

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

ВТОРИННА ПРОФІЛАКТИКА ІНСУЛЬТУ
КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

2022

Зміст

<i>Частина 1.</i>	
Канадські рекомендації щодо найкращих практик при інсульті: вступ та огляд	10
Вступ	10
Характеристика інсультної служби Канади	10
Вторинна профілактика інсульту. Оновлення 2020 року: огляд модуля та визначення.	11
Вторинна профілактика інсульту: визначення	11
Значні зміни щодо вторинної профілактики інсульту у виданні 2020 року	13
Методологія розробки керівних настанов	13
Подяка, фінансування, цитування	15
Частина 2. Ключові елементи надання послуг із запобігання інсульту	16
<i>Частина 3. Вторинна профілактика інсульту:</i>	
рекомендації в оновленому виданні 2020 року	21
1. Сортування та початкова діагностика при транзиторній ішемічній атаці та неінвалідизуючому інсульті	21
<i>Таблиця 1А: Рекомендовані додаткові дослідження для пацієнтів з гострим інсультом або транзиторною ішемічною атакою</i>	
2. Спосіб життя та модифікація факторів ризику	30
2.1 Оцінка факторів ризику	
2.2 Здорове збалансоване харчування	
2.3 Споживання натрію	
2.4 Фізична активність	
2.5 Контроль маси тіла	
2.6 Вживання алкоголю	
2.7 Вживання рекреаційних засобів	
2.8 Відмова від куріння	
2.9 Вагітність, пероральні протизаплідні засоби та замісна гормональна терапія	
2.10 Дотримання індивідуальних планів профілактики	
2.11 Нові фактори ризику	
3. Артеріальний тиск та профілактика інсульту	46
4. Контроль рівня ліпідів	52
5. Лікування цукрового діабету у пацієнтів з інсультом	57
6. Антиагрегантна терапія при ішемічному інсульті та транзиторній ішемічній атаці	61
7. Лікування антикоагулянтами в осіб з інсультом та фібриляцією передсердь	67
8. Лікування антикоагулянтами та антиагрегантами у периопераційному періоді	78
9. Лікування ураження екстракраніальних сегментів сонних артерій та внутрішньочерепного атеросклерозу	83
10. Інші серцеві проблеми в осіб з інсультом	94

11. Ішемічний інсульт, пов'язаний з раком	101
<i>Додаток 1.</i> Члени Робочої групи «Вторинна профілактика інсульту 2020»	105
<i>Додаток 2.</i> Зовнішні рецензенти модуля «Вторинна профілактика інсульту 2020»	110
<i>Додаток 3.</i> Фармакотерапія для відмови від куріння	115
<i>Додаток 4.</i> Пероральні антикоагулянти для профілактики інсульту в осіб з фібриляцією передсердь	120

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Соколова Лариса Іванівна	завідувач кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, заступник голови робочої групи з клінічних питань
Гуляєва Марина Віталіївна	виконавчий директор громадської організації «Українська асоціація боротьби з інсультом», керівник науково-організаційного відділу Інсультного центру медичного центру «Універсальна клініка «Оберіг» (за згодою)
Дубров Сергій Олександрович	завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (за згодою)
Коваленко Ольга Євгеніївна	професор кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Колосинська Олена Олександрівна	провідний науковий співробітник відділу медичної експертизи та лікування наслідків впливу радіаційного опромінення Інституту клінічної радіології державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України» (за згодою)
Костюк Михайло Романович	старший науковий співробітник відділення судинної нейрохірургії державної установи «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України» (за згодою)
Костюковська Ганна Євгеніївна	доцент кафедри ультразвукової діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти
Лебединець Дмитро Володимирович	керівник Інсультного центру клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами (за згодою)
Литвак Світлана Олегівна	керівник Інсультного нейрохірургічного центру державної установи «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України» (за згодою)
Ліщишина Олена Михайлівна	завідувач наукового відділу організації медичної допомоги Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами (за згодою)
Мельник Євгенія Олександрівна	заступник начальника відділу взаємодії із зовнішніми експертами управління фінансових гарантій медичного обслуговування Департаменту замовлення медичних послуг та лікарських засобів Національної служби здоров'я України (за згодою)
Міщенко Владислав Миколайович	завідувач відділу судинної патології головного мозку та реабілітації державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», професор кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (за згодою)
Міщенко Тамара Сергіївна	головний науковий співробітник Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (за згодою)

Мороз Володимир Васильович	завідувач відділення невідкладної судинної нейрохірургії з рентгеноопераційною державної установи «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України» (за згодою)
Московко Сергій Петрович	завідувач кафедри нервових хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова
Нетяженко Василь Захарович	завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
Орлов Михайло Юрійович	завідувач відділення нейрохірургічної патології судин голови та шиї з рентгеноопераційною державної установи «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України» (за згодою)
Прокопів Марія Мирославівна	доцент кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
Рошін Георгій Георгійович	завідувач кафедри медицини катастроф та військово-медичної підготовки Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Самофалов Дмитро Олександрович	заступник директора Південного міжрегіонального департаменту Національної служби здоров'я України (за згодою)
Фломін Юрій Володимирович	завідувач Інсультного центру медичного центру «Універсальна клініка «Оберіг» (за згодою)
Холін Віктор Олександрович	вчений секретар державної установи «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України» (за згодою)
Шуляк Валерій Іванович	лікар-анестезіолог Житомирської центральної районної лікарні (за згодою)
Яковенко Леонід Миколайович	начальник відділу судинної нейрохірургії державної установи «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України» (за згодою)

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»
Шилкіна Олена Олександрівна	заступник начальника відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом Guidelines International Network

(Міжнародна мережа настанов)



Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Secondary Prevention of Stroke. Seventh Edition, Update 2020© (2021) Heart and Stroke Foundation of Canada
Переклад українською. © 2021 ГО "Українська асоціація боротьби з інсультом"

Рецензенти

Дельва Михайло Юрійович	професор, завідувач кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Полтавського державного медичного університету
Козьолкін Олександр Анатолійович	професор, завідувач кафедри нервових хвороб Запорізького державного медичного університету

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2027 рік

Список скорочень

АЛТ	Аланін-амінотрансфераза
АСК	Ацетилсаліцилова кислота
АСТ	Аспарагін-амінотрансфераза
АТ	Артеріальний тиск
АЧТЧ	Активований частково-тромбопластиновий час
ВІЛ	Вірус імунодефіциту людини
ВМК	Внутрішньомозковий крововилив
ВН	Відношення небезпеки (англ. HR – hazard ratio)
ВОВ	Відкрите овальне вікно
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВР	Відношення ризиків (англ. RR – risk ratio)
ВШ	Відношення шансів (англ. OR – odds ratio)
ГНММ	Гепарин низької молекулярної маси
ДІ	Довірчий інтервал
ЕКГ	Електрокардіографія
ІМ	Інфаркт міокарду
ІМТ	Індекс маси тіла
ІХС	Ішемічна хвороба серця
КЕЕ	Каротидна ендартеректомія
КІЯ	Ключовий індикатор якості
КСЕ	Крізьстравохідна ехокардіографія
КТ	Комп'ютерна томографія
КТА	КТ-ангіографія
ЛПНЩ	Холестерин ліпопротеїдів низької щільності
МКХ	Міжнародна класифікація хвороб
МНС	Міжнародне нормалізоване співвідношення
МО	Міжнародна одиниця
МРТ	Магніторезонансна томографія
МРА	Магніторезонансна ангіографія
НЗТ	Нікотинова замісна терапія
ПОАК	Прямі (не вітамін-К-залежні) пероральні антикоагулянти
РККВ	Рандомізоване контрольоване клінічне випробування
рШКФ	Розрахункова швидкість клубочкової фільтрації
САТ	Систолічний артеріальний тиск
СКП	Судинне когнітивне порушення
ТІА	Транзиторна ішемічна атака
ФП	Фібриляція передсердь
ШОЕ	Швидкість осідання еритроцитів
AGREE	(The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation: https://www.agreetrust.org) Інструмент експертизи клінічних настанов для досліджень та оцінки
ASM	(Acute Stroke Management guidelines module) Модуль CSBPR щодо лікування гострого інсульту

- CADASIL (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) Мозкова аутосомно-домінантна артеріопатія з підкорковими інфарктами та лейкенцефалопатією
- CCS (Canadian Cardiology Society) Канадське товариство неврології
- CHRS (Canadian Heart Rhythm Society) Канадське товариство серцевого ритму
- CSBPR (Canadian Stroke Best Practice Recommendations) Канадські рекомендації щодо найкращих практик при інсульті
- DALY (disability-adjusted life year – DALY) Роки здорового життя з поправкою на втрату функціональної спроможності
- DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension) Дієтичний підхід до запобігання гіпертензії
- DMP (Disease Management Program) Програма ведення захворювань
- GBD (Global Burden of Diseases) Глобальний тягар захворювань
- HbA1c Глікований гемоглобін
- HSF (Heart and Stroke Foundation) Канадський Фонд серця та інсульту
- H&S (Heart and Stroke Foundation) Канадський Фонд серця та інсульту
- MCF (Mood, Cognition and Fatigue CSBPR module) Модуль CSBPR щодо настрою, когніції та втоми
- MELAS (Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes) Мітохондріальна енцефаломіопатія, лактатацидоз, інсультоподібні епізоди – нейродегенеративне захворювання з перерахованими у назві проявами
- MMSE (Mini-Mental State Exam) Коротке обстеження когнітивних функцій
- MoCA (Montreal Cognitive Assessment) Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій
- MPOWER ініціатива ВООЗ щодо контролю над тютюном (*детальніше див.:* https://en.wikipedia.org/wiki/MPOWER_tobacco_control)
- NNT (Number-Needed-to-Treat – NNT) Число осіб, яких необхідно лікувати, щоб уникнути однієї події
- OMSC (Ottawa Model' for Smoking Cessation) Оттавська модель для відмови від тютюнопаління
- Rehab (Stroke Rehabilitation module) Модуль CSBPR щодо реабілітації після інсульту
- SPoS (Secondary Prevention of Stroke Best Practice module) Модуль CSBPR з вторинної профілактики інсульту
- SPS (stroke prevention services) Служба профілактики інсульту
- SPSRI (Stroke Prevention Services Resource Inventory) Реєстр ресурсів служб профілактики інсульту
- ToCFS (Transitions of Care Following Stroke module) Модуль CSBPR щодо етапів лікування після інсульту

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ. СИНТЕЗ НАСТАНОВИ ЗАСНОВАНОЇ НА ДОКАЗАХ «ВТОРИННА ПРОФІЛАКТИКА ІНСУЛЬТУ»

Дана клінічна настанова є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією клінічної настанови *Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Secondary Prevention of Stroke. Seventh Edition, Update 2020© (2021) Heart and Stroke Foundation of Canada*, що була обрана робочою групою, як приклад найкращої практики щодо профілактики та лікування інсульту, а також щодо сприяння оптимальному відновленню та реінтеграції людей, які пережили інсульт, і ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання. Клінічна настанова була обрана на основі об'єктивних критеріїв оцінки з використанням Опитувальника AGREE.

Запропонована клінічна настанова не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає усі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення профілактичних, діагностичних і лікувальних заходів у закладі охорони здоров'я. Клінічна настанова «Вторинна профілактика інсульту» має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення у різних клінічних ситуаціях, є інформаційною підтримкою для підвищення якості клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних ресурсів медичної допомоги. Це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, призначений, в першу чергу, для практикуючих лікарів.

Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Secondary Prevention of Stroke

Частина 1. Вступ та огляд

Вступ

Вступ до Канадських рекомендацій щодо найкращих практик при інсульті

Канадські рекомендації щодо найкращих практик при інсульті (Canadian Stroke Best Practice Recommendations – CSBPR) містять сучасні рекомендації, які ґрунтуються на доказах, щодо профілактики та лікування інсульту, а також щодо сприяння оптимальному відновленню та реінтеграції людей, які пережили інсульт (пацієнти, їх родини та неофіційні піклувальники). Лідером у створенні CSBPR є канадський Фонд серця та інсульту (Heart and Stroke Foundation – HSF, H&S).

Головною темою сьомого видання CSBPR є **налагодження зв'язків для поліпшення конкретних результатів лікування**. Люди, які перенесли інсульт, часто звертаються до закладів системи охорони здоров'я з приводу численних супутніх захворювань: деякі могли сприяти розвитку інсульту, деякі виникли внаслідок інсульту, а деякі – не пов'язані з інсультом. Результати одного дослідження продемонстрували, що близько 80% людей, які пережили інсульт, мають у середньому п'ять інших патологічних станів та широкий спектр психосоціальних проблем (Nelson et al., 2016). Ці стани слід враховувати як при лікуванні, так і при подальшому плануванні допомоги, щоб зробити її персоналізованою та пацієнт-центричною. Крім того, існують сильні докази внутрішніх зв'язків між серцем та мозком, і при лікуванні людей, які перенесли інсульт, слід брати до уваги здоров'я серця та можливі асоціації з судинними когнітивними порушеннями. Система охорони здоров'я часто розробляється фрагментарно з різним плануванням та організацією для окремих станів та без інтеграції для різних станів, навіть споріднених судинних захворювань. Коли люди проходять крізь різні умови та етапи надання допомоги після інсульту, вони відчувають тривогу та страждають від перевантаження. Індивідуалізована допомога та забезпечення зв'язків в межах громади мають значний вплив на короткострокові та довгострокові результати лікування пацієнта.

Сьоме видання CSBPR має ширший і холистичний фокус та враховує питання мультиморбідності та зростаючої складності стану здоров'я людей, які переживають інсульт. Це особливо актуально для цього модуля з вторинної профілактики інсульту, адже люди, які перенесли інсульт, часто вже мають кілька інших супутніх захворювань. Крім того, був проведений більш цілеспрямований огляд ролі статевої та гендерної репрезентації в основних клінічних випробуваннях, на результатах яких ґрунтуються рекомендації, щоб визначити, наскільки наявні докази включали як чоловіків, так і жінок у достатній пропорції, щоб мати можливість визначити результати лікування та можливість екстраполяції на загальну популяцію. Ці висновки представлені у розділах «Обговорення» цього модуля та інтегровані у чинні рекомендації, де це придатно. Перелік показників ефективності був розширений, до їх складу були включені системні показники, клінічні індикатори та нові оцінки результатів лікування, згідно з думкою пацієнта, що підтримує наше спрямування на цілісний підхід.

Метою розповсюдження та впровадження цих рекомендацій є оптимізація допомоги, що ґрунтується на доказах, по всій Канаді, зменшення варіабельності практичної медичної допомоги пацієнтам з інсультом та зменшення розриву між сучасними знаннями та клінічною практикою.

Ці рекомендації були розроблені у співпраці з канадським консорціумом з інсульту (Canadian Stroke Consortium). Ми тісно співпрацюємо з Канадським серцево-судинним товариством (Canadian Cardiovascular Society), канадськими товариствами з тромбозу (Thrombosis Canada) та артеріальної гіпертензії (Hypertension Canada), щоб забезпечити узгодженість рекомендацій між керівними настановами, де це можливо і доцільно.

Характеристика інсультної служби Канади

- Ризик розвитку інсульту у світі у 2016 році становив 24,7% для чоловіків та 25,1% для жінок (GBD 2016).
- Щороку в лікарнях Канади отримують лікування понад 62 000 осіб з інсультом або транзиторною ішемічною атакою. Більше того, згідно з оцінками, на кожний інсульт з клінічними проявами припадає близько дев'яти «німих» інсультів, які призводять до поступового погіршення когнітивних функцій та процесів.
- Ішемічні інсульти та транзиторні ішемічні атаки складають приблизно 85 - 90% усіх випадків інсульту, з приводу яких пацієнти звертаються до лікарень у Канаді. Внутрішньолікарняна летальність при ішемічному

інсульті є нижчою у порівнянні з геморагічним інсультом (15% проти 40%) (H&S, на основі аналізу даних DAD CINI 2019).

- Інсульт та інші судинно-мозкові захворювання є третьою причиною смертності у Канаді та другою причиною смерті у світі. Хоча кількість смертей від інсульту у Північній Америці та деяких частинах Європи зменшується, у більшості інших країн вона зростає.
- Інсульт є провідною причиною інвалідності серед дорослих, і у Канаді з наслідками інсульту живуть понад 400 000 людей.
- Річні витрати, пов'язані з інсультом, становлять приблизно 3,6 мільярда доларів, враховуючи як витрати на охорону здоров'я, так і втрати економічної продуктивності.
- Сукупні витрати у системі охорони здоров'я Канади та кошти, що сплачують з власної кишені піклувальники людей з деменцією, у 2016 році склали 10,4 млрд. доларів. До 2031 року цей показник, як очікується, збільшиться до 16,6 млрд. доларів.^a
- Людські втрати від інсульту не можна виміряти.

Огляд модуля «Вторинна профілактика інсульту, оновлення 2020 року» та визначення основних понять

Сфера дії модуля вторинної профілактики інсульту:

У центрі уваги модуля «Вторинна профілактика інсульту» є зменшення ризику повторного інсульту у пацієнтів, які перенесли перший інсульт або транзиторну ішемічну атаку. У деяких випадках цей модуль також надає поради медичним працівникам щодо осіб з високим ризиком інсульту або транзиторної ішемічної атаки, виходячи з поточного стану здоров'я та наявності одного чи більше судинних факторів ризику.

Первинна профілактика та зменшення розповсюдженості факторів ризику у загальній популяції не є головним напрямом діяльності CSBPR; тому до цього документу включені лише окремі рекомендації, що стосуються первинної профілактики. Вичерпний набір рекомендацій щодо первинної профілактики міститься в існуючих високоякісних рекомендаціях, що були розроблені іншими організаціями (наприклад, [Canadian Cardiovascular Society](#), [Hypertension Canada Blood Pressure guidelines](#), [Canadian Task Force on Preventative Health Care](#), [Canadian Physical Activity Guidelines](#)).

Первинна профілактика

Первинна профілактика може базуватись на популяційному підході, що має на меті запобігання захворюванням у громаді, або на індивідуальному клінічному підході до профілактики захворювань, що спрямований на запобігання первинному виникненню розладів у практично здорових людей. Первинна профілактика може бути впроваджена в умовах первинної ланки медичної допомоги, де лікар, медсестра, асистент лікаря, фармацевт або пацієнт можуть ініціювати обговорення зниження ризику захворювань серця, інсульту чи судинних когнітивних порушень. Він також може бути реалізований на рівні усього населення за допомогою законодавчих та регуляторних заходів, а також підвищення обізнаності.

Рекомендації з первинної профілактики та зміцнення здоров'я, що стосуються захворювань серця, інсульту, транзиторної ішемічної атаки, судинних когнітивних порушень та захворювань периферичних судин, наголошують на важливості скринінгу, моніторингу та лікування пацієнтів з високим ризиком першої клінічної події. Основні напрямки профілактики охоплюють спосіб життя (здорове харчування, фізична активність, повна відмова від тютюну, зменшення стресу, обмеження споживання алкоголю та рекреаційних засобів), а також виявлення та лікування таких медичних факторів ризику, як артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, цукровий діабет та фібриляція передсердь.

Впровадження стратегій первинної профілактики, в ідеальному випадку, передбачає обговорення між пацієнтом та лікарем для спільного прийняття рішень, щоб забезпечити врахування цілей пацієнта у рішеннях щодо терапії.

Первинна профілактика також включає розробку стратегій для поліпшення стану здоров'я населення, таких як політики, які роблять здоровий вибір найлегшим вибором (прикладі включають законодавство про заборону куріння, переглянуті Канадські настанови з харчування, а також політики, що підтримують активний та громадський транспорт). Ці стратегії часто реалізуються організаціями та установами, орієнтованими на охорону здоров'я, такими як Heart & Stroke, Canadian Cardiovascular Society, Canadian Lung Association, Canadian

Cancer Society, Thrombosis Canada, Hypertension Canada, Diabetes Canada, Alzheimer Society of Canada, Health Canada, органи охорони здоров'я та служби на рівні провінцій та національному рівні.

Вторинна профілактика

Вторинна профілактика – це індивідуальний клінічний підхід, спрямований на зменшення ризику повторних судинних подій в осіб, які вже пережили інсульт, напади стенокардії, транзиторну ішемічну атаку, інфаркт міокарда, мають серцеву недостатність, порушення серцевого ритму, структурну патологію серця, судинні когнітивні порушення або захворювання периферичних судин.

Рекомендації щодо **вторинної профілактики** спрямовані на ті фактори ризику, вплив на які, як було продемонстровано у дослідженнях, дозволяє зменшити ризик повторних подій та збільшити виживання при судинних захворюваннях, включно з увагою до способу життя (раціональна дієта, зменшення споживання солі, підвищений рівень активності, підтримка ідеальної маси тіла, відмова від куріння та контроль за вживанням алкоголю) та лікуванням таких захворювань, як артеріальна гіпертензія, дисліпідемія та серцеві аритмії (наприклад, фібриляція передсердь). Рекомендації щодо вторинної профілактики можуть використовуватись у різних умовах: під час гострого періоду, у клініках профілактики судинних захворювань (загальні або спеціалізовані для таких станів, як інсульт, серцева недостатність, стан після інфаркту міокарда) та в амбулаторних закладах у громаді. Вони стосуються пацієнтів, яких спочатку спостерігали на рівні первинної медичної допомоги, а також тих осіб, які отримали медичну допомогу у відділенні невідкладної допомоги і були виписані, та тих пацієнтів, які були госпіталізовані та перебували на стаціонарному лікуванні з приводу стенокардії, інфаркту міокарда, серцевої недостатності, порушень серцевого ритму, структурної патології серця, інсульту, транзиторної ішемічної атаки, судинних когнітивних порушень або захворювання периферичних судин.

Рекомендації щодо вторинної профілактики судинних захворювань слід впроваджувати впродовж усієї фази відновлення, включаючи етапи стаціонарної та амбулаторної реабілітації, реінтеграції у громаду та постійного спостереження лікарем первинної ланки. Вторинній профілактиці слід приділяти постійну увагу при усіх відповідних зустрічах у закладах охорони здоров'я у разі наявності стенокардії, інфаркту міокарда, серцевої недостатності, порушень серцевого ритму, структурної патології серця, інсульту, транзиторної ішемічної атаки, судинних когнітивних порушень або захворювань периферичних судин.

Визначення

Транзиторна ішемічна атака

Транзиторна ішемічна атака (її часто називають «мікроінсультом») – це клінічний діагноз, який використовують, коли мається на увазі короткий епізод неврологічної дисфункції, спричиненої вогнищевою ішемією головного мозку, спинного мозку або сітківки ока, з клінічними проявами і за відсутності ознак інфаркту мозку при нейровізуалізації (Easton, 2009; Sacco et al, 2013). Транзиторна ішемічна атака (ТІА) та легкий гострий ішемічний інсульт складають певний континуум. Симптоми ТІА повністю зникають протягом 24 годин (зазвичай впродовж однієї години). Якщо будь-які симптоми зберігаються більше 24 годин, це вважається інсультом, а не ТІА. ТІА є важливим явищем, оскільки вона може бути попередженням про майбутній інсульт. Пацієнти та медичні працівники повинні реагувати на ТІА, як на невідкладний стан.

ТІА та легкий ішемічний інсульт складають певний континуум, і їх неможливо розрізнити, ґрунтуючись лише на тривалості симптомів.

Легкий інсульт

Під легким ішемічним інсультом (іноді його також називають малим інсультом або неінвалідизуючим інсультом) розуміють інфаркт мозку, як правило, невеликого розміру, що асоціюється з легким неврологічним дефіцитом та незначним порушенням функцій і може не потребувати госпіталізації.

Примітка: З практичної точки зору, усі особи, які мають симптоми ТІА або легкого інсульту, повинні залучатися до однакових процесів огляду, діагностики та лікування, що описані у цьому модулі. Диференціація ТІА та легкого інсульту є менш важливою, і усі лікувальні заходи мають ґрунтуватися на даних анамнезу, огляду та діагностичної візуалізації. Сучасні наукові факти свідчать, що принаймні у 20% осіб, які перенесли ТІА, у подальшому трапляється інсульт, що підкреслює необхідність агресивної вторинної профілактики у таких пацієнтів (NEJM 2016).

Ішемічний інсульт

Ішемічний інсульт – це епізод неврологічної дисфункції, що спричинена вогнищевою загибеллю клітин головного мозку, спинного мозку або сітківки ока, обумовленої ішемією (закупорка артерії або вени). Висновок має ґрунтуватися на патоморфологічних, нейровізуалізаційних або інших об'єктивних (клінічних) даних, які свідчать про ішемічне ураження головного чи спинного мозку або сітківки ока, а також про наявність симптомів, які зберігаються ≥ 24 години або до настання смерті, а також на виключенні іншої етіології (Sacco et al., 2013).

Інсульт, пов'язаний з тромбозом церебральних венозних синусів

Інсульт, пов'язаний з тромбозом церебральних венозних синусів – це інфаркт або крововилив у головному чи спинному мозку або сітківці ока, обумовлений тромбозом венозної структури мозку. Симптоми або ознаки, спричинені минулим набряком без ознак інфаркту або крововиливу, не вважаються інсультом (Sacco et al., 2013).

Криптогенний ішемічний інсульт

Під криптогенним ішемічним інсультом розуміють інфаркт мозку, який не можна чітко пов'язати з достеменною кардіогенною емболією, атеросклерозом великих артерій, хворобою дрібних артерій або іншою встановленою причиною попри ретельне обстеження (Saver et al., 2017). На цю групу припадає від 25 до 40% усіх інсультів (Saver, 2016; Yaghi et al., 2017).

Емболічний інсульт з невстановленим джерелом емболів

До емболічних інсультів з невстановленим джерелом емболів відносять частину криптогенних інсультів, які складають близько 9-25% усіх ішемічних інсультів і відповідають наступним критеріям (Tsivgoulis et al., 2017; Ntaios, JACC 2020):

- ознаки гострого інфаркту головного мозку при нейровізуалізації; не підкіркове лакунарне вогнище діаметром $< 1,5$ см;
- відсутність проксимального атеросклеротичного стенозу артерії $> 50\%$;
- відсутність фібриляції передсердь або інших джерел, що асоціюються з високим ризиком кардіогенної емболії;
- відсутність іншої ймовірної причини інсульту (наприклад, дисекція, артеріт, рак).

Значні зміни у модулі CSBPR «Вторинна профілактика інсульту 2020»

Оновлений у 2020 році модуль канадських рекомендацій з найкращих практик при інсульті щодо вторинної профілактики інсульту доповнює зростаючий та мінливий масив даних досліджень, якими можуть керуватися служби профілактики інсульту. Впродовж усього модуля **наголошується на важливості узгодженого та організованого підходу до виявлення та агресивної корекції факторів ризику.**

Модуль CSBPR «Вторинна профілактика інсульту 2020, сьоме видання» замінює все, що міститься у модулі CSBPR «Вторинна профілактика інсульту 2017, шосте видання».

Ключові аспекти значних змін та доповнень у CSBPR «Вторинна профілактика інсульту 2020», які базуються на нових наукових фактах та нових напрямках досліджень, включають наступне:

- ❖ Нові спрощені рекомендації щодо сортування для пацієнтів з гострою ТІА та легким інсультом
- ❖ Оновлені рекомендації щодо обстеження пацієнтів з ішемічним інсультом або ТІА (візуалізація, ехокардіографія для виявлення відкритого овального вікна, пальпація пульсу для скринінгу щодо фібриляції передсердь та тести на тромбофілію)
- ❖ Новий розділ про лікування антикоагулянтами та антиагрегантами у периопераційному періоді
- ❖ Нова рекомендація щодо клінічних випробувань лікування ESUS (емболічного інсульту з невстановленим джерелом)
- ❖ Оновлена рекомендація щодо тривалості подвійної антитромбоцитарної терапії після ТІА або легкого інсульту
- ❖ Нова рекомендація щодо схеми лікування відповідно до клінічного випробування THALES
- ❖ Нова рекомендація щодо пермісивної артеріальної гіпертензії у пацієнтів, які страждають від гемодинамічної ішемії, що пов'язана з критичним стенозом екстракраніальної або внутрішньочерепної артерії
- ❖ Нова рекомендація щодо стентування хребетної артерії
- ❖ Оновлені рекомендації щодо лікування пацієнтів з фібриляцією передсердь
- ❖ Оновлені рекомендації щодо ведення пацієнтів з відкритим овальним вікном (BOV)

- ❖ Оновлені рекомендації щодо диссекції церебральних артерій
- ❖ Нова рекомендація щодо терапії інгібіторами PCSK9 для лікування гіперліпідемії
- ❖ Нова рекомендація щодо пацієнтів з інсультом, який асоціюється з раком
- ❖ Нова рекомендація щодо вакцинації проти грипу та застереження щодо забруднення повітря
- ❖ Рекомендації щодо використання віртуальних засобів для забезпечення вторинної профілактики інсульту

Крім того, є нові тенденції у дослідженнях профілактики інсульту, які були розглянуті та обговорені Робочою групою. Це стосується областей, за якими Робоча група вважає необхідним слідкувати, але де фактичні дані на момент публікації цих настанов залишаються недостатньо чіткими, щоб сформулювати конкретні рекомендації. Ці області включають генетичну схильність та біомаркери (наприклад, ACE2) та транскраніальну доплерографію.

Методологія розробки керівних настанов

CSBPR представляє високоякісні, обґрунтовані фактичними науковими даними керівні настанови щодо допомоги пацієнтам з інсультом зі стандартизованою структурою для підтримки медичних працівників усіх спеціальностей. Очікується, що впровадження цих настанов зменшить розбіжності у практиці та розрив між доказовими даними та клінічною практикою.

Рекомендації розраховані на усіх фахівців системи охорони здоров'я, які надають допомогу тим, хто постраждав від інсульту. Розробники політик у сфері охорони здоров'я, планувальники, платники, старші менеджери та адміністратори, які відповідають за координацію та надання послуг пацієнтам з інсультом у межах провінції чи регіону, також вважатимуть цей документ актуальним та корисним для своєї роботи.

Методологія оновлення рекомендацій включає 13 дискретних кроків, які забезпечують ретельний та суворий процес. Сюди входить наступне (більш детальна інформація доступна онлайн):

1. Створення міждисциплінарної експертної робочої групи, яка представляє усі відповідні спеціальності в рамках континууму допомоги та весь діапазон умов (Додаток 1).
2. Створення громадської ради для консультацій та розгляду, до складу якої входять люди з власним досвідом, включаючи осіб після інсульту, піклувальників та членів родини.
3. Систематичний пошук, оцінка та оновлення наукової літератури до травня 2020 року.
4. Систематичний пошук та оцінка рекомендацій з інших референтних керівних настанов.
5. Створення та/або оновлення зведених таблиць доказової бази.
6. Розгляд та перегляд Робочою групою існуючих рекомендацій, за потреби розробка нових рекомендацій, дотримання всіх елементів, визначених у критеріях AGREE 2, де це доречно (Agree Trust).
7. Розгляд та перегляд Робочою групою існуючих рекомендацій, за потреби розробка нових рекомендацій, потім остаточне голосування для досягнення консенсусу.
8. Подання оновленого модуля на розгляд та внутрішнє рецензування до Канадського консультативного комітету з найкращих практик при інсульті та якості.
9. Зовнішнє рецензування провідними експертами з Канади й інших країн та за потреби остаточне редагування (Додаток 1).
10. Оновлення навчальних матеріалів та ресурсів з впровадження.
11. Остаточне схвалення, офіційна підтримка та переклад розділу.
12. Публікація, оприлюднення та розповсюдження остаточного варіанту оновленого модуля.
13. Процес постійного перегляду та оновлення.

Детальна методологія та пояснення щодо кожного з цих кроків у розробці та розповсюдженні CSBPR доступні у посібнику з методології канадських рекомендацій з найкращих практик при інсульті, що доступний на веб-сайті CSBPR за посиланням: <https://www.strokebestpractices.ca/recommendations/overview-methods-and-knowledge-exchange>.

Управління конфліктами інтересів в рамках CSBPR

Усі потенційні учасники процесу розробки та розгляду рекомендацій повинні підписати угоди про конфіденційність та письмово заявити про всі фактичні та потенційні конфлікти інтересів до того, як будуть залучені. Будь-який заявлений конфлікт інтересів розглядається головами Консультативного комітету CSBPR та відповідними співробітниками Фонду серця та інсульту (Heart & Stroke) щодо його потенційного впливу. Потенційні члени будь-якої Робочої групи, які мають конфлікт інтересів, що вважається суттєвими для тем, що включені до відповідного модуля, не затверджуються як члени Робочої групи чи рецензенти. Члени Робочої групи, які мають конфлікт інтересів щодо певної теми, визначаються на початку дискусій на цю тему і не беруть участі у голосуванні. Якщо особа з конфліктом інтересів є одним із співголів, вони позбавляються обов'язків головуєчого на цій дискусії, тоді як інший учасник без конфлікту інтересів виконує роль головуєчого під час цієї дискусії та голосування для забезпечення збалансованого та неупередженого обговорення. Старші

співробітники Фонду серця та інсульту, які не мають жодного конфлікту інтересів, беруть участь у всіх дискусіях Робочої групи та втручаються, якщо помічають недоброзичливість чи упередження у когось з членів Робочої групи. Декларації про конфлікт інтересів членів Робочої групи можна побачити у [Додатку 1](#).

Визначення рівнів доказів

Робоча група отримала вичерпні таблиці доказових даних, які включають резюме всіх високоякісних доказових даних, що були виявлені під час літературного пошуку. Робоча група обговорює та дебатують цінність наданих доказових даних і шляхом консенсусу розробляє остаточний набір рекомендацій, що пропонуються. Під час таких дискусій можуть бути виявлені та додані до таблиць доказових даних додаткові дослідження, якщо буде досягнутий консенсус щодо цінності таких досліджень. Усім рекомендаціям присвоюється рівень доказів від А до С, відповідно до критеріїв, визначених у Таблиці 1. При розробці та включенні рекомендацій, що мають “Рівень С”, має бути досягнутий консенсус членів Робочої групи, який верифікується під час внутрішнього та зовнішнього рецензування. Цей рівень доказів використовується з обережністю і лише тоді, коли бракує вагомих доказів щодо тем, які вважаються важливими для системи інсультної допомоги (наприклад, транспортування службою екстреної медичної допомоги або деякі скринінгові практики). У шостому виданні з'явилась додаткова категорія - Клінічні міркування. До цього розділу включені висновки експертів як відповідь на звернення широкого кола медичних працівників, які потребують настанов від експертів щодо конкретних клінічних питань, з якими вони повсякденно стикаються, у разі відсутності будь-яких доказових даних на цю тему.

Таблиця 1: Резюме критеріїв для визначення рівнів доказів, які наведені у Канадських рекомендаціях щодо найкращих практик при інсульті (Оновлення 2020 року)

Рівень доказів	Критерії*
A	Доказові дані мета-аналізу рандомізованих контрольованих клінічних випробувань (РККВ) або відповідні висновки двох або більше РККВ. Бажані ефекти явно переважають небажані ефекти або навпаки.
B	Доказові дані одного РККВ або відповідні результати двох або більше добре спланованих нерандомізованих та / або неконтрольованих клінічних випробувань та великих обсерваційних досліджень. Мета-аналіз нерандомізованих та / або обсерваційних досліджень. Бажані ефекти переважають або співставні з небажаними ефектами або навпаки.
C	Консенсус Робочої групи щодо певної теми, який підкріплений окремими результатами досліджень. Бажані ефекти переважають або співставні з небажаними ефектами або навпаки, як визначив консенсус Робочої групи.
Клінічні міркування	Раціональні практичні поради, які надані шляхом консенсусу Робочої групи щодо конкретних клінічних питань, які є частими та / або суперечливими, у разі, коли відсутні доказові дані, що дозволяють спрямувати практику.

