерозом (ИКАС), а также с атероматозом дуги аорты. Данный риск характерен также для пациентов с агрессивными фенотипами транзиторной ишемической атаки (ТИА):  $\geq 4$  баллов по шкале ABCD<sub>2</sub>; ТИА в вертебробазиллярном бассейне; рецидивирующие ТИА; предупреждающий капсулярный и мостовой синдромы. Благодаря результатам рандомизированных клинических исследований (РКИ) CHANCE (Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events) [2], POINT (Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke) [3] и THALES (The Acute Stroke or Transient Ischaemic Attack Treated with Ticagrelor and ASA [acetylsalicylic acid] for Prevention of Stroke and Death) [4] в последние годы произошла существенная трансформация подхода к вторичной профилактике при малом ИИ и ТИА высокого риска – сформировалось понимание наличия терапевтического окна (первые 24 ч) для назначения двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) и представление о ее максимальной эффективности в первые 3–4 нед инсульта, т. е. в пределах его острого периода [5]. Значительные успехи достигнуты в вопросах гиполипидемической, антигипертензивной и противодиабетической терапии. Накопленный опыт и результаты РКИ позволяют шире применять методы хирургической вторичной профилактики. Как результат, в настоящее время доступны эффективные способы предупреждения сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших некардиоэмболический ИИ или ТИА высокого риска, однако их имплементация в повседневную клиническую практику требует детализации конкретных клинических сценариев, чему и посвящена данная часть статьи.

**Медикаментозная профилактика**

**Антитромботическая терапия.**

**Краткосрочная ДАТТ.** За последние 10 лет опубликованы результаты трех РКИ, которые доказали эффективность и безопасность краткосрочной ДАТТ после малого ИИ и ТИА высокого риска [2–4]. В таблице дана характеристика исследований POINT и THALES, выполненных на европейской популяции пациентов.

Совокупный анализ результатов исследований POINT и CHANCE (n = 10 051) подтвердил пользу от терапии АСК и клопидогрелом в первые 21 день малого ИИ или ТИА высокого риска [6]. Терапия комбинацией АСК и тикагрелора наиболее эффективна при наличии ипсилатерального атеросклероза [7], польза от нее достигается уже в первую неделю после ИИ/ТИА [8]. В настоящее время краткосрочная ДАТТ входит в рекомендации по вторичной профилактике ИИ и ТИА Европейского общества инсульта (European Stroke Organization, ESO) [9] и Американской кардиологической ассоциации / Американской ассоциации по изучению инсульта (American Heart Association / American Stroke Association, AHA/ASA) [10]. По мнению экспертов ESO, комбинация АСК и тикагрелора должна рассматриваться лишь как альтернатива комбинации АСК и клопидогрела, в частности у пациентов с известной непереносимостью клопидогрела или при оценке 4–5 баллов по NIHSS при отсутствии противопоказаний [9]. В соответствии с научным положением AHA/ASA по ведению пациентов с ТИА (2023)

*Характеристика исследований POINT и THALES  
POINT and THALES studies characteristics*

Характеристики	Исследование	
	POINT	THALES
Год опубликования результатов	2018	2020
Число участников	4481	11 016
Популяция пациентов	Малый ИИ (NIHSS $\leq 3$ ) или ТИА высокого риска (ABCD <sub>2</sub> $\geq 4$ )	Малый ИИ (NIHSS $\leq 5$ ) или ТИА высокого риска (ABCD <sub>2</sub> $\geq 6$ )
Виды терапии	1-я группа – комбинация АСК (от 50 до 325 мг) и клопидогрела (600 мг в первый день с переходом на 75 мг); 2-я группа – АСК + плацебо	1-я группа – комбинация тикагрелора (нагрузочная доза 180 мг с дальнейшим приемом 90 мг 2 раза в день) и АСК (300–325 мг в первый день с дальнейшим приемом 75–100 мг); 2-я группа – АСК + плацебо
Срок инициации ДАТТ	Первые 12 ч	Первые 24 ч
Длительность ДАТТ	90 дней	30 дней
Первичная конечная точка	ИИ, инфаркт миокарда, смерть от сосудистых причин через 90 дней	Повторный инсульт и смерть в течение 30 дней
Частота достижения первичной конечной точки	5,0% против 6,5% (ОР 0,75; p=0,02)	5,5% против 6,6% (ОР 0,83; p=0,02)
Частота больших кровотечений	0,9% против 0,4% (ОР 2,3; p=0,02)	0,5% против 0,1% (p=0,001)
Частота развития внутричерепного кровоизлияния	0,1% в обеих группах (p>0,05)	0,4% против <0,1% (p=0,01)

*Примечание.* АСК – ацетилсалициловая кислота; ОР – относительный риск.