* (адаптовано з Guyatt et al., 2008)

Посилання на модуль «Вторинна профілактика інсульту 2020»

SECONDARY PREVENTION of STROKE Scientific Writing Group: David J. Gladstone (Chair), Alexandre Y. Poppe (Co-Chair), Aline Bourgoin, Jafna Cox, James Douketis, John B. Falconer, Brett R. Graham, Marilyn Labrie, Lena McDonald, Jennifer Mandzia, Daniel Ngui, Paul Pageau, Amanda Rodgerson, William Semchuk, Tammy Tebbutt, Carmen Tuchak, Jacob A Udell, Stephen van Gaal, Karina Villaluna, M. Patrice Lindsay, Dar Dowlatshahi, Shelagh Coutts, and Theodore Wein; on Behalf of the Canadian Stroke Best Practice Recommendations Advisory Committee, in collaboration with the Canadian Stroke Consortium. Secondary Prevention of Stroke Module, 7th Edition, 2020. In M. Patrice Lindsay, Anita Mountain, Gord Gubitzi, Dariush Dowlatshahi, Leanne K Casaubon, Rebecca McGuff and Eric E Smith (Editors), on behalf of the Canadian Stroke Best Practices and Quality Advisory Committee in collaboration with the Canadian Stroke Consortium and the Canadian Partnership for Stroke Recovery. Canadian Stroke Best Practice Recommendations Seventh Edition, 2020; Toronto, Ontario Canada: Heart and Stroke Foundation

Включені до цього модуля рекомендації оприлюднені також у Canadian Journal of Neurological Science. Gladstone, D., Lindsay, M., Douketis, J., Smith, E., Dowlathshahi, D., Wein, T., . . . Poppe, A. (2021). Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Secondary Prevention of Stroke Update 2020. Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien Des Sciences Neurologiques, 1-69. doi:10.1017/cjn.2021.127

Посилання на англomовну версію:

<https://www.cambridge.org/core/journals/canadian-journal-of-neurological-sciences/article/canadian-stroke-best-practice-recommendations-secondary-prevention-of-stroke-update-2020/A73EB82EEB054DD001AD5A19627F0D83>

Посилання на франкомовну версію:

<https://www.cambridge.org/core/journals/canadian-journal-of-neurological-sciences/article/canadian-stroke-best-practice-recommendations-secondary-prevention-of-stroke-update-2020/A73EB82EEB054DD001AD5A19627F0D83>

Коментарі

Ми просимо надсилати коментарі, пропозиції та запитання щодо розробки та використання Канадських рекомендацій щодо найкращих практик при інсульті. Будь ласка, відправляйте ваші коментарі команді з інсультів Фонду серця та інсульту електронною поштою за адресою: strokebestpractices@heartandstroke.ca.

Частина 2. Ключові елементи надання послуг з вторинної профілактики інсульту

Важливою складовою вторинної профілактики інсульту є доступ до спеціалізованої служби профілактики інсульту (stroke prevention services – SPS), яка, в ідеалі, представлена спеціалізованими клініками профілактики інсульту. Клініки профілактики інсульту (або інші подібні клініки, служби чи моделі допомоги, які створені для профілактики судинних захворювань) забезпечують комплексний міждисциплінарний підхід до профілактики першого або повторного інсульту, проводять детальне обстеження з залученням представників ряду медичних спеціальностей, сприяють вчасному проведенню відповідних діагностичних досліджень і лікувальних втручань та проводять освітні заходи для пацієнтів та їх родин. Вони також сприяють забезпеченню безперервності допомоги між закладами, де проводиться лікування у гострому стані, реабілітаційними службами, пацієнтами, їх родинами та особами, які здійснюють догляд, провайдерами первинної медичної допомоги та іншими громадськими службами.

У 2016 році Фонд серця та інсульту провів інвентаризацію ресурсів служб профілактики інсульту (Stroke Prevention Services Resource Inventory – SPSRI), під час якої були виявлені 123 служби профілактики інсульту по всій Канаді. Такі служби були доступні у кожній провінції; проте між профілактичними службами були наявні значні відмінності щодо таких структурних елементів (організаційна модель, тривалість роботи, члени групи SPS та доступність діагностичних послуг), елементів процесу (час очікування прийому та час очікування таких послуг, як візуалізація та холтеровський моніторинг) та елементів результатів лікування (моніторинг якості допомоги та частота повторного інсульту).

Інвентаризація SPSRI була проведена з використанням модифікованої методології Delphi. Основою SPSRI є Канадські рекомендації щодо найкращих практик при інсульті, і, зокрема, цей модуль з вторинної профілактики інсульту. Був проведений пошук літератури для виявлення різних моделей профілактичних служб та основних елементів таких служб. Після цього були проведені консультації з постачальниками послуг із профілактики інсульту, платниками та тими, хто формує політики. Потім був створений великий перелік елементів профілактичних служб згідно з рекомендаціями щодо найкращих практик на основі доказових даних. Проект SPSRI пройшов три раунди голосування з залученням широкого кола клініцистів, менеджерів, пацієнтів та платників для визначення остаточного набору елементів для інвентаризації. SPSRI було надіслано конкретній контактній особі у кожній з 123 ідентифікованих служб SPS. Загалом 119 служб провели інвентаризацію і заповнили відповідні форми (97% відповідей). Аналіз відповідей забезпечив можливості для подальшого вдосконалення інвентаризації та визначення остаточного переліку основних елементів служб профілактики інсульту.

Структура ключових компонентів надання профілактичних послуг (рис. 2) та вичерпний перелік основних елементів послуг із запобігання інсульту (табл. 2). Призначення цієї структури та переліку елементів є багатограним і має давати змогу робити наступне:

- ❖ надавати можливість постачальникам послуг із профілактики інсульту, незалежно від розміру чи місцезнаходження, оцінювати типи та рівень послуг, що надаються.
- ❖ визначати прогалини у основних елементах профілактичних служб, створюючи передумови для планування, розвитку та ініціатив з поліпшення якості.

- ❖ визначати проблеми щодо доступності служб профілактики інсульту, виходячи з місця розташування, а також графіка роботи (наприклад, один раз на тиждень у порівнянні з щоденною роботою), а також наявності медичних працівників та діагностичних служб (наприклад, КТ) на місці.
- ❖ визначати перелік наявних та поки недоступних елементів, які сприяють виконанню рекомендацій щодо найкращих практик при інсульті, включених до цього оновленого модуля найкращих практик вторинної профілактики інсульту 2020 року.

Рисунок 2. Ключові елементи служби профілактики інсульту відповідно до CSBPR (Фонд серця та інсульту©)



Таблиця 2.

Ключові елементи служби профілактики інсульту відповідно до CSBPR (оновлення 2020 року)

Ключовий елемент запобігання вторинному інсульту	Відповідний розділ CSPBR*	Опис^
Організаційні елементи служби профілактики інсульту		
Спеціальні профілактичні служби	CSPBR SPoS Розділи 1, 3	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Служба SPS розпізнається та визнається місцевою / регіональною системою охорони здоров'я як така, що надає послуги з профілактики інсульту. <input type="checkbox"/> Робота служби SPS відбувається у певному приміщенні лікарні чи у громаді, наприклад, в амбулаторних кабінетах / клініках або кабінеті лікаря, або за допомогою засобів телемедицини.

		<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Служба SPS дотримується протоколів та маршрутів для забезпечення індивідуальної стратегії профілактики на основі доказових даних. <input type="checkbox"/> Відділення невідкладної допомоги зобов'язані надати пацієнтам послуги SPS або скерувати їх до відповідної служби SPS до виписки пацієнта з відділення невідкладної допомоги. <input type="checkbox"/> Час первинного обстеження у службах SPS базується на поточних рекомендованих часових рамках, що ґрунтуються на часі від моменту появи симптомів та звернення за допомогою. Доступ до SPS може бути пришвидшений на основі стратифікації ризиків. <input type="checkbox"/> Служби SPS доступні для пацієнтів з інсультом або ТІА, які мають обмежені можливості (наприклад, фізичні, когнітивні чи перцептивні). <input type="checkbox"/> Служби SPS передбачають можливість надання допомоги та підтримку пацієнтів з афазією та іншими проблемами у спілкуванні.
Час роботи		<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Служба SPS має визначені робочі години, які були повідомлені всім закладам, що направляють пацієнтів.
Штатний розпис команди профілактики інсульту	SPoS, Розділ 1	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Служба SPS має доступ до мультидисциплінарної групи фахівців з інсульту, які представляють зокрема неврологію, внутрішню медицину, судинну хірургію, нейрохірургію, реабілітаційну медицину, нейропсихіатрію, медсестринство, фармацію, психологію, нейропсихологію, реабілітаційну терапію (наприклад, фізіотерапію, ерготерапію, логопедію / терапію мови та мовлення), соціальну роботу, дієтологію, зв'язки з громадськістю / навігацію, дослідження та адміністрування. <input type="checkbox"/> Доступ до додаткових експертів здійснюється безпосередньо в рамках служби SPS або за допомогою системи направлень до фахівців, що працюють за межами SPS. <input type="checkbox"/> Персонал має відповідну підготовку та освіту, щоб залишатися в курсі оновлень CSBPR. <input type="checkbox"/> Персонал може надавати допомогу особам, які страждають на афазію або мають інші труднощі у спілкуванні (наприклад, має навички підтримуючої бесіди).
Обсяг послуг	SPoS, Розділ 1	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Служба SPS має чітко визначений обсяг послуг, що був повідомлений усім закладам, які скеровують пацієнтів (має бути вказаний спектр та типи послуг, наприклад, терміновий прийом у той же день або лише планові послуги). <input type="checkbox"/> Служба SPS має визначити свою роль (лише одноразовий прийом або додаткові дослідження та короткочасне спостереження, або довгострокове спостереження та / або співпраця з лікарем первинної ланки медичної допомоги).
Механізми скерування	SPoS, Розділ 1 ASM, Розділи 1, 3	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Служба SPS має стандартизований реально функціонуючий механізм направлення та документацію (наприклад, форму направлення) для доступу до послуг. <input type="checkbox"/> Служба SPS має визначену особу, яка координує направлення та планує прийом відповідно до ступеня невідкладності. <input type="checkbox"/> Служба SPS знає про усі потенційні джерела скерування пацієнтів та підтримує з ними зв'язок щодо механізму направлення та цільового часу реагування. <input type="checkbox"/> Усі потенційні джерела скерування пацієнтів знають, як скерувати пацієнта та яку документацію необхідно оформити для служби SPS. <input type="checkbox"/> У службі SPS існує реально функціонуючий механізм регулярного перегляду та пріоритизації направлень та змін порядку роботи відповідно до ступеня невідкладності. <input type="checkbox"/> Служба SPS відслідковує час очікування від направлення до першого прийому. <input type="checkbox"/> Служба SPS доступна пацієнтам, які проживають за межами безпосередньої зони обслуговування, для підтримки осіб, які проживають у сільській та віддаленій місцевості.

Використання технологій – віртуальна допомога	Віртуальна допомога, Розділ 1	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Профілактичні служби розглядають можливість застосування телемедицини, щоб збільшити доступність послуг для всіх пацієнтів, особливо тих, хто проживає у сільській місцевості та віддалених районах без локального доступу до спеціалістів з інсульту, та тих осіб, яким не потрібно приїздити особисто. <input type="checkbox"/> Служби SPS визначили / підтвердили відповідність критеріїв для визначення найкращого способу для кожного пацієнта та кожної зустрічі, виходячи з мети та завдань візиту, а також з урахуванням цінностей, уподобань та потреб здоров'я пацієнта. <input type="checkbox"/> Повинен бути розроблений план на випадок непередбачених ситуацій, щоб пацієнт міг бути вчасно оглянутий лікарем особисто, якщо виникне така потреба після консультації за допомогою телемедицини.
Доступ до діагностичних послуг	SPoS, Розділи 1, 7, 8, 10, 11, 12 ASM, Розділи 1, 3	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Служби SPS мають можливість вчасно провести відповідні дослідження на місці (візуалізація головного мозку та судин за допомогою КТ / МРТ, МСКТ-ангіографія, УЗД сонних артерій, ЕКГ, холтеровський моніторинг, тривалий моніторинг ритму серця, ехокардіограма, лабораторні тести). <input type="checkbox"/> Укладені угоди з діагностичними відділеннями про більш швидкий доступ до послуг, коли це необхідно (наприклад, того ж дня, впродовж 24/7). <input type="checkbox"/> Якщо послуги на місці недоступні, є домовленості про своєчасний доступ до діагностичних служб у регіоні або у найближчому закладі, який надає такі послуги без зайвих очікувань.
Елементи надання допомоги в службах профілактики інсульту		
Скринінг та оцінка	SPoS; ASM; MCF	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Служби SPS регулярно проводять скринінг пацієнта на наявність факторів ризику відповідно до сучасних настанов, що ґрунтуються на доказах. <input type="checkbox"/> Служби SPS визначили набір надійних способів скринінгу, включно з термінами їх проведення, відповідно до найкращих наявних доказів. <input type="checkbox"/> Пов'язані зі способом життя фактори ризику, що підлягають оцінці, включають куріння, поведінку, дієту, вагу, фізичні вправи, споживання солі, вживання алкоголю, контроль народжуваності та замісну гормональну терапію, вживання рекреаційних засобів та прихильність до лікування. <input type="checkbox"/> Скринінг щодо медичних факторів ризику охоплює підвищений артеріальний тиск, депресію, когніцію, фібриляцію передсердь, ризик кровотечі, ліпіди, цукровий діабет та інші основні кардіоваскулярні проблеми. <input type="checkbox"/> Оцінка наслідків інсульту має враховувати тяжкість інсульту, фізичне функціонування, ковтання, стомлюваність, депресію, когніцію та нейропатичний біль після інсульту. Доступний чек-лист для пацієнтів після інсульту від H&S (H&S Post-Stroke Checklist), який допомагає провести відповідний скринінг. <input type="checkbox"/> Створені протоколи для використання перевірених інструментів для оцінки та діагностики. <input type="checkbox"/> Розроблені реально функціонуючі механізми скерування пацієнтів до інших спеціалістів, щоб встановити або підтвердити наявність факторів ризику (наприклад, до кардіолога для діагностики фібриляції передсердь).
Діагностика та етіологія	SPoS; ASM; MCF	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Діагноз має включати тип інсульту або ТІА, що були у пацієнта (тобто ішемічний або геморагічний, і, якщо останній, субарахноїдальний або внутрішньочерепний крововилив). <input type="checkbox"/> Коли це можливо, після проведення необхідних досліджень має бути встановлена етіологія події, про що слід повідомити провайдерів медичної допомоги та пацієнта.
Лікування	SPoS, Розділи 3-12	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Слід розробити індивідуальний план профілактики інсульту для кожного пацієнта, включно з узгодженими цілями допомоги. <input type="checkbox"/> Розпочати лікування виявлених факторів ризику та клінічних станів, згідно з CSBPR. <input type="checkbox"/> Розробити реально функціонуючий механізм для своєчасного доступу до послуг з реваскуляризації сонної артерії на місці або шляхом скерування

		<p>до найближчого центру, що надає такі послуги, у межах цільового часу лікування відповідно до CSBPR (якомога швидше, протягом 2 тижнів від початку інсульту або ТІА).</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Служба SPS має реально функціонуючий механізм для оцінки потреби у реабілітації (стаціонарній чи амбулаторній) для задоволення потреб пацієнтів.
Подальше спостереження	<p>SPoS, всі розділи</p> <p>ToCFS</p> <p>Rehab</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Під час подальшого спостереження служба SPS регулярно слідкує за досягненням терапевтичних цілей та стабільності у рамках цих цілей. <input type="checkbox"/> Під час подальшого спостереження служба SPS регулярно контролює прихильність пацієнтів щодо призначених стратегій модифікації факторів ризику та лікування. <input type="checkbox"/> У службі SPS періодично оцінюють пацієнтів щодо фізичних, функціональних, психологічних та соціальних змін. <input type="checkbox"/> У службі SPS є реально функціонуючі механізми для пацієнтів та надавачів первинної медичної допомоги щодо повторного огляду пацієнта службою SPS, якщо виникли зміни у його стані здоров'я або необхідна додаткова консультація стосовно профілактики. <input type="checkbox"/> У службі SPS є реально функціонуючі механізми для пацієнтів, які не мають сімейного лікаря, щоб допомогти їм знайти сімейного лікаря або продовжити спостереження за пацієнтом у службі SPS. <input type="checkbox"/> У службі SPS є механізми щодо перевірки кожного пацієнта на предмет керування транспортними засобами (наприклад, водій / не водій, має водійські права) та дотримання національних рекомендацій та вимог щодо звітності, коли це необхідно.
Спілкування та безперервність		<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Має бути спосіб вчасно передавати рекомендації лікарям, які направляють пацієнтів, сімейним лікарям та іншим особам, які причетні до допомоги пацієнту, для забезпечення безперервності медичної допомоги. <input type="checkbox"/> Інформація, яка передається, має включати основні результати та висновки завершених досліджень, діагноз, етіологію, план лікування, призначену / рекомендовану терапію, додаткові скерування та роз'яснення щодо того, хто відповідає за постійне подальше спостереження, поновлення рецептів та довгострокове лікування, а також як повторно скерування до служб SPS, якщо це буде необхідно.
Елементи служб профілактики інсульту з боку пацієнта та його родини		
Освіта, сприяння самоогляду	<p>ToCFS, Розділи 1, 2</p> <p>SPoS, Розділ 7</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Служба SPS регулярно проводить індивідуальні усні освітні заходи для пацієнтів, їх сімей та піклувальників. <input type="checkbox"/> Служба SPS пропонує посилання на письмові та електронні освітні ресурси (наприклад, «Ваш шлях боротьби з інсультом» Фонду серця та інсульту – HSF Your Stroke Journey). <input type="checkbox"/> Служба SPS оцінює знання пацієнта, сім'ї та піклувальника, здатність до самоогляду та потребу у навчанні та отриманні навичок щодо реально функціонуючий механізмів подолання (наприклад, за допомогою чек-листа Фонду серця та інсульту для пацієнтів після інсульту – HSF Post-Stroke Checklist). <input type="checkbox"/> Навчальні матеріали доступні у різних форматах, є культурно прийнятними для населення, яке мешкає у зоні обслуговування, придатними для осіб з афазією та різними мовами, якщо це необхідно. <input type="checkbox"/> Під час відвідування служби SPS для пацієнтів доступні послуги перекладача, якщо це потрібно.
Зв'язки	ToCFS, Розділ 6	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Пацієнтам та їх сім'ям надається інформація про ресурси громади та програми з підтримки відновлення після інсульту та впровадження стратегій профілактики, зокрема програми відмови від куріння, громадські дієтичні програми, програми фізичних вправ у громаді, освітні програми з діабету та групи підтримки осіб після інсульту. <input type="checkbox"/> Служба SPS за потреби може надавати відповідні направлення до служби підтримки на дому, для отримання спеціалізованого обладнання та на оцінку здатності до керування транспортними засобами. <input type="checkbox"/> Служба SPS має можливість рекомендувати та скерувати пацієнтів на ресурси та програми для підвищення прихильності до призначених

		стратегій та методів корекції факторів ризику (включаючи фармакотерапію), які існують у громаді, тим самим підтримуючи відновлення після інсульту.
Елементи щодо результатів лікування та якості у служб з профілактики інсульту		
Якість та підзвітність	Усі модулі	<input type="checkbox"/> Служба SPS має реально функціонуючий механізм для рутинного збору даних про пацієнтів, включно з часовими інтервалами від направлення до подальшого спостереження, наданими послугами, ефективністю / результатами допомоги, кількісними показниками (наприклад, вага, артеріальний тиск); і може фіксувати зміни з часом. <input type="checkbox"/> Служба SPS має реально функціонуючий механізм для надання даних працівникам, платникам та пацієнтам. <input type="checkbox"/> Служба SPS порівнює результативність із заздалегідь встановленими цілями та контрольними показниками та бере участь у ініціативах із поліпшення якості для досягнення цілей та внесення змін за потребою. <input type="checkbox"/> Служба SPS, за можливості, повинна брати участь у відповідних клінічних дослідженнях у галузі профілактики інсульту.

[^] На основі даних літератури, обговорення відповідно до Делфі-процесу, рекомендацій CSBPR та Стандартів акредитації служб з інсульту у Канаді (Accreditation Canada Stroke Distinction Standards). SPS – Secondary Prevention of Stroke (вторинна профілактика інсульту). SPoS – Secondary Prevention of Stroke Best Practice module (модуль CSBPR з вторинної профілактики інсульту). ASM – Acute Stroke Management guidelines module (модуль CSBPR щодо лікування гострого інсульту). MCF – Mood, Cognition and Fatigue CSBPR module (модуль CSBPR щодо настрою, когніції та втоми). ToCFS – Transitions of Care Following Stroke module (модуль CSBPR щодо етапів лікування після інсульту). Rehab – Stroke Rehabilitation module (модуль CSBPR щодо реабілітації після інсульту).

Частина 3. Рекомендації щодо вторинної профілактики інсульту

1. Сортування та початкове обстеження при транзиторній ішемічній атаці та легкому (неінвалідизуючому) інсульті

Розділ 1. Рекомендації 2020 року

ПРИМІТКИ щодо цих рекомендацій

- ❖ Ці рекомендації (Розділ 1) стосуються початкових етапів допомоги пацієнтам із підозрою на гостру транзиторну ішемічну атаку або гострий ішемічний інсульт, які не вважаються кандидатами для тромболітичного лікування або ендovasкулярної тромбектомії. З приводу допомоги пацієнтам із підозрою на гострий інсульт, які потребують невідкладного огляду для визначення придатності до системного тромболізу / ендovasкулярної тромбектомії, зверніться до чинних рекомендацій CSBPR щодо лікування гострого інсульту.
- ❖ Особи, у яких є симптоми / ознаки гострого інсульту, мають негайно звернутися до відділення невідкладної допомоги (в ідеалі, зателефонувати за номером 9-1-1, щоб їх доправила служба екстреної медичної допомоги, яка також виконує інші дії, що необхідні на догоспітальному етапі).

Коментар робочої групи: в Україні номер телефону для виклику служби екстреної медичної допомоги – 103.

- ❖ Однак у реальному житті деякі люди, які мають симптоми / ознаки гострого інсульту, можуть звернутися до амбулаторних закладів, таких як центри первинної медико-санітарної допомоги або кабінет сімейного лікаря, поліклініка або будь-який центр невідкладної допомоги.
 - ❖ Особи, які мають симптоми / ознаки гострого інсульту, потребують швидкого огляду лікаря, діагностики та визначення ризику повторного інсульту. У тих випадках, коли діагностовано транзиторну ішемічну атаку або легкий ішемічний інсульт, але немає показань для невідкладного лікування з використанням внутрішньовенного тромболізу та/або ендovasкулярної тромбектомії, пріоритетом є оцінка, лікування та вторинна профілактика інсульту.
 - ❖ Ішемічний інсульт є неоднорідним захворюванням із багатьма різними підтипами та причинами, і розгляд усіх можливих станів виходить за рамки цієї настанови. У цьому розділі увага зосереджена на дослідженнях, які мають значення для виявлення розповсюджених захворювань (наприклад, атеросклерозу чи фібриляції передсердь) або деяких рідкісних станів, що вимагають невідкладних лікувальних заходів (наприклад, бактеріальний ендокардит).
- 1.0 Пацієнтам з гострим інсультом або транзиторною ішемічною атакою, які звернулись до амбулаторних закладів (наприклад, центр первинної медико-санітарної допомоги) або у лікарню, мають надавати допомогу медичні працівники, які мають підготовку з надання медичної допомоги при інсульті, щоб визначити ризик повторного інсульту та вчасно розпочати відповідні обстеження та лікувальні заходи.

1.1 ВИСОКИЙ ризик повторного інсульту (симптоми з'явилися впродовж останніх 48 годин)

1. Особи, у яких протягом 48 годин з'явилися симптоми, що викликають підозру щодо гострого інсульту або транзиторної ішемічної атаки (особливо мінущі вогнищеві рухові або мовні порушення або стійкі симптоми інсульту), мають **найбільший ризик повторного інсульту**. Їх слід негайно скерувати до відділення невідкладної допомоги (зверніться до Клінічних міркувань 1.1.3), у якому є усе необхідне для лікування інсульту (включаючи нейровізуалізацію на місці та, в ідеалі, доступ до лікування гострого інсульту) [рівень доказів В].
2. Термінове сканування головного мозку (КТ або МРТ) з одночасною візуалізацією судин голови та шиї (наприклад, КТ-ангіографія (КТА)) має бути виконана якомога швидше і до виписки з відділення невідкладної допомоги [рівень доказів В].
3. Пацієнти, які звернулися пізніше 48 годин від початку гострого інсульту або транзиторної ішемічної атаки, повинні якомога швидше бути оглянуті медичним працівником, який має підготовку з інсульту, та пройти комплексне обстеження [рівень доказів В]. Докладніше про дослідження у Розділі 2.2

Розділ 1.1 Клінічні міркування

1. Пацієнтів із підозрою на нечасті причини інсульту, зокрема пацієнтів з інсультом у молодому віці (наприклад, молодше 45 років), з сімейним анамнезом інсультів у молодому віці, з підозрою на церебральний васкуліт або іншу внутрішньочерепну васкулопатію або з підозрою на спадкову чи набуту тромбофілію, слід скерувати до лікаря, який має підготовку з питань лікування інсульту.
2. У пацієнтів з ішемією у вертебро-базиллярному басейні флуктуація (хвилеподібний перебіг) симптомів ураження стовбура мозку / мозочка (наприклад, диплопія, дизартрія, дисфагія, непозиційне запаморочення, атаксія; ці прояви рідко зустрічаються поодиночі) може спостерігатись протягом більш тривалого періоду (наприклад, довше 48 годин), що можна помилково інтерпретувати як стан, що імітує інсульт. Проте вони також потребують невідкладного огляду, нейросудинної візуалізації та лікування, оскільки цей тип інсультів пов'язаний з високим ризиком ускладнень. Наполегливо рекомендується консультація фахівця, який має підготовку з питань лікування інсульту.
3. У деяких регіонах існують ургентні клініки транзиторних ішемічних атак, які мають можливості швидкої діагностики, і їх можна розглядати як відповідні варіанти для направлення пацієнтів з транзиторною ішемічною атакою або легким інсультом, де це доступно.

1.2 Візуалізація мозку та судин

1. Візуалізація мозку (КТ або МРТ) та неінвазивна візуалізація судин (КТА або МР-ангіограма (МРА) від дуги аорти до вершини) має бути проведена якомога швидше після гострого інсульту або транзиторної ішемічної атаки [рівень доказів В].
 - а. КТА голови та шиї (від дуги аорти до вершини), яку можна виконати під час початкової КТ головного мозку, рекомендується як ідеальний спосіб оцінити стан як екстракраніальних, так і інтракраніальних судин [рівень доказів В]. Примітка: Деякі заклади можуть не мати легкого доступу до КТА, тому терміни та тип візуалізації судин голови та шиї має базуватися на наявних ресурсах та місцевих протоколах.
 - б. Нейросудинна візуалізація рекомендується для виявлення пацієнтів із значним (50-99%) екстракраніальним стенозом сонної артерії з відповідними клінічними проявами, які мають бути відразу скеровані на потенційну реваскуляризацію сонної артерії [рівень доказів А].
 - в. КТА – дослідження першої лінії для візуалізації судин у пацієнтів з інсультом / транзиторною ішемічною атакою. МРА та ультразвукове дослідження сонних артерій (для візуалізації екстракраніальних сегментів) є розумною альтернативою КТА як дослідження першої лінії для оцінки сонних артерій, якщо неможливо провести КТА, і вибір має ґрунтуватися на доступності та симптомах пацієнта [рівень доказів С].

Розділ 1.2 Клінічні міркування

1. МРТ головного мозку перевершує КТ голови з точки зору чутливості щодо виявлення невеликих ішемічних уражень у пацієнтів, які мають клінічні прояви транзиторної ішемічної атаки або легкого інсульту, що може надати додаткову інформацію для діагностики, прогнозу та прийняття рішення щодо лікування. Рішення щодо доцільності проведення МРТ має ґрунтуватися на її доступності та часі очікування. Для максимальної результативності діагностики МРТ має бути проведена якомога швидше від початку захворювання (в ідеалі,

- протягом 7 днів з моменту появи симптомів). МРТ особливо корисна у пацієнтів з низьким ризиком з минулими симптомами, у яких наявність вогнища ішемії може змінити їх лікування.
2. Типові ситуації, коли результати терміново проведеної МРТ головного мозку можуть мати велике значення, включають:
 - а. Нормальні результати КТ голови, попри те, що симптоми зберігаються більше 24 годин (якщо результат дифузійно-зважених зображень МРТ негативний, церебральна ішемія дуже мало ймовірна).
 - б. Підозра на ішемічне ураження стовбура мозку або мозочка (КТ голови недостатньо чутлива для виявлення інфарктів у задній черепній ямці через кісткові артефакти).
 - в. Минущі вогнищеві симптоми, які є нетиповими для ішемії.

1.3 Аналізи крові

1. Наступні лабораторні дослідження слід розглядати як рутинні для пацієнтів з транзиторною ішемічною атакою або легким ішемічним інсультом як частину початкового обстеження:
 - а. Початкові аналізи крові: клінічний (загальний) аналіз крові, рівень електролітів, коагулограма (АЧТЧ, МНС), ниркові функції (рівень креатиніну, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації), випадковий рівень глюкози, АЛТ [рівень доказів С].
Повний перелік рекомендованих лабораторних тестів див. у табл. 1А.
 - б. Додаткові лабораторні тести, які можуть проводитись під час госпіталізації або пізніше (на етапі амбулаторного спостереження), включають ліпідний профіль (натщесерце або не натще); та скринінг щодо цукрового діабету шляхом визначення рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c), рівня глюкози натще або тесту толерантності до глюкози (75 г глюкози перорально) [рівень доказів С].
Додаткову інформацію щодо тестів на глюкозу див. *Diabetes Canada Guidelines*
 - в. Нова рекомендація 2020 року: Якщо є підозра на гігантсклітинний артеріїт (наприклад, є ішемія сітківки або головний біль), слід визначити ШОЕ та рівень С-реактивного білка [рівень доказів С].
2. Нова рекомендація 2020 року: У пацієнтів з артеріальним ішемічним інсультом проводити велику кількість тестів на тромбофілії та спадкові розлади з гіперкоагуляцією не рекомендовано. Їх використання повинно обмежуватися окремими випадками (наприклад, церебральний венозний тромбоз незрозумілої етіології; парадоксальна емболія, пов'язана з ВОВ) [рівень доказів С].
 - а. Якщо є підозра щодо гіперкоагуляції, розгляньте можливість консультації з фахівцем з питань гематології чи тромбозу [рівень доказів С].

1.4 Дослідження серця

1.4 А Виявлення фібриляції передсердь

1. У пацієнтів з підозрою на ішемічний інсульт або транзиторну ішемічну атаку має бути зареєстрована ЕКГ у 12 відведеннях для пошуку фібриляції передсердь, супутнього інфаркту міокарда або структурної патології серця (наприклад, гіпертрофія лівого шлуночка) як потенційних причин або факторів ризику інсульту [рівень доказів В].
2. У пацієнтів, яких обстежують з приводу гострого емболічного ішемічного інсульту або транзиторної ішемічної атаки, рекомендовано провести моніторинг ЕКГ протягом 24 годин або більше, як частину початкового обстеження при інсульті для виявлення нападів фібриляції передсердь (якщо пацієнт є потенційним кандидатом для лікування антикоагулянтами) [рівень доказів А].
3. У пацієнтів, яких обстежують з приводу гострого емболічного ішемічного інсульту або транзиторної ішемічної атаки з невизначеним джерелом емболів, якщо первинний короткочасний моніторинг ЕКГ не виявив фібриляції передсердь, але є підозра щодо кардіоемболічного механізму, у вибраних пацієнтів віком ≥ 55 років, які ще не отримують антикоагулянтну терапію, але є потенційними кандидатами для лікування антикоагулянтами, рекомендовано проводити тривалий моніторинг ЕКГ (принаймні протягом 2 тижнів) для поліпшення виявлення пароксизмів фібриляції передсердь [рівень доказів А]. Зверніться до Розділу 7 модуля CSBPR з вторинної профілактики інсульту для отримання додаткової настанови щодо ведення пацієнтів з інсультом та фібриляцією передсердь, а також поточних рекомендацій Канадського серцево-судинного товариства ([Canadian Cardiovascular Society](http://www.ccs.ca)) щодо фібриляції передсердь.
4. Нова рекомендація 2020 року: У пацієнтів віком старше 65 років з ішемічним інсультом або транзиторною ішемічною атакою, рекомендовано провести скринінг щодо раніше не діагностованої фібриляції передсердь (пальпація пульсу або аускультация серця, або реєстрація частоти серцевих скорочень на ЕКГ) [рівень доказів В].

1.4 б Ехокардіографія

1. Ехокардіографію слід розглядати у пацієнтів з емболічним ішемічним інсультом або транзиторною ішемічною атакою з невизначеним джерелом емболів або за підозри на кардіоемболічну етіологію чи парадоксальну

- емболію [рівень доказів С]. Немає потреби рутинно проводити ехокардіографію усім пацієнтам з інсультом [рівень доказів С].
2. Нова рекомендація 2020 року: У пацієнтів віком 60 років або молодше, яких обстежують з приводу гострого емболічного ішемічного інсульту або транзиторної ішемічної атаки з невизначеним джерелом емболів, рекомендується проводити разом з ехокардіографією «тест з бульбашками» для виявлення можливого ВОВ, якщо це може змінити лікування пацієнта (тобто у пацієнтів, які є потенційними кандидатами на закриття ВОВ або антикоагулянтної терапії, якщо буде виявлене ВОВ) [рівень доказів В].
 - a. Трансезофагеальна ехокардіографія або транскраніальна доплерографія з контрастним підсиленням (струшений сольовий розчин) мають вищу, ніж трансторакальна ехокардіографія, чутливість, для виявлення серцевих та позасерцевих шунтів «справа-наліво» [рівень доказів В].

1.5 Оцінювання функціонального стану

1. У пацієнтів з інсультом має бути проведено оцінювання на предмет неврологічних порушень та функціональних обмежень (наприклад, оцінювання когнітивних функцій, скринінг щодо депресії, скринінг щодо дисфагії, перевірка придатності до керування автотранспортом, потреба у реабілітації та допомозі у повсякденному житті) [рівень доказів В]. Для отримання додаткової інформації зверніться до модуля з реабілітації.
2. У тих випадках, коли пацієнт має неврологічні порушення та функціональні обмеження, слід розглянути його скерування до відповідного спеціаліста з реабілітації для поглибленого обстеження та лікування [рівень доказів В].

1.6 Застосування телемедицини з метою вторинної профілактики інсульту (Новий розділ 2020 року)

1. Служби вторинної профілактики інсульту повинні мати реально функціонуючі механізми та технології для збільшення та забезпечення доступу до послуг з використанням засобів телемедицини для надання допомоги пацієнтам, яким немає необхідності відвідувати службу особисто, і особливо для тих пацієнтів, які проживають у сільській та віддаленій місцевості, де немає доступу до фахівців, які мають підготовку в питаннях лікування інсульту. [рівень доказів С]. Для отримання додаткової інформації та вказівок зверніться до [CSBPR Virtual Care Toolkit 2020](#).
 - a. Клініцисти повинні слідувати встановленим / валідованим критеріям, щоб визначити найкращий спосіб для кожного пацієнта при кожному контакті, виходячи з мети та цілей кожного візиту [рівень доказів С]. Для отримання додаткової інформації та вказівок зверніться до Heart & Stroke Virtual Care Decision Framework.
 - b. Під час спільного прийняття рішень мають бути враховані цінності пацієнтів, їх уподобання, цілі охорони здоров'я, складність медичних послуг, соціальні детермінанти здоров'я та потреби стосовно здоров'я [рівень доказів С].

Розділ 1.6 Клінічні міркування

1. Консультативні центри та окремі клініцисти повинні мати протоколи сортування та місцеві критерії прийому, щоб забезпечити вчасний прийом пацієнтів, які були направлені до цієї служби, особливо пацієнтів з високим ризиком, як це описано у Розділі 1.1 цього модуля.
2. Використання засобів телемедицини з метою профілактики інсульту передбачає наявність допоміжних інструментів прийняття рішень для виявлення пацієнтів, які потребують особистого візиту, та тих, яким можливо надавати допомогу дистанційно, а також механізм планування віртуальних візитів, який підтримує спільний підхід команди до догляду там, де це доцільно та можливо. Для отримання додаткової інформації та вказівок зверніться до Heart & Stroke Virtual Care Decision Framework.
3. Повинен бути розроблений реально функціонуючий механізм на випадок непередбачених ситуацій, щоб пацієнти мали можливість вчасно прибути на прийом особисто у разі виникнення такої необхідності або під час застосування методів телемедицини. Для отримання додаткової інформації та вказівок зверніться до [CSBPR Virtual Care Toolkit 2020](#).
4. Оцінювання пацієнтів із застосуванням методів телемедицини з метою вторинної профілактики інсульту має базуватися на темах, визначених у Чек-листі для пацієнтів після інсульту та основних елементах профілактики інсульту. Для отримання додаткової інформації та вказівок зверніться до [CSBPR Post Stroke Checklist](#).
5. Слід дотримуватися перевірених підходів до неврологічних оглядів із застосуванням методів телемедицини.
6. Слід враховувати перешкоди для доступу, рівності та використання і здійснювати заходи, що дозволяють усувати виявлені перешкоди.
7. Забезпечте наявність реально функціонуючих механізмів для замовлення подальших тестів, отримання направлень та інших консультацій після застосування телемедичної консультації у лікаря.
8. Забезпечте відповідну документацію та зв'язок з іншими членами команди, які також можуть брати участь у догляді віддалено.
9. Заохочуйте пацієнтів та їхні родини придбати домашні апарати для вимірювання артеріального тиску, коли це доречно, та забезпечуйте навчання або надійні ресурси щодо правильного їх використання. Повинні існувати реально функціонуючі механізми спостереження та лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів, які

- використовують домашні апарати для вимірювання АТ, або для провайдерів первинної медичної допомоги, або служб SPS.
10. Для вчасного обстеження розгляньте можливість використання тривалих серцевих моніторів, якщо вони доступні, що можна відправити додому пацієнту, щоб він самостійно ними скористався, а потім повернув поштою.
 11. Повинні існувати механізми збору даних та поліпшення якості для моніторингу ефективності, результативності та якості віртуальних візитів.

Обґрунтування

Метою амбулаторної допомоги при транзиторній ішемічній атаці та легкому ішемічному інсульті є швидке обстеження та лікування для зменшення ризику повторних, можливо, більш серйозних подій.

Є переконливі докази того, що транзиторні ішемічні атаки та легкі інсульти є нестабільними станами, які попереджають про високий ризик розвитку інсульту в майбутньому, інших судинних подій або смерті. Повідомляється, що ризик повторного інсульту після транзиторної ішемічної атаки становить 4,7% протягом 90 днів (Shahjouei et al., 2020). Цей ризик розподілений нерівномірно, адже 3,8 % повторних інсультів трапляються в перші два дні після проявів початкових симптомів. Ці покращені показники у порівнянні з 20 % у минулому підкреслюють важливість та переваги сучасних агресивних підходів до лікування інсульту та транзиторних ішемічних атак для запобігання повторним подіям. Ризик інсульту протягом 7 днів після транзиторної ішемічної атаки може сягати 36 % у пацієнтів з багатьма факторами ризику. Було показано, що вчасний початок медикаментозної вторинної профілактики та каротидна ендартеректомія значно зменшують ризик тяжкого інсульту після транзиторної ішемічної атаки або легкого інсульту. Згідно з результатами дослідження, про які повідомила група TIARegistry.Org, нові показники становлять менше половини від тих, що очікувалися на підставі даних історичних когорт, і це можна пояснити кращим та швидшим впровадженням стратегій вторинної профілактики інсульту в цій когорті завдяки діяльності клінік швидкого доступу для пацієнтів з транзиторними ішемічними атаками (N Engl J Med 2016; 374: 1533-42). У Канаді також спостерігається зменшення цих показників (Caroog et al., 2020), що підкреслює необхідність продовжувати впровадження стратегій агресивної вторинної профілактики, щоб запобігти новому зростанню цих показників.

Люди з власним досвідом та їхні родини також підкреслюють необхідність швидкого доступу до огляду та діагностики для запобігання повторній події. Вони наголошують на важливості вчасно наданої інформації про ознаки та симптоми інсульту, а також чіткі пояснення щодо ризику повторного інсульту та важливості часових рамок для тих, хто має різний рівень ризику рецидиву. Протягом часу очікування подальших досліджень після транзиторної ішемічної атаки пацієнт може почуватись дуже напружено, що слід враховувати при плануванні. Вони також висловили занепокоєння з приводу потенційних упереджень, про які повідомляли деякі жінки, особливо у разі транзиторної ішемічної атаки або хвилеподібного перебігу симптомів.

Системні наслідки

1. Навчання громадськості та медичних працівників (первинної ланки, тих, хто лікує гострі стани, та лікарів-спеціалістів) щодо терміновості огляду та лікування пацієнтів з транзиторною ішемічною атакою або легким ішемічним інсультом є критично важливим для зменшення ризику повторних, потенційно більш серйозних подій.
2. Повинні бути створені можливості для пацієнтів та сімей, які потребують безперервної освіти та підтримки щодо профілактики та лікування інсульту та пов'язаних з ним факторів ризику.
3. Навчання та тренінги для медичних працівників, які працюють у закладах первинного, вторинного та третинного рівня медичної допомоги, щоб забезпечити вчасне лікування пацієнтів з транзиторною ішемічною атакою або легким ішемічним інсультом. Освіта також повинна містити інформацію щодо зв'язку між серцем і мозком та щодо потреби у цілісному підході до допомоги з урахуванням усіх судинних факторів ризику.
4. Є реально функціонуючі механізми, протоколи та інфраструктура для забезпечення швидкого доступу до діагностичних тестів та фахівців для пацієнтів з транзиторною ішемічною атакою або легким інсультом у комунальних закладах охорони здоров'я та установах, де надають невідкладну допомогу.
5. Добре організовані та доступні клініки профілактики інсульту або ширші програми профілактики судинних захворювань функціонують в усіх громадах з використанням традиційних або технологічних засобів; існують шляхи скерування пацієнтів та просування програм серед медичних працівників для збільшення числа вчасних звернень. Ці ресурси повинні бути публічними, легко доступними для лікарів первинної ланки та інших провайдерів медичної допомоги та щороку оновлюватися.

6. Системи допомоги при інсульті мають розробити моделі застосування методів телемедицини, щоб підвищити доступність послуг з вторинної профілактики для пацієнтів у сільській та віддаленій місцевості, а також для тих пацієнтів, кому складно відвідувати клініку особисто.
7. Нове у 2020 році – Вартість та час подорожі можуть стати перешкодою для мешканців сільської чи віддалених місцевостей, які мають отримати спеціальні послуги. Люди часто відмовляються від скерування або не з'являються на прийом через час у дорозі, вартість подорожі чи несприятливі погодні умови, особливо взимку. Що стосується засобів телемедицини між регіонами (між провінціями та провінціями та-територіями), досі існує багато проблем із бар'єрами щодо регулювання професій у галузі охорони здоров'я.
8. Моніторинг, оцінювання та вдосконалення служби щодо охоплення, дотримання та якості програм профілактики інсульту для забезпечення доступу пацієнтів до ефективних послуг. Слід враховувати загальні та індивідуальні бар'єри, а також мотиватори та фактори, що цьому сприяють.
9. Нове у 2020 році – Застосування методів телемедицини: уряди та організації повинні розглянути способи забезпечення усунення або зменшення перешкод для доступу та використання.
10. Для пацієнтів, яким необхідний холтерівський моніторинг, як частина обстеження при інсульті, у деяких регіонах варіантом може бути доставка амбулаторних ЕКГ-моніторів додому для покращення доступу пацієнтів до таких тестів.

Показники діяльності

1. Частина пацієнтів з гострим інсультом або транзиторною ішемічною атакою, яких виписали живими з відділення невідкладної допомоги чи після стаціонарного лікування, а потім знову госпіталізували протягом 7 днів з будь-якої причини після першого гострого порушення мозкового кровообігу (Ключовий індикатор якості – КІЯ).
2. Частина пацієнтів з транзиторною ішемічною атакою або легким інсультом, яких обстежили та виписали з відділення невідкладної допомоги, які при виписці були скеровані до організованих служб вторинної профілактики інсульту (КІЯ).
3. Час від першого звернення за медичною допомогою (первинна ланка медичної допомоги або відділення невідкладної допомоги) до огляду фахівцем з інсульту (в клініці чи в інших умовах).
4. Частка пацієнтів після транзиторної ішемічної атаки з руховими або мовними порушеннями, яким КТ голови та КТА (або інша візуалізація судин) були проведені протягом 24 годин після звернення.
5. Час від першого звернення за медичною допомогою до нейровізуалізації (КТ / МРТ); візуалізації судин (доплерографія цервікальних артерій, КТА або МР-ангіографія); та реєстрації електрокардіограми.
6. КІЯ, що впроваджується: Частка пацієнтів з транзиторною ішемічною атакою або легким інсультом та НАЙВИЩИМ ризиком, без інвалідації, яким протягом 24 годин провели обстеження та розпочали лікування у відділенні невідкладної допомоги або скерували до організаційних служб вторинної профілактики інсульту (КІЯ).

Примітки щодо оцінювання

- Доступність та якість даних з урахуванням часу першого прийому та скерувань.
- Дані щодо первинної медичної допомоги з рахунків, які надіслали лікарі. Це повинно спиратися на коди Міжнародної класифікації хвороб (МКХ), а не лише на описи діагнозів лікарем, оскільки вони можуть бути менш точними.
- Кількісні оцінки з інших рекомендацій щодо профілактики, наведені у цьому документі, також можуть бути застосовані щодо цієї рекомендації, але тут повторно не наведені.

Ресурси для впровадження та інструменти передачі знань

Інформація для надавачів медичних послуг

- Модуль CSBPR «Лікування гострого інсульту»: нейро-судинна візуалізація <https://www.strokebestpractices.ca/recommendations/acute-stroke-management>
- Модуль CSBPR «Лікування гострого інсульту»: інструменти для скринінгу та оцінювання тяжкості інсульту <https://www.heartandstroke.ca/-/media/1-stroke-best-practices/acute-stroke-management/appendix-three>
- CSBPR: набір засобів для віртуальної медичної допомоги <https://www.heartandstroke.ca/-/media/1-stroke-best-practices/csbpr7-virtualcaretools-13may2020>
- Фонд серця та інсульту: чек-лист для пацієнтів після інсульту https://www.heartandstroke.ca/-/media/1-stroke-best-practices/resources/patient-resources/002-17_csbpr_post_stroke_checklist_85x11_en_v1
- Фонд серця та інсульту: ознаки інсульту (шкала FAST) <https://www.heartandstroke.ca/stroke/signs-of-stroke/fast-signs-of-stroke-are-there-other-signs>
- Фонд серця та інсульту: керівні настанови з СЛП та невідкладної кардіоваскулярної допомоги 2020 https://cpr.heartandstroke.ca/s/article/Guidelines?language=en_US
- Канадське серцево-судинне товариство: Всеохоплюючі настанови CCS / CHRS щодо лікування фібриляції передсердь 2020
- <https://ccs.ca/guidelines-and-position-statement-library/>

- Канадські клінічні настанови з тромбозу: <https://thrombosiscanada.ca/clinicalguides/>
- Канадські керівні настанови щодо діабету: <http://guidelines.diabetes.ca/>
- Перелік клінічних настанов асоціації хвороби Альцгеймера [https://www.alz.org/professionals/health-systems-clinicians/guidelines_index_\(1\)](https://www.alz.org/professionals/health-systems-clinicians/guidelines_index_(1))
- Рекомендації 5-ї Канадської консенсусної конференції з діагностики та лікування деменції: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/alz.12105>
- Американський колеґіум торакальних лікарів (American College of Chest Physicians): антитромботична терапія при ВТЕ (настанови CHEST та звіт експертної групи) <https://journal.chestnet.org/GuidelineAntithrombotic>
- Настанови з антикоагулянтної терапії Американського колеґіуму торакальних лікарів (American College of Chest Physicians): <http://www.chestnet.org/Guidelines-and-Resources>
- Інсультний двигун (StrokeEngine): канадська неврологічна шкала <https://strokengine.ca/en/assessments/canadian-neurological-scale-cns/>
- Приклади віртуального неврологічного огляду:
 - Husson MA, Maher M, Chan D, et al. The Virtual Neurologic Exam: Instructional Videos and Guidance for the COVID-19 era. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 2020; 00, 1-6. doi:10.1017/cjn.2020.96; Допоміжні відео: <https://www.ngil.ca/initiatives/virtual-neuro-exam>
 - Американська академія неврології: <https://www.aan.com/tools-and-resources/practicing-neurologists-administrators/telemedicine-and-remote-care/#Education>
- CorHealth COVID-19. Пам'ятка №5 стосовно інсульту: РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПІДХОДІВ ДЛЯ НАРОЩУВАННЯ ОБСЯГУ ПОСЛУГ З ПРОФІЛАКТИКИ ІНСУЛЬТУ В ОНТАРІО: https://www.corhealthontario.ca/Memo5_SPC_Resumption_August-7-2020-final.pdf
- CorHealth: ресурси щодо вторинної профілактики інсульту:
 - ❖ Інфографіка щодо профілактики інсульту для лікарів загальної практики – сімейних лікарів
 - ❖ Клініка профілактики інсульту: резюме для пацієнтів <https://www.corhealthontario.ca/resources-for-healthcare-planners-&-providers/stroke-general/piwp/secondary-prevention/resources>
- Депресія, обструктивне апное уві сні та когнітивні порушення – скринінгові інструменти DOC <http://www.docscreen.ca/about.html>

Інформація для пацієнтів

- Фонд серця та інсульту: ознаки інсульту: <http://www.heartandstroke.ca/stroke/signs-of-stroke>
- Серце та інсульт: ознаки інсульту FAST <https://www.heartandstroke.ca/stroke/signs-of-stroke/fast-signs-of-stroke-are-there-other-signs>
- Фонд серця та інсульту: інформація про інсульт <http://www.heartandstroke.ca/stroke/what-is-stroke>
- Фонд серця та інсульту: інформація про фібриляцію передсердь <http://www.heartandstroke.ca/heart/conditions/atrial-fibrillation>
- Фонд серця та інсульту: ваша подорож після інсульту <https://www.heartandstroke.ca/-/media/1-stroke-best-practices/resources/patient-resources/en-your-stroke-journey-v21>
- Фонд серця та інсульту: чек-лист для пацієнтів після інсульту https://www.heartandstroke.ca/-/media/1-stroke-best-practices/resources/patient-resources/002-17_csbp_post_stroke_checklist_85x11_en_v1
- Фонд серця та інсульту: фактори ризику захворювань серця та інсульту <https://www.heartandstroke.ca/-/media/pdf-files/iavc/health-information-catalogue/en-are-you-at-risk>
- Фонд серця та інсульту: як взяти на себе відповідальність за відновлення інсульту. Інфографіка з віртуального чек-листа охорони здоров'я 2020 <https://www.heartandstroke.ca/-/media/1-stroke-best-practices/resources/patient-resources/csbp-infographic-virtual-healthcare-checklist>
- Фонд серця та інсульту: канадські правила реанімації та надання першої допомоги: https://cpr.heartandstroke.ca/s?language=en_US
- Фонд серця та інсульту: онлайн-підтримка та підтримка тих, хто у подібному становищі <https://www.heartandstroke.ca/heart-disease/recovery-and-support/the-power-of-community>
- Канадське партнерство з питань відновлення після інсульту - відеоресурси <https://canadianstroke.ca/en/tools-resources/videos>
- Інсультний двигун (StrokeEngine): <http://strokengine.ca/>
- Канадська асоціація психічного здоров'я: повернення <https://bounceback.cmha.ca/>

Резюме доказових даних

У пацієнтів з транзиторною ішемічною атакою (ТІА) або легким інсультом підвищений ризик повторного інсульту, особливо протягом першого тижня після початкової події. У систематичному огляді Giles & Rothwell (2007) узагальнили дані 18 досліджень, які охоплювали 10 126 пацієнтів з ТІА. Ризик інсульту на 2-й та 7-й день становив 3,1% та 5,2% відповідно. Perry et al. (2014) дослідили ризик інсульту у 3906 пацієнтів з ТІА, які були госпіталізовані до 8 відділень невідкладної допомоги протягом 5 років. У цій когорті інсульт розвинувся

протягом 7 днів у 86 (2,2%) пацієнтів, а впродовж 90 днів – у 132 (3,4%) пацієнтів. Purroy et al. (2012) повідомили щодо подібної частоти інсультів серед 1137 пацієнтів з ТІА, які були госпіталізовані до 30 центрів в Іспанії. Повторні події протягом 7 днів мали місце у 2,6% пацієнтів, а впродовж 90 днів у 3,9% пацієнтів. Після завершення перших 30 днів ризик повторного інсульту знижується.

До дослідження FIND-AF Wachter et al. (2016) включили 398 пацієнтів віком старше 60 років з гострим ішемічним інсультом (протягом 7 днів з моменту появи симптомів), синусовим ритмом до групи тривалого холтерівського моніторингу ЕКГ протягом 10 днів, починаючи з першого тижня після інсульту, який повторювали через 3 і 6 місяців, або до групи стандартного ведення (в середньому, 73 години стаціонарної телеметрії плюс, в середньому, 24 години холтерівського моніторингу). Станом на кінець, як 6-го, так і 12-го місяця виявлення ФП було значно вищим у групі тривалого моніторингу (13,5% у порівнянні з 4,5% та 13,5% у порівнянні з 6,1% відповідно). Відповідне число осіб, яким необхідно провести скринінг, щоб виявити 1 пацієнта з ФП, становило 11 та 13. Значущих відмінностей між групами у частоті повторних інсультів (2,5% у порівнянні з 4,5%, $p = 0,28$) або смерті (3,0% у порівнянні з 4,5%, $p = 0,45$) не було. Результати британського РККД (Higgins et al., 2013) за участі 100 пацієнтів з синусовим ритмом та без ФП в анамнезі свідчили, що стратегія 7-денного моніторингу ЕКГ у гострому періоді інсульту перевершує стандартний підхід у виявленні пароксизмальної форми ФП (18% у порівнянні з 2%; $p < 0,05$). Значно більше пацієнтів, у яких був проведений додатковий моніторинг, почали лікування антикоагулянтами.

У осіб з інсультом у негострому періоді, Gladstone et al. (2014), виявили, що 30-денний амбулаторний моніторинг серцевих подій перевершував повторний 24-годинний холтерівський моніторинг у виявленні ФП у 572 пацієнтів у віці від 52 до 96 років без діагнозу ФП, які перенесли криптогенний ішемічний інсульт або ТІА протягом попередніх 6 місяців. Напади ФП тривалістю ≥ 30 секунд частіше виявляли в осіб, які використовували монітори серцевих подій (16,1% у порівнянні з 3,2%, абсолютна різниця, 12,9%; 95% ДІ 8,0 – 17,6; $p < 0,001$; число осіб, яким необхідно провести скринінг = 8). Монітори серцевих подій також частіше виявляли напади ФП, що тривали довше, ніж 2,5 хвилини (9,9% проти 2,5%, абсолютна різниця, 7,4%, 95% ДІ 3,4 – 11,3; $p < 0,001$). Впродовж 90 днів лікування пероральними антикоагулянтами було призначене більшому числу пацієнтів у групі втручання (18,6% у порівнянні з 11,1%, $p = 0,01$). Три чверті випадків ФП, виявлених у групі втручання, були виявлені протягом перших 2 тижнів моніторингу.

Клінічна та економічна ефективність тривалого моніторингу ЕКГ, швидше за все, вища у пацієнтів із очікуваною значною тривалістю та вищою якістю життя, а також у пацієнтів з надмірною передсердною ектопією, збільшеним лівим передсердям чи гіршою його скоротливістю або підвищеним рівнем натрійуретичного пептиду. Хоча, тривалий моніторинг ЕКГ після інсульту поліпшує виявлення ФП, слід зазначити, що клінічні випробування не мали достатньої потужності для визначення впливу тривалого моніторингу ЕКГ на частоту повторних інсультів. Напади ФП, що виявлені приладом, часто є короткими і субклінічними, а мінімальна тривалість або тягар виявленої приладом ФП, що є підставою для початку лікування антикоагулянтами, залишаються невизначеними; отже думки експертів дуже відрізняються.

Згідно з оцінками, у Канаді 5% людей віком старше 65 років мають ознаки на користь судинних когнітивних порушень (СКП). Їх розповсюдженість серед осіб, які перенесли інсульт, як правило, вища: протягом 5 років після інсульту частота СКП сягає 29% (Pendlebury et al., 2015). Тому в усіх пацієнтів при зверненні необхідно провести відповідний скринінг за допомогою перевірених інструментів, таких як Монреальський тест когнітивної оцінки (Montreal Cognitive Assessment – MoCA) або Міні-дослідження психічних функцій (Mini-Mental State Exam – MMSE).

Додаткові дослідження та оцінка фізіологічних показників, як частина первинного обстеження пацієнта дають важливу інформацію для ведення пацієнта. Результати невеликого дослідження «випадок-контроль» продемонстрували, що підтримка фізіологічних показників у нормальних межах протягом перших трьох днів після інсульту має позитивний вплив на результати лікування (Langhorne et al., 2000). Також було показано, що біомаркери крові корелюють із розміром ураження мозку та тяжкістю інсульту (Kisialiou et al., 2012). Ferrari et al. (2010) повідомили, що артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, встановлена етіологія інсульту, гострі інфекції та декомпенсована серцева патологія є незалежними предикторами погіршення стану після ТІА або легкого інсульту, та рекомендували негайне обстеження для їх виявлення. З цих висновків, взятих разом,

впливає, що ретельне обстеження пацієнтів із підозрою на інсульт або ТІА є корисним для прогнозування ризику повторного інсульту та ведення пацієнта.

Коли візити до лікарні чи до клініки неможливі, деякі профілактичні заходи можуть здійснюватися за допомогою віртуальних засобів телемедицини, таких як телефонна або комп'ютерна комунікація. Віртуальні втручання виявилися ефективними для контролю серцево-судинних факторів ризику. Щомісячні телефонні дзвінки консультанта з питань здоров'я асоціювались зі значно нижчими показниками систолічного та діастолічного кров'яного тиску, а також були пов'язані зі значним поліпшенням дієти, збільшенням фізичної активності, прихильності до лікування та задоволення пацієнтів доступом до медичної допомоги у порівнянні зі звичайним доглядом (Salisbury et al., 2016). Мобільні медичні втручання були пов'язані із суттєво нижчим рівнем HgbA1C та значно вищими шансами відмовитись від куріння через 6 місяців у порівнянні з контролем (Liu et al., 2017). Цифрові медичні втручання, включно з телемедициною, веб-стратегіями, електронною поштою, мобільними додатками, обміном текстовими повідомленнями та датчиками для моніторингу, значно зменшують ризик серцево-судинних подій (BP = 0,61, 95% ДІ 0,46–0,80, p<0,001) (Widmer et al., 2015).

Таблиця наявних свідчень та перелік посилань 1a: Сортування та початкове обстеження при транзиторній ішемічній атаці та легкому (неінвалідизуючому) інсульті
(англійською: Evidence Table and Reference List 1a: Triage and Initial Diagnostic Evaluation of Transient Ischemic Attack and Non-Disabling Stroke)

Таблиця наявних свідчень та перелік посилань 1a: Віртуальний догляд
(англійською: Evidence Table and Reference List 1b: Virtual Care)

Таблиця 1А. Рекомендовані лабораторні дослідження для пацієнтів з гострим інсультом або транзиторною ішемічною атакою*

Примітка: У цьому переліку наведені початкові лабораторні дослідження, що рекомендовані для пацієнтів з інсультом та транзиторною ішемічною атакою. При виборі необхідних лабораторних досліджень та термінів їх проведення слід враховувати наявні у пацієнта прояви, клінічні міркування та локальні клінічні протоколи лікування інсульту.

Лабораторні дослідження, які рекомендовано проводити в усіх пацієнтів з інсультом та транзиторною атакою

Клінічний (загальний) аналіз крові	Міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС)	Активованій частково-тромбопластиновий час (АЧТЧ)
Рівень електролітів	Креатинін і розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ)	Печінкові ферменти (наприклад, АСТ, АЛТ)
Випадковий рівень глюкози крові або рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c)	Рівень глюкози у плазмі натще або рівень глюкози у плазмі через 2 години після їжі, або глікозильований гемоглобін (HbA1c), або тест толерантності до глюкози (75 г перорально)	Ліпідограма (забір крові натще є необов'язковим, рішення мають враховувати індивідуальні особливості пацієнтів)

Додаткові лабораторні дослідження, які розглядаються в окремих випадках

Примітка: Кожен пацієнт є унікальним, і у деяких випадках, щоб краще зрозуміти клінічну ситуацію, можуть бути потрібні додаткові дослідження. Проте багато пацієнтів з інсультом можуть не мати підстав для проведення зазначених нижче досліджень, тому їх слід розглядати в окремих випадках, зважаючи на клінічні прояви та анамнестичні дані.

Необов'язкові лабораторні дослідження

Рівень кальцію, магнію та фосфору	Якщо жінці менше 50 років, розгляньте проведення тесту на вагітність	Посів крові при підозрі на сепсис (відповідно до локального протоколу)	
ШОЕ	С-реактивний білок	Тропонін, якщо є показання	
Скринінг щодо наркотиків у крові та / або сечі	ВІЛ, серологічні тести на сифіліс, якщо є показання		
<p>Скринінг щодо тромбофілії – розглядається лише в окремих випадках (лише за наявності клінічних підстав).</p> <p><i>Рекомендуйте консультацію фахівця з тромбозів для обстеження щодо стану гіперкоагуляції</i></p>			
Антикардіоліпінові антитіла, бета-2-глікопротеїн	Вовчаковий антикоагулянт	Скринінг щодо серповидних клітин	Рівень гомоцистеїну та вітаміну В ₁₂ у сироватці
<p>Скринінг щодо венозних тромбозів – розглядається лише в окремих випадках (лише за наявності клінічних підстав).</p> <p><i>Рекомендуйте консультацію фахівця з тромбозів для обстеження щодо стану гіперкоагуляції</i></p>			
Протеїн S	Протеїн C	Лейденська мутація Фактора V	
Мутація гену протромбіну	Антитромбін III		
<p>Особливі міркування, особливо у молодих дорослих та дітей з інсультом за відсутності встановленої етіології. (Зверніть увагу, що для цих досліджень немає переконливої доказової бази, і їх проведення слід розглядати лише у деяких пацієнтів з інсультом на підставі клінічної картини та даних анамнезу).</p> <p>Рекомендована консультація гематолога або невролога.</p>			
Розгляньте люмбальну пункцію для дослідження цереброспінальної рідини (кількість та типи клітин, рівень білка, глюкози, мікробіологічні та вірусологічні дослідження; можливо, цитологія / проточна цитометрія, якщо підозрюється лімфома центральної нервової системи)	Біопсія мозку (якщо розглядається можливість васкуліту центральної нервової системи або ангіоцентричної лімфоми)		
Катетерна церебральна ангіографія	Подальші генетичні дослідження (CADASIL, хвороба Фабрі, MELAS)		

2. Спосіб життя та модифікація факторів ризику

Примітка. Ці рекомендації стосуються пацієнтів, як з ішемічними, так і з геморагічними інсультами або транзиторними ішемічними атаками, якщо інше не вказано.

Розділ 2 рекомендації 2020

2.1 Оцінювання факторів ризику

1. Особи, які мають підвищений ризик інсульту, та пацієнти, які перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку, мають бути оцінені щодо факторів ризику судинних захворювань та модифікації способу життя (дієта, споживання натрію, фізичні вправи, вага, вживання алкоголю, куріння), а також щодо використання пероральних контрацептивів або замісної гормональної терапії [рівень доказів B].

2. Особи, які мають підвищений ризик інсульту або транзиторної ішемічної атаки, та члени їх сімей мають отримувати персоналізовану інформацію та консультації щодо можливих стратегій модифікації свого способу життя та судинних факторів ризику [рівень доказів B].
3. Слід звертатись до відповідних спеціалістів з метою підтримки та модифікації конкретних судинних факторів ризику та поведінки / способу життя, коли це необхідно [рівень доказів B].

2.2 Здорове збалансоване харчування

1. Дайте пояснення та порадьте особам з транзиторною ішемічною атакою або інсультом дотримуватись здорового режиму харчування та збалансованої дієти [рівень доказів B] або скеруйте їх до дієтолога, де це доступно [рівень доказів C]. *Щоб отримати додаткову інформацію, зверніться до [Canada's Food Guide](#).*
2. Дайте пояснення та порадьте особам з транзиторною ішемічною атакою або інсультом дотримуватись дієти середземноморського типу або дієтичних підходів для зниження артеріального тиску (Dietary Approach to Stop Hypertension – DASH), які передбачають споживання значної кількості овочів та фруктів, цільнозернових продуктів, риби, горіхів та оливкової олії, а також обмеження вживання червоного м'яса [рівень доказів B].
3. Поради можуть включати:
 - а. Споживання різноманітних натуральних, цільних продуктів з мінімальним ступенем кулінарної обробки під час кожного прийому їжі [рівень доказів B].
 - б. Споживання меншої кількості продуктів харчування, що мають високий ступінь кулінарної обробки (зокрема рафінованої їжі, кондитерських виробів, солодких напоїв, готових м'ясних продуктів та альтернатив м'ясу, а також напівфабрикатів) [рівень доказів B].
 - в. Дієту з високим вмістом овочів і фруктів; заохочуйте пацієнтів обирати свіжі або заморожені фрукти без додавання цукру або консервовані у воді фрукти без додавання цукру та з низьким вмістом натрію; свіжі або заморожені овочі без додавання соусів або консервовані овочі без додавання солі [рівень доказів B].
 - г. Споживання молочних продуктів із низьким вмістом жиру та цукру та несолодких збагачених соєвих напоїв [рівень доказів B].
 - г. Перехід до споживання більшої кількості білка з рослинних джерел (бобові, горіхи та насіння) та інших видів білка, які містять менше насичених жирів, таких як риба, птиця та нежирне м'ясо [рівень доказів B].
 - д. Збільшення споживання продуктів, що багаті на харчові волокна, таких як цільнозернові продукти, боби та інші бобові, замість оброблених або очищених зернових продуктів, таких як білий хліб та макарони [рівень доказів B].
 - е. Споживання води, як засобу поповнення запасів рідини. Солодкі напої (такі як енергетичні напої, фруктові напої, соки промислового виробництва, безалкогольні напої та ароматизована кава) додають калорій та мають мінімальну харчову цінність, тому їх слід уникати [рівень доказів A].
 - е. Споживання їжі з низьким вмістом натрію [рівень доказів B]. Детальніше див. Розділ 2.3

Розділ 2.2 Клінічні міркування

Дайте поради та проведіть навчання людей з питань здорового харчування, зосередивши увагу на споживанні цілісних, натуральних, мінімально оброблених продуктів, а не на певних поживних речовинах, таких як холестерин.

2.3 Споживання натрію

Щоб запобігти гіпертензії та знизити артеріальний тиск у пацієнтів з гіпертензією, консультуйте та пропонуйте пацієнтам з перенесеною транзиторною ішемічною атакою чи інсультом зменшити споживання натрію до досягнення цільового рівня – не більше 2000 мг на день (5 г кухонної солі або 87 ммоль натрію, що становить менше однієї чайної ложки) [рівень доказів A]. Для отримання додаткової інформації зверніться до настанов з модифікації способу життя 2020 року (Guidelines on Health Behaviour Management) Канадського товариства з гіпертензії.

Розділ 2.3 Клінічні міркування

1. Досягнення цільового рівня споживання натрію <2000 мг на день серед загальної популяції може виявитись складним завданням, адже зараз середньодобове споживання у жителів Канади становить 2760 мг. Заохочуйте поступове зменшення споживання їжі з високим вмістом натрію, що дозволить смаковим рецепторам та звичкам належним чином адаптуватися. (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/healthy-eating/sodium.html>)

2.4. Фізична активність

Для отримання додаткової інформації зверніться до Розділу 6 Модуля з реабілітації та відновлення CSBPR 2020 ([CSBPR Rehabilitation and Recovery Module](#)) та оновленої версії AEROBICS 2020

1. Консультуйте та навчайте людей з перенесеною транзиторною ішемічною атакою чи інсультом уникати малорухомого способу життя, а також збільшувати обсяг фізичної активності, наскільки вони можуть [рівень доказів B].
2. Більшість людей після інсульту, стан яких є стабільним, повинні почати регулярно робити фізичні вправи [рівень доказів B].
3. Консультуйте та навчайте людей з перенесеною транзиторною ішемічною атакою чи інсультом практикувати аеробні вправи 4 – 7 днів на тиждень, щоб назбирати щонайменше 150 хвилин фізичної активності на тиждень (тривалість кожного тренування не менше 10 хвилин) на додаток до рутинних занять у повсякденному житті [рівень доказів B].
4. Початок аеробних тренувань у пацієнтів після інсульту або транзиторної ішемічної атаки слід розглянути, коли пацієнт з медичної точки зору стане стабільним. Щоб забезпечити безперервність відповідних втручань, пацієнтів слід повторно оцінювати в перехідних точках уздовж континууму допомоги з урахуванням змін їх рухових та серцево-легеневих функцій для участі в аеробних тренуваннях [рівень доказів B].

Розділ 2.4 Клінічні міркування

1. Інтенсивність аеробних вправ повинна бути індивідуалізованою. До факторів, які слід брати до уваги, належать функціональні обмеження, супутні медичні проблеми, такі як серцеві хвороби, потреба в навантажувальному стрес-тесті з реєстрацією електрокардіограми та запланована інтенсивність вправ (тобто легкі, помірні чи інтенсивні).
2. Слід розглянути можливість скринінгу та нагляду за дорослими із супутніми захворюваннями (наприклад, серцевими), які підвищують ризик медичних ускладнень.
3. Слід розглянути можливість нагляду медичного працівника (наприклад, фізичного терапевта) на початку занять вправ в осіб після перенесеного інсульту, які мають підвищений ризик падінь або ушкоджень.