комбинация АСК и клопидогрела показана при результате шкалы ABCD2  $\geq 4$  баллов, тогда как назначение комбинации АСК и тикагрелора можно рассмотреть при результате  $\geq 6$  баллов [11]. В рамках краткосрочной ДАТТ целесообразно выделять *инициальную* ДАТТ, подразумевающую назначение болюсных доз препаратов – 300 мг АСК + 300 мг клопидогрела или 180 мг тикагрелора.

**Долгосрочная ДАТТ.** Важным этапом на пути формирования концепции «панваскулярной медицины» стали результаты РКИ COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies), продемонстрировавшие, что терапия комбинацией АСК и ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день позволяет снизить риск развития комбинированного первичного исхода (сердечно-сосудистая смерть, инсульт, инфаркт миокарда) на 24%, смерти – на 18%, инсульта – на 42% у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца или атеросклерозом периферических артерий при увеличении риска развития больших кровотечений в 1,7 раза (без существенных различий в отношении внутричерепных и фатальных кровотечений) [12, 13]. В настоящее время возможность назначения комбинации АСК и ривароксабана в дозе 2,5 мг при инсульте (не ранее чем через месяц) в сочетании с ишемической болезнью сердца и/или атеросклерозом нижних конечностей при условии низкого риска кровотечений закреплена в согласительном документе Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) [14], ESO [15] и заключении российского совета экспертов [16].

Краткосрочная ДАТТ при малом некардиоэмболическом ИИ или ТИА высокого риска, а также отсроченная ДАТТ при ИИ или ТИА на фоне мультифокального атеросклероза являются универсальными стратегиями вторичной профилактики, которые должны применяться по умолчанию при соответствии пациента указанным характеристикам. В случае ИИ на фоне ЭКАС, не соответствующего критериям малого, назначается антитромбоцитарная монотерапия – АСК 50–325 мг/сут или клопидогрел 75 мг/сут [10]. Согласно рекомендациям Европейского общества сосудистых хирургов (European Society for Vascular Surgery, ESVS) 2022 г., в случае симптомного каротидного атеросклероза и монотерапии АСК возможно ее применение в дозе 300 мг/сут в течение первых 14 дней для максимального ингибирования биосинтеза тромбосана с последующим переходом на дозу 75–325 мг/сут.

Пациентам с ИИ или ТИА на фоне ИКАС может быть показана пролонгированная (до 3 мес) ДАТТ комбинацией АСК и клопидогрела [17]. В РКИ SAMMPRIS (Stenting and Aggressive Medical Therapy for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis) агрессивная медикаментозная терапия, частью которой был прием АСК 325 мг в течение всего периода в сочетании с клопидогрелом в первые 3 мес, превзошла по эффективности стентирование стентом Wingspan у пациентов с симптомным ИКАС 70–99% и имела существенно лучшие показатели безопасности [18]. ИКАС  $\geq 30\%$  имел место у 9,4% популяции РКИ THALES [4]. В подгрупповом анализе THALES показано, что у пациентов с ипсилатеральным экстра- или интракраниальным атеросклерозом со стенозом  $\geq 30\%$  абсолютное снижение риска повторного инсульта или смерти выше при добавлении тикагрелора к АСК, чем у пациентов без ипсилатеральных стенозов (NNT=34) [7]. На наш взгляд, инициальная и краткосроч-

ная ДАТТ при ИКАС-ассоциированном ИИ или ТИА целесообразна с применением комбинации АСК и тикагрелора, после чего возможно перевести пациента на комбинацию АСК и клопидогрела еще на 2 мес или сразу со второго месяца назначить комбинацию АСК и низкой дозы ривароксабана при наличии мультифокального атеросклероза и низким геморрагическом риске.

Оптимальный режим антитромботической терапии при атероме дуги аорты не установлен [19], поэтому целесообразно придерживаться базовых принципов, рассмотренных выше.

При «предупреждающем синдроме внутренней капсулы» показана высокая эффективность ДАТТ [20, 21]. На наш взгляд, пациенты с агрессивными фенотипами ТИА (ТИА в вертебробазилярном бассейне, рецидивирующие ТИА, предупреждающий капсулярный и мостовой синдром) должны получить инициальную и краткосрочную терапию комбинацией АСК и тикагрелора.