2.5 Контроль маси тіла

1. Консультуйте та заохочуйте осіб після перенесеної транзиторної ішемічної атаки чи інсульту, щоб вони досягли та підтримували обхват талії < 88 сантиметрів для жінок та < 102 сантиметрів для чоловіків* або індекс маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 24,9 кг/м² [рівень доказів B].
(*Примітка: Ці показники відображають сучасні дослідження, у яких брали участь переважно представники європейської раси. Зверніться до довідкового списку щодо значень окружності талії для інших етнічних груп).
2. Консультуйте та навчайте осіб, які перенесли транзиторну ішемічну атаку чи інсульт, які мають надмірну вагу, ставити здорові цілі щодо схуднення та розробляти індивідуальні плани для досягнення цих цілей [рівень доказів B].
3. Слід застосовувати різносторонні підходи для стійкої втрати або збільшення ваги, які включають консультування та навчання, збільшення фізичної активності та поведінкові втручання [рівень доказів B].

Розділ 2.5 Клінічні міркування

1. Обговорюючи масу тіла, розгляньте можливість збору детального анамнезу, приділивши увагу основним причинам збільшення ваги, та уникайте стигматизації та оціночних суджень. Для отримання додаткової інформації зверніться до [2020 Canadian Obesity Network guidelines](#).

2.6 Вживання алкоголю

1. Консультуйте та навчайте осіб після перенесеної транзиторної ішемічної атаки чи інсульту уникати вживання великої кількості алкоголю, оскільки надмірне вживання алкоголю збільшує ризик артеріальної гіпертензії, ішемічного інсульту та внутрішньомозкових крововиливів [рівень доказів B].
2. Консультуйте та навчайте осіб, які перенесли транзиторну ішемічну атаку чи інсульт дотримуватися Канадських настанов з вживання алкогольних напоїв з мінімальним ризиком (2018): **для жінок** – не більше 10 доз на тиждень, не більше 2 доз на день у більшість днів і не більше 3 доз у будь-якому окремому випадку; **для чоловіків** – не більше 15 доз на тиждень, не більше 3 доз на день у більшість днів і не більше 4 доз у будь-якому окремому випадку [рівень доказів B].

Примітка: одною стандартною дозою алкоголю вважається приблизно 44 мл (1,5 унції) міцних алкогольних напоїв (40%), 355 мл (12 унцій) 5% пива або 148 мл (5 унцій) 12% вина.

2.7 Вживання рекреаційних (наркотичних) засобів

1. Особам з інсультом, які з рекреаційною метою вживали наркотики, що можуть збільшити ризик інсульту (наприклад, кокаїн чи амфетаміни), слід порадити припинити вживання [рівень доказів С]; їм слід надати відповідну підтримку та скерувати до служб та ресурсів для лікування від наркоманії та відповідної реабілітації.
2. Щодо вживання канабісу, який може бути призначений за медичними показаннями, проінформуйте пацієнтів про можливе підвищення ризику інсульту, щоб вони могли прийняти зважене рішення щодо використання цих засобів [рівень доказів В].

Розділ 2.7 Клінічні міркування

На сьогодні є деякі відомості, що існує певна асоціація між курінням продуктів з конопель та можливим підвищенням ризику інсульту та інших серцево-судинних подій. Однак, поки бракує високоякісних доказових даних для надання чітких рекомендацій. Слід враховувати індивідуальні особливості пацієнтів. Зверніться до Канадських рекомендацій щодо вживання конопель з мінімальним ризиком ([гіперпосилання](#)) (Fischer et al. Lower-Risk Cannabis Use Guidelines: A Comprehensive Update of Evidence and Recommendations. Public Health Policy 2017; Vol 107, No. 8, e1-e12. DOI: 10.2105 / AJP.2017.303818.)

2.8 Відмова від куріння

Зверніть увагу, що термін „куріння” у цих рекомендаціях стосується як тютюну, так і інших речовин, які люди вдихають.

1. В усіх медичних закладах уздовж надання допомоги при інсульті (стаціонарний, амбулаторний та громадський періоди) слід визначити, оцінити та задокументувати статус щодо куріння [рівень доказів А].
2. Надайте усім курцям однозначну, неосудливу та специфічну для кожного пацієнта раду щодо важливості відмови від куріння [рівень доказів В] це також стосується усіх, хто проживає разом із пацієнтом.
3. Запропонуйте допомогу у спробі відмовитись від куріння - або безпосередньо, або шляхом скерування до відповідних ресурсів [рівень доказів А].
4. Покроковий підхід, від зменшення куріння і аж до повної відмови від нього, є дієвим підходом [рівень доказів В].
5. В усіх програмах та втручаннях щодо відмови від куріння слід розглядати комбінацію фармакотерапії та поведінкової терапії [рівень доказів А].
6. Трьома класами фармакологічних засобів, які слід розглядати як першу лінію лікування для відмови від куріння, є ніотинова замісна терапія, вареніклін та бупропіон [рівень доказів А].
 - а. Вибір фармакотерапії має враховувати стабільність стану пацієнта, клінічні потреби та інші медичні фактори, бажання пацієнта та здатність пацієнта дозволити собі лікування у тих випадках, коли воно не включене до формуляра лікарських засобів провінції [рівень доказів С].
Див. Додаток 3. Фармакоterapia для відмови від куріння (Appendix Three: Pharmacotherapy).
 - б. Початок фармакотерапії для відмови від куріння слід розпочати якомога швидше і підтримувати під час перебування в лікарні з приводу гострого інсульту [рівень доказів С]. Чим раніше розпочати обговорення питання про відмову від куріння, тим кориснішим це може бути [рівень доказів С].
7. Мають бути протоколи щодо відмови від вживання нікотину під час госпіталізації для пацієнтів, які перебувають у лікарні з інсультом і є активними курцями [рівень доказів В]. *Зверніться до наведеної нижче Оттавської моделі, як прикладу такого протоколу (див. Розділ «Ресурси для реалізації»).*
8. Члени міждисциплінарної команди повинні інформувати пацієнтів, членів їх сімей та тих, хто їх доглядає, про шкідливі наслідки впливу пасивного куріння [рівень доказів В].
9. Слід розглянути можливість звернення до віртуальних служб відмови від куріння, програм відмови від куріння, допоміжних ресурсів та клінік (в залежності від їх доступності у регіоні) для підвищення шансів на успішну відмову від куріння [рівень доказів В].
10. Людям, які не готові кинути курити, слід запропонувати мотиваційні втручання, що допоможуть підвищити їх готовність кинути [рівень доказів В]. *Інформацію про інструменти мотиваційного інтерв'ю див. нижче (Розділі „Ресурси для реалізації”).*

Розділ 2.8 Клінічні міркування

Використання електронних сигарет

1. Хоча деякі люди можуть вважати вейп-продукти корисними для відмови від куріння, їх ефективність на популяційному рівні залишається незрозумілою.

2. Існують докази того, що люди, які використовують вейпінг як механізм відмови від сигарет, можуть продовжувати вейпувати навіть після припинення куріння сигарет, на відміну від замісної терапії нікотином, яка, як було встановлено, не використовується постійно ([гіперпосилання](#)) (Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, Pesola F, Myers Smith K, Bisal N, Li J, Parrott S, Sasieni P, Dawkins L, Ross L, Goniewicz M, Wu Q, McRobbie HJ. A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. *N Engl J Med.* 2019; 380 (7): 629-637. doi: 10.1056/NEJMoa1808779.)
3. З'являються наукові факти, що вказують на зв'язок між вейпінгом і підвищеним артеріальним тиском, хоча сила цього зв'язку на даний момент незрозуміла.
4. Найбільш поширеним способом вживання у Канаді є комбіноване використання тютюнових виробів як для вейпінгу, так і шляхом підпалювання, тому стратегії відмови від куріння повинні враховувати обидва методи вживання нікотину.
5. Слід проводити освітні заходи та консультації щодо ризиків та переваг електронних сигарет у людей з інсультом, серед пацієнтів молодого віку, які перенесли інсульт.

2.9 Вагітність, пероральні контрацептиви та замісна гормональна терапія

1. Обговорення питання про вагітність та її вплив на ризик повторного інсульту має бути складовою допомоги всім жінкам, які пережили інсульт у репродуктивному віці [рівень доказів С]. Для отримання додаткової інформації зверніться до рекомендацій CSBPR [Secondary Prevention of Stroke during Pregnancy](#) (Вторинна профілактика інсульту під час вагітності).
2. Контрацепція повинна розглядатися у контексті фертильності та планування вагітності, а також типу та механізму інсульту [рівень доказів С]. Для отримання додаткової інформації зверніться до рекомендацій CSBPR [Secondary Prevention of Stroke during Pregnancy](#) (Вторинна профілактика інсульту під час вагітності).
3. У разі ішемічного інсульту слід приділити належну увагу використанню системних контрацептивів або замісної гормональної терапії, що містять естрогени і можуть збільшувати ризик тромбозів; у більшості випадків їх слід уникати через підвищений ризик інсульту [рівень доказів В].
4. Використання альтернативних методів, що включають лише прогестеронові оральні контрацептиви, лише прогестеронові або негормональні внутрішньоматкові засоби, або бар'єрну контрацепцію, слід розглядати за участі фахівця, який має досвід використання контрацепції [рівень доказів С].
5. Пацієнтів жіночої статі з транзиторною ішемічною атакою або ішемічним інсультом слід застерегти і порекомендувати відмовитись від використання естрогенвмісних оральних контрацептивів або замісної гормональної терапії [рівень доказів В]. У цих пацієнтів слід розглянути альтернативні варіанти лікування [рівень доказів С]. Зверніться до рекомендацій Товариства акушерства та гінекології Канади ([Society of Obstetrics and Gynecology of Canada](#)).
6. НОБЕ у 2020 році: У жінок, які страждають на мігрень з аурую, слід розглянути методи контрацепції альтернативні вживанню гормональних контрацептивів, що містять естрогени [рівень доказів С], особливо якщо вони також є курцями тютюну [рівень доказів В]. (Посилання: ACOG Practice Bulletin No. 206: Use of Hormonal Contraception in Women With Coexisting Medical Conditions, *Obstetrics & Gynecology*: February 2019 - Volume 133 - Issue 2 - p e128-e150. doi: 10.1097/AOG.0000000000003072; McClester M, Mounsey A, Mackler L. Clinical inquiry: Do oral contraceptives carry a significant risk of stroke for women with migraines? *J Fam Pract.* 2013 Nov; 62 (11): 662-3. PMID: 24288713.)
7. **Гіпертензивні розлади під час вагітності (ГРВ):** питання про можливість використання АСК та її дозу для зменшення ризику ГРВ слід вирішувати індивідуально з урахуванням ризику розвитку ГРВ (наприклад, у жінок із ішемічним інсультом чи ГРВ в анамнезі або іншими факторами ризику), консультуючись з фахівцями з акушерства [рівень доказів С]. *Щоб отримати додаткову інформацію, зверніться до модуля CSBPR щодо інсульту під час вагітності ([Stroke during Pregnancy](#)).*
8. **Штучне запліднення:** для жінок, які перенесли церебральну подію та розглядають можливість запліднення *in vitro*, слід провести консультацію та надати їм інформацію щодо ризиків, пов'язаних з лікуванням безпліддя (включаючи потенційний ризик гіперстимуляції), а також забезпечити спостереження щодо ускладнень, переконавшись, що всі інші заходи, передбачені планами профілактики інсульту у молодому віці, виконуються належним чином [рівень доказів С].

Зверніться до Розділу 3 Канадських рекомендацій щодо артеріальної гіпертензії 2020 року ([Hypertension Canada](#)), щоб отримати додаткову інформацію про гіпертензію під час вагітності. Зверніться до сучасних рекомендацій Товариства акушерів-гінекологів ([Society of Obstetricians and Gynecologists](#)), щоб отримати відповідні рекомендації.

2.10 Дотримання індивідуальних планів профілактики

1. Під час кожної зустрічі пацієнта з медичними фахівцями слід обговорювати та документувати його/її прихильність до призначених заходів з вторинної профілактики (фармакотерапія та модифікація способу життя), виявляти та усувати перешкоди для виконання рекомендацій, проводити консультації та брати участь

у визначенні спільних цілей, щоб заохотити пацієнта дотримуватись плану заходів і не припиняти лікування [рівень доказів C].

2.11 Нові фактори ризику

Грипозна інфекція, вакцинація та ризик інсульту

1. Рекомендується робити щеплення від грипу, оскільки було доведено, що воно пов'язане зі зниженням ризику інсульту та інших серцево-судинних подій, особливо у пацієнтів з наявними факторами ризику серцево-судинних захворювань [рівень доказів B].

Забруднення повітря та ризик інсульту

2. Надавайте інформацію про ефекти тривалого контакту з забрудненим повітрям, зокрема порадьте уникати або мінімізувати контакт з твердими частками діаметром $\leq 2,5$ мкм, що може бути пов'язаний з підвищеним ризиком інсульту та інших серцево-судинних захворювань [рівень доказів B].

Обґрунтування

Здоровий спосіб життя зменшує ризик як першого в житті інсульту, так і повторного інсульту у пацієнтів з інсультом в минулому. Артеріальна гіпертензія є найважливішим фактором ризику інсульту, що піддається корекції. Згідно з оцінками останніх досліджень, зменшення вмісту натрію у харчових продуктах дозволить позбутися високого кров'яного тиску майже кожному третьому канадцю. Більшість натрію, який споживають канадці (77%), надходить з продуктів харчування з високим ступенем технологічної обробки, що продаються у продуктових магазинах та закладах громадського харчування. Під час приготування їжі або за столом додається лише близько 11% натрію, а решта природним чином міститься у самих продуктах. Найвні дані вказують на те, що зниження споживання натрію до адекватного рівня може зменшити захворюваність на інсульт та серцеві захворювань на цілих 30 % і має значний вплив на зниження артеріального тиску. Дані дослідження глобального тягаря хвороб (Feigin et al., 2016) свідчать, що у Канаді 12,6% тягаря інсульту обумовлено харчуванням з високим вмістом натрію.

Обсяг доказових даних щодо користі фізичних вправ для зменшення ризику інсульту та інших судинних захворювань значно збільшився за останні кілька років. Канадські керівні настанови для дорослих 2020 року щодо руху протягом 24 годин (2020 Canadian 24-hour Movement Guidelines for Adults) як складові нових рекомендацій пропонують збалансований підхід до фізичних вправ, сну та зменшення часу сидіння, оскільки усе це пов'язано зі зменшенням смертності та захворюваності у дорослих (Ross et al, 2020).

Зростає стурбованість щодо розповсюженості ожиріння серед канадського населення, особливо серед молодих людей, і цьому питанню слід приділяти увагу у всіх пацієнтів з інсультом або з підвищеним ризиком інсульту. Згідно з даними дослідження глобального тягаря хвороб (Feigin et al., 2016), 28,4% тягаря інсульту у Канаді пояснюється високим ІМТ. Ожиріння може бути наслідком відповідного харчового середовища, яке включає їжу з високим вмістом жиру, цукру, калорій тощо. Насичені жири підвищують рівень холестерину ЛПНЩ у крові. Високий рівень холестерину ЛПНЩ є фактором ризику серцевих захворювань та інсульту. Заміна насичених жирів моно- та поліненасиченими жирами призводить до зниження рівня холестерину ЛПНЩ. За підрахунками, канадці отримують з насичених жирів приблизно 10% від загальної кількості калорій. Основним джерелом насичених жирів у раціоні канадців є їжа з високим ступенем кулінарної обробки. Ці продукти з високим ступенем кулінарної обробки також містять багато калорій, натрію та вільних цукрів, а також можуть містити багато інших нездорових видів жирів, таких як транс-жирні кислоти (транс-жири). Згідно з оцінками, тягар інсульту у Канаді обумовлений впливом низки факторів ризику, включаючи вживання тютюну (13% тягаря інсульту), вживання алкоголю (7,7%), низьку фізичну активність (10,9%), низький рівень споживання фруктів (20,4%) та низький рівень споживання овочів (19,5%).

Звіт про результати аудиту щодо якості допомоги при інсульті у Канаді (Quality of Stroke Care in Canada stroke audit) свідчив, що серед усіх канадців, які перенесли інсульт у 2008-2009 роках, 41% були курцями, а серед молодих дорослих пацієнтів з інсультом (менше 49 років) їх було ще більше. Результати дослідження InterStroke продемонстрували, що курці мають підвищений ризик інсульту (при цьому вплив на ішемічний інсульт є більшим, ніж на геморагічний інсульт), і цей ризик збільшується із збільшенням кількості викурених цигарок на день. Більше того, за впливом на ризик інсульту куріння поступається лише артеріальній гіпертензії. Згідно з опитуванням населення Канади щодо здоров'я у 2019 році, на той час курили приблизно 14,8% людей у Канаді

(віком від 12 років), і, як було показано, значна частина з них мала бажання спробувати кинути. Постачальники медичних послуг відіграють важливу роль у наданні допомоги людям, які хочуть кинути курити. Більше того, відомо, що навіть короткі втручання надавачів є ефективними для збільшення ймовірності кинути курити серед людей, які курять. Керівні настанови з клінічної практики є важливим та ефективним інструментом для подолання розриву між рекомендованою допомогою та допомогою, що фактично надається. Встановлено, що відмова від куріння зменшує ризик інсульту пропорційно збільшенню тривалості періоду без куріння.

У жінок, які перенесли інсульт, існує додатковий ризик повторного інсульту, якщо вони продовжують курити і приймають оральні контрацептиви або замісну гормонотерапію на основі естрогену. Дослідження також продемонстрували підвищений ризик тромбозів при гормональній терапії на основі естрогену (як щодо оральних контрацептивів, так і щодо гормонозамісної терапії).

Пацієнти з інсультом, члени їх сімей та особи, які їх доглядають, наголосили на тому, що інформацію про модифікацію факторів ризику необхідно надавати вже у ранні терміни після інсульту. Багато з них висловлювали занепокоєння з приводу того, що вони отримали цю інформацію лише через значний проміжок часу або не отримали взагалі. Це підкреслює від'єднаність пацієнтів з інсультом від їх медичної команди після повернення до життя у громаді, а також потенційну від'єднаність працівників первинної ланки медичної допомоги від інших медичних фахівців, які беруть участь у лікуванні, наприклад, експертів з інсульту та членів реабілітаційної команди.

Пацієнти з інсультом також зазначали, що їм складно модифікувати власний спосіб життя та відстежувати зміни у поведінці, а також визначати, які цілі є для них придатними. Отже навчання щодо управління факторами ризику є надзвичайно важливим, як і прості у використанні інструменти для підтримки їх зусиль. Люди з інсультом також наголошували на необхідності індивідуалізації втручань, щоб мати змогу успішно працювати над певними факторами ризику. Деякі пацієнти з інсультом відчували труднощі при фізичних вправах, що обумовлені іншими станами, і їм необхідна індивідуальна програма фізичних вправ для задоволення їх унікальних потреб. У відгуках людей з інсультом також була зазначена потреба в індивідуальних підходах, що враховують інші проблеми зі здоров'ям, оскільки мультиморбідність стає все більш розповсюдженим явищем серед людей з інсультом (Heart and Stroke Disconnected Report, 2019).

Системні наслідки

1. Зусилля для запобігання інсульту в усіх громадах, які повинні бути інтегровані з існуючими ініціативами з профілактики хронічних захворювань.
2. Скоординована та всебічна профілактика інсульту має пропонуватись постачальниками первинної медичної допомоги. Також мають існувати реально функціонуючі механізми, які забезпечують, щоб ризику інсульту приділяли увагу під час будь-якої зустрічі із медичними працівниками протягом усього континууму допомоги.
3. Поліпшення комунікації та планування переходів на всіх етапах та між закладами, а також забезпечення того, щоб співробітники первинної ланки медичної допомоги були повністю поінформовані про цілі лікування, профілактичні заходи, що розпочалися постачальниками медичної допомоги, починаючи з першого огляду (наприклад, у відділенні невідкладної допомоги), планувались подальші дослідження та проводилося тривале спостереження.
4. Судинне здоров'я головного мозку як ключовий компонент охорони громадського та популяційного здоров'я; заходи, спрямовані на зниження ризику за допомогою дієти (включаючи обмежене споживання насичених жирів, натрію та цукру), фізичної активності, відмови від куріння та вживання засобів, що збільшують ризик інсульту.
5. Регіональні, національні та міжнародні зусилля задля зменшення споживання солі (натрію) шляхом співпраці з урядом та впровадження змін у продовольче забезпечення як у секторі роздрібною торгівлі, так і в ресторанному секторі.
6. Підвищення обізнаності та знань громадськості про ризики, пов'язані з вживанням солі, за допомогою цільових та популяційних кампаній. Шкільні програми, що навчають харчовій грамотності, включаючи приготування їжі «з нуля» з використанням цільних, мінімально оброблених продуктів. Просування обов'язкового маркування продуктів за допомогою наклеювання харчової етикетки спереду на упаковці, щоб збільшити обізнаність та знання серед широких верств населення, удосконалити процес прийняття рішень та заохотити до поліпшення складу продукції.

7. Місцеві, регіональні та національні харчові стратегії, що підвищують доступність цільних необроблених продуктів харчування у всіх громадах.
8. Забезпечення доступу до програм управління факторами ризику (такими як програми з артеріальної гіпертензії та відмови від куріння) в усіх громадах, закладах первинної медичної допомоги та на робочих місцях.
9. Покращена підтримка передових практик відмови від куріння за допомогою фармакотерапії, замісної нікотинової терапії та консультування щодо поведінки. Доступ до таких видів втручання може бути полегшений за допомогою універсальної програми фармакологічної допомоги.
10. Реалізація на всіх рівнях управління державної політики щодо зменшення вживання тютюну. Розгляньте можливість взяти за основу стратегію боротьби з тютюнопалінням ВООЗ MPOWER (<https://www.who.int/tobacco/mpower/en>), головний принцип якої полягає у тому, що програми відмови від куріння мають бути доступні для курців без значних фінансових витрат з боку останніх.
11. Скоординовані зусилля усіх зацікавлених сторін, таких як Фонд серця та інсульту, державні заклади охорони здоров'я, міністерства охорони здоров'я та провайдери медичних послуг по всьому континууму, з метою підготовки навчальних матеріалів для пацієнтів, їх родин та піклувальників, що містять послідовну інформацію та поради щодо управління факторами ризику.
12. Скоординовані заходи, спрямовані на забезпечення доступності та обізнаності для медичних працівників, пацієнтів та піклувальників навчальних матеріалів, програм, заходів та інших речей, що пов'язані з управлінням факторами ризику, включно з просування навчальних матеріалів та ефективними механізмами розповсюдження.
13. Покращений доступ до лікарських засобів та консультування щодо відмови від куріння за допомогою приватних та державних планів забезпечення ліками.
14. Заходи уряду на всіх рівнях влади щодо зменшення вживання тютюну.
15. Державне регулювання електронних сигарет, включаючи обмеження щодо ароматизаторів та вмісту нікотину, оподаткування, підвищення віку для законного придбання до 21 року, заборону використовувати електронні сигарети на робочому місці та у громадських місцях, де куріння заборонено законом, та продаж електронних сигарет у місцях, де заборонений продаж тютюнових виробів.
16. Доступ до культурно та етнічно відповідних освітніх ресурсів різними мовами, а також спеціальних ресурсів для пацієнтів з афазією.
17. Збільшення інвестицій в інфраструктуру у місцевих громадах, що сприяють фізичній активності. Це повинно включати рекреаційну інфраструктуру (наприклад, бази відпочинку, арени) та активну транспортну інфраструктуру (наприклад, тротуари, велосипедні доріжки).
18. Доступ до програм здорового способу життя, освітніх матеріалів та медичних працівників для осіб, які проживають у сільській та віддаленій місцевості, включаючи використання інноваційних технологій та віртуальне медичне обслуговування.
19. Посилені заходи щодо зменшення забруднення повітря.
20. Об'єднання проблеми забруднення повітря з підходами до управління захворюваннями, наприклад, за допомогою використання індексів якості повітря.
21. Доступ до освіти та зусилля з підвищення обізнаності щодо переваг чистого повітря з точки зору серцево-судинних захворювань.
22. Якщо громада не має постійного доступу до реабілітаційних послуг (таких як фізична терапія), можна заохочувати зв'язки з іншими закладами, що надають такі послуги. У громадах можуть бути доступні різні варіанти щодо рівня нагляду.

Показники діяльності

1. Частка пацієнтів з основними факторами ризику інсульту, включно з артеріальною гіпертензією, ожирінням, гіперліпідемією, цукровим діабетом, фібриляцією передсердь, курінням та низьким рівнем фізичної активності (КІЯ).
2. Щорічні показники захворюваності на інсульт у кожній провінції та території з урахуванням типу інсульту (КІЯ).
3. Частка пацієнтів з гострим інсультом чи транзиторною ішемічною атакою, які були виписані живими із відділення невідкладної допомоги чи після стаціонарного лікування, а потім знову були госпіталізовані з будь-якої причини протягом 7 днів після виписки з приводу гострого інсульту (КІЯ).

4. Рівень смертності від інсульту у провінціях та на територіях, включаючи показники внутрішньолікарняної або 30-денної летальності та смертності протягом 1 року (КІЯ).
5. Відсоток населення, яке може назвати основні фактори ризику інсульту, зокрема артеріальну гіпертензію, споживання солі, харчування, вагу, фізичні вправи, куріння та вживання алкоголю.
6. Частота нових госпіталізацій з приводу повторного інсульту або транзиторної ішемічної атаки у пацієнтів з інсультом або транзиторною ішемічною атакою у минулому.
7. Частка пацієнтів із задокументованим у медичній карті статусом щодо куріння.
8. Частка пацієнтів з інсультом або транзиторною ішемічною атакою та курінням тютюну в анамнезі, яким була надана порада кинути курити та проведена консультація щодо відмови від куріння під час перебування в лікарні з приводу гострого стану, стаціонарної та амбулаторної реабілітації та під час візитів з метою вторинної профілактики.
9. Частка пацієнтів з інсультом та транзиторною ішемічною атакою, які беруть участь у програмі відмови від куріння та не курять станом через 6 місяців, один рік та два роки.

Примітки щодо оцінювання

1. Для показників діяльності №1, №2 та №3: Дані, які подаються самостійно, можна отримати з провінційних та національних опитувань про здоров'я. Ці дані повинні бути стандартизовані відповідно до найсвіжіших даних національного перепису населення за віком та статтю.
2. Показник діяльності №4: адміністративні дані доступні на місцевому, провінційному та національному рівнях.
3. Показники смертності слід обчислювати з урахуванням віку, статі, тяжкості інсульту та супутніх захворювань.

Ресурси для впровадження та інструменти передачі знань

Інформація для надавачів медичних послуг

- Фонд серця та інсульту: Ознаки інсульту FAST <https://www.heartandstroke.ca/stroke/signs-of-stroke/fast-signs-of-stroke-are-there-other-signs>
- Рекомендації CSPBR: Вторинна профілактика інсульту під час вагітності <https://www.strokebestpractices.ca/recommendations/prevention-of-recurrent-stroke-in-pregnancy>
- Рекомендації CSPBR: Вторинна профілактика інсульту (Додаток 3. Фармакотерапія для відмови від куріння)
- Віртуальні засоби охорони здоров'я CSBPR <https://www.heartandstroke.ca/-/media/1-stroke-best-practices/csbpr7-virtualcaretools-13may2020>
- Фонд серця та інсульту: чек-лист для пацієнтів після інсульту: https://www.heartandstroke.ca/-/media/1-stroke-best-practices/resources/patient-resources/002-17_csbp_post_stroke_checklist_85x11_en_v1
- Фонд серця та інсульту: Заява про позицію щодо цукру <https://www.heartandstroke.ca/-/media/pdf-files/canada/2017-position-statements/sugar-ps-eng>
- Фонд серця та інсульту: Куріння та тютюн <https://www.heartandstroke.ca/heart-disease/risk-and-prevention/lifestyle-risk-factors/smoking-and-tobacco>
- Канадські рекомендації щодо артеріальної гіпертензії: <https://guidelines.hypertension.ca/chep-resources/>
- Уряд Канади: Канадський продовольчий путівник: <https://food-guide.canada.ca/en/>
- Ресурси: <https://food-guide.canada.ca/en/healthy-eating-resources/>
- Уряд Канади: Рекомендації щодо споживання солі <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/healthy-eating/sodium.html#a2>
- Канадське товариство з фізіології вправ (Canadian Society for Exercise Physiology -CSEP): Канадські настанови щодо фізичної активності для дорослих віком 18-64 років <https://csepguidelines.ca/adults-18-64/>
- Канадське товариство з фізіології вправ (Canadian Society for Exercise Physiology -CSEP): Канадські настанови щодо фізичної активності для літніх людей від 65 років і старше <https://csepguidelines.ca/adults-65/>
- Канадське товариство з ожиріння: Канадські клінічні настанови щодо ожиріння у дорослих <https://obesitycanada.ca/guidelines/chapters/>

- Рекомендації CSBPR щодо фармакотерапії для відмови від куріння (Додаток 3, Підсумкова таблиця).
- Інститут серця Оттавського університету: Оттавська модель відмови від куріння
- <https://ottawamodel.ottawaheart.ca/about-oms>
- Дистанційне навчання, семінари та інші ресурси <https://ottawamodel.ottawaheart.ca/education>
- Фармакотерапія для відмови від куріння від CADTH <https://www.cadth.ca/pharmacologic-based-strategies-smoking-cessation-clinical-and-cost-effectiveness-analyses>
- Клініка САМН для лікування від нікотинової залежності <https://www.camh.ca/en/your-care/programs-and-services/nicotine-dependence-clinic>
<https://www.nicotinedependenceclinic.com/en/teach/practitioner-resources/teach-tool4>
- РНАО: Інтеграція втручань проти тютюнопаління у щоденну практику <https://rnao.ca/bpg/guidelines/integrating-tobacco-interventions-daily-practice>
- Товариство акушерів-гінекологів Канади: <https://sogc.org/en/guidelines-and-jogc/Guidelines/en/content/guidelines-jogc/guidelines-and-jogc-new.aspx?hkey=2b49bce7-cc2d-494d-9f5d-a6e0bbff9c5>
- Уряд Канади: Канадські настанови щодо вживання канабісу низьким ризиком для здоров'я <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/resources/lower-risk-cannabis-use-guidelines.html>
- Канадські настанови щодо вживання алкоголю низьким ризиком для здоров'я <https://www.ccsa.ca/canadas-low-risk-alcohol-drinking-guidelines-brochure>
- Уряд Канади: апное уві сні <https://www.canada.ca/en/public-health/services/chronic-diseases/sleep-apnea.html>
- Депресія, обструктивне апное уві сні та когнітивні порушення: скринінгові інструменти DOC <http://www.docscreen.ca/about.html>

Інформація для пацієнтів

- Фонд серця та інсульту: Ознаки інсульту FAST <https://www.heartandstroke.ca/stroke/signs-of-stroke/fast-signs-of-stroke-are-there-other-signs>
- Фонд серця та інсульту: Чи є у вас ризик серцевих захворювань або інсульту: <https://www.heartandstroke.ca/-/media/pdf-files/canada/health-information-catalogue/en-are-you-at-risk>
- Фонд серця та інсульту: чек-лист для пацієнтів після інсульту https://www.heartandstroke.ca/-/media/1-stroke-best-practices/resources/patient-resources/002-17_csbp_post_stroke_checklist_85x11_en_v1
- Фонд серця та інсульту: Ваша подорож після інсульту <https://www.heartandstroke.ca/-/media/1-stroke-best-practices/resources/patient-resources/en-your-stroke-journey-v21>
- Фонд серця та інсульту: як керувати власним відновленням після інсульту (інфографіка про віртуальний контрольний список охорони здоров'я 2020) <https://www.heartandstroke.ca/-/media/1-stroke-best-practices/resources/patient-resources/csbp-infographic-virtual-healthcare-checklist>
- Фонд серця та інсульту: Співпраця з лікарем www.heartandstroke.ca/heart-disease/recovery-and-support/working-with-your-doctor
- Фонд серця та інсульту: ризик та профілактика <https://www.heartandstroke.ca/stroke/risk-and-prevention>
- Фонд серця та інсульту: Нормальна вага https://www.heartandstroke.ca/healthy-living/healthy-weight?_ga=2.235559361.1157019632.1611585537-2092542146.1608572095
- Фонд серця та інсульту: Як правильно виміряти обхват талії <https://www.heartandstroke.ca/healthy-living/healthy-weight/healthy-weight-and-waist>
- Фонд серця та інсульту: Інформація про паління та тютюн: <https://www.heartandstroke.ca/heart-disease/risk-and-prevention/lifestyle-risk-factors/smoking-and-tobacco>
- Фонд серця та інсульту: інформація про здоровий спосіб життя <https://www.heartandstroke.ca/healthy-living>
- Фонд серця та інсульту: Інформація щодо певних дієт (DASH, вегетаріанська, середземноморська, MIND) <https://www.heartandstroke.ca/healthy-living/healthy-eating/specific-diets>
- Фонд серця та інсульту: дієта DASH <https://www.heartandstroke.ca/healthy-living/healthy-eating/dash-diet>

- Фонд серця та інсульту: підтримка онлайн та з боку інших пацієнтів <https://www.heartandstroke.ca/heart-disease/recovery-and-support/the-power-of-community>
- Уряд Канади: Канадські настанови щодо здорового харчування (ресурси) <https://food-guide.canada.ca/uk/healthy-eating-resources/>
- Клініка Майо: середземноморська дієта <http://www.mayoclinic.com/health/mediterranean-diet/CL00011>
- Гаряча лінія відмови від тютюну: +1-866-366-3667
- Киньте: <http://breakitoff.ca/>
- Інтернет-програма довіри для курців: <http://www.smokershelpline.ca/>
- Здоров'я Канади: кинути палити <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/smoking-tobacco/quit-smoking.html>
- Киньте зараз: <https://www.quitnow.ca/>
- Легенева асоціація: <https://www.lung.ca/lung-health/smoking-and-tobacco>
- Канадські настанови щодо вживання алкоголю з низьким ризиком для здоров'я <https://www.ccsa.ca/canadas-low-risk-alcohol-drinking-guidelines-brochure>

Резюме доказових даних 2020

Спосіб життя та управління факторами ризику

Харчування

Дотримання кількох дієтичних режимів харчування було розглянуто в контексті ризику інсульту. Серед них найбільше визнання мають дієтичні підходи для припинення гіпертензії (Dietary Approaches to Stop Hypertension – DASH) та середземноморська дієта. Feng et al. (2018) об'єднали результати 12 проспективних когортних досліджень, що включали 548 632 учасників. Під час спостереження, тривалість якого становила від 5,7 до 24 років, вища прихильність до дієти DASH асоціювалась за значущим зменшенням ризику інсульту (BP = 0,88, 95% ДІ 0,83-0,93). Збільшення оцінки DASH на кожні 4 бали супроводжувалось зниженням загального ризику інсульту на 4% (BP = 0,96, 95% ДІ 0,94–0,97). Larsson et al. (2016) також повідомили, що дотримання модифікованої дієти DASH пов'язане з нижчим ризиком ішемічного інсульту, особливо серед жінок. Вибірка дослідження включала популяцію з майже 75 000 осіб без інсульту, серцевих захворювань або раку, за якими спостерігали в середньому 11,9 років.