**Гиполипидемическая терапия.** Снижение уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – одна из основных целей ведения пациента с ИИ, так как каждый 1 ммоль/л снижения уровня ЛПНП уменьшает риск любого инсульта на 21% [22]. В исследовании TST (Treat Stroke to Target) показано, что достижение целевого уровня ЛПНП  $< 1,8$  ммоль/л (по сравнению с 2,3–2,8 ммоль/л) у пациентов с атеросклероз-ассоциированным ИИ или ТИА снижает риск повторного инсульта, инфаркта миокарда, новой потребности в каротидной или коронарной реваскуляризации и сердечно-сосудистой смерти на 22% (8,5% против 10,9%) за средний период наблюдения 3,5 года. Пациенты с атеротромботическим ИИ относятся к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска и должны подвергаться как минимум 50% снижению уровня ХС ЛПНП при целевом значении ХС ЛПНП 1,4 ммоль/л [23]. При экстремально высоком риске, когда пациенты переносят второе атеросклероз-связанное сосудистое событие в течение двух лет на фоне приема максимально переносимой дозы статина (правило «двух двоек»), целевой уровень ХС ЛПНП составляет  $< 1$  ммоль/л [24]. Пациенту с атеротромботическим ИИ необходимо инициировать высокоинтенсивную терапию статинами (40–80 мг аторвастатина или 20–40 мг розувастатина) с последующим присоединением эзетимиба 10 мг/сут, а также ингибитора PCSK9 (алирокумаб/эволюкумаб) при недостижении целевого уровня ЛПНП [25, 26]. Однако при очень высоком риске атеросклероз-ассоциированных заболеваний начинает доминировать идеология не ступенчатой, а стартовой двойной терапии («комбинотерапии»). Так, в согласительном документе Европейского общества по атеросклерозу (European Atherosclerosis Society, EAS) 2021 г. у пациентов с подтвержденным атеросклеротическим заболеванием без предшествующей гиполипидемической терапии при исходном уровне ХС ЛПНП  $\geq 2,6$  ммоль/л рекомендован старт с комбинации высокой дозы статина и эзетимиба [27]. Эффективность ингибиторов PCSK9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9, связывается с рецепторами к ЛПНП, что приводит к их деградации) в отношении профилактики инсульта продемонстрирована в исследовании FOURIER, в котором эволюкумаб снижал риск ИИ на 25% без повышения риска внутричерепных кровоизлияний [28]. Весьма перспективно также использование инновационного препарата инкиси-

ран, представляющего собой химически модифицированную двухцепочечную малую интерферирующую РНК, механизм действия которого основан на принципах естественного клеточного процесса подавления экспрессии гена *PCSK9*. Метаанализ РКИ по исследованию инклизирана показал, что концентрация ХС ЛПНП снижается на 51% (что и является традиционной целью в рекомендациях по вторичной профилактике инсульта) и данный вектор снижения уровня ХС ЛПНП ассоциирован с уменьшением частоты всех сердечно-сосудистых событий, в том числе инсультов, на 24% [29]. При этом частота использования инклизирана имеет высокий уровень комфорта для пациента: три раза в первый год, в последующем — два раза в год.

**Антигипертензивная терапия.** Артериальная гипертензия (АГ) является одним из значимых и модифицируемых факторов риска инсульта. В современных исследованиях доказана глобальная польза от интенсивного снижения артериального давления (АД) во вторичной профилактике ИИ [30] без негативного влияния на церебральный кровоток [31], белое вещество [32] и когнитивные функции [33]. Большинство исследований доказано снижение риска повторного ИИ при контроле АД с удержанием его на уровне <140/90 мм рт. ст. для лиц 70 лет и старше и <130/80 мм рт. ст. для пациентов моложе 70 лет [23]. При ИКАС антигипертензивная терапия направлена на профилактику нарастания стеноза внутричерепной артерии, однако в условиях гемодинамической компрометации целевой уровень АД должен достигаться после стабилизации неврологического статуса пациента [17].

**Противодиабетическая терапия.** Гипергликемия у пациентов с ИИ ассоциирована с худшим прогнозом [34]. При этом в ряде исследований [35–37] установлено, что строгий контроль гликемии (в диапазоне 3,9–7,5 ммоль/л) при остром ИИ не приносит дополнительной пользы и может быть опасным из-за развития гипогликемических состояний и ухудшения неврологического статуса. Таким образом, в острой фазе ИИ полезен менее строгий контроль глюкозы (<10 ммоль/л), а пациенты, перенесшие инсульт, должны подвергаться строгому долгосрочному контролю гликемии для минимизации риска повторных сердечно-сосудистых событий [38]. Пациенты с СД и ИИ требуют динамического наблюдения и удержания целевых показателей гликемии, в частности целевого уровня гликированного гемоглобина <7% [39, 40]. Ингибиторы глюкозо-натриевого котранспортера 2-го типа и агонисты глюкагоноподобного пептида 1-го типа имеют преимущества перед другими классами препаратов из-за сочетания как высокой эффективности и безопасности в качестве сахароснижающих препаратов [40], так и дополнительных протективных эффектов при наличии сопутствующей коморбидной патологии, такой как хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, атеросклероз-ассоциированные сердечно-сосудистые заболевания, в том числе ИИ [41].