Psaltopoulou et al. (2013) на основі систематичного огляду та мета-аналізу 11 досліджень, дійшли висновку, що висока прихильність до середземноморської дієти пов'язана зі зниженням як загального ризику інсульту, так і зокрема ішемічного інсульту (загальний інсульт: BP = 0,71, 95% ДІ 0,57-0,89; ішемічний інсульт: BP = 0,52, 95% ДІ 0,28-0,96). Одним з ключових компонентів середземноморської дієти є оливкова олія, яка, як було встановлено, знижує ризик серцево-судинних захворювань. У клінічному випробуванні Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) оцінювали переваги двох видів середземноморської дієти (з більшим споживанням оливкової олії або суміші горіхів), у порівнянні з контрольною групою, де учасникам рекомендували дотримуватися дієти з низьким вмістом жиру (Estruch et al., 2013). Протягом періоду спостереження (в середньому 4,8 років) обидві середземноморські дієти асоціювались із зменшенням на 30% частоти первинної кінцевої точки, що включала інфаркт міокарда, інсульт або смерть від серцево-судинних захворювань. Більша частина цього захисного ефекту була зумовлена зменшенням кількості інсультів. Результати дослідження PREDIMED були включені в систематичний огляд (Martinez-Gonzalez et al. 2014), де спеціально оцінювали захисний ефект оливкової олії. Збільшення споживання оливкової олії на кожні 25 г / день супроводжувалось значущим зниженням ризику інсульту (BP = 0,76, 95% ДІ 0,67-0,86, p <0,001).

Сіль

Є великий обсяг доказів того, що постійне споживання великої кількості солі з їжею пов'язане з підвищеним кров'яним тиском, тоді як його помірне зниження може знизити кров'яний тиск і

зменшити ризик інсульту. Mozaffarian et al. (2014), використовуючи різні джерела даних та опитування на національному рівні, продемонстрували, що у 2010 році 99% усіх дорослих людей у світі перевищили рекомендоване ВООЗ споживання натрію у 2,0 г на день. Середній рівень споживання натрію у світі становив 3,95 г на день. За оцінками, 1,65 мільйона смертей були обумовлені споживанням натрію, яке перевищувало рекомендований рівень, з них 685 тисяч (42%) були спричинені інсультом. В одній з публікацій PURE Mente et al. (2018) підраховали, що при збільшенні споживання натрію на кожний 1 грам систолічний АТ збільшувався на 2,86 мм рт.ст. (95% ДІ 2,12–3,60, $p < 0,0001$). Feigin et al. (2016) підраховали, що 22,6% світового тягаря інсульту обумовлено впливом харчування з високим вмістом натрію (12,6% у Канаді). В кокранівському огляді He et al. (2013) проаналізували 34 РККВ ($n = 3230$), де порівнювали ефекти помірно обмеженого споживання натрію (2,3-7,0 г / день або 40-120 ммоль / день виведення натрію з сечею) протягом мінімум 4 тижнів із звичайним споживанням протягом того ж періоду. Середня різниця у споживанні натрію між групами становила 1955 мг на добу, що було пов'язано зі значним зниженням систолічного АТ (-4,18 мм рт.ст. 95% ДІ від -2,67 до -1,45; $p < 0,001$) та діастолічного АТ (-2,06 мм рт.ст., 95% ДІ від -2,67 до -1,45; $p < 0,001$). Подібні результати були отримані при аналізі підгруп 22 досліджень, які включали 990 пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Менше споживання було пов'язане зі значним зниженням як систолічного АТ (-5,39 мм рт.ст., 95% ДІ від -4,15 до -6,62; $p < 0,001$), так і діастолічного АТ (-2,82 мм рт.ст., 95% ДІ -2,11 до -3,54; $p < 0,001$).

Фізична активність

Фізична активність є модифікованим фактором способу життя, який може відігравати захисну роль як у первинній, так і у вторинній профілактиці інсульту. Використовуючи дані 188 країн, отримані під час дослідження глобального тягаря хвороб (Global Burden of Disease Study), Feigin et al. (2016) повідомили, що 7,7% загального тягаря інсульту у світі пояснюється низькою фізичною активністю. Для Канади оцінка становила 10,9%. Результати кількох великих когортних досліджень дають деякі оцінки величини захисного ефекту фізичної активності. В одній з публікацій PURE, Lear et al. (2017) включили 130 843 учасників без серцево-судинних захворювань в анамнезі віком 35-70 років (середній вік 50,2 року). За підсумками періоду спостереження (в середньому 6,9 років), ризик смерті з будь-якої причини та серйозних серцево-судинних захворювань виявився значно нижчим серед осіб, які мали високий рівень помірно інтенсивних фізичних навантажень (> 750 хвилин на тиждень) та помірний рівень таких навантажень (150-750 хвилин на тиждень), у порівнянні з тими, хто мав низький рівень фізичної активності (< 150 хвилин на тиждень). У 1-й фазі дослідження «випадок-контроль» INTERSTROKE O'Donnell et al. (2010) повідомили, що регулярні фізичні навантаження були пов'язані зі зниженим ризиком будь-якого та ішемічного інсульту (будь-який інсульт: ВШ = 0,69, 99% ДІ 0,53-0,90, ішемічний інсульт: ВШ = 0,68, 99% ДІ 0,51-0,91). У 2-й фазі цього дослідження (O'Donnell et al., 2016) результати були схожими.

Вага

Надмірна вага або ожирінням пов'язані з підвищеним ризиком інсульту. Feigin et al. (2016) повідомили, що 23,5% глобального тягаря інсульту пояснюється високим ІМТ ($> 23,0$ кг/м²), в той час як у Канаді ця оцінка становила 28,4%. Twig et al. (2016) проаналізували дані 2,3 мільйона підлітків, за якими спостерігали протягом певного часу, щоб встановити зв'язок між ІМТ та смертю від серцево-судинних захворювань. Протягом 42 297 007 людських років спостереження було зафіксовано 32 127 смертей, у тому числі 528 смертей від інсульту. Порівняно з референтною категорією (ІМТ-перцентиль 5-й – 24-й), ризик смерті від інсульту був суттєво підвищений у 3 найвищих категоріях ІМТ, у яких медіана ІМТ (чоловіки та жінки разом) становила 24,4, 26,6 та 31,0 відповідно (75-й – 85-й: ВР = 1,42; 85-й – 94-й: ВР = 1,81; ≥ 95 -й: ВР = 2,64). Saito et al. (2011) порівнювали ризик інсульту у 32 847 чоловіків та 38 875 японських жінок віком 45–74 років без серцево-судинних захворювань в анамнезі, які мали нормальну вагу (ІМТ 23,0-24,9 кг/м²), та в осіб, які мали високий ІМТ (від 27,0 до 29,9 та $\geq 30,0$).

Ризик інсульту значно зростає із збільшенням ІМТ (ВР = 1,09 та 1,25 для чоловіків та ВР = 1,29 та 2,16 для жінок відповідно у порівнянні з нормальною вагою). У жінок збільшення маси тіла понад 10% за попередні п'ять років також було пов'язано із збільшенням ризику інсульту. У 1-й та 2-й фазах дослідження «випадок-контроль» INTERSTROKE O'Donnell et al. (2010, 2016) повідомили, що вище співвідношення обхвата талії до обхвата стегон було пов'язане з підвищеним ризиком будь-якого інсульту, ішемічного інсульту та геморагічного інсульту.

Вживання алкоголю

Дані кількох досліджень свідчать про те, що легке чи помірне вживання алкоголю може зменшити ризик інсульту, тоді як надмірне споживання може збільшити ризик інсульту. У проспективному дослідженні China Kadoorie Biobank (Millwood et al. 2019) вивчали вплив споживання алкоголю на ризик серцево-судинних захворювань у 512 715 дорослих осіб з 10 областей Китаю віком 35-74 років без відомих серйозних обмежень функціональної спроможності. Серед чоловіків 33% повідомили, що вживали алкоголь протягом більшості тижнів, переважно у вигляді міцних спиртних напоїв. Використовуючи звичайний епідеміологічний аналіз, графік ризику інсульту мав U-подібну форму, а відносний ризик інсульту становив 1,23 (95% ДІ 1,19 – 1,27) для тих, хто не п'є, у порівнянні з 1,00 (95% ДІ 0,98-1,03) для тих, хто вживає інколи. Серед тих, хто продовжував вживати алкоголь, ризик ішемічного інсульту, ВМК та будь-якого інсульту виявився значно вищим (якщо споживання перевищувало 100 г на тиждень). При збільшенні споживання алкоголю на кожні 280 г на тиждень значуще збільшувався ризик ішемічного інсульту, ВМК та будь-якого інсульту (ВР = 1,28, 95% ДІ 1,19–1,38; ВР = 1,59, 95% ДІ 1,37–1,85 та ВР = 1,35, 95% ДІ 1,27–1,44 відповідно). На відміну від цього, при використанні прогнозованого за генотипом середнього споживання алкоголю U-подібного патерну не було, а ризик ішемічного інсульту, ВМК та будь-якого інсульту був підвищений у всьому діапазоні середнього споживання алкоголю (ВР = 1,27, 95% ДІ 1,13–1,43, ВР = 1,58, 95% ДІ 1,36–1,84 та ВР = 1,38, 95% ДІ 1,26–1,51 відповідно). У жінок ризику ішемічного інсульту, ВМК, будь-якого інсульту, гострого інфаркту міокарда (ІМ) та ішемічної хвороби серця (ІХС) не збільшувались при вживанні алкоголю ані при звичайному, ані при генетичному аналізі, хоча лише 2% жінок повідомили, що вживали алкоголь більшість тижнів. Zheng et al. (2015) узагальнили результати 23 когортних досліджень і виявили, що у порівнянні з групами з найнижчим чи нульовим споживанням алкоголю ризик інсульту значуще не збільшився ані у чоловіків, ані у жінок з груп з більшим споживанням алкоголю; навпаки, ризик ішемічного інсульту був нижчим у чоловіків з легким вживанням алкогольних напоїв та у жінок, які вживали легку чи помірну їх кількість. На відміну від них, O'Donnell et al. (2010), базуючись на результатах 26 досліджень, повідомили, що помірне вживання алкоголю (1-30 напоїв на місяць) асоціюється із зниженим ризиком ішемічного інсульту (ВШ = 0,79, 95% ДІ 0,63-1,00), але з підвищеним ризиком геморагічного інсульту (ВШ = 1,52, 95% ДІ 1,07-2,16) у порівнянні з тими, хто ніколи не пив алкоголю або вживав його у минулому. У 2-й фазі дослідження INTERSTROKE (O'Donnell et al. 2016) вживання низької чи помірної кількості алкоголю було пов'язано із значно вищими шансами будь-якого та геморагічного інсульту у порівнянні з тими, хто ніколи не пив алкоголю або вживав його у минулому, але без збільшення ризику ішемічного інсульту.

Рекреаційне вживання наркотиків

Найбільш вживані заборонені наркотичні засоби, що пов'язані з підвищеним ризиком інсульту, включають кокаїн, амфетаміни, екстазі, героїн / опіати, фенциклідин (ФЦП), діетиламід лізергінової кислоти (ЛСД) та канабіс / марихуана. Ці засоби можуть збільшити ризик розвитку інсульту за допомогою різних механізмів, включаючи гіпертонічні кризи, спазм судин, посилену агрегацію тромбоцитів, васкуліт, прискорений атеросклероз та кардіогенну емболію. На підставі даних 3 307 310 молодих людей (вік 18-49 років), які були госпіталізовані між 2007 та 2014 роками у США і які були теперішніми або колишніми споживачами канабісу, Desai et al. (2019) повідомили, що ризик будь-якого інсульту та ішемічного інсульту був значно вищим у тих осіб, які вживали канабіс, у порівнянні

з тими, хто його не вживав (скориговане ВШ = 1,16, 95% ДІ 1,14–1,19, $p < 0,001$ та скориговане ВШ = 1,41, 95% ДІ 1,31–1,51, $p < 0,001$), серед 34 857 (1,1%) госпіталізацій, пов'язаних з інсультом. Проте, на відміну від цих висновків, Luis et al. (2020) повідомили, що вживання марихуани напередодні не було незалежним предиктором гострого ішемічного інсульту.

Cheng et al. (2016) досліджували, чи збільшує ризик інсульту вживання кокаїну незадовго. Вживання кокаїну протягом 24 годин до контрольної дати асоціювалось із значущим підвищенням ризику ішемічного інсульту (ВШ = 6,4, 95% ДІ 2,2–18,6, $p < 0,001$), як і часте його вживання (≥ 1 разу на тиждень; ВШ = 2,6, 95% ДІ 1,6–4,3, $p < 0,001$). Про підвищений ризик інсульту, пов'язаний із вживанням кокаїну, також повідомили Westover et al. (2007), які досліджували когорту пацієнтів, яких нещодавно виписали з лікарні. Вживання кокаїну у минулому було пов'язане із збільшенням ризику як геморагічного, так і ішемічного інсульту (ВШ = 2,33, 95% ДІ 1,74–3,11 та ВШ = 2,03, 95% ДІ 1,48–2,79 відповідно). У тому ж дослідженні використання амфетаміну також було пов'язане із збільшенням ризику геморагічного інсульту (ВШ = 4,95, 95% ДІ 3,24–7,55) та підвищеним ризиком геморагічного інсульту, що призвів до смерті пацієнта (ВШ = 2,63, 95% ДІ 1,07–6,50).

Куріння

Куріння є основним фактором ризику серцево-судинних захворювань, включаючи інсульт та інфаркти. У курців значно більша ймовірність інсульту порівняно з некурящими. Згідно з оцінками, 20,7% тягаря інсульту у світі пов'язане з наслідками вживання тютюну (Feigin et al., 2016). У систематичному огляді та мета-аналізі 81 проспективного когортного дослідження, учасниками яких були 3 980 359 осіб, були досліджені ризики в залежності від статі у тих, хто курить, у порівнянні з тими, хто не курить (Peters et al., 2013). Частота куріння варіювала від 8% до 59% серед чоловіків та від 1% до 51% серед жінок. Результати більшості досліджень свідчать про вищий рівень куріння серед чоловіків. Протягом періоду спостереження, тривалість якого коливалася від 6 до 40 років, було зафіксовано 42 401 інсультів. Ризик інсульту був вищим у курців, у порівнянні з некурящими як серед жінок (ВР = 1,83, 95% ДІ 1,58–2,12), так і серед чоловіків (ВР = 1,67, 95% ДІ 1,49–1,88). Ризик інсульту також був вищим у колишніх курців порівняно з тими, хто ніколи не курил (жінки: ВР = 1,17, 95% ДІ 1,12–1,22; чоловіки: ВР = 1,08, 95% ДІ 1,03–1,13). Ризик геморагічного (але не ішемічного) інсульту був значно вищим у жінок, які курили, у порівнянні з чоловіками, які курили (ВР = 1,17, 95% ДІ 1,02–1,34, $p = 0,02$). У 1-й фазі дослідження INTERSTROKE (O'Donnell et al. 2010) був документований підвищений ризик розвитку будь-якого інсульту (ВШ = 2,09, 99% ДІ 1,75–2,51), ішемічного інсульту (ВШ = 2,32, 99% ДІ 1,91–2,81) та геморагічного інсульту (ВШ = 1,45, ДІ 99% 1,07–1,96), пов'язаний із поточним курінням. У 2-й фазі цього дослідження (O'Donnell et al. 2016), яка включала більший обсяг вибірки (26 919), у курців ризик ішемічного інсульту був вищим, ніж ризик геморагічного інсульту (ВШ = 1,93, 99% ДІ 1,69–2,21 у порівнянні з ВШ = 1,14, ДІ 99% 0,95–1,36). Ризик обох типів інсульту зростав із збільшенням кількості викурених сигарет щодня.

Як фармакологічні засоби, так і стратегії поведінкових втручань виявилися ефективними як втручання для відмови від куріння. До кокранівського огляду (Hartmann-Bouse та ін., 2018) були включені результати 136 РККВ ($n = 64\ 640$) у курців, які були налаштовані кинути. У клінічних випробуваннях з плацебо або відсутністю лікування порівнювали нікотинову замісну терапію (НЗТ), включно з жуйками ($n = 56$), трансдермальними пластирками ($n = 51$), назальними ($n = 4$) або пероральними спреями ($n = 5$), інгаляторами та таблетками або льодяниками ($n = 8$) та комбінованою НЗТ. В цілому, використання всіх форм НЗТ було пов'язано із значущим збільшенням ймовірності успішної відмови від куріння (ВР = 1,55, 95% ДІ від 1,49 до 1,61), з незначним впливом типу НЗТ, хоча від інтенсивної поведінкової підтримки ефективність НЗТ не залежала. Автори іншого кокранівського огляду (Stead et al., 2015), які оцінювали використання поведінкової терапії як доповнення до фармакотерапії, дійшли висновку, що у комбінації з фармакотерапією більш інтенсивна поведінкова підтримка асоціюється з вищими шансами на тривале утримання від куріння у порівнянні з менш інтенсивною поведінковою підтримкою (ВР = 1,17, 95% ДІ 1,11–1,24).

До більш раннього кокранівського огляду, де досліджували ефективність фармакотерапії для відмови від тютюнопаління серед дорослих, були включені результати 12 кокранівських оглядів, що узагальнили результати 267 РККВ з 101 804 учасниками (Cahill et al. 2013). Методи лікування, що оцінювались, включали продукти заміщення нікотину, такі як жуйки, трансдермальні пластирі, назальні спреї або інгалятори, нетрициклічні антидепресанти (бупропіон та вареніклін) та часткові агоністи нікотинових рецепторів. У порівнянні з плацебо, усі види лікування значуще збільшували шанси на тривале припинення куріння (ВШ від 1,82-2,88). Вареніклін перевершував індивідуальні форми НЗТ (ВШ = 1,57, 95% ДІ 1,29-1,91), а також бупропіон (ВШ = 1,59, 95% ДІ 1,29-1,96). НЗТ значно збільшувала ризик серйозних побічних явищ, таких як біль в грудях та серцебиття (ВШ = 1,88, 95% ДІ 1,37-2,57). Найчастішими побічними ефектами, пов'язаними з бупропіоном, були безсоння, що спостерігалось у 30% - 40% пацієнтів, сухість у роті (10%) та нудота. Основним серйозним побічним ефектом були епілептичні напади. Основним побічним ефектом варенікліну була нудота легкого та середнього ступеня тяжкості, яка поступово зменшувалась, тому про це рідко повідомляли. Типові показники відсіву через побічні ефекти становили від 7% до 12%.

Mullen et al. (2016) вивчали використання Оттавської моделі для відмови від тютюнопаління (Ottawa Model' for Smoking Cessation – OMSC), систематичного підходу до лікування тютюнової залежності, що реалізується у закладах охорони здоров'я і включає консультації під час перебування у лікарні та підтримку щодо фармакотерапії після виписки. Протягом одного та двох років частота випадків смерті, повторних госпіталізацій з будь-якої причини та повторних госпіталізацій, що пов'язані з курінням, була значно нижчою у групі OMSC. Відвідування відділень невідкладної допомоги з будь-якої причини також значно зменшились у групі втручання. У цьому клінічному випробуванні пацієнти з контрольної групи отримували звичайну допомогу, яка, як правило, полягала у отриманні брошури з самоогляду.

Впродовж останніх років збільшилось використання електронних сигарет (е-сигарет). Вони можуть використовуватися як альтернатива звичайним сигаретам або як допоміжний засіб у програмах відмови від куріння. Показано, що використання електронних сигарет значно зменшує використання звичайних сигарет у порівнянні з продуктами, що замінюють нікотин (Hajek et al. 2019). У РККВ, де проводили рандомізацію 886 дорослих курців для отримання нікотинових пластирів або електронних сигарет протягом трьох місяців, річний рівень утримання від куріння був значно вищим у групі електронних сигарет (18,0% у порівнянні з 9,9%; ВР = 1,83; 95% ДІ, від 1,30 до 2,58; $p < 0,001$). У кокранівський огляд (Hartmann-Bouse та ін., 2016) включили результати двох РККВ та 11 когортних досліджень, що включали учасників, які на той час курили, і були або не були мотивовані кинути курити. Учасники, які використовували електронні сигарети, мали вищу ймовірність кинути курити у порівнянні з тими, хто використовував плацебо е-сигарети (ВР = 2,29, 95% ДІ 1,05-4,96, $p = 0,037$). Серед 657 учасників, які на той час курили (>10 сигарет на день) і прагнули кинути курити, особи, які під час рандомізації потрапили до групи електронних сигарет, значно зменшили середнє щоденне споживання тютюну в порівнянні з особами групи нікотинових пластирів або плацебо е-сигарет (1,9 у порівнянні з 9,7 у порівнянні з 7,7 сигарет на день, $p = 0,002$); однак перевагу нікотинових електронних сигарет над нікотиновими пластирами або плацебо е-сигаретами встановити не вдалося через нижчу, ніж очікувалося, частоту відмови від куріння (очікування – 10%) (Bullen et al. 2013). Тим не менше, безпека електронних сигарет залишається недоведеною. Є дані про те, що використання приладів для електронних сигарет може піддавати користувача дії речовин, які можуть посилити запалення судин та спричинити розвиток змін у легенях.

Протизапальні засоби / замісна гормональна терапія

У жінок, які приймають пероральні контрацептиви або замісну гормональну терапію (ЗГТ), може бути підвищений ризик розвитку інсульту. У кокранівському огляді (Roach et al. 2015), який охоплював результати 24 досліджень, було встановлено, що користувачі комбінованих пероральних контрацептивів мають підвищений ризик інфаркту міокарду (ІМ) або ішемічного інсульту (ВР = 1,6,

95% ДІ 1,3-1,9), ІМ (ВР = 1,6, 95% ДІ від 1,2 до 2,1) та ішемічного інсульту (ВР = 1,7, 95% ДІ від 1,5 до 1,9) у порівнянні з особами, які не приймають таких засобів. Ризик обох подій зростав із збільшенням дози естрогенів. У великому когортному дослідженні, в якому брали участь понад 1,6 мільйона жінок у віці від 15 до 49 років, Lidegaard et al. (2012) встановили, що використання етинілестрадіолу у дозах від 20 до 50 мкг було пов'язане з підвищеним ризиком тромботичного інсульту у порівнянні з відсутністю його прийому, тоді як у разі застосування лише прогестину такого зв'язку не було.

Автори кокранівського огляду (Boardman et al., 2015) дійшли висновку, що ЗГТ суттєво не підвищує ризики смерті від усіх причин, нефатального ІМ, стенокардії або хірургічної ревазуляризації при застосуванні як для первинної, так і для вторинної профілактики серцево-судинних захворювань. Проте на тлі ЗГТ суттєво підвищується ризик інсульту (ВР = 1,24, 95% ДІ від 1,10 до 1,4), а також ризик венозних тромбозів та тромбоемболій (ВР = 1,92, 95% ДІ від 1,36 до 2,69) та тромбоемболії легеневої артерії (ВР = 1,81, 95% ДІ від 1,32 до 2,48). Renoux et al. (2010) також повідомили, що порівняно з жінками, які не приймають ЗГТ, у жінок, які використовували пероральну ЗГТ протягом попереднього року, був вищий ризик інсульту (ВР = 1,28, 1,15-1,42). Застосування пероральної ЗГТ більше року асоціювалось із підвищеним ризиком розвитку інсульту (ВР = 1,35, 95% ДІ 1,20-1,52), але цього не спостерігалось у разі використання менше 1 року. Застосування трансдермальних пластирив з високими дозами асоціювалось з підвищеним ризиком інсульту (ВР = 1,89, 95% ДІ 1,15-3,11), однак у разі пластирив з низькими дозами цього не було (ВР = 0,95, 0,75-1,20). Підвищений ризик інсульту також був документований у дослідженні «Ініціатива щодо охорони здоров'я жінок» (Women's Health Initiative) серед жінок з групи комбінованого лікування (естроген / прогестерон) у порівнянні з групою плацебо (ВР = 1,31, 95% ДІ 1,02-1,68).

Прихильність до заходів вторинної профілактики

Оскільки відомо, що протягом перших чотирьох років після госпіталізації з приводу першого інсульту значно підвищується частота повторних інсультів та інших судинних подій (Feng et al. 2010), і що приблизно 90% ризику інсульту у популяції обумовлені впливом потенційно модифікованих факторів ризику (O'Donnell et al. 2016), заходи вторинної профілактики дають важливу можливість зменшити ризик. Ефективність багатьох втручань, призначених для запобігання повторному інсульту, зокрема ліків від артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, дисліпідемії та серцевих захворювань (описані в інших розділах цієї настанови) надійно доведена, проте їх захисний ефект зменшується через недостатню прихильність пацієнтів. Результативність зусиль, спрямованих на поліпшення прихильності за допомогою поведінкових або освітніх втручань, викликала розчарування у кількох останніх РККД. Fukuoka et al. (2019) повідомили про відсутність різниці між групами за середнім показником ризику за Фремінгемською шкалою після 6-місячної програми ведення захворювань (Disease Management Program – DMP) під керівництвом медсестер у порівнянні зі звичайною допомогою. Автори кокранівського огляду (Bridgwood et al., 2018), який охоплював результати 42 досліджень, де вивчали втручання для поліпшення контролю модифікованих факторів ризику інсульту, також не виявили різниці в артеріальному тиску, рівні холестерину в сироватці крові, рівні НbA1c або ІМТ між групами втручання та групами звичайної допомоги наприкінці лікування.

Нові фактори ризику

1) Групи

Було продемонстровано, що сезонний грип збільшує ризик інсульту та серцевих захворювань (Kwong et al., 2018; Voehme et al. 2018). У дослідженні перехресних випадків, у якому взяли участь 36 975 пацієнтів, госпіталізованих з приводу ішемічного інсульту, шанси захворіти на інсульт були вище на 288%, якщо пацієнт хворів на грип протягом останніх 15 днів, і на 168%, якщо грип був впродовж попередніх 60 днів. Ризик був найвищим серед осіб віком 18-45 років, які захворіли на грип протягом

останніх 15 днів (ВШ = 9,28, 95% ДІ 1,72–50,2). Field et al. (2004) проаналізували дані про госпіталізацію з приводу інсульту у великому канадському місті протягом 1994-2001 років і прийшли до висновку, що у ті періоди, коли зростає захворюваність на грип, також зростає кількість випадків інсульту. Нахил β -коефіцієнта для інсульту становив 0,63 (95% ДІ 0,58-0,67).

Вакцина проти грипу може зменшити додатковий ризик інсульту. Tsivgoulis et al. (2018) повідомили, що ризик ішемічного інсульту був значно нижчим серед осіб, які отримували щеплення проти грипу, частина з яких у минулому перенесла інсульт (BP = 0,87, 95% ДІ 0,79-0,96, $p=0,004$). Lee et al. (2017) також повідомили, що загальний ризик інсульту у вакцинованих осіб був значно нижчим (ВШ = 0,82; 95% ДІ 0,75–0,91; $p<0,001$). Про зниження ризиків серцево-судинних подій та смертей після вакцинації від грипу повідомляли і інші автори (Clar et al., 2015; Udell et al., 2013).

2) Забруднення повітря

Такі види забруднення повітря, як підвищення вмісту твердих часток, озону, діоксиду сірки, оксиду вуглецю, діоксиду азоту та оксиду азоту, становлять значний ризик для здоров'я. Наприклад, у 2015 році тривалий контакт з твердими частками з аеродинамічним діаметром $\leq 2,5$ мкм (ТЧ_{2,5}) обумовив 4,2 мільйона смертей та втрату 103,1 мільйонів років здорового життя (disability-adjusted life year – DALY), що становить 7,6% від загальної кількості смертей та 4,2% загального числа втрачених років здорового життя у світі (Cohen et al. 2017). Однак дані того самого дослідження у 2015 році свідчили, що Канада була серед країн з найнижчим впливом ТЧ_{2,5} (концентрація $\leq 8,0$ мкг/м³). Недавній систематичний огляд (Yang et al., 2019) охоплює результати 35 досліджень, з яких 17 були проведені у США та ще 6 у Канаді. Збільшення концентрації ТЧ_{2,5} на кожні 10 мкг/м³ було пов'язано зі значним підвищенням ризику інсульту (BP = 1,12, 95% ДІ 1,02–1,16) та смерті від інсульту (BP = 1,11, 95% ДІ 1,07–1,14). Дані 2 145 400 осіб, включених у канадське дослідження спостереження за смертністю у 1991-2001 рр., вказують на те, що тривалий контакт з ТЧ_{2,5} значно підвищує ризик смерті, пов'язаної з серцево-судинними захворюваннями, захворюваннями системи кровообігу та ішемічної хвороби серця, хоча підвищення ризику смертельних цереброваскулярних захворювань не спостерігалось (Crouse et al. 2012).

Таблиця доказових даних та список посилань 2a: Спосіб життя та управління факторами ризику (здорове збалансоване харчування) <[гіперпосилання](#)>

Таблиця доказових даних та список посилань 2b: Спосіб життя та управління факторами ризику (споживання алкоголю та рекреаційних наркотиків, відмова від куріння) <[гіперпосилання](#)>

Таблиця доказових даних та список посилань 2c: Спосіб життя та управління факторами ризику (фізична активність, маса тіла, пероральні контрацептиви, гормон-замісна терапія, забруднення повітря, управління поведінкою) <[гіперпосилання](#)>

Таблиця доказових даних та список посилань 2d: Спосіб життя та управління факторами ризику (грип, вакцинація та ризик інсульту) <[гіперпосилання](#)>

3.0 Артеріальний тиск та профілактика інсульту

Розділ 3 Рекомендації 2020 року

Примітка: Ці рекомендації можуть використовуватись для вторинної профілактики після транзиторної ішемічної атаки, ішемічного та геморагічного інсульту, якщо інше не вказано.

3.0 Кров'яний тиск слід вимірювати та контролювати у всіх осіб з інсультом або транзиторною ішемічною атакою [рівень доказів А].

3.1 Вимірювання артеріального тиску

1. Всім пацієнтам, яким загрожує повторний інсульт, слід регулярно вимірювати артеріальний тиск [рівень доказів А], а також з урахуванням клінічної ситуації [рівень доказів С].

2. Необхідно дотримуватися належних стандартизованих методик для початкового та подальшого вимірювання артеріального тиску, включаючи тестування в кабінеті лікаря, вдома та в громаді [рівень доказів В], як це описано в канадських настановах щодо артеріальної гіпертензії (Hypertension Canada Guidelines). *Гіперпосилання на поточні Канадські рекомендації щодо гіпертонії та протоколи вимірювання артеріального тиску* (<http://guidelines.hypertension.ca/>).
3. Пацієнти, у яких при автоматичному вимірюванні у стані спокою був виявлений підвищений артеріальний тиск (систолический вище 135 мм рт.ст. та / або діастолічний вище 85 мм рт.ст.), повинні пройти обстеження щодо артеріальної гіпертензії [рівень доказів С].
 - а. Під час візиту в клініку з метою обстеження щодо артеріальної гіпертензії розгляньте можливість взяти середнє арифметичне трьох вимірювань артеріального тиску, проведених згідно з канадськими настановами щодо артеріальної гіпертензії (Hypertension Canada Guidelines) [рівень доказів С]. Зверніться до канадського алгоритму для діагностики артеріальної гіпертензії (*Hypertension Canada Algorithm for Diagnosis of Hypertension*), включаючи цілі домашнього моніторингу артеріального тиску.
4. У пацієнтів з рефрактерною гіпертензією необхідно провести комплекс досліджень щодо причин вторинної гіпертензії [рівень доказів В].
5. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією або з ризиком гіпертензії (у стані прегіпертензії або з іншими факторами ризику) слід провести агресивну корекцію факторів ризику, консультації щодо способу життя та втручання щодо модифікації способу життя [рівень доказів В]. *Для отримання додаткової інформації зверніться до рекомендацій Розділу 2 щодо поведінки та способу життя, включаючи корекцію вживання солі та дієти.*

3.2 Управління артеріальним тиском

1. Слід серйозно розглянути питання про початок антигіпертензивної терапії після транзиторної ішемічної атаки або гострої фази інсульту [рівень доказів А].
2. Пацієнтам, які перенесли ішемічний інсульт або транзиторну ішемічну атаку, рекомендується антигіпертензивне лікування для досягнення цільового рівня артеріального тиску - стабільно нижче за 140/90 мм рт.ст. [рівень доказів В], включно з особами з хронічними захворюваннями нирок.
3. Для пацієнтів, які перенесли невеликий підкірковий (тобто лакунарний) інсульт, доцільним є агресивне зниження артеріального тиску для досягнення рівня систолічного артеріального тиску, що є постійно нижчим за 130 мм рт.ст. [рівень доказів В].
4. У пацієнтів з внутрішньомозковими крововиливами артеріальний тиск слід регулярно вимірювати, агресивно лікувати та контролювати [рівень доказів А], щоб підтримувати цільовий артеріальний тиск – стабільно нижче за 130/80 мм рт.ст. [рівень доказів В]. *Зверніться до модуля CSBPR: Лікування внутрішньомозкового крововиливу.*
5. Пацієнтам з інсультом та цукровим діабетом рекомендовано проводити антигіпертензивне лікування для профілактики повторного інсульту та досягнення цільового рівня систолічного артеріального тиску – стабільно нижче за 130 мм рт.ст. [рівень доказів С] та цільового рівня діастолічного артеріального тиску – стабільно нижче за 80 мм рт.ст. [рівень доказів А].
6. У РККВ не був визначений оптимальний термін початку антигіпертензивної терапії після гострого ішемічного інсульту або транзиторної ішемічної атаки. Антигіпертензивне лікування слід розпочинати або модифікувати перед випискою з лікарні [рівень доказів В]. *Зверніться до Розділу 3.3 модуля CSBPR «Гострий ішемічний інсульт» щодо контролю артеріального тиску у ранньому періоді інсульту (0 - 72 години).*
7. Рекомендується лікування комбінацією інгібітора ангіотензин-перетворюючого ферменту та тіазидного / тіазидоподібного діуретика [рівень доказів А]. Діуретики тривалої дії можуть мати перевагу у порівнянні з засобами короткої дії [рівень доказів В].*
8. Застосування інгібітора ангіотензин-перетворюючого ферменту у поєднанні з блокатором ангіотензинових рецепторів не рекомендується [рівень доказів В].*
9. Для пацієнтів, яким не було розпочато антигіпертензивне лікування у гострому періоді, має бути організовано подальше спостереження у лікаря загальної практики – сімейної медицини або у службі профілактики інсульту для регулярної оцінки та корекції лікування [рівень доказів С]. *Примітка: Контроль артеріального тиску є відповідальністю усіх членів медичної команди, і спочатку пацієнти з інсультом можуть вимагати частих повторних оглядів (наприклад, щомісяця), поки вони не досягнуть цільового рівня артеріального тиску та не буде визначена оптимальна терапія.*
*Примітки: * Рекомендації щодо конкретних засобів та послідовності використання цих засобів з метою контролю артеріального тиску для вторинної профілактики ішемічного інсульту див. чинні канадські рекомендації щодо лікування артеріальної гіпертензії (*Hypertension Canada treatment guidelines*).*

Розділ 3. Клінічні міркування

1. Нове у 2020 році – Для пацієнтів з неусунутими критичними інтракраніальними або екстракраніальними артеріальними стенозами, у яких спостерігаються гемодинамічні неврологічні симптоми, що пов'язані з низьким потоком крові та головного мозку або сітківки (наприклад, ортостатичними ТІА), є сенс дотримуватись вищого, ніж звичайно, цільового рівня артеріального тиску (тобто дозволена артеріальна гіпертензія) та уникати гіпотензії для профілактики гемодинамічного інсульту. Якщо такі пацієнти безсимптомні, тоді слід дотримуватися звичайних показників артеріального тиску, починаючи з підгострого періоду інсульту.

Обґрунтування

Підвищений артеріальний тиск є найважливішим фактором ризику інсульту. Кожен п'ятий дорослий канадець має артеріальний тиск у межах 130–139 / 85–89 мм рт.ст. (деякі дослідники називають це «прегіпертензією»), і до 60 % із них матимуть артеріальну гіпертензію протягом чотирьох років. Серед осіб віком 55 років і старше, які мають нормальний артеріальний тиск, у 90 % розвинеться артеріальна гіпертензія, якщо вони доживуть до середнього віку. Усі дорослі потребують регулярного вимірювання артеріального тиску протягом усього життя. Кожне підвищення артеріального тиску на 1 мм рт.ст. збільшує ризик поганих когнітивних функцій наприкінці життя приблизно на один відсоток. Епідеміологічні дослідження продемонстрували поступове збільшення ризику інсульту при підвищенні артеріального тиску.

Численні популяційні дослідження продемонстрували, що підвищений артеріальний тиск є важливим фактором ризику як першого, так і повторного інсульту. За оцінками, артеріальною гіпертензією обумовлено близько 60 % ризику цереброваскулярних захворювань у популяції. Результати дослідження InterStroke свідчили, що артеріальна гіпертензія збільшує відношення шансів захворіти на інсульт до 2,64. Кілька досліджень продемонстрували зниження ризику повторного інсульту на 28 % у пацієнтів, які отримували антигіпертензивне лікування. Серед осіб, які перенесли інсульт, інтенсивна антигіпертензивна терапія значно зменшувала ризик повторного інсульту, а кількість осіб, яких необхідно лікувати, щоб уникнути одного інсульту, становила 67 (Kitagawa et al., 2019).

Оптимальний цільовий рівень артеріального тиску у людей, які перенесли інсульт, та людей, яким загрожує інсульт, поки не визначений у РККВ. Сучасні рекомендації щодо лікування наголошують на досягненні артеріального тиску нижче за 140/90 мм рт.ст. Результати епідеміологічних досліджень продемонстрували, що ті пацієнти, які відреагували на лікування і у яких рівень артеріального тиску утримувався значно нижче 140 мм рт.ст. для систолічного та менше 90 мм рт.ст. для діастолічного, мали кращі результати лікування, однак у цих клінічних випробуваннях не було чітко визначено, до якого рівня слід знижувати артеріальний тиск.

Люди, які перенесли інсульт, визнали недостатню обізнаність або неухважність до показників артеріального тиску до інсульту. Вони підкреслили, що освітні заходи щодо управління артеріальним тиском є важливою частиною догляду, проте вони також зазначили, що вони не розуміли масштаби впливу підвищеного артеріального тиску на ризик вторинного інсульту. Інсультні команди та інші постачальники медичних послуг мають можливості підвищити рівень обізнаності та управління артеріальним тиском, а також забезпечити людей, які перенесли інсульт, знаннями, вимірювальними засобами та засобами стеження / реєстрації, що необхідні для зменшення майбутнього ризику.

Системні наслідки

1. Координовані програми підвищення обізнаності про гіпертонію на провінційному та громадському рівнях, до яких залучаються громадські групи, працівники ланки первинної медичної допомоги (лікарі, медичні сестри та фармацевти) та інші відповідні партнери.
2. Профілактика інсульту, включно з рутинним моніторингом артеріального тиску, яку пропонують працівники первинної ланки медичної допомоги у громаді як частину комплексного догляду за пацієнтами.
3. Збільшення числа та полегшення доступу до освітніх програм з діагностики та лікування артеріальної гіпертензії у дорослих та дітей для медичних працівників у рамках континууму медичної допомоги.
4. Посилена підтримка використання домашніх апаратів для вимірювання артеріального тиску (наприклад, за рахунок спеціальних програм чи податкових пільг) у пацієнтів та членів їх родин, а також домашнього моніторингу артеріального тиску та програм самокерування артеріальним тиском.
5. Універсальний та рівний доступ до витратно-ефективних ліків для всіх жителів Канади, незалежно від географії, віку чи платоспроможності.

Показники діяльності

1. Частка осіб, яким загрожує інсульт, у яких вимірювали артеріальний тиск під час останньої зустрічі з представниками системи охорони здоров'я; і протягом останніх 12 місяців.
2. Частка населення, у якій діагностовано підвищений артеріальний тиск (артеріальну гіпертензію).
3. Частка населення, яке знає про гіпертонію та ризики, пов'язані з високим кров'яним тиском.
4. Відсоток населення з відомою артеріальною гіпертензією, який отримує лікування антигіпертензивними засобами.
5. Частка населення з артеріальною гіпертензією, яка отримує лікування та досягла контролю свого артеріального тиску в межах визначених цільових показників (відповідно до настанов Канадської освітньої програми з артеріальної гіпертензії) завдяки змінам способу життя та / або прийому ліків.
6. Частка пацієнтів з інсультом або транзиторною ішемічною атакою, яким були призначені антигіпертензивні засоби при виписці з лікарні, де вони перебували у гострому періоді.
7. Частка пацієнтів з інсультом або транзиторною ішемічною атакою, яким були призначені антигіпертензивні засоби після обстеження у клініці вторинної профілактики.

Примітки щодо оцінювання

1. Показники діяльності №1-3: Дані можуть бути отримані з бази даних Канадської освітньої програми з артеріальної гіпертензії, Канадського опитування про здоров'я та інших провінційних чи місцевих опитувань щодо здоров'я, а також з самозвітів пацієнтів.
2. Показник діяльності №4: Дані можуть бути отримані з результатів аудиту документації надавачів первинної медичної допомоги. Також може бути доступна інформація про рецепти у базі даних програм забезпечення ліками у провінціях, хоча вони можуть мати певні обмеження через вік осіб, які охоплені цими програмами, також існує різниця між провінціями та територіями.
3. Показник діяльності №7: рецепти на антигіпертензивні засоби можуть виписуватись під час перебування в стаціонарі або під час спостереження / візитів до служби вторинної профілактики. Під час аналізів цих показників діяльності важливо зазначити, де було розпочате лікування. Джерела даних можуть включати листки призначень пацієнтів, записки лікарів або медсестер, виписні епікризи або копії рецептів, що були видані пацієнтам.
4. Якщо пацієнту був виписаний рецепт, це ще не означає, що він дотримується призначень.
5. Коли це можливо, задля узгодженості оцінок слід використовувати алгоритми для встановлення частоти та розповсюдженості артеріальної гіпертензії за допомогою адміністративних баз даних, що були затверджені у Канаді.

Ресурси для впровадження та інструменти передачі знань

Інформація для надавачів медичних послуг

- Ресурси Фонду серця та інсульту щодо артеріального тиску: <https://www.heartandstroke.ca/heart-disease/risk-and-prevention/condition-risk-factors/high-blood-pressure>
- Фонд серця та інсульту: чек-лист для пацієнтів після інсульту https://www.heartandstroke.ca/-/media/1-stroke-best-practices/resources/patient-resources/002-17_csbp_post_stroke_checklist_85x11_en_v1
- Канадські настанови з артеріальної гіпертензії: <https://guidelines.hypertension.ca/chep-resources/>
- Канадська робоча група з питань превентивної медичної допомоги: настанови зі скринінгу щодо артеріальної гіпертензії з метою первинної профілактики <https://canadiantaskforce.ca/guidelines/published-guidelines/hypertension/>

Інформація для пацієнтів

- Фонд серця та інсульту: чек-лист для пацієнтів після інсульту https://www.heartandstroke.ca/-/media/1-stroke-best-practices/resources/patient-resources/002-17_csbp_post_stroke_checklist_85x11_en_v1
- Фонд серця та інсульту: Ваша подорож із інсультом <https://www.heartandstroke.ca/-/media/1-stroke-best-practices/resources/patient-resources/en-your-stroke-journey-v21>
- Фонд серця та інсульту: підтримка онлайн та з боку інших пацієнтів <https://www.heartandstroke.ca/heart-disease/recovery-and-support/the-power-of-community>
- Ресурси Фонду серця та інсульту щодо артеріального тиску <https://www.heartandstroke.ca/heart-disease/risk-and-prevention/condition-risk-factors/high-blood-pressure>

- Фонд серця та інсульту: управління артеріальним тиском www.heartandstroke.ca/-/media/1-stroke-best-practices/resources/patient-resources/hi-f20-blood-pressure-booklet-en-v3
- Фонд серця та інсульту: кишенькова картка для артеріального тиску www.heartandstroke.ca/-/media/1-stroke-best-practices/resources/patient-resources/en-blood-pressure-wallet-card-v3-web
- Фонд серця та інсульту: інформація про дієту DASH <https://www.heartandstroke.ca/healthy-living/healthy-eating/dash-diet>
- Фонд серця та інсульту: Співпраця з лікарем www.heartandstroke.ca/heart-disease/recovery-and-support/working-with-your-doctor
- Фонд серця та інсульту: ліки при інсульті <https://www.heartandstroke.ca/stroke/treatments/medications>
- Канадські ресурси з гіпертонії <https://hypertension.ca/hypertension-and-you> Включаючи:
 - Гіпертонія: Що потрібно знати – [Про Гіпертонію](#) та [Лікування гіпертонії](#)
 - Гіпертонія: [Що я можу зробити?](#)
 - [Журнал артеріального тиску](#) - послідовно вимірюйте та реєструйте свій артеріальний тиск за допомогою цього журналу
 - [План дій щодо артеріального тиску](#) – настанови щодо створення плану дій для підтримання артеріального тиску в межах нормального рівня

Резюме доказових даних 2020

Артеріальна гіпертензія та ризик інсульту

Добре відомо, що артеріальна гіпертензія є найважливішим чинником ризику інсульту, що піддається модифікації. Результати 1-ї та 2-ї фаз дослідження INTERSTROKE (O'Donnell et al., 2010, O'Donnell et al., 2016) продемонстрували, що серед п'яти факторів ризику, які обумовлювали понад 80% ризику інсульту, найбільш вагомим виявилася артеріальна гіпертензія. Інші включали куріння, абдомінальне ожиріння, нездорове харчування та низьку фізичну активність. У першій фазі цього дослідження було встановлено, що артеріальна гіпертензія в анамнезі або показники артеріального тиску $\geq 160/90$ мм рт.ст. при вимірюванні були пов'язані з підвищеним загальним ризиком інсульту (ВШ = 2,98, 99% ДІ 2,72-3,28), але найвищим був ризик геморагічного інсульту (ВШ = 9,18, 99% ДІ 6,80-12,39). Подібні патерни ризику були документовані й у другій фазі цього дослідження, де як критерії наявності артеріальної гіпертензії використовували артеріальну гіпертензію в анамнезі або артеріальний тиск $\geq 140/90$ мм рт.ст. при вимірюванні. Ризик геморагічного інсульту також був значно підвищений (ВШ = 4,09, ДІ 99% 3,51-4,77). В іншому дослідженні випадок-контроль, Du et al. (2000) встановили, що ризик інсульту був значно вищим серед осіб, які мали артеріальну гіпертензію (ВШ = 2,45, 95% ДІ від 1,62 до 3,71, $p < 0,001$), і ще збільшувався при наявності додаткових факторів ризику, включаючи куріння та цукровий діабет. Автори припустили, що принаймні три чверті інсультів у пацієнтів з артеріальною гіпертензією можна уникнути, якщо проводити належне лікування. Автори також наголосили, що інсульти спричинені не одним фактором ризику, а взаємодією багатьох факторів ризику, причому деякі з них мають сильніший незалежний зв'язок з інсультом, ніж інші. Результати мета-аналізу (Lewington et al., 2002), що охоплював дані одного мільйона дорослих осіб, які брали участь у 61 проспективному дослідженні, свідчили, що збільшення систолічного артеріального тиску на кожні 20 мм рт.ст. та діастолічного артеріального тиску на кожні 10 мм рт.ст. призводило до подвоєння ризику смерті від інсульту в осіб віком 40-69 років, починаючи з рівня принаймні 115/75 мм рт.ст. Було встановлено, що асоціації з урахуванням віку подібні для чоловіків та жінок, а також для мозкових кроволивів та церебральної ішемії. На основі даних 1,25 мільйонів людей без серцево-судинних захворювань, які були включені до бази даних CALIBER, були оцінені ризики захворюти протягом життя та втрачені роки життя внаслідок серцево-судинних захворювань (Rapsomanki et al. 2014). Під час спостереження (медіана 5,2 роки) при підвищенні артеріального тиску на кожні 20/10 мм рт.ст. ризику транзиторної ішемічної атаки, ішемічного інсульту та ВМК зростали у всіх вікових когортах (30-59, 60-79 та ≥ 80 років), причому найвищі ризики спостерігались у наймолодших пацієнтів. Ризик розвитку ішемічного інсульту протягом життя (після 30 років) в осіб з артеріальною гіпертензією, яку визначали як артеріальний тиск $\geq 140/90$ мм рт.ст., становив 7,6% (95% ДІ 7,3-7,8) у порівнянні з 6,5% (95% ДІ 6,2-6,9) для осіб без гіпертензії. Кількість років життя, втрачених через ішемічний інсульт, для тих, хто страждав на артеріальну гіпертензію, становила приблизно півроку.

Медикаментозне лікування артеріальної гіпертензії зменшує ризик інсульту

У осіб, які перенесли гострий інсульт, антигіпертензивне лікування, розпочате протягом 48 годин від початку захворювання, значно знижує ризик повторного інсульту впродовж >12 місяців у порівнянні з плацебо або відсутністю лікування (BP = 0,81, 95% ДІ 0,70-0,93). Ефект був найбільш вираженим в осіб із вихідним рівнем систолічного артеріального тиску (САТ) >140 мм рт.ст. Було встановлено, що найефективнішими

антигіпертензивними засобами є інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту та діуретики (Zonneveld et al., 2018). У систематичному огляді 14 РККВ було продемонстровано, що антигіпертензивне лікування знижує ризики повторного інсульту, інвалідизуючого чи смертельного інсульту та смерті внаслідок серцево-судинного захворювання у порівнянні з плацебо (Katsanos et al. 2017). Результати мета-регресійного аналізу свідчили, що нижчий рівень САТ асоціювався з лінійним та значущим зменшенням частоти інсультів, ІМ, смерті від будь-якої причини та смерті внаслідок серцево-судинного захворювання. Кілька мета-аналізів включали дані досліджень осіб як з інсультом у минулому, так і без нього. Інтенсивне лікування підвищеного артеріального тиску дозволяє зменшити ризик повторного інсульту на 22% у порівнянні з менш інтенсивним лікуванням (BP = 0,78, 95% ДІ 0,67–0,90, $p=0,001$) протягом періоду спостереження з середньою тривалістю 3,8 року (Xie et al., 2016, 19 клінічних випробувань). Bangalore et al. (2017) включили дослідження, де порівнювали різні цільові рівні САТ (<150, <140, <130 та <120 мм рт.ст.) з еталонним рівнем стандарту <160 мм рт.ст. Ризик інсульту був нижчим при цільовому рівні САТ <120 мм рт.ст. у порівнянні з рівнем <160 мм рт.ст., проте при порівнянні будь-яких інших цільових рівнів (<150, <160 мм рт.ст.; <140, <160 мм рт.ст.; <130, <160 мм рт.ст.) значущого зниження ризику інсульту не виявлено. Якщо подивитись на ці дані з іншої точки зору, можна зробити висновок, що у порівнянні з цільовим рівнем САТ <120 мм рт.ст., ризик інсульту був значно вищим при цільових рівнях <140 мм рт.ст. (BP = 1,72, 95% ДІ 1,42-2,58), <150 мм рт.ст. (BP = 1,97, 95% ДІ 1,26-3,08) та <160 мм рт.ст. (BP = 3,27, 95% ДІ 1,78-6,00). Автори зробили висновок, що цільові рівні САТ <120 і <130 мм рт.ст. є найкращими для профілактики інсульту. Ettehad et al. (2016) узагальнили результати 123 РККВ, у яких брали участь особи як з так і без інсульту або транзиторної ішемічної атаки у минулому. Ризик серйозних серцево-судинних подій значуще знижувався при зниженні САТ на кожні 10 мм рт.ст. (BP = 0,80, 95% ДІ 0,77–0,83), включаючи зниження ризику інсульту (BP = 0,73, 95% ДІ 0,68–0,77), причому ступінь зниження ризику була пропорційною зниженню артеріального тиску, якого було досягнуто. Ризик інсульту значно знижувався при зменшенні в результаті антигіпертензивного лікування САТ на кожні 10 мм рт.ст. у людей як з серцево-судинними захворюваннями, так і без них (BP = 0,74, 95% ДІ 0,67-0,81 та BP = 0,75, 95% ДІ 0,63-0,89 відповідно). Найефективнішими антигіпертензивними засобами для зменшення ризику інсульту були блокатори ангіотензинових рецепторів та блокатори кальцієвих каналів. Бета-адреноблокатори поступалися іншим класам антигіпертензивних засобів. Ризик інсульту знижувався при використанні антигіпертензивних засобів у різних групах (стратифікація по 10 мм рт.ст.), починаючи з рівня САТ ≥ 130 мм рт.ст. Lee et al. (2012) проаналізували дані 11 РККВ, у яких брали участь 42 572 учасники (794 особи з інсультом в анамнезі) з високим ризиком серцево-судинних захворювань і у яких порівнювали вплив жорсткого контролю артеріального тиску (цільовий САТ <130 мм рт.ст.) та більш ліберального контролю (цільовий САТ 130-139 мм рт.ст.) на ризик інсульту. Більш жорсткий контроль САТ асоціювався з нижчим ризиком інсульту, тяжких судинних подій та тяжких коронарних подій, але не був пов'язаний зі значно меншим ризиком смерті. Найбільш суттєве зниження ризику інсульту було документоване у пацієнтів із цукровим діабетом, а також в осіб без серцево-судинних захворювань та віком молодше 65 років.

У нещодавньому РККВ RESPECT порівнювали стандартне лікування гіпертензії з цільовим рівнем артеріального тиску <140/90 мм рт.ст. та інтенсивне її лікування з цільовим рівнем артеріального тиску <120/80 мм рт.ст. у 1280 пацієнтів з інсультом у минулому (від 30 днів до 3 років) та початковим рівнем САТ від 130 до 180 мм рт.ст. або діастолічного артеріального тиску від 80 до 110 мм рт.ст. На жаль, клінічне випробування було зупинено передчасно, раніше запланованого набору 2000 учасників (Kitagawa et al. 2019). Протягом періоду спостереження (середня тривалість 3,8 року) у групі стандартного лікування було зафіксовано 52 інсульти (2,26% на рік), у групі інтенсивного лікування – 39 (1,65% на рік). У разі інтенсивного лікування гіпертензії ризик повторного інсульту значуще не знизився (BP = 0,73, 95% ДІ 0,49-1,11, $p = 0,15$). У дослідженні вторинної профілактики дрібних підкіркових інсультів (Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes – SPS3) вивчали ефективність медикаментозного лікування для зменшення частоти інсультів в осіб із лакунарним інсультом протягом попередніх 180 днів. Зниження САТ з цільовим рівнем <130 мм рт.ст. призвело до незначущого зниження загального ризику інсульту, а також ризику інвалідизуючого інсульту, ІМ та смерті внаслідок судинного захворювання у порівнянні з цільовим рівнем САТ 130-149 мм рт.ст. (Benavente et al. 2013).

Для пацієнтів з цукровим діабетом рекомендовані нижчі рівні артеріального тиску (<130/80 мм рт.ст.) у первинній та вторинній профілактиці інсульту. У кокранівський огляд (Arguedas et al., 2013) були включені результати 5 РККВ, де порівнювали нижчі цільові рівні артеріального тиску (будь-який рівень <130/85 мм рт.ст.) зі стандартним цільовим рівнем (<140-160 / 90-100 мм рт.ст.). Учасниками були дорослі особи з діабетом 2 типу та підвищеним артеріальним тиском або ті, хто вже отримував лікування з приводу підвищеного артеріального тиску. В одному включеному клінічному випробуванні, де лікування було спрямоване на зниження САТ (ACCORD 2010), агресивний контроль артеріальної гіпертензії не асоціювався зі зниженням загального ризику

смерті (BP = 1,05, 95% ДІ 0,84-1,30), але був пов'язаний зі значним зменшенням ризику інсульту (BP = 0,58, 95% ДІ від 0,39 до 0,88, $p = 0,009$). Разом з тим, у пацієнтів з групи інтенсивного лікування частіше виникали серйозні побічні явища, пов'язані з терапією (3,3% у порівнянні з 1,3%, $p < 0,001$). У 4 дослідженнях, де втручання були спрямовані на зниження діастолічного артеріального тиску, інтенсивний контроль артеріальної гіпертензії не асоціювався зі зниженням ризику смерті (BP = 0,73, 95% ДІ 0,53-1,01, $p = 0,054$) або інсульту (BP = 0,67, 95% ДІ 0,42 -1,05, $p = 0,077$). Проте у дослідженні UKPDS (Turner et al. 1988) комбінований ризик летального та нефатального інсульту виявився на 44% нижчим (BP = 0,56, 95% ДІ 0,35-0,89, $p = 0,013$) у пацієнтів із агресивним контролем артеріальної гіпертензії (середній рівень артеріального тиску 144/82 мм рт.ст.) у порівнянні з менш жорстким контролем (середній рівень артеріального тиску 154/87 мм рт.ст.).

Статеві та гендерні аспекти

Дані щодо підвищеного ризику ішемічного інсульту, пов'язаного з артеріальною гіпертензією, в залежності від статі пацієнтів є суперечливими. Не виявлено жодних вказівок щодо статевої різниці стосовно САТ та ризику інсульту ані у великому мета-аналізі, що включав 124 дослідження (Peters et al., 2013), ані у дослідженні CALIBER, де проаналізували дані понад 1,25 мільйона осіб (Rapsomaniki et al., 2014). В одній з публікацій REGARDS (Madsen et al., 2019), яка включала дані 26 461 учасника, було повідомлено про збільшення ризику інсульту у жінок при підвищенні САТ на кожні 10 мм рт.ст. (BP = 1,15, 95% ДІ, 1,10–1,20 у порівнянні з BP = 1,08, 95% ДІ, 1,03–1,14, значення p для взаємодії = 0,09).

Результати ще одного дослідження (Yoon et al., 2015) продемонстрували, що контроль артеріальної гіпертензії був значно вищим серед жінок віком <60 років у порівнянні з чоловіками (56,3% у порівнянні з 50,6%); однак був нижчим серед жінок у віці ≥ 60 років (50,8% серед жінок у порівнянні з 54,6% серед чоловіків, $p < 0,05$). Згідно з результатами субаналізу дослідження SPRINT (Foy et al., 2018), інтенсивне лікування артеріальної гіпертензії зменшувало ризик серйозних серцево-судинних подій, включно з інсультом, у чоловіків більшою мірою, ніж у жінок, хоча відмінності не були статистично значущими (BP = 0,73, 95% ДІ 0,59–0,89 у порівнянні з BP = 0,84, 95% ДІ 0,61–1,13, значення p для взаємодії = 0,45).

Таблиці доказових даних та перелік посилань щодо артеріального тиску та профілактики інсульту
<гіперпосилання>

4.0 Контроль рівня ліпідів

Примітка. Для отримання більш детальної інформації про лікування дисліпідемії зверніться до чинних керівних настанов Канадського серцево-судинного товариства ([Canadian Cardiovascular Society](http://www.ccs.ca/guidelines)) на цю тему: www.ccs.ca/guidelines

Розділ 4 рекомендації 2020

4.1 У осіб, які перенесли ішемічний інсульт або транзиторну ішемічну атаку, слід оцінити рівень ліпідів у сироватці крові та коригувати його до оптимального рівня [рівень доказів А].

4.2 Оцінювання рівня ліпідів

1. У пацієнтів з ішемічним інсультом або транзиторною ішемічною атакою слід визначити рівень ліпідів, включаючи загальний холестерин, тригліцериди, холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) [рівень доказів В]. Див. Таблицю 1А для отримання додаткової інформації про лабораторні дослідження.

4.2 Корекція рівня ліпідів

1. Для зниження рівнів ліпідів особам з ішемічним інсультом або транзиторною ішемічною атакою слід наполегливо впроваджувати зміни способу життя, включаючи модифікацію дієти та фізичні вправи, як частину комплексного підходу до зниження ризику повторного інсульту та інших судинних подій, якщо для цього немає протипоказань [рівень доказів В]. Зверніться до Розділу 2 модуля «Вторинна профілактика інсульту» з приводу рекомендацій щодо способу життя.
2. Лікування статинами слід призначати для вторинної профілактики інсульту в осіб, які перенесли некардіоемболічний ішемічний інсульт або транзиторну ішемічну атаку, [рівень доказів А]. Для додаткової інформації про лікування дисліпідемії зверніться до відповідних настанов Канадського серцево-судинного товариства ([Canadian Cardiovascular Society](http://www.ccs.ca/guidelines)).
 - а. Рекомендований рівень холестерину ЛПНЩ становить <1,8 ммоль/л [рівень доказів В].

3. Не слід призначати лікування статинами для вторинної профілактики внутрішньомозкових крововиливів [рівень доказів С]. Зверніться до модуля CSBPR «Лікування внутрішньомозкових крововиливів» (*CSBPR Management of Intracerebral Hemorrhage*), щоб отримати додаткову інформацію про стратегії профілактики інсульту в цій популяції.
4. Додаткове лікування для зниження рівня ЛПНЩ (НОВЕ У РЕКОМЕНДАЦІЯХ 2020 РОКУ):
 - а. Для осіб з ішемічним інсультом та атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями, у яких рівень ЛПНЩ перевищує 1,8 ммоль/л попри максимальні дози статинів, що пацієнт може переносити, як додатковий засіб для зниження рівня ЛПНЩ може розглядатися езетиміб [рівень доказів В].
 - б. У тих випадках, коли в осіб із супутніми атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями не вдається досягти цільового рівня ЛПНЩ, розгляньте можливість скерувати їх до фахівця, який є експертом з обміну речовин та корекції ліпідів або експертом з інсульту, для обговорення питання про додаткове лікування інгібітором PCSK9 [рівень доказів А].
5. Додаткове лікування від гіпертригліцеридемії (НОВЕ У РЕКОМЕНДАЦІЯХ 2020 РОКУ) У пацієнтів з ішемічним інсультом та встановленими атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями або цукровим діабетом, які також мають додаткові судинні фактори ризику і підвищений рівень тригліцеридів у сироватці крові ($\geq 1,5$ ммоль/л) попри лікування статинами, для зменшення ризику судинних подій може розглядатися додаткове лікування етиловим ефіром ейкозапентаєнової кислоти – етил-ейкозапентаєнатом – у дозі 2 г двічі на день [рівень доказів В].

4.3 Непереносимість статинів (нове у рекомендаціях 2020 року)

Для пацієнтів з непереносимістю статинів (включаючи постійні міалгії, стійке і значне підвищення рівня ферментів печінки або, у рідкісних випадках, міопатію або рабдоміоліз) слід підтвердити наявність показань для лікування статинами, а також провести систематичну оцінку внеску статинів у симптоми пацієнта (включаючи тимчасове припинення прийому статинів із спостереженням за симптомами, корекцію дози та використання альтернативних засобів) [рівень доказів С].

Примітка. З приводу діагностики та лікування дисліпідемії у **первинній профілактиці** серцево-судинних подій, включаючи інсульт, зверніться до відповідних настанов Канадського серцево-судинного товариства (*Canadian Cardiovascular Society*).

Обґрунтування

Високий рівень холестерину та ліпідів у крові пов'язаний з підвищеним ризиком судинних подій, включаючи інсульт та інфаркт міокарда. Люди, які вже перенесли ішемічний інсульт або транзиторну ішемічну атаку, отримують користь від лікування засобами з групи статинів, що знижують рівень холестерину. Агресивне зниження рівня холестерину ЛПНЩ, ймовірно, має більші переваги, ніж більш помірне його зниження. Повідомлялося про зниження відносного ризику повторних судинних подій від 16 до 30 % у пацієнтів з інсультом в анамнезі без ІХС, які отримували лікування статинами.

Мета-аналіз 14 РККВ статинів, що був проведений групою дослідників лікування холестерину (Cholesterol Treatment Trialists), продемонстрував дозозалежне зменшення відносного ризику серцево-судинних захворювань при зниженні рівня ЛПНЩ. Зниження рівня холестерину ЛПНЩ на кожний 1,0 ммоль/л асоціюється із відповідним зниженням на 20-25% ризику смерті від серцево-судинних захворювань та ризику нефатального інфаркту міокарда. Як повідомили автори дослідження «Лікувати до досягнення цілей» (Treat to Target, 2020), число осіб, яких необхідно лікувати, щоб уникнути однієї події (Number-Needed-to-Treat – NNT) становить 30.

Люди, які перенесли інсульт, повідомляють про дуже різні підходи щодо управління їх рівнем ліпідів. Дехто звертався до спеціалістів з корекції ліпідів, деякі – до сімейних лікарів, тоді як інші повідомляли, що з ними ніколи не обговорювали корекцію ліпідів (SPoS CCRP, 2019). Необхідний індивідуальний підхід до корекції ліпідів, щоб допомогти людям досягти успіху у досягненні відповідних цілей. Наша Громадська наглядова рада наголосила на важливості комплексного підходу до корекції ліпідів, який включає навчання з питань використання ліків, дієти, фізичних вправ та контролю ваги, а також чітку інформацію про те, якими є їх цільовий рівень ліпідів, призначений режим прийому ліків, потенційні побічні ефекти та як ці побічні ефекти можна лікувати.

Примітка: У сучасних клінічних випробуваннях брали участь недостатньо пацієнтів з інсультом та фібриляцією передсердь або іншими джерелами кардіогенної емболії, щоб сформулювати конкретні

рекомендацій для цієї групи пацієнтів. Рішення про використання статинів у цієї категорії пацієнтів має ґрунтуватися на загальному серцево-судинному ризику пацієнта. Наскільки корисні статини для пацієнтів з фібриляцією передсердь та інсультом, поки не зовсім зрозуміло.

Системні наслідки

1. Координовані програми підвищення обізнаності про дисліпідемію на рівні провінцій та місцевих громад, до яких залучені громадські об'єднання, працівники первинної ланки медичної допомоги (включаючи лікарів, медичних сестер та фармацевтів) та інші відповідні партнери.
2. Профілактика інсульту, включаючи моніторинг рівня ліпідів та освіти, що забезпечується працівниками первинної ланки медичної допомоги у громаді як частина комплексного спостереження за пацієнтами.
3. Збільшення числа та спрощення доступу до освітніх програм з діагностики та корекції дисліпідемії для медичних вздовж усього континууму медичної допомоги.
4. Постійне узгодження з рекомендаціями та керівними настановами, розробленими групою з дисліпідемії Канадського серцево-судинного товариства.
5. Загальний та рівний доступ до економічно ефективних ліків для всіх жителів Канади, незалежно від місця проживання, віку чи платоспроможності.

Показники діяльності

1. Частка пацієнтів з інсультом, у яких в рамках первинного комплексного обстеження виконане дослідження ліпідограми.
2. Частка населення, яка повідомила про підвищений рівень ліпідів, особливо ЛПНЩ.
3. Частка пацієнтів з ішемічним інсультом, яким призначені гіполіпідемічні засоби для вторинної профілактики інсульту при виписці з лікарні, де вони перебували у гострому стані, або у клініці вторинної профілактики, або постачальником первинної медичної допомоги (лікарем чи його помічником).

Примітки щодо оцінювання

1. Показники діяльності №1 та №2: Дані можуть бути отримані з Канадського опитування здоров'я населення.
2. Показник діяльності №2: Рівень у крові слід брати з офіційних результатів лабораторних досліджень, коли це можливо.
3. Показник діяльності №3: Джерела даних можуть включати листки призначення лікарів, записи лікарів та медсестер, виписні епікризи або копії рецептів, що видаються пацієнтам.
4. Рецепти на гіполіпідемічні засоби можуть виписуватися під час перебування у стаціонарі або під час подальшого спостереження у клініці профілактики інсульту чи у закладах первинної медичної допомоги. При оцінюванні цих показників діяльності важливо зазначити, де було розпочато це лікування.
5. Якщо пацієнту був виписаний рецепт, це ще не означає, що він дотримується призначень.

Резюме доказових даних 2020

Враховуючи надійно встановлений причинно-наслідковий зв'язок між дисліпідемією та розвитком атеросклерозу, відповідне лікування є важливим як для первинної, так і для вторинної профілактики інсульту. Щоб посилити лікування серцево-судинних захворювань та поліпшити його результати, сучасні стратегії наголошують на необхідності збалансувати спосіб життя та контроль факторів ризику за допомогою змін у поведінці та фармакологічних втручань.

Результати кількох систематичних оглядів продемонстрували значне зниження загального ризику ішемічного інсульту та інших судинних подій, пов'язане з лікуванням гіполіпідемічними засобами. В одній з останніх публікацій група дослідників лікування холестерину (Cholesterol Treatment Trialists – CTT) узагальнила дані 27 РККВ ($n = 186,854$), в яких лікування тривало щонайменше два роки і його метою було виключно зниження рівня холестерину ЛПНЩ (Fulcher et al., 2015). Втручання, що оцінювались, включали лікування статинами у порівнянні з плацебо та більш інтенсивне лікування у порівнянні з менш інтенсивним. Протягом періоду спостереження (середня тривалість 4,9 роки) статини загалом знижували ризик серйозних судинних подій на 21% на кожен 1,0 ммоль/л зменшення рівня холестерину ЛПНЩ ($BP = 0,79$, 95% ДІ 0,77-0,81) при

відсутності суттєвого впливу статі пацієнтів. Загальний ризик інсульту та смерті від будь-якого судинного захворювання в результаті лікування статинами також значно зменшились (BP = 0,85, 95% ДІ 0,80-0,89 та BP = 0,88, 95% ДІ 0,84-0,91, відповідно), знову-таки без суттєвого впливу статі. Терапія статинами суттєво знижувала ризик великих судинних подій та судинної смерті у всіх вікових групах (від ≤ 55 років до >75 років) при зменшенні рівня холестерину ЛПНЩ на кожний 1,0 ммоль (Armitage et al. 2019). Гіполіпідемічна терапія асоціювалась із значним зниженням ризику інсульту серед осіб, у яких 5-річний ризик інсульту був від 5% до 30% (Mihaylova et al., 2012).