#### Хирургическая профилактика

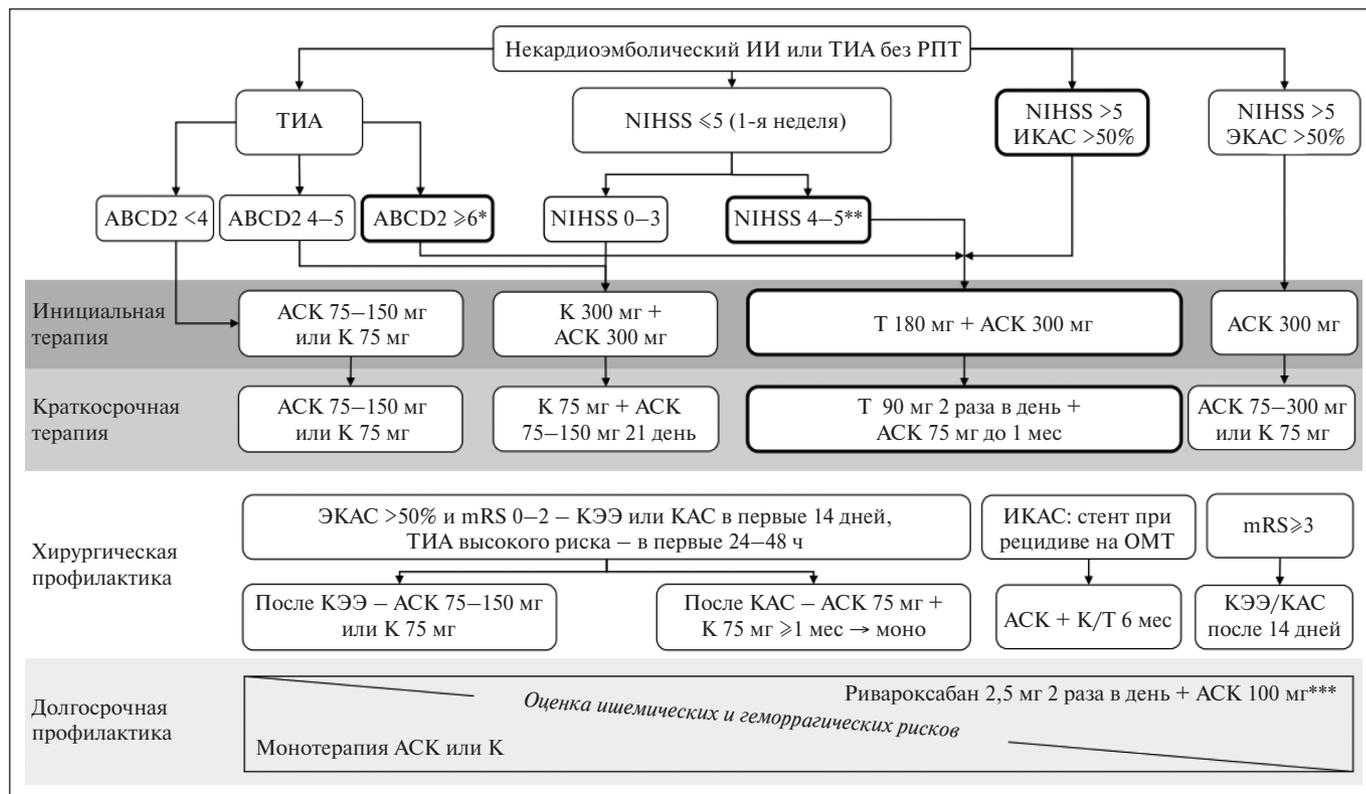
При симптомном каротидном стенозе  $\geq 50\%$  показано проведение хирургического лечения — каротидной эндартерэктомии (КЭЭ) или каротидного стентирования (КАС) [10, 42, 43]. Самый высокий уровень доказательности (и качества имеющихся доказательств) соответствует оперативному лечению пациентов с симптомным стенозом 70–99%

[43]. Согласно рекомендациям ESVS 2022 г., КЭЭ у симптомных пациентов со стенозом 50–99% следует выполнять как можно скорее, предпочтительно в течение 14 дней после развития симптомов, а при ТИА типа «крещендо» — в течение 24 ч. Приоритет ранней хирургии продиктован высоким риском рецидива инсульта (у каждого 10-го пациента в течение 14 дней [44]) при приемлемом риске периоперационного инсульта / смерти во временном интервале 3–14 дней (2,5% для КЭЭ; 3,8% для КАС) [45]. При mRS  $\geq 3$  баллов, инфаркте  $>1/3$  бассейна средней мозговой артерии, а также нарушении сознания рекомендуется выполнить оперативное лечение отсроченно — обычно не ранее чем через 1 мес после инсульта [42]. Выбор между КАЭ и стентированием сонной артерии должен определяться сопутствующими заболеваниями пациента, особенностями сосудистой анатомии, а также особенностями локальной практики учреждения [46]. При выполнении каротидной эндартерэктомии, показанной при симптомном стенозе  $\geq 50\%$ , пациент должен получать антитромбоцитарную монотерапию (АСК или клопидогрел) [42], после КАС — комбинацию АСК и клопидогрела длительностью не менее 1 мес [42].

При первом церебральном событии у пациентов с ИКАС эндоваскулярное лечение уступает медикаментозному [17]. В недавнем РКИ CASSISS (n=358, Китай) также не показано преимуществ стентирования в дополнение к медикаментозной терапии в сравнении с оптимальной медикаментозной терапией у пациентов с ТИА или неинвалидирующим неперфорантным ИИ вследствие 70–99% ИКАС по прошествии 3 нед с момента последнего эпизода ишемии [47]. Таким образом, ESO не рекомендует использовать ангиопластику и/или стентирование в качестве первой линии лечения у пациентов с ИИ/ТИА на фоне ИКАС высокой степени. Однако эксперты предлагают рассмотреть эндоваскулярное лечение в качестве терапии снижения риска у некоторых пациентов с симптомным ИКАС высокой степени после клинического рецидива несмотря на оптимальное медикаментозное лечение [17]. На наш взгляд, стентирование можно рассматривать при наличии у пациента явлений гемодинамической компрометации (появление стереотипной очаговой неврологической симптоматики в ответ на ортостаз, прием пищи или антигипертензивных препаратов). Следует отметить, что новые поколения стентов могут иметь лучшие технические результаты. Антитромботическая профилактика при стентировании мозговых артерий при ИКАС с использованием коронарных стентов должна соответствовать такой при коронарном стентировании — целесообразно назначение комбинации АСК и клопидогрела или тикагрелора на срок 6–12 мес.

Эксперты ESO и Американо-нейроанатомической академии неврологии (American Academy of Neurology, AAN) в настоящее время не рекомендуют рутинное нейрохирургическое лечение (экстра-интракраниальный микроанастомоз) при ИКАС [48], однако выполнение данного вида вмешательства может рассматриваться у тщательно отобранных пациентов с рецидивирующим течением ИКАС-ассоциированного инсульта и доказанной перспективой восстановления кровотока в обход стеноза с применением ангиографии, особенно при множественных стенозах или окклюзии интракраниальной мозговой артерии.

Алгоритм вторичной профилактики при некардиоэмболическом инсульте или ТИА представлен на рисунке.



Алгоритм вторичной профилактики при некардиоэмболическом инсульте или ТИА.

\* – или фенотипы высокого риска («крецендо», капсулярные и мостовые, задняя циркуляция, ЭКАС до оперативного вмешательства, ИКАС); \*\* – или флуктуирующее/прогрессирующее течение при любом NIHSS; \*\*\* – при мультифокальном атеросклерозе и низком геморрагическом риске через 1 мес после ИИ. РПТ – реперфузионная терапия; К – клопидогрел; Т – тикагрелор; ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия

Algorithm for secondary prophylaxis in non-cardioembolic stroke or TIA.