Результати багатьох клінічних випробувань первинної профілактики, у яких брали участь особи з підвищеним ризиком цереброваскулярних подій, продемонстрували ефективність лікування статинами. Їх надто багато, щоб розглянути детально, тому ми представляємо результати лише кількох з них, у яких порівнювали різні дози статинів із плацебо і брали участь особи з різним рівнем ризику серцево-судинних подій. У дослідженні захисту серця (Heart Protection Study) 20 536 пацієнтів із ІХС, цереброваскулярними захворюваннями, захворюваннями периферичних судин, цукровим діабетом або пацієнтів старше 65 років з артеріальною гіпертензією та рівнем загального холестерину в сироватці $>3,4$ ммоль/л випадковим чином (за допомогою рандомізації) розподілили у групу лікування 40 мг симвастатину або групу плацебо. За підсумками періоду спостереження (середня тривалість п'ять років) було документовано значне зменшення ризику ішемічного інсульту, яке асоціювалось з лікуванням статинами (зниження BP = 25%, 95% ДІ 15% - 44). Крім того, пацієнтам з групи симвастатину було потрібно менше каротидних ендартеректомій та ангіопластик. Ці переваги були наявні у всіх підгрупах, навіть у тих осіб, у кого вихідний рівень холестерину ЛПНЩ був нижче 2,6 ммоль/л. Це означає, що рішення про початок лікування статинами має ґрунтуватися на оцінці абсолютного ризику серцево-судинних захворювань у пацієнта, а не лише на його рівні холестерину ЛПНЩ (Heart Protection Study Collaborative Group, 2002). У клінічному випробуванні розувастатину з метою обґрунтування використання статинів з метою профілактики (Justification for the Use of Statins in Prevention Trial Evaluating Rosuvastatin – JUPITER) була використана доза статину 20 мг / добу (Ridker et al. 2008). У вибірку цього дослідження, яке було припинено достроково (медіана 1,9 року), включили 17 802 чоловіків (≥ 50 років) та жінок (≥ 60 років) без серцево-судинних захворювань в анамнезі, з нормальним рівнем холестерину ЛПНЩ, але з підвищеним рівнем С-реактивного білка ($\geq 2,0$ мг/л). Учасники дослідження були рандомізовані у групу лікування розувастатином (20 мг / добу) або групу плацебо. У групі плацебо було значно більше інсультів (загалом, нефатальних та ішемічних): 64 у порівнянні з 33, 58 у порівнянні з 30 та 47 у порівнянні з 23 відповідно (Everett et al., 2010). Відповідні показники відносного ризику становили BP = 0,52 (95% ДІ 0,34-0,79, $p = 0,002$); BP = 0,52 (95% ДІ 0,33-0,80, $p = 0,003$) та BP = 0,49 (95% ДІ 0,30-0,81, $p = 0,004$). Нещодавно у підгрупі статинів групи зниження артеріального тиску у клінічному випробуванні профілактики серцевих наслідків (Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)-3) (Yusuf et al. 2016), пацієнтів із помірним ризиком серцево-судинних захворювань (тобто тих, хто не мав серцево-судинних захворювань, але мав принаймні один чи два фактори ризику в залежності від віку) шляхом рандомізації розподілили у групи лікування розувастатином (10 мг / добу) або групу плацебо. Станом на кінець періоду спостереження (медіана 5,6 року) середні рівні холестерину ЛПНЩ та апопротеїну В-100 у групі статинів виявилися значно нижчими (на 26,5% та 22,0% відповідно). Ризик основної кінцевої точки, яка включала нефатальний інсульт, у групі статинів був значно нижчим (3,7% у порівнянні з 4,8%, BP = 0,76, 95% ДІ 0,64-0,91, $p = 0,02$). Загальний ризик інсульту у групі статинів також був значно нижчим (1,1% у порівнянні з 1,6%, BP = 0,70, 95% ДІ 0,52-0,95).

Донедавна було лише одне велике РККВ, де оцінювали монотерапію статинами з метою вторинної профілактики інсульту (Amarengo et al., 2006). У клінічному випробуванні профілактики інсульту шляхом агресивного зниження рівня холестерину (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels – SPARCL) брали участь 4731 пацієнт з попереднім інсультом або транзиторною ішемічною атакою протягом одного-шести місяців перед включенням у дослідження, які мали рівень ЛПНЩ від 2,6 до 4,9 ммоль / л і не мали діагнозу ішемічної хвороби серця. Учасники були рандомізовані у групу лікування аторвастатином у дозі 80 мг один раз на день або групу плацебо. Середній рівень ЛПНЩ під час дослідження становив 1,9 ммоль / л у групі аторвастатину у порівнянні з 3,3 ммоль / л у групі плацебо. Зниження абсолютного загального ризику інсульту протягом 5 років становило 2,2%, а зниження відносного ризику - 16% із скоригованим відношенням небезпеки (ВН) 0,84 (95% ДІ 0,71–0,99; $p = 0,03$). Виходячи з цих даних, необхідно лікувати 46 пацієнтів протягом 5 років, щоб запобігти одному інсульту. Автори застерегли, що зменшення ризику ішемічного інсульту (BP = 0,78, 95% ДІ 0,66–0,94) супроводжувалось підвищеним ризиком геморагічного інсульту (BP = 1,66, 95% ДІ 1,08–2,55). П'ятирічне зниження абсолютного ризику серйозних серцево-судинних подій становило 3,5% (BP = 0,80, 95% ДІ 0,69–0,92; $p = 0,002$). Зовсім недавно зв'язок між лікуванням статинами та підвищеним ризиком

внутрішньомозкових крововиливів був поставлений під сумнів. Використовуючи дані з архіву VISTA, Scheitz et al. (2016) повідомили про відсутність підвищеного ризику внутрішньомозкових крововиливів у пацієнтів після ішемічного інсульту, які раніше отримували терапію статинами або нещодавно розпочали таке лікування.

При додаванні до базової терапії статинами деякі лікарські засоби, включаючи моноклональне антитіло інгібітор пропротеїну конвертази субтилізіну / кексину типу 9 (PCSK9), інгібітор всмоктування холестерину езетиміб та високоочищений етиловий ефір ейкозапентаєнової кислоти етил-ейкозапентаєнат, продемонстрували свою ефективність у подальшому зменшенні ризику судинних подій у тих осіб, у кого на тлі монотерапії статинами рівень холестерину та / або тригліцеридів залишається високим, або у кого трапились нові події. У цьому оновленні CSBPR щодо вторинної профілактики інсульту містяться нові рекомендації щодо використання цих засобів.

У осіб із підтвердженими атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями було встановлено, що комбінація 10 мг езетимібу та 40 мг симвастатину перевершує монотерапію симвастатином у зменшенні ризику судинних подій, включаючи інсульт (Cannon et al. 2015). Учасниками міжнародного клінічного випробування Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) були 18 144 пацієнтів з підвищеним рівнем холестерину ЛПНЩ, яких нещодавно госпіталізували з гострим коронарним синдромом. Частота основної кінцевої точки (сукупність фатальних та нефатальних серцево-судинних подій) протягом 7 років у групі подвійної терапії виявилася значно нижчою (32,7% у порівнянні з 34,7%; $BP = 0,936$, 95% ДІ 0,89–0,99, $p = 0,016$). Ризик будь-якого інсульту та ішемічного інсульту у групі подвійної терапії також був значно нижчим ($BP = 0,86$, 95% ДІ 0,73–1,00, $p = 0,05$ та $BP = 0,79$, 95% ДІ 0,67–0,94, $p = 0,008$ відповідно), тоді як ризик геморагічного інсульту істотно не знизився. Використання езетимібу для подальшого зниження рівня холестерину ЛПНЩ може допомогти захистити від повторних серцево-судинних / судинно-мозкових подій. У клінічному випробуванні "Лікувати інсульт до досягнення цілей" (Treat Stroke to Target trial, Amarengo et al., 2020) 2860 учасників, які перенесли ішемічний інсульт впродовж попередніх 3 місяців або транзиторну ішемічну атаку протягом попередніх 15 днів та мали підтверджені атеросклеротичні захворювання, розподілили у групи лікування статином (за потреби до нього могли додавати езетиміб) для досягнення цільового рівня холестерину ЛПНЩ $<1,8$ ммоль/л (група з нижчим цільовим рівнем) або цільового рівня холестерину ЛПНЩ від 2,3 до 2,8 ммоль/л (група з вищим цільовим рівнем) впродовж часу випробування. За підсумками періоду спостереження (в середньому 3,5 роки) середній рівень холестерину ЛПНЩ у групі з нижчим цільовим рівнем становив 1,7 ммоль/л, а у групі з вищим цільовим рівнем – 2,5 ммоль/л. Частота первинної кінцевої точки – тяжких серцево-судинних подій – виявилася значно нижчою у групі з нижчим цільовим рівнем (8,5% у порівнянні з 10,9%, $BP = 0,78$, 95% ДІ від 0,61 до 0,98; $p = 0,04$).

Крім того, було доведено, що лікування інгібіторами PCSK9 додатково знижує ризик серцево-судинних подій на тлі лікування статинами. У РККВ ODYSSEY OUTCOMES Trial (Schwartz et al., 2018) у 19 924 пацієнтів з підвищеним рівнем холестерину ЛПНЩ, які були госпіталізовані з приводу гострого коронарного синдрому, лікування 75 мг алірокумабу підшкірно кожні 2 тижні (на додаток до максимальної терапії статинами) протягом, у середньому, 2,8 років супроводжувалось зниженням на 15% частоти основної кінцевої точки (сукупність подій: смерть внаслідок ішемічної хвороби серця, нефатальний ІМ, фатальний або нефатальний ішемічний інсульт або напад нестабільної стенокардії, що потребував госпіталізації) у порівнянні з особами, які приймали лише статини. У РККВ Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk (FOURIER) Trial (Sabatine et al., 2017) 27 564 пацієнтів з 49 країн із підтвердженими атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями та рівнем холестерину ЛПНЩ натще $\geq 1,8$ ммоль / л, або рівнем холестерину не-ЛПВЩ $\geq 2,6$ ммоль / л, які вже отримували ≥ 20 мг / день статину, випадковим чином (за допомогою рандомізації) розподілили у групу лікування еволокумабом (140 мг кожні 2 тижні або 420 мкг 1 раз на місяць підшкірно) або групу плацебо. Через 48 тижнів середнє абсолютне зниження рівня холестерину ЛПНЩ у сироватці крові, пов'язане з еволокумабом, становило 1,45 ммоль/л. Частота основної кінцевої точки (сукупність серцево-судинних подій, включаючи інсульт) у групі еволокумабу була значно нижчою (9,8% у порівнянні з 11,3%, $BP = 0,85$, 95% ДІ 0,79–0,92, $p < 0,001$). Загальний ризик інсульту також був значно нижчим у пацієнтів, які отримували лікування еволокумабом (1,5% у порівнянні з 1,9%, $BP = 0,79$, 95% ДІ 0,66–0,95, $p < 0,01$). Серед пацієнтів з попереднім ішемічним інсультом (Giugliano et al., 2020) у групі еволокумабу частота основної кінцевої точки також виявилась значно нижчою (259 у порівнянні з 300; $BP = 0,85$, 95% ДІ 0,72–1,00, $p = 0,047$). У нещодавньому кокранівському огляді (Schmidt et al., 2017) були узагальнені результати 20 РККВ, де вивчали результати додаткового лікування інгібіторами PCSK9, такими як алірокумаб, в осіб із серцево-судинними захворюваннями та без них. У порівнянні з плацебо, при максимальному періоді спостереження 6-

36 місяців, лікування інгібітором PCSK-9 асоціювалось із суттєво нижчим ризиком будь-яких серцево-судинних подій (ВШ = 0,86, 95% ДІ від 0,80 до 0,92) та будь-якого інсульту (ВШ = 0,77, 95% ДІ від 0,69 до 0,85).

Етиловий ефір ейкозапентаєнної кислоти - ще один приклад засобу, який можна додавати до базового лікування статинами для додаткового зменшення ризику серцево-судинних подій. У клінічному випробуванні REDUCE-IT (Bhatt et al. 2019) 8 179 пацієнтів із підтвердженими серцево-судинними захворюваннями або з цукровим діабетом та іншими факторами ризику, які мали рівень тригліцеридів натще від 1,52 до 5,63 ммоль/л та рівень ЛПНЩ від 1,06 до 2,59 ммоль/л, були рандомізовані у групу лікування двома грамами етил-ейкозапентаєнату два рази на день або групу плацебо. За підсумками періоду спостереження (медіана 4,9 року) частота первинної кінцевої точки (сукупність смерті від серцево-судинного захворювання, нефатального ІМ, нефатального інсульту, коронарної реваскуляризації або нестабільної стенокардії) була значно нижчою у групі активного лікування (17,2% у порівнянні з 22%; ВР = 0,75, 95% ДІ 0,68-0,83, $p < 0,001$, NNT = 21). Ризик ішемічного інсульту також був значно нижчим у групі етил-ейкозапентаєнату (2,0% у порівнянні з 3,0%, ВР = 0,64, 95% ДІ 0,49-0,85).

Коментар робочої групи: станом на 01.02.2022 лікарські засоби за міжнародними непатентованими назвами алірокумаб та еволокумаб в Україні не зареєстровані.

Статеві та гендерні аспекти

Складається враження, що стать не впливає на ризик інсульту, пов'язаний з підвищеним рівнем холестерину. Дані 34 досліджень, що були включені у мета-аналіз, продемонстрували, що при збільшенні рівня загального холестерину на кожний 1 ммоль/л загальний ризик інсульту зростає на 1% у жінок та на 3% у чоловіків (Peters et al. 2016). Сукупне відношення відносних ризиків становило 0,99 (95% ДІ 0,93-1,04). Відповідні ризики ішемічного інсульту зростали на 16% у жінок та на 9% у чоловіків при сукупному відношенні відносних ризиків у 1,09 (95% ДІ 0,94-1,27). Група дослідників лікування холестерину (Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration), узагальнивши дані 27 РККВ у дослідженні статевих відмінностей (Fulcher et al. 2015), повідомила, що терапія статинами подібним чином знижує ризик серйозних судинних подій у чоловіків та у жінок. При зниженні рівня холестерину ЛПНЩ на кожний 1 ммоль/л ризик інсульту зменшувався на 17% у чоловіків та на 10% у жінок ($p > 0,05$).

Таблиці доказових даних та список посилань щодо управління ліпідами <[гіперпосилання](#)>

5.0 Лікування цукрового діабету у пацієнтів з інсультом

Примітка: Ці рекомендації придатні для пацієнтів з ішемічним інсультом, транзиторною ішемічною атакою або внутрішньомозковим крововиливом.

Розділ 5 Рекомендації 2020 року

5.0 У пацієнтів з цукровим діабетом, які перенесли ішемічний інсульт або транзиторну ішемічну атаку, слід провести обстеження щодо діабету та забезпечити його оптимальне лікування [рівень доказів А].

5.1 Скринінг та обстеження щодо цукрового діабету

- У пацієнтів з ішемічним інсультом або транзиторною ішемічною атакою слід провести скринінг щодо цукрового діабету за допомогою визначення рівня глюкози в плазмі натще, або рівня глюкози у плазмі через 2 години після прийому їжі, або рівня глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), або тесту на толерантність до глюкози (з пероральним навантаженням 75 г глюкози) у стаціонарі чи амбулаторно [рівень доказів С]. *Більш детальну інформацію про скринінг можна знайти у канадських настановах з діабету ([Diabetes Canada guidelines](#)).*
- У пацієнтів з цукровим діабетом та ішемічним інсультом, або транзиторною ішемічною атакою, визначення рівня HbA_{1c} слід розглядати як частину комплексного обстеження при інсульті [рівень доказів В]. *Зверніться до Розділу 3, щоб отримати інформацію про контроль артеріального тиску у пацієнтів з інсультом та цукровим діабетом; зверніться до Розділу 4, щоб отримати інформацію про корекцію ліпідів у пацієнтів з інсультом та цукровим діабетом.*

5.2 Лікування цукрового діабету

- Глікемічні цілі слід індивідуалізувати для досягнення:

- а. У пацієнтів з цукровим діабетом 1 або 2 типу та інсультом або тимчасовою ішемічною хворобою цільовий рівень HbA1c загалом має бути $\leq 7,0\%$, оскільки саме такий його рівень має значні переваги для профілактики мікросудинних ускладнень [рівень доказів А]. *Зверніться, будь ласка, до чинних канадських рекомендацій з діабету щодо цільових рівнів A1C у немічних людей похилого віку (www.diabetes.ca).*
- б. Для досягнення цільового рівня HbA1c $\leq 7,0\%$, у більшості пацієнтів з цукровим діабетом 1 або 2 типу рівень глюкози у плазмі натще або перед їжею має бути від 4,0 до 7,0 ммоль/л [рівень доказів В].
- в. Цільовий рівень глюкози у плазмі через 2 години після їжі становить 5,0-10,0 ммоль/л [рівень доказів В].
- г. Якщо при постпрандіальному рівні глюкози від 5,0 до 10,0 ммоль/л не виходить досягти цільового рівня HbA1c, слід розглянути питання про подальше зниження рівня глюкози в крові через 2 години після їжі до 5,0-8,0 ммоль / л [рівень доказів С].
2. Нове у 2020 році: У пацієнтів з інсультом та цукровим діабетом 2 типу, якщо за допомогою стандартних пероральних протидіабетичних засобів досягти цільових глікемічних показників не виходить, слід розглянути можливість використання протидіабетичних засобів із доведеними перевагами щодо основних серцево-судинних захворювань (наприклад, інгібітори SGLT-2 або агоністи рецепторів GLP-1) [рівень доказів В].
- Примітка: З приводу рекомендацій щодо використання інгібіторів SGLT-2 та агоністів рецепторів GLP-1 зверніться, будь ласка, до чинних канадських рекомендацій з діабету (www.diabetes.ca).*

5.3 Розділ 5.2. Клінічні міркування (Нове у 2020 році)

1. Результати клінічного випробування піоглітазону після ішемічного інсульту або транзиторної ішемічної атаки (Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al, 2016) свідчили, що переваги лікування піоглітазоном щодо профілактики інсульту у пацієнтів з інсулінорезистентністю нівелюються підвищеним ризиком переломів та раку сечового міхура. Результати *post-hoc* аналізу даних учасників дослідження з предіабетом та високою прихильністю до лікування продемонстрували перевагу піоглітазону над плацебо щодо ризику інсульту, гострого коронарного синдрому, сукупності інсульт / ІМ / госпіталізація з приводу серцевої недостатності, а також прогресування порушень обміну глюкози до цукрового діабету. Використання цього засобу може розглядатися з урахуванням профілю факторів ризику кожного пацієнта.

Для отримання додаткової інформації зверніться, будь ласка, до чинних канадських рекомендацій з діабету (www.diabetes.ca).

Обґрунтування

Цукровий діабет є вагомим фактором ризику серцево-судинних захворювань і незалежним фактором ризику ішемічного інсульту. Ризик інсульту у пацієнтів з цукровим діабетом підвищений на 50%. Більшість дорослих із цукровим діабетом 1 або 2 типу слід вважати групою високого ризику судинних захворювань. Винятком з цього правила є молоді люди з діабетом 1 та 2 типу з невеликою тривалістю захворювання, у яких немає ускладнень цукрового діабету (включаючи серцево-судинні захворювання) та інших факторів ризику серцево-судинних захворювань. Цукровий діабет збільшує ризик інсульту і є особливо потужним фактором ризику у молодих людей. Результати дослідження свідчать, що у деяких підгрупах молодих дорослих ризик інсульту збільшується аж у 10 разів. Загалом, діабет вважається вагомим фактором ризику багатьох захворювань, і він розглядається тут в рамках комплексного підходу до профілактики та модифікації способу життя.

Освіта з питань діабету визначена ключовим пріоритетом для пацієнтів після інсульту, у яких діагноз цукрового діабету був встановлений вперше під час інсульту. Особи, які раніше хворіли на цукровий діабет, повідомили про недостатнє розуміння ризиків інсульту у хворих на цукровий діабет, часто посилаючись на те, що вони вважали діабет фактором ризику лише серцево-судинних захворювань і не знали про його зв'язок із іншими судинними ризиками. Кілька людей з інсультом, які також мали серцеві захворювання, заявили, що рівень глюкози в крові контролювали та обговорювали лише під час візитів з приводу цих захворювань, і запитували, чому цьому питанню не приділяли таку ж увагу при лікуванні інсульту. Питання, що викликають занепокоєння у людей, які перенесли інсульт, включають наступні: чи було проведено тестування на цукровий діабет, які були результати цього тестування, чи є якісь застереження щодо майбутнього, а також вони хотіли знати, коли і хто буде здійснювати подальше спостереження, якщо виявлений цукровий діабет. Відгуки людей, які перенесли інсульт, та членів їх родин вказували на недоліки наявні у сучасній системі охорони здоров'я та необхідність надавати безперервну та скоординовану допомогу пацієнтам після інсульту, особливо враховуючи кількість людей, які мають багато супутніх захворювань.

Системні наслідки

1. Координовані програми підвищення рівня обізнаності щодо діабету на рівні провінцій та громад, до яких залучені громадські організації, працівники первинної ланки медичної допомоги (включаючи лікарів, медичних сестер та фармацевтів) та інші відповідні партнери.
2. Узгоджені програми освіти та підтримки для хворих на цукровий діабет з метою підвищення прихильності до лікування та зменшення ризиків серцево-судинних ускладнень.
3. Збільшення числа та доступності освітніх програм для надавачів медичних послуг у межах усього континууму медичної допомоги пацієнтам з цукровим діабетом та інсультом.
4. Постійне дотримання рекомендацій та настанов, розроблених Diabetes Canada.
5. Загальний та рівний доступ до економічно ефективних ліків для всіх жителів Канади, незалежно від місця проживання, віку чи платоспроможності.

Показники діяльності

1. Частка населення з підтвердженим діагнозом цукровий діабет (1 типу і 2 типу).
2. Частка пацієнтів з цукровим діабетом, які потрапили до лікарні з гострим інсультом.
3. Частка пацієнтів, які потрапили до лікарні з інсультом і вперше отримали діагноз цукрового діабету під час госпіталізації з приводу гострого інсульту.

Примітки щодо оцінювання

1. Показник діяльності №1: Дані для Канади можна отримати з бази даних опитувань Агентства охорони громадського здоров'я Канади щодо діабету.
2. Показники діяльності №1 та №2 мають бути стандартизовані за віком та статтю.
3. Джерела даних можуть включати листки призначень клініцистів, записи лікарів або медсестер, виписні епікризи або копії рецептів, що були видані пацієнтам.
4. Рівень показників у крові слід брати з офіційних результатів лабораторних досліджень, якщо це можливо.
5. Відстежувати тенденції та порівнювати показники можна за допомогою даних Національної системи нагляду за цукровим діабетом.

Ресурси для впровадження та інструменти передачі знань

Інформація для надавачів медичних послуг

- Фонд серця та інсульту: чек-лист для пацієнтів після інсульту https://www.heartandstroke.ca/-/media/1-stroke-best-practices/resources/patient-resources/002-17_csbp_post_stroke_checklist_85x11_en_v1
- Канадські клінічні настанови з діабету: <http://guidelines.diabetes.ca/>
- Канадські професійні ресурси щодо діабету: <http://guidelines.diabetes.ca/healthcareprovidertools>

Інформація для пацієнтів

- Фонд серця та інсульту: чек-лист для пацієнтів після інсульту https://www.heartandstroke.ca/-/media/1-stroke-best-practices/resources/patient-resources/002-17_csbp_post_stroke_checklist_85x11_en_v1
- Фонд серця та інсульту: Ваша подорож із інсультом <https://www.heartandstroke.ca/-/media/1-stroke-best-practices/resources/patient-resources/en-your-stroke-journey-v21>
- Фонд серця та інсульту: підтримка онлайн та з боку інших пацієнтів <https://www.heartandstroke.ca/heart-disease/recovery-and-support/the-power-of-community>
- Фонд серця та інсульту: матеріали про діабет <https://www.heartandstroke.ca/heart-disease/risk-and-prevention/condition-risk-factors/diabetes>
- Diabetes Canada: <http://www.diabetes.ca/>
- Diabetes Canada: ресурси пацієнтів <http://guidelines.diabetes.ca/PatientResources.aspx>

Резюме доказових даних

У пацієнтів з цукровим діабетом підвищений ризик інсульту, особливо ішемічного інсульту. Згідно з оцінками першої фази дослідження INTERSTROKE (O'Donnell et al., 2010), у пацієнтів з цукровим діабетом шанси будь-якого інсульту вищі на 36%, а ішемічного інсульту – на 60%. Пізніші оцінки у другій фазі дослідження INTERSTROKE (O'Donnell et al., 2016) є нижчими - 16% та 33% для будь-якого та ішемічного інсульту відповідно, хоча атрибутивні популяційні ризики (population attributable risks – PAR) в обох фазах дослідження були схожими. PAR для ішемічного інсульту становив 7,9% у INTERSTROKE-1 і 7,5% у INTERSTROKE-2. Незалежний вплив цукрового діабету важко визначити, оскільки у пацієнтів з діабетом частіше зустрічаються багато факторів ризику інсульту, таких як артеріальна гіпертензія, дисліпідемія та фібриляція передсердь.

Вищий ризик інсульту може бути обумовлений складною взаємодією різних гемодинамічних та метаболічних компонентів діабетичного синдрому. Крім традиційних факторів ризику, підвищеному ризику сприяють також чинники, що вважаються специфічними для метаболічного синдрому (інсулінорезистентність, центральне ожиріння, порушення толерантності до глюкози та гіперінсулінемія) і часто зустрічаються при діабеті. У пацієнтів з цукровим діабетом результати лікування інсульту є гіршими, що пов'язано із вищою летальністю, більш вираженими залишковими неврологічними і функціональними обмеженнями та більш тривалим перебуванням у лікарні. Модифікація способу життя, суворий контроль глікемії, антитромбоцитарні засоби, такі як ацетилсаліцилова кислота, та корекція рівня ліпідів за допомогою статинів можуть мати сприятливі ефекти. Ще одним життєво важливим аспектом зменшення ризику є контроль артеріального тиску, і результати недавніх досліджень свідчать на користь застосування інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) як першої лінії лікування у пацієнтів з цукровим діабетом.

Інтенсивна корекція глюкози в крові для зменшення ризику інсульту та серцево-судинного ризику досліджувалась у кількох великих РККВ. У гілці зниження рівня глюкози дослідження дій щодо контролю серцево-судинного ризику при діабеті (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes – ACCORD) (Gerstein et al., 2008) оцінювали, чи зменшить інтенсивна терапія, спрямована на досягнення нормального рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c), ризик серцево-судинних подій у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, які мали або підтвержене серцево-судинне захворювання, або додаткові фактори ризику серцево-судинних захворювань. У цьому дослідженні 10 251 пацієнтів із середнім рівнем HbA1c 8,1% за допомогою рандомізації були випадковим чином розподілені у групу інтенсивного лікування (цільовий рівень HbA1c <6,0%) з використанням декількох лікарських засобів, включаючи інсулін та пероральні протидіабетичні засоби, або групу стандартного лікування (цільовий рівень HbA1c від 7,0% до 7,9%). Клінічне випробування було припинене достроково через тенденцію до вищої смертності, яка свідчила про збільшення ризику смерті від будь-якої причини, пов'язаної з інтенсивним лікуванням (BP = 1,22, 95% ДІ 1,01-1,46, p = 0,04). Хоча через 4 місяці середні значення HbA1c впали до 6,7% (група інтенсивного лікування) та 7,5% (контрольна група), не було відзначено зменшення ризику первинної кінцевої точки (нефатальний ІМ, нефатальний інсульт або смерть від серцево-судинних захворювань), пов'язаного з інтенсивним зниженням глюкози (6,9% у порівнянні з 7,2%, BP = 0,90, 95% ДІ 0,78-1,04, p = 0,16). Пацієнти інтенсивної групи частіше потребували медичної допомоги з приводу гіпоглікемії (10,5% проти 3,5%), більше з них набирали понад 10 кг ваги у порівнянні з вихідним рівнем (27,8% проти 14,1%) і мали серйозні негіпоглікемічні побічні ефекти (2,2% проти 1,6%). Ще одним випробуванням, де оцінювались ефекти інтенсивної корекції рівня глюкози у людей з погано контрольованим цукровим діабетом, було клінічне випробування при діабеті серед ветеранів (Veterans Affairs Diabetes Trial) (Duckworth et al. 2009). Після періоду спостереження з середньою тривалістю 5,6 року значення HbA1c у групі інтенсивної корекції рівня глюкози виявились значно нижчими; однак між групами не було значущих відмінностей у частоті основної чи будь-якої з додаткових кінцевих точок, включаючи число інсультів (26 у порівнянні з 36 випадками, BP = 0,78, 95% ДІ 0,48-1,28) та ГІА (19 у порівнянні з 13, BP = 1,48, 95% ДІ 0,73-2,99). У групі інтенсивної терапії спостерігалось значно більше випадків гіпоглікемії. У клінічному випробуванні ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation) (Patel et al., 2008) пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу (n = 11 140) випадковим чином розподілили у групу стандартного контролю глюкози або у групу інтенсивного контролю глюкози, де проводили лікування гліклазидом модифікованого вивільнення та іншими засобами для досягнення рівня HbA1c 6,5% або нижче. Після періоду спостереження (медіана 5 років) середній рівень HbA1c у групі інтенсивного контролю глюкози був нижчим (6,5%), ніж у групі стандартного контролю (7,3%). Інтенсивний контроль супроводжувався нижчою частотою тяжких макросудинних та мікросудинних подій (18,1% у порівнянні з 20,0% при стандартному контролі; BP 0,90, 95% ДІ 0,82–0,98; p = 0,01), а також зменшенням частоти тяжких мікросудинних ускладнень (9,4% у порівнянні з 10,9%; BP 0,86, 95% ДІ 0,77–0,97; p = 0,01), головним чином, завдяки зменшенню частоти розвитку нефропатії (4,1% у порівнянні з 5,2%; BP 0,79, 95% ДІ 0,66–0,93; p = 0,006), але без значного впливу на частоту ретинопатії (p = 0,50). Не було виявлено значущих відмінностей між групами щодо ризику смерті з будь-якої причини (BH = 0,93, 95% ДІ 0,83-1,06, p = 0,28), ризику фатального чи нефатального інсульту або будь-яких цереброваскулярних подій, пов'язаних з інтенсивними лікувальними втручаннями. Тяжка гіпоглікемія у групі інтенсивного лікування реєструвалася значно частіше (BP = 1,86, 95% ДІ 1,42-2,40, p <0,001). Результати цих трьох випробувань та проспективних досліджень діабету №33 та №34 у Великобританії були включені у мета-аналіз (Marso et al., 2010), де вивчали переваги інтенсивного контролю глікемії для профілактики судинних подій в осіб із цукровим діабетом 2 типу. Станом на кінець періоду спостереження (середня тривалість 5 років) середні значення HbA1c становили 6,6% (група інтенсивного лікування) та 7,4% (контрольна група). Не було виявлено зниження ризику смерті від усіх

причин, ризику інсульту або серцево-судинної смертності, пов'язаного з інтенсивним лікуванням глікемії; проте спостерігалось значуще зниження на 14% ризику нефатального ІМ (BP = 0,86, 95% ДІ 0,77-0,97, p = 0,015).

У пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, які мають проблеми з досягненням цільових показників глюкози у крові, для поліпшення контролю глікемії до стандартних схем лікування можуть бути додані додаткові засоби. Одними з таких засобів є селективні інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2 типу (SGLT-2), які, як було показано, знижують рівень глікованого гемоглобіну та поліпшують результати лікування серцево-судинних захворювань. Недавні РККВ включають CREDENCE (Perkovic et al. 2019, Mahaffey et al. 2019), DECLARE-TIMI 58 (Wiviott et al. 2019), CANVAS (Neal et al. 2017, Zhou et al. 2019) та EMPA-REG OUTCOME (Zinman et al. 2015). Частка пацієнтів із підтвердженими атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями у цих клінічних випробуваннях становила 50% (CREDENCE), 40,6% (DECLARE), 65,6% (CANVAS) та 100% (EMPA-REG). Автори систематичного огляду та мета-аналізу, що включав дані трьох з цих клінічних випробувань (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Program та DECLARE-TIMI 58), де з плацебо порівнювали емплагліфлозін, канагліфлозін та дапагліфлозін, повідомили, що SGLT2 знижують ризик тяжких серцевих подій на 11% (BP = 0,89, 95% ДІ 0,83–0,96, p = 0,0014); але переваги від лікування спостерігались лише в осіб із підтвердженими атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями. Загальний ризик ішемічного інсульту у групі SGLT2 суттєво не знизився (BP = 0,97, 95% ДІ 0,86-1,10), не зменшився він ані в осіб із встановленим атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням, ані у тих, хто мав множинні фактори ризику (Zelniker et al., 2018). Випробування CREDENCE було припинене достроково через демонстрацію ефективності. За підсумками періоду спостереження (медіана 2,6 років) частота основної кінцевої точки (сукупність термінальної стадії хронічної хвороби нирок, подвоєння рівня креатиніну в сироватці крові, смерті внаслідок захворювання нирок або серцево-судинної хвороби) була значно нижчою у групі канагліфлозину (43,2 у порівнянні з 61,2 на 1000 пацієнтів-років; BP = 0,70; 95% ДІ від 0,59 до 0,82). Ризик значно знизився у групах як первинної, так і вторинної профілактики. Зниження ризику ІМ, інсульту або смерті внаслідок серцево-судинного захворювання було значущим і становило 20%.

Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (glucagon-like peptide 1 – GLP-1), такі як ліраглутид, є ще одним прикладом лікарських засобів, які можна успішно додавати до стандартних режимів лікування пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Протягом останніх 5 років ефективність цих засобів оцінювали у багатьох великих РККВ, REWIND (Gerstein et al. 2019), PIONEER 6, (Husain et al. 2019), HARMONY (Hernandez et al. 2018), EXCEL (Holman et al. 2017), SUSTAIN-6 (Marso et al. 2016) та LEADER (Marso et al. 2016). Учасниками усіх цих випробувань були особи з цукровим діабетом 2 типу із підтвердженими факторами ризику серцево-судинних захворювань +/- попередня серцево-судинна подія, яких лікували різними засобами з групи GLP-1 (альбіглютид, ліраглутид, семаглутид, ексенатид, дулаглутид) або плацебо протягом періоду від 2,1 до 5,4 року. Ризик основної кінцевої точки (тяжких серцево-судинних подій) був значно нижчим (різниця від 8% до 24%). Коли результати цих досліджень були включені у два систематичних огляди, виявилось, що ризик нефатального та загального інсульту у групі лікування був значно нижчим, проте без суттєвого зниження ризику фатального інсульту (Barkas et al. 2019, Bellastella et al. 2019).

Інсулінорезистентність, що широко розповсюджена серед пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, також є в осіб, які перенесли інсульт або ТІА. Нещодавно було проведено дослідження лікування піоглітазоном (Kernan et al. 2016). У дослідженні інсулінорезистентності після інсульту (Insulin Resistance After Stroke – IRIS) 3876 пацієнтів віком ≥ 40 років з інсультом або ТІА протягом попередніх 6 місяців і з інсулінорезистентністю були рандомізовані у групи лікування піоглітазоном (цільова доза 45 мг на день) або плацебо протягом 5 років. Впродовж періоду спостереження у пацієнтів з групи піоглітазону була значно нижчою частота первинної кінцевої точки (смертельний або нефатальний ІМ, смертельний або нефатальний інсульт) (9,0% у порівнянні з 11,8%, BP = 0,76, 95% ДІ 0,62-0,93, p = 0,007), як і частота розвитку цукрового діабету (3,8% у порівнянні з 7,7%, BP = 0,48, 95% ДІ 0,33-0,69, p < 0,001). Проте ризик інсульту у пацієнтів групи піоглітазону суттєво не знизився (6,5% проти 8,0%, BP = 0,82, 95% ДІ 0,61-1,10, p = 0,19), а частота побічних явищ, включаючи переломи кісток, збільшення маси тіла, набряки, задишку та порушення ферментів печінки була значно вищою, ніж у групі плацебо. В іншому дослідженні (*PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events*) лікування піоглітазоном в осіб з цукровим діабетом 2 типу та розповсюдженою макросудинною патологією (в середньому, протягом 32 місяців) не зменшило ані ризик основної кінцевої точки (BP = 0,90, 95% ДІ 0,80-1,02, p = 0,095), ані ризик інсульту (BP = 0,81, 95% ДІ 0,61-1,07) (Dormandy et al. 2005).