\* – high-risk phenotypes (crescendo, capsular and pontine, posterior circulation, extracranial atherosclerosis before surgery, intracranial atherosclerosis); \*\* – fluctuating/progressive course with any NIHSS; \*\*\* – with multifocal atherosclerosis and low hemorrhagic risk 1 month after IS

**Заключение**

К стратегиям повышения эффективности вторичной профилактики при некардиоэмболическом ИИ или ТИА можно отнести следующие: краткосрочная ДАТТ с добавлением к АСК клопидогрела или тикагрелора при малом ИИ или ТИА высокого риска; долгосрочная ДАТТ с применением АСК и низких доз ривароксабана при мультифокальном атеросклерозе и низком геморрагическом риске и нелакунарном инсульте; ранняя хирургическая реваскуляризация (КЭЭ или КАС) при неинвалидирующем ИИ и ур-

гентная реваскуляризация при ТИА высокого риска; интенсивная, в том числе комбинированная, гиполипидемическая терапия с применением высоких доз статинов, эзетимиба, ингибиторов PCSK9 или инклисирана для достижения уровня ЛПНП <1,4 ммоль/л; противодиабетическая терапия с применением в том числе ингибиторов глюкозонатриевого котранспортера 2-го типа и агонистов глюкагоноподобного пептида 1-го типа с достижением значения гликированного гемоглобина <7%, антигипертензивная терапия с достижением целевых значений уровня АД.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Кулеш АА, Янишевский СН, Демин ДА и др. Пациент с некардиоэмболическим ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой высокого риска. Часть 1. Диагностика. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):10-8. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-10-18 [Kulesh AA, Yanishevsky SN, Demin DA, et al. Patient with non-cardioembolic ischemic stroke

or high-risk transient ischemic attack. Part 1. Diagnosis. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):10-8. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-10-18 (In Russ.). 2. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*.

2013 Jul 4;369(1):11-9. doi: 10.1056/NEJMoa1215340 3. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med*. 2018 Jul 19;379(3):215-25. doi: 10.1056/NEJMoa1800410

4. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, et al. THALES Investigators. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. *N Engl J Med.* 2020 Jul 16;383(3):207-17. doi: 10.1056/NEJMoa1916870
5. Krishnan K, Law ZK, Minhas JS, et al. Antiplatelet treatment for acute secondary prevention of non-cardioembolic minor stroke / transient ischaemic attack: an update for the acute physician. *Clin Med (Lond).* 2022 Sep;22(5):449-54. doi: 10.7861/clinmed.2021-0597
6. Pan Y, Elm JJ, Li H, et al. Outcomes Associated With Clopidogrel-Aspirin Use in Minor Stroke or Transient Ischemic Attack: A Pooled Analysis of Clopidogrel in High-Risk Patients With Acute Non-Disabling Cerebrovascular Events (CHANCE) and Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke (POINT) Trials. *JAMA Neurol.* 2019 Dec 1;76(12):1466-73. doi: 10.1001/jamaneuro.2019.2531
7. Amarenco P, Denison H, Evans SR, et al. THALES Steering Committee and Investigators\*. Ticagrelor Added to Aspirin in Acute Nonsevere Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack of Atherosclerotic Origin. *Stroke.* 2020 Dec;51(12):3504-13. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032239
8. Wang Y, Pan Y, Li H, et al. Time Course for Benefit and Risk of Ticagrelor and Aspirin in Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Neurology.* 2022 Jul 5;99(1):e46-e54. doi: 10.1212/WNL.0000000000200355
9. Dawson J, Merwick A, Webb A, et al. European Stroke Organisation. European Stroke Organisation expedited recommendation for the use of short-term dual antiplatelet therapy early after minor stroke and high-risk TIA. *Eur Stroke J.* 2021 Jun;6(2):VI. doi: 10.1177/23969873211027006
10. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 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 Jul;52(7):e364-e467. doi: 10.1161/STR.0000000000000375
11. Amin HP, Madsen TE, Bravata DM, et al. American Heart Association Emergency Neurovascular Care Committee of the Stroke Council and Council on Peripheral Vascular Disease. Diagnosis, Workup, Risk Reduction of Transient Ischemic Attack in the Emergency Department Setting: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Stroke.* 2023 Mar;54(3):e109-e121. doi: 10.1161/STR.0000000000000418. Epub 2023 Jan 19.
12. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017 Oct 5;377(14):1319-30. doi: 10.1056/NEJMoa1709118
13. Sharma M, Hart RG, Connolly SJ, et al. Stroke Outcomes in the COMPASS Trial. *Circulation.* 2019 Feb 26;139(9):1134-45. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035864
14. Aboyans V, Bauersachs R, Mazzolai L, et al. Antithrombotic therapies in aortic and peripheral arterial diseases in 2021: a consensus document from the ESC working group on aorta and peripheral vascular diseases, the ESC working group on thrombosis, and the ESC working group on cardiovascular pharmacotherapy. *Eur Heart J.* 2021 Oct 14;42(39):4013-24. doi: 10.1093/eurheartj/ehab390
15. Dawson J, Bejot Y, Christensen LM, et al. European Stroke Organisation (ESO) guideline on pharmacological interventions for long-term secondary prevention after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Eur Stroke J.* 2022 Sep;7(3):I-II. doi: 10.1177/23969873221100032
16. Арутюнов ГП, Амелин АВ, Вознюк ИА и др. Значение результатов исследования COMPASS в изменении подходов к лечению пациентов неврологического профиля. Заключение совета экспертов от 18 декабря 2021 г. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(4):1-6. doi: 10.17116/jnevro202212204194 [Arutyunov GP, Amelin AV, Voznyuk IA, et al. COMPASS study results as a foundation for new treatment approach for neurological patients. Opinion of the expert council of December 18, 2021. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2022;122(4):94-9. doi: 10.17116/jnevro202212204194 (In Russ.)].
17. Psychogios M, Brehm A, Lopez-Cancio E, et al. European Stroke Organisation guidelines on treatment of patients with intracranial atherosclerotic disease. *Eur Stroke J.* 2022 Sep;7(3):III-IV. doi: 10.1177/23969873221099715
18. Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, et al. Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis Trial Investigators. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet.* 2014 Jan 25;383(9914):333-41. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62038-3
19. Ntaios G, Pearce LA, Meseguer E, et al. Aortic Arch Atherosclerosis in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source: An Exploratory Analysis of the NAVIGATE ESUS Trial. *Stroke.* 2019 Nov;50(11):3184-90. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025813
20. Hawkes MA, Braksick SA, Zhang W, et al. Can we stop the stuttering in stroke? Interventions in 40 patients with acute lacunes. *J Neurol Sci.* 2019 Jun 15;401:1-4. doi: 10.1016/j.jns.2019.04.009
21. Berberich A, Schneider C, Reiff T, et al. Dual Antiplatelet Therapy Improves Functional Outcome in Patients With Progressive Lacunar Strokes. *Stroke.* 2019 Apr;50(4):1007-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023789
22. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol.* 2009 May;8(5):453-63. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70058-4
23. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021 Sep 7;42(34):3227-37. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
24. Zeitouni M, Sabouret P, Kerneis M, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for management of dyslipidaemia: strengths and limitations. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2021 Jul 23;7(4):324-33. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa077
25. Вознюк ИА, Шамалов НА, Ежов МВ и др. Оптимизация гипоплипидемической терапии у пациентов, перенесших ишемический инсульт. Резолюция Совета экспертов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(6):152-61. doi: 10.17116/jnevro2020120061152 [Voznyuk IA, Shamalov NA, Ezhov MV, et al. Optimization of lipid-lowering therapy in patients after ischemic stroke. Resolution of the Council of Experts. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(6):152-61. doi: 10.17116/jnevro2020120061152 (In Russ.)].
26. Кухарчук ВВ, Ежов МВ, Сергиенко ИВ и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2020;1(38):7-42. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002 [Kukharchuk VV, Yezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. *Ateroskleroz i dislipidemii.* 2020;1(38):7-42. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002 (In Russ.)].
27. Averna M, Banach M, Bruckert E, et al. Practical guidance for combination lipid-modifying therapy in high- and very-high-risk patients: A statement from a European Atherosclerosis Society Task Force. *Atherosclerosis.* 2021 May;325:99-109. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.039
28. Giugliano RP, Pedersen TR, Saver JL, et al. FOURIER Investigators. Stroke Prevention With the PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9) Inhibitor Evolocumab Added to Statin in High-Risk Patients With Stable Atherosclerosis. *Stroke.* 2020 May;51(5):1546-54. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.027759
29. Khan SA, Naz A, Qamar Masood M, Shah R. Meta-Analysis of Inclisiran for the Treatment of Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2020 Nov 1;134:69-73. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.08.018

30. Hsu C, Saver JL, Oviagele B, et al. Association Between Magnitude of Differential Blood Pressure Reduction and Secondary Stroke Prevention: A Meta-analysis and Meta-Regression. *JAMA Neurol.* 2023 May 1;80(5):506-15. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0218
31. Dolui S, Detre JA, Gaussoin SA, et al. Association of Intensive vs Standard Blood Pressure Control With Cerebral Blood Flow: Secondary Analysis of the SPRINT MIND Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2022 Apr 1;79(4):380-9. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.0074
32. SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group; Nasrallah IM, Pajewski NM, Auchus AP, et al. Association of Intensive vs Standard Blood Pressure Control With Cerebral White Matter Lesions. *JAMA.* 2019 Aug 13;322(6):524-34. doi: 10.1001/jama.2019.10551
33. Nasrallah IM, Gaussoin SA, Pomponio R, et al. SPRINT Research Group. Association of Intensive vs Standard Blood Pressure Control with Magnetic Resonance Imaging Biomarkers of Alzheimer Disease: Secondary Analysis of the SPRINT MIND Randomized Trial. *JAMA Neurol.* 2021 May 1;78(5):568-77. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.0178
34. Paciaroni M, Agnelli G, Caso V, et al. Acute hyperglycemia and early hemorrhagic transformation in ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2009;28(2):119-23. doi: 10.1159/000223436. Epub 2009 Jun 5.
35. Staszewski J, Brodacki B, Kotowicz J, Stepień A. Intravenous insulin therapy in the maintenance of strict glycemic control in nondiabetic acute stroke patients with mild hyperglycemia. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2011 Mar-Apr;20(2):150-4. doi: 10.1016/j.jstroke-cerebrovasdis.2009.11.013. Epub 2010 Jul 10.
36. Rosso C, Corvol JC, Pires C, et al. Intensive versus subcutaneous insulin in patients with hyperacute stroke: results from the randomized INSULINFARCT trial. *Stroke.* 2012 Sep;43(9):2343-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.657122. Epub 2012 Jun 14.
37. Johnston KC, Bruno A, Pauls Q, et al. Intensive vs Standard Treatment of Hyperglycemia and Functional Outcome in Patients With Acute Ischemic Stroke: The SHINE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019 Jul 23;322(4):326-35. doi: 10.1001/jama.2019.9346
38. Shou J, Zhou L, Zhu S, Zhang X. Diabetes is an independent risk factor for stroke recurrence in stroke patients: a meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24:1961-8. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.04.004
39. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020 Jan 7;41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486
40. American Diabetes Association Professional Practice Committee; Draznin B, Aroda VR, Bakris G, et al. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S125-S143. doi: 10.2337/dc22-S009
41. Joseph JJ, Deedwania P, Acharya T, et al. American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Clinical Cardiology; and Council on Hypertension. Comprehensive Management of Cardiovascular Risk Factors for Adults With Type 2 Diabetes: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2022 Mar;145(9):e722-e759. doi: 10.1161/CIR.0000000000001040
42. Naylor R, Rantner B, Ancetti S, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on the Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2022 May 20:S1078-5884(22)00237-4. doi: 10.1016/j.ejvs.2022.04.011
43. Bonati LH, Kakkos S, Berkefeld J, et al. European Stroke Organisation guideline on endarterectomy and stenting for carotid artery stenosis. *Eur Stroke J.* 2021 Jun;6(2):1-XLVII. doi: 10.1177/23969873211012121
44. Eriksson H, Koskinen S, Nuotio K, et al. Predictive Factors for Pre-operative Recurrence of Cerebrovascular Symptoms in Symptomatic Carotid Stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020 Dec;60(6):809-15. doi: 10.1016/j.ejvs.2020.08.044
45. Cui CL, Dakour-Aridi H, Lu JJ, et al. In-Hospital Outcomes of Urgent, Early, or Late Revascularization for Symptomatic Carotid Artery Stenosis. *Stroke.* 2022 Jan;53(1):100-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032410
46. Чернявский МА, Иртыга ОБ, Янишевский СН и др. Российский консенсус по диагностике и лечению пациентов со стенозом сонных артерий. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(11):5284. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5284 [Chernyavsky MA, Irtyuga OB, Yanishevsky SN, et al. Russian consensus statement on the diagnosis and treatment of patients with carotid stenosis. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(11):5284. doi:10.15829/1560-4071-2022-5284 (In Russ.)].
47. Gao P, Wang T, Wang D, et al. CASSISS Trial Investigators. Effect of Stenting Plus Medical Therapy vs Medical Therapy Alone on Risk of Stroke and Death in Patients With Symptomatic Intracranial Stenosis: The CASSISS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022 Aug 9;328(6):534-42. doi: 10.1001/jama.2022.12000
48. Turan TN, Zaidat OO, Gronseth GS, et al. Stroke Prevention in Symptomatic Large Artery Intracranial Atherosclerosis Practice Advisory: Report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology.* 2022 Mar 22;98(12):486-98. doi: 10.1212/WNL.0000000000200030

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
17.02.2023/22.05.2023/24.05.2023

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Кулеш А.А. <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>  
Янишевский С.Н. <https://orcid.org/0000-0002-6484-286X>  
Демин Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-2670-4172>  
Сыромятникова Л.И. <https://orcid.org/0000-0002-8305-1115>  
Виноградов О.И. <https://orcid.org/0000-0002-3847-9366>