Коментар робочої групи: станом на 01.02.2022 лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами альбіглютид, семаглутид, ексенатид, дулаглутид, канагліфлозин в Україні не зареєстровані.

Таблиці доказових даних та список посилань щодо лікування діабету <[гіперпосилання](#)>

6.0 Антиагрегантна терапія при ішемічному інсульті та транзиторній ішемічній атаці

Розділ 6. Рекомендації 2020 року

Антиагрегантна терапія у гострому періоді

1. Усім пацієнтам з гострим ішемічним інсультом або транзиторною ішемічною атакою, які раніше не отримували лікування антитромбоцитарними засобами, слід негайно призначити не менше 160 мг ацетилсаліцилової кислоти як одноразову навантажувальну дозу, як тільки за допомогою нейровізуалізації був виключений внутрішньочерепний крововилив [рівень доказів А].
2. Пацієнтам з дисфагією ацетилсаліцилову кислоту (80 мг на день) або клопідогрель (75 мг на день) можна вводити через назогастральний зонд, ацетилсаліцилову кислоту можна вводити також у формі ректального супозиторію (325 мг на день) [рівень доказів А]. *Зверніть увагу, що ацетилсаліцилову кислоту per os пацієнт може приймати лише після скринінгу щодо дисфагії, результати якого свідчили про відсутність потенційної дисфагії.*
3. Антитромбоцитарну терапію слід розпочинати якомога раніше після того, як за допомогою нейровізуалізації був виключений крововилив, не пізніше 24 годин з моменту появи симптомів (в ідеалі – протягом 12 годин) [рівень доказів В].
4. Пацієнтам, які отримали внутрішньовенне тромболітичне лікування, не слід призначати антитромбоцитарні засоби протягом перших 24 годин; антитромбоцитарну терапію слід розпочинати після того, як за допомогою нейровізуалізації були виключені вторинні крововиливи [рівень доказів В].
У пацієнтів з транзиторною ішемічною атакою або легким ішемічним інсультом, яких виписують із відділення невідкладної допомоги, антитромбоцитарну терапію слід розпочати до виписки [рівень доказів С].

Щодо тривалої антитромбоцитарної терапії див. Розділ 6.2. Додаткову інформацію можна знайти у Розділі 7 модуля CSBPR «Лікування гострого інсульту» (CSBPR Acute Stroke Management Module).

6.1 Антиагрегантна терапія з метою вторинної профілактики інсульту

Примітка: Ці рекомендації стосуються лише ішемічного інсульту та транзиторної ішемічної атаки.

1. Пацієнтам з ішемічним інсультом або транзиторною ішемічною атакою рекомендується тривала вторинна профілактика за використанням антитромбоцитарної терапії, щоб зменшити ризик повторного інсульту та інших судинних подій (крім випадків, коли є показання для антикоагулянтної терапії) [рівень доказів А].
2. Антитромбоцитарну терапію слід розпочинати якомога раніше після того, як за допомогою нейровізуалізації був виключений крововилив, не пізніше 24 годин з моменту появи симптомів (в ідеалі – протягом 12 годин).
3. З метою тривалої вторинної профілактики інсульту можна використовувати ацетилсаліцилову кислоту (80 мг - 325 мг на день), клопідогрель (75 мг на день) або комбінацію ацетилсаліцилової кислоти та дипіридамолу з уповільненим вивільненням (25 мг / 200 мг двічі на добу), і вибір залежить від особливостей пацієнта або клінічної ситуації [рівень доказів А].

6.2 Короткий курс подвійної антитромбоцитарної терапії для вторинної профілактики інсульту

4. Пацієнтам із транзиторною ішемічною атакою з високим ризиком або гострим легким ішемічним інсультом некардіоемболічної етіології (NIHSS=0-3), у яких немає високого ризику кровотеч, рекомендується призначати подвійну антиагрегантну терапію (клопідогрель 75 мг на добу + ацетилсаліцилова кислота 81 мг на добу щодня) протягом 21 дня після події, після чого триває монотерапія антитромбоцитарними засобами (лише ацетилсаліцилова кислота або лише клопідогрель) [рівень доказів А].
5. ПЕРЕГЛЯНУТО у 2020 році: Подвійну антитромбоцитарну терапію **не слід проводити** довше, ніж перший 21 день після транзиторної ішемічної атаки або легкого інсульту, якщо для цього немає спеціальних показань (наприклад, стентування артерії або стеноз внутрішньочерепної артерії з клінічними проявами), оскільки таке лікування тривалістю більше 21 дня не має явної користі для пацієнта і супроводжується підвищеним ризиком кровотеч [рівень доказів В]. Пацієнтам слід наголосити, що подвійну антитромбоцитарну терапію ацетилсаліциловою кислотою та клопідогрелем слід продовжувати лише 21 день, після чого слід перейти на монотерапію і продовжувати її тривало.

6. На початку такого лікування слід одноразово призначити навантажувальну дозу клопідогрелю (300 мг, згідно з протоколом клінічного випробування CHANCE, або 600 мг відповідно до протоколу POINT) та ацетилсаліцилової кислоти (160 мг – 325 мг) [рівень доказів А].
7. NOBE у 2020 році: Іншим раціональним варіантом короткочасної подвійної антитромбоцитарної терапії є щоденний прийом низької дози ацетилсаліцилової кислоти та тикагрелору (навантажувальна доза 180 мг, а потім по 90 мг два рази на день) впродовж 30 днів [рівень доказів В].
8. NOBE у 2020 році: У пацієнтів із недавнім інсультом або транзиторною ішемічною атакою, що обумовлені атеросклеротичним стенозом 70-99% внутрішньочерепної артерії з відповідними клінічними проявами, які мають низький прогнозований ризик кровотеч, слід розглянути використання протоколу SAMMPRIS, який включає подвійну антитромбоцитарну терапію (ацетилсаліцилова кислота + клопідогрель) протягом перших 3 місяців, після чого, як правило, пацієнт продовжує монотерапію антитромбоцитарними засобами; це лікування проводиться разом з інтенсивною гіполіпідемічною терапією високими дозами статинів, лікуванням артеріальної гіпертензії та модифікацією способу життя стосовно фізичних вправ, дієти та відмови від куріння [рівень доказів В].

6.2.1 Особливі клінічні ситуації

9. NOBE у 2020 році: Пацієнтам з емболічним інсультом з невстановленим джерелом емболів за відсутності підтвердженої фібриляції передсердь лікування антикоагулянтами **не рекомендоване і не має переваг** у порівнянні з низькими дозами ацетилсаліцилової кислоти з метою вторинної профілактики інсульту [рівень доказів А]. *Зараз тривають клінічні випробування для додаткового вивчення цього питання.*

Розділ 6.2 Клінічні міркування

1. У пацієнтів, які перенесли інсульт на тлі лікування одним з антитромбоцитарних засобів, слід повторно визначити ймовірну етіологію інсульту та проводити агресивне лікування всіх інших судинних факторів ризику. Розумними варіантами подальшого лікування є як продовження попереднього засобу, так і інший антитромбоцитарний засіб. На даний час бракує доказових даних, щоб сформулювати більш конкретні рекомендації.
2. NOBE у 2020 році: Фармакогенетичне тестування може виявити пацієнтів з резистентністю до клопідогрелю, однак його клінічне значення для профілактики інсульту поки незрозуміле.
3. NOBE у 2020 році: У ретельно відібраних пацієнтів з ІХС або захворюваннями периферичних судин, які відповідають критеріям відбору **клінічного випробування COMPASS**, включаючи низький ризик кровотеч та відсутність лакунарних інсультів чи геморагічного інсульту в анамнезі, має сенс лікування комбінацією ривароксабан у дозі 2,5 мг двічі на день плюс низька доза АСК один раз на день. Його не слід розпочинати протягом першого місяця після інсульту.

Обґрунтування

Антитромбоцитарні засоби вважаються фундаментальним компонентом вторинної профілактики інсульту. Результати багатьох клінічних випробувань продемонстрували, що антитромбоцитарні засоби (такі як ацетилсаліцилова кислота) знижують ризик подальших судинних подій після транзиторної ішемічної атаки або ішемічного інсульту (зниження відносного ризику становить 25%). Цей ефект є помірним, але клінічно корисним, оскільки антитромбоцитарну терапію нормально переносить більшість пацієнтів після ішемічного інсульту або транзиторної ішемічної атаки. Результати клінічних випробувань, де порівнювали різні схеми антитромбоцитарної терапії, свідчили про досить незначні абсолютні відмінності в ефективності, що робить питання про вибір засобів неоднозначним.

Багато людей після інсульту та члени їх сімей турбуються про те, що вони приймають ліки, що «розріджують кров», а також з приводу потенційних ризиків та побічних ефектів. Вони часто відчувають, що їм бракує інформації, необхідної для належного застосування антитромбоцитарних препаратів, і часто покладаються на своїх фармацевтів як основне джерело порад, які вони отримують щодо антитромбоцитарних засобів. Вони також наголосили, що це найшвидший та найпростіший спосіб отримати інформацію про свої ліки. Пацієнти після інсульту хотіли б, щоб їм надавали та повторювали інформацію про антитромбоцитарні засоби, зокрема про те, чому їм призначають ці ліки та які ризику пов'язані з їх прийомом. Виникали труднощі при зверненні до кількох фахівців та отриманні суперечливої інформації від них, зокрема про ці ліки. Це підкреслює необхідність належного планування переходів з етапу на етап та розробки ефективних комунікаційних стратегій між спеціалістами та сімейними лікарями, щоб поліпшити прихильність до лікування та його безпеку, зменшити ймовірність помилок та небажаних явищ.

Системні наслідки

1. Клініки з профілактики інсульту, що доступні в кожній громаді для поліпшення вторинної профілактики інсульту (включаючи ефективну, послідовну профілактику з раннім розпізнаванням факторів ризику та вчасними цілеспрямованими втручаннями).
2. Постачальники первинної медичної допомоги мають проводити скоординовану та всебічну профілактику інсульту; також мають бути реально функціонуючі механізми, які гарантують, що ризику інсульту будуть приділяти належну увагу під час зустрічей із медичними фахівцями впродовж усього континууму медичної допомоги.
3. Поліпшення комунікації та планування переходів між усіма етапами та умовами надання медичної допомоги, а також забезпечення повного інформування членів команди первинної ланки медичної допомоги про цілі лікування, профілактичні заходи, що були розпочаті медичними працівниками під час первинного обстеження (наприклад, у відділенні невідкладної допомоги), подальше спостереження та довгострокове лікування.
4. Оптимізація комплексних стратегій профілактики інсульту на місцевому, регіональному та провінційному рівнях для запобігання повторному інсульту.
5. Поінформованість про профілактику інсульту та навчання з вторинної профілактики для лікарів первинної ланки медичної допомоги та спеціалістів, які займаються лікуванням інсультів у гострому періоді та після виписки з лікарні.

Показники діяльності

1. Частка пацієнтів з гострим ішемічним інсультом та транзиторною ішемічною атакою, які отримали лікування антитромбоцитарними засобами протягом перших 48 годин від прибуття до лікарні.
2. Частка пацієнтів з ішемічним інсультом або транзиторною ішемічною атакою, яким була призначена антитромбоцитарна терапія при виписці з закладу, де вони перебували у гострому періоді.
3. Частка пацієнтів з ішемічним інсультом або транзиторною ішемічною атакою, яким була призначена антитромбоцитарна терапія при виписці з клініки вторинної профілактики.

Примітки щодо оцінювання

1. Джерела даних включають медичні карти пацієнтів, записи медсестер, листки призначень та виписні епікризи. Якість документації може вплинути на можливість ретельно відстежувати цей показник діяльності.
2. Оцінювання прихильності до лікування та призначень на первинній ланці медичної допомоги може виявитись складним завданням.
3. Деякі пацієнти можуть приймати антикоагулянти, тому вони будуть виключені з цих показників. За додатковою інформацією про оцінювання призначення антитромботичних засобів зверніться до Посібника з оцінювання ефективності канадської інсультної стратегії (*Canadian Stroke Strategy Performance Measurement Manual*) (www.canadianstrokestrategy.ca).
4. Причини, чому пацієнтам, які потенційно мають показання, не були призначені антитромбоцитарні засоби, слід включати до збору даних. Ця інформація може полегшити інтерпретацію результатів оцінювання показників діяльності та спрямування заходів в ініціативах щодо підвищення якості.

Ресурси для впровадження та інструменти передачі знань

Інформація для надавачів медичних послуг

- Фонд серця та інсульту: чек-лист для пацієнтів після інсульту https://www.heartandstroke.ca/-/media/1-stroke-best-practices/resources/patient-resources/002-17_csbp_post_stroke_checklist_85x11_en_v1
- CSBPR: «Лікування гострого інсульту» (антиагрегантна терапія у гострому періоді) <https://www.strokebestpractices.ca/recommendations/acute-stroke-management>
- Настанови Канадського серцево-судинного товариства щодо антитромбоцитарної терапії: [https://www.onlinecjc.ca/article/S0828-282X\(17\)31221-7/abstract](https://www.onlinecjc.ca/article/S0828-282X(17)31221-7/abstract) <https://ccs.ca/guidelines-and-position-statement-library/>
- Настанови з антитромботичного лікування CHEST: <https://journal.chestnet.org/GuidelineAntithrombotic>
- Ресурси Канадського серцево-судинного товариства щодо клінічних настанов: <https://ccs.ca/guideline-resources/>
- Програма розповсюдження знань про антитромбоцитарну терапію Канадського серцево-судинного товариства <http://www.ccsguidelineprograms.ca/ccs-antiplatelet-therapy/>
- Канадські клінічні настанови щодо тромбозу: <https://thrombosiscanada.ca/clinicalguides/>
- CLOT PLUS: “CLOT+ – це постійно оновлюване сховище поточних найкращих доказових даних досліджень для підтримки клінічних рішень, що базуються на доказах”. <https://plus.mcmaster.ca/ClotPlus/>

Інформація для пацієнтів

- Фонд серця та інсульту: чек-лист для пацієнтів після інсульту https://www.heartandstroke.ca/-/media/1-stroke-best-practices/resources/patient-resources/002-17_csbp_post_stroke_checklist_85x11_en_v1
- Фонд серця та інсульту: Ваша подорож із інсультом <https://www.heartandstroke.ca/-/media/1-stroke-best-practices/resources/patient-resources/en-your-stroke-journey-v21>
- Фонд серця та інсульту: підтримка онлайн та з боку інших пацієнтів <https://www.heartandstroke.ca/heart-disease/recovery-and-support/the-power-of-community>
- Фонд серця та інсульту: антиагреганти <https://www.heartandstroke.ca/heart-disease/treatments/medications/antiplatelet-medications>
- Інформація про тромбози для канадських пацієнтів та їх родин <https://thrombosiscanada.ca/resourcepage/patient-family-information/>

Резюме доказових даних 2020

Встановлено, що застосування антитромботичних засобів у пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт або транзиторну ішемічну атаку, зменшує ризик майбутніх подій. У Північній Америці та Європі серед антитромбоцитарних засобів з метою вторинної профілактики інсульту найчастіше рекомендують ацетилсаліцилову кислоту (75–325 мг/добу), клопідогрель та комбінацію АСК та дипіридамолу з пролонгованим вивільненням.

Монотерапія АСК

Переваги тривалого лікування ацетилсаліциловою кислотою (АСК) з метою вторинної профілактики добре відомі. Щоденний прийом АСК у низькій дозі знижує ризик судинних подій, зокрема ІМ, інсульту та смерті внаслідок судинного захворювання, у пацієнтів, які раніше перенесли судинну подію або які мають високий ризик судинних захворювань. Група дослідників антитромботичного лікування (Antithrombotic Trialists' Collaboration – АТТС) узагальнила результати 287 РККВ (n = 135 000), де оцінювали ефективність будь-якої антитромбоцитарної терапії для профілактики судинних подій у пацієнтів з високим ризиком їх розвитку (АТТС, 2002). У 9 з цих досліджень тривала монотерапія АСК асоціювалась із зменшенням шансів майбутньої судинної події на 11% (8,2% у порівнянні з 9,1%) у пацієнтів із попереднім інсультом або транзиторною ішемічною атакою. У 65 дослідженнях, де вивчали монотерапію АСК, середній відсоток зменшення шансів будь-якої судинної події у діапазоні доз від <75 мг до 1500 мг на добу становив 23%. Лікування АСК зменшувало кількість серйозних судинних подій на 36 на 1000 на рік протягом двох років у пацієнтів з попереднім інсультом або транзиторною ішемічною атакою у порівнянні з плацебо. Результати оновленого систематичного огляду АТТС 2009 року, який включав 16 клінічних випробувань вторинної профілактики, свідчили про суттєве зниження ризику будь-якого інсульту у подальшому (BP = 0,81, 95% ДІ 0,68-0,96), пов'язане з терапією АСК, проте ризик великих шлунково-кишкових та інших позачерепних кровотеч також був значно вищим.

Антиагрегантна терапія після інсульту

Доведено, що тривале лікування одним або двома антитромбоцитарними засобами знижує ризик повторних судинних подій в осіб із попередніми кардіо- та цереброваскулярними подіями. Базуючись на результатах 6 РККВ (CAPRIE, ESPS-2, MATCH, CHARISMA, ESPRIT та PRoFESS), Greving et al. (2019) дійшли висновку, що комбінація АСК + дипіридамолу значно знижує ризик серйозних судинних подій порівняно з монотерапією АСК (BP = 0,83; 95% ДІ, 0,74-0,94), так само як і монотерапія клопідогрелем (BP = 0,88; 95% ДІ, 0,78–0,98) та комбінація АСК + клопідогрель (BP = 0,83; 95% ДІ, 0,71–0,96); проте лише комбінація АСК + дипіридамолу суттєво знижує ризик повторного ішемічного інсульту (BP = 0,86, 95% ДІ 0,76-0,97). Поєднуючи результати безпеки та ефективності, найкращий профіль «чистої» клінічної користі (серйозні судинні події або важкі кровотечі) мали клопідогрель та комбінація АСК + дипіридамолу (BP = 0,89; 95% ДІ 0,82-0,96 та BP = 0,87; 95% ДІ 0,80-0,95 відповідно). Згідно з результатами мета-аналізу 18 РККВ (Yang et al., 2018) подвійна антитромбоцитарна терапія (у порівнянні з монотерапією) значно зменшує ризик повторного інсульту (BP = 0,69, 95% ДІ 0,61-0,78) та тяжких судинних подій (BP = 0,72, 95% ДІ 0,64-0,80), але збільшує ризик серйозних кровотеч.

Монотерапія АСК у порівнянні з подвійною терапією (АСК + клопідогрель)

Було показано, що короткий курс лікування комбінацією клопідогрель + АСК знижує ризик додаткових ішемічних судинних подій протягом 90 днів у порівнянні з монотерапією АСК. У клінічному випробуванні POINT (Platelet-Oriented Inhibition in New TIA & Minor Ischemic Stroke) взяли участь 4881 пацієнтів із нещодавнім (протягом попередніх 12 годин) легким інсультом або транзиторною ішемічною атакою (Johnston et al., 2018). Пацієнтів

випадковим чином (за допомогою рандомізації) на 90 днів розподілили у групу лікування 81 мг АСК + 75 мг клопідогрелю або групу 81 мг АСК + плацебо. Ризики ішемічного та геморагічного інсульту були значно нижчими у групі клопідогрелю (4,6% у порівнянні з 6,3%; ВР = 0,72, 95% ДІ 0,56–0,92 та 4,8% у порівнянні з 6,4%; ВР = 0,74, 95% ДІ 0,58–0,94, відповідно), хоча ризик серйозних кровотеч також виявився суттєво підвищеним (0,9% у порівнянні з 0,4%, ВР = 2,32, 95% ДІ 1,10–4,87, $p = 0,02$). Автори підраховали, що на кожну 1000 пацієнтів, які б отримували комбіновану терапію протягом 90 днів, це дозволило б уникнути 15 ішемічних інсультів, але при цьому додатково трапилося б 5 великих крововиливів. У клінічному випробуванні CHANCE (Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Nondisabling Cerebrovascular Events), 5170 пацієнтів з легким ішемічним інсультом протягом попередніх 24 годин або транзиторною ішемічною атакою високого ризику були рандомізовані для отримання лікування або клопідогрель (75 мг / день) + низька доза АСК (75 мг / добу), або плацебо + АСК впродовж 90 днів (Wang et al., 2013). У групі клопідогрель + АСК протягом 90 днів було зареєстровано значно менше інсультів (будь-який інсульт: 8,2% у порівнянні з 11,7%, ВР = 0,68, 95% ДІ 0,57–0,81), а також ІМ, інсультів або смертей внаслідок судинного захворювання (8,4% у порівнянні з 11,9%, ВР = 0,69, 95% ДІ 0,58–0,82). Між групами не було значущої різниці у частоті (будь-яких) кровотеч (2,3% у порівнянні з 1,6%, $p = 0,09$). Можливість узагальнення результатів цього дослідження була поставлена під сумнів, оскільки випробування проводилось у Китаї, де захворюваність на інсульт є вищою у порівнянні з Північною Америкою. Pan et al. (2019) провели мета-аналіз досліджень POINT та CHANCE на рівні даних пацієнтів. Ризик тяжких ішемічних подій, ішемічного інсульту, інвалідизуючого або смертельного інсульту та неінвалідизуючого інсульту на тлі подвійної антитромбоцитарної терапії були значно нижчими, тоді як ризик геморагічних ускладнень суттєво не збільшився. Ризик тяжких ішемічних подій на тлі подвійної антитромбоцитарної терапії був значно нижчим з 1-го до 21-го дня (загальний), а також з 1-го до 10-го дня, але не з 11-го по 21-й чи з 22-го по 90-й день. Результати мета-аналізу 13 РККВ із середньою тривалістю періоду спостереження 1 рік (Palacio et al. 2015) свідчили, що лікування комбінацією клопідогрель + АСК асоціювалось із суттєво нижчими шансами будь-якого інсульту у порівнянні з монотерапією АСК (ВШ = 0,81, 95% ДІ 0,74–0,89). Шанси були менше як у пацієнтів зі стабільною судинною патологією (ВШ = 0,82, 95% ДІ 0,69–0,97), так і у пацієнтів із недавньою судинною подією (ВШ = 0,84, 95% ДІ 0,72–0,98); проте застосування подвійної антитромбоцитарної терапії було пов'язано зі значно вищими шансами великої кровотечі (ВШ = 1,40, 95% ДІ 1,26–1,55). У 4 РККВ, куди включали пацієнтів із нещодавно перенесеним ішемічним інсультом (CARESS, CHARISMA, CLAIR, FASTER), за підсумками періоду спостереження (медіана 1 рік) шанси всіх інсультів виявились значно нижчими (ВШ = 0,67, 95% ДІ 0,46–0,97), тоді як шанси тяжких кровотеч суттєво не збільшились (ВШ = 0,91, 95% ДІ 0,40–2,07).

Тикагрелор

Незважаючи на те, що тикагрелор частіше використовується для запобігання тромбозам коронарних артерій, він є ще одним антитромбоцитарним засобом, який, як було показано, знижує ризик ішемічного інсульту при застосуванні як у вигляді монотерапії (у порівнянні з АСК), так і у комбінації з АСК. У клінічне випробування SOCRATES Johnston et al. (2016) включили 13 199 пацієнтів віком ≥ 40 років, які перенесли легкий гострий ішемічний інсульт (оцінка за NIHSS ≤ 5 балів) чи транзиторну ішемічну атаку з високим ризиком (оцінка за ABCD2 ≥ 4 балів) або мали стеноз інтракраніальної або екстракраніальної артерії з клінічними проявами. Пацієнтів протягом 24 годин від початку захворювання рандомізували для прийому тикагрелору (навантажувальна доза 180 мг, а потім по 90 мг двічі на день протягом 2–90 днів + плацебо) або АСК (навантажувальна доза 300 мг потім по 300 мг на день протягом 2–90 днів + плацебо). Незважаючи на те, що, відповідно до плану статистичного аналізу, відмінності між групами за значенням p вважалися незначущими, протягом 90 днів у групі тикагрелору було менше як ішемічних інсультів, так і всіх інсультів (5,8% у порівнянні з 6,7%, ВР = 0,87, 95% ДІ 0,76–1,00 та 5,9% у порівнянні з 6,8%, ВР = 0,86, 95% ДІ 0,75–0,99 відповідно). Впродовж 90 днів основна кінцева точка (будь-яка з наступних подій: інсульт, ІМ або смерть) була документована у 6,7% пацієнтів у групі тикагрелору у порівнянні з 7,5% з групи АСК (ВР = 0,89, 95% ДІ 0,78–1,01, $p = 0,07$). У клінічному випробуванні THALES (Johnston et al. 2020) лікування 90 мг тикагрелору двічі на день у поєднанні з 75–100 мг АСК один раз на день значно зменшувало ризик повторного інсульту або смерті у порівнянні з монотерапією АСК (5,5% у порівнянні з 6,6%, ВР = 0,83, 95% ДІ 0,71–0,96, $p = 0,02$). Ризик ішемічного інсульту також був значно нижчим у групі тикагрелор + АСК (5,0% у порівнянні з 6,3%, ВР = 0,79, 95% ДІ 0,63–0,94, $p = 0,04$), хоча ризик тяжкої кровотечі, внутрішньочерепного крововиливу або смертельної кровотечі у групі тикагрелор + АСК був у чотири рази вищим.

Нові пероральні антикоагулянти

Відомо, що антикоагулянти знижують ризик емболічного інсульту у пацієнтів із фібриляцією передсердь, отже Hart et al. (2018) припустили, що вони можуть бути більш ефективними, ніж антитромбоцитарна терапія, у профілактиці повторного інсульту у пацієнтів із недавнім емболічним інсультом з невизначеним джерелом емболів. У дослідженні NAVIGATE ESUS 7 213 пацієнтів з ішемічним нелакунарним інсультом з невизначеного джерела були рандомізовані для прийому 15 мг ривароксабану + плацебо АСК або 100 мг АСК з кишковорозчинною оболонкою + плацебо ривароксабану. Клінічне випробування було зупинене достроково через відсутність переваг та надмірний ризик кровотеч у пацієнтів з групи ривароксабану. Основна кінцева точка по ефективності (ішемічний або геморагічний інсульт або системна емболія) була зареєстрована у 172 пацієнтів у групі ривароксабану (річна частота 5,1%) та у 160 пацієнтів у групі АСК (річна частота 4,8%) (BP = 1,07; 95% ДІ 0,87-1,33; p = 0,52). Подібним чином лікування дабігатраном не зменшило ризик повторного інсульту у клінічному випробуванні RE-SPECT ESUS (Diener et al. 2019). 5 390 пацієнтів віком ≥ 60 років з емболічним інсультом з невизначеного джерела, що трапився протягом попередніх 3 місяців, або принаймні одним судинним фактором ризику, виявленим протягом попередніх 6 місяців, були рандомізовані для прийому 150 або 110 мг (залежно від віку та функції нирок) дабігатрану двічі на день або 100 мг звичайної форми АСК один раз на день. За підсумками періоду спостереження (середня тривалість 19 місяців) у групі дабігатрану ризик повторного інсульту суттєво не знизився (4,1% у порівнянні з 6,6%, BP = 0,85; 95% ДІ від 0,69 до 1,03), як і ризик ішемічного інсульту (4,0% у порівнянні з 4,7% на рік, BP = 0,84, 95% ДІ 0,68–1,03). Незважаючи на те, що ризик серйозних кровотеч при застосуванні дабігатрану значно не збільшився, ризик клінічно значущих незначних кровотеч, що призвели до госпіталізації, виявився вищим (1,6% у порівнянні з 0,9% на рік, BP = 1,73, 95% ДІ 1,17–2,54).

Статеві та гендерні аспекти

Немає доказових даних щодо відмінних ефектів антитромбоцитарних засобів, що застосовуються з метою вторинної профілактики інсульту, у жінок у порівнянні з чоловіками. Наприклад, Antithrombotic Trialists' Collaboration (Baigent et al. 2009), використовуючи результати клінічних випробувань вторинної профілактики, повідомила, що серед споживачів АСК різної статі ризик ішемічного інсульту суттєво не відрізнявся (чоловіки: BP = 0,73, 95% ДІ 0,50–1,06; у жінок: BP = 0,91, 95% ДІ 0,52–1,57). Автори мережевого мета-аналізу на рівні даних пацієнтів (Greving et al. 2019), які дослідили ефекти моно- або подвійної антитромбоцитарної терапії з метою тривалої вторинної профілактики, повідомили про відсутність будь-яких доказів неоднорідності ефекту лікування щодо тяжких судинних подій в залежності від статі або будь-якого іншого попередньо визначеного чинника.

Таблиці доказових даних та перелік посилань щодо антитромбоцитарної терапії <[гіперпосилання](#)>

7.0 Лікування антикоагулянтами в осіб з інсультом та фібриляцією передсердь

Розділ 7 Рекомендація 2020

Примітки:

Ці рекомендації стосуються ішемічного інсульту та транзиторної ішемічної атаки.

У цих рекомендаціях у центрі уваги є лікування пацієнтів з фібриляцією передсердь (ФП) у контексті вторинної профілактики інсульту. З приводу інформації про первинну профілактику інсульту в осіб з неклапанною ФП зверніться до чинної настанови Канадського серцево-судинного товариства / Канадського товариства серцевого ритму (Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society – CCS/CHRS) щодо лікування ФП з метою профілактики інсульту та системних тромбоемболічних ускладнень при фібриляції та тріпотінні передсердь (жовтень 2020).

Визначення

Неклапанною фібриляцією передсердь називають ФП за відсутності помірного чи тяжкого стенозу мітрального клапана серця або механічного протезу серцевого клапана (настанова з ФП CCS 2020 року).

ПОАК називають прямі (не вітамін-К-залежні) пероральні антикоагулянти.

7.1 Виявлення фібриляції передсердь після інсульту.

1. У пацієнтів з підозрою на ішемічний інсульт або транзиторну ішемічну атаку має бути проведена реєстрація електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях з метою оцінки щодо ФП, ІМ або структурної патології серця (наприклад, гіпертрофія лівого шлуночка) як потенційних причин або факторів ризику інсульту [рівень доказів В].
2. У пацієнтів, яких обстежують з приводу гострого емболічного ішемічного інсульту або транзиторної ішемічної атаки, слід провести моніторинг ЕКГ протягом 24 годин або більше як частину первинного обстеження при інсульті для виявлення нападів ФП, якщо пацієнт є потенційним кандидатом для антикоагулянтної терапії [рівень доказів А].
3. У пацієнтів, яких обстежують з приводу емболічного ішемічного інсульту або транзиторної ішемічної атаки з невизначеним джерелом емболів, якщо початковий короткотерміновий моніторинг ЕКГ не виявив ФП, але існує підозра на кардіоемболічний механізм, рекомендовано провести тривалий моніторинг ЕКГ (принаймні протягом 2 тижнів) для поліпшення виявлення пароксизмів ФП у вибраних пацієнтів віком ≥ 55 років, які ще не отримують антикоагулянтну терапію, але є потенційними кандидатами для лікування антикоагулянтами [рівень доказів А]. Зверніться до модуля CSBPR з вторинної профілактики інсульту, щоб отримати додаткову інформацію щодо ведення пацієнтів з інсультом та фібриляцією передсердь (ФП), а також до чинних настанов Канадського серцево-судинного товариства ([Canadian Cardiovascular Society](#)) щодо ФП.
4. НОВЕ У 2020 році: Для пацієнтів віком >65 років з ішемічним інсультом або транзиторною ішемічною атакою рекомендується проводити рутинну пальпацію пульсу як скринінг щодо недіагностованої ФП [рівень доказів С]

7.2 Вторинна профілактика інсульту у пацієнтів з фібриляцією передсердь

1. Пацієнтам з ішемічним інсультом або транзиторною ішемічною атакою та ФП слід призначити пероральні антикоагулянти з метою вторинної профілактики інсульту [рівень доказів А]. Зверніться до Додатка 4, щоб отримати додаткову інформацію про вибір антикоагулянтів.
 - а. (НОВЕ У 2020 РОЦІ): Пацієнтам з ішемічним інсультом або транзиторною ішемічною атакою та ФП наполегливо рекомендується лікування пероральними антикоагулянтами [рівень доказів А]. Лікування пероральними антикоагулянтами переважає лікування АСК [рівень доказів А] та подвійну антитромбоцитарну терапію [рівень доказів В].
 - б. Більшості пацієнтів з ФП, яким необхідне лікування антикоагулянтами, слід призначити прямий пероральний антикоагулянт (ПОАК), такий як апіксабан, дабігатран, едоксабан або ривароксабан, що має переваги у порівнянні з варфарином [рівень доказів А].
 - в. Для пацієнтів, які вже отримують лікування варфарином, за умови хорошого контролю міжнародного нормованого співвідношення (МНС) – час перебування показника у «терапевтичному діапазоні» від 2,0 до 3,0 $> 70\%$ – та відсутності побічних ефектів має сенс продовжити лікування варфарином замість переходу на ПОАК [рівень доказів В]. При прийнятті рішень слід враховувати побажання пацієнта [рівень доказів С].
 - г. При виборі перорального антикоагулянта слід враховувати особливості пацієнта [рівень доказів С]. Див. Додаток 4 щодо вибору антикоагулянтів для лікування ФП після інсульту або транзиторної ішемічної атаки.
2. У пацієнтів з гострим ішемічним інсультом та ФП, яким вирішено розпочати лікування варфарином, рутинне використання бріджингу гепарином не рекомендується [рівень доказів В].
 - а. Рекомендовано проводити бріджинг антитромбоцитарними засобами (наприклад, з використанням низьких доз ацетилсаліцилової кислоти), доки пацієнт не досягне «терапевтичного діапазону» антикоагуляції [рівень доказів С]. Для отримання додаткової інформації зверніться до Розділу 6 модуля з вторинної профілактики інсульту щодо антиагрегантної терапії при ішемічному інсульті та транзиторній ішемічній атаці.
3. Пацієнтам з ішемічним інсультом або транзиторною ішемічною атакою та ФП, які не можуть приймати лікування пероральними антикоагулянтами (ПОАК або варфарин), рекомендується призначити монотерапію ацетилсаліциловою кислотою, якщо вона не протипоказана [рівень доказів А].
 - а. Пацієнтам з високим ризиком кровотеч не рекомендується призначити подвійну антитромбоцитарну терапію замість лікування антикоагулянтами, оскільки при подібних ризиках кровотеч подвійна антиагрегантна терапія є менш ефективною для профілактики інсульту [рівень доказів В].
4. У пацієнтів з ішемічним інсультом або транзиторною ішемічною атакою та неклапанною ФП, які не можуть отримувати тривале лікування пероральними антикоагулянтами, можна розглянути можливість оклюзії придатка лівого передсердя [рівень доказів В]. Для отримання додаткової інформації зверніться до чинної настанови Канадського серцево-судинного товариства з ФП ([Canadian Cardiovascular Society](#)).
5. Пацієнтам з механічним протезом клапана серця для профілактики інсульту рекомендованій варфарин з ретельним контролем рівня МНС; ПОАК протипоказані [рівень доказів В]. Зверніть увагу, що пацієнти з біологічними протезами клапанів серця зазвичай не потребують тривалого лікування антикоагулянтами.

Зверніться до Канадської клінічної настанови з тромбозу, щоб отримати додаткову інформацію про показники МНС та комбінацію з ацетилсаліциловою кислотою при різних типах та розташуванні штучних клапанів (<https://thrombosiscanada.ca/clinicalguides/#>).

6. НОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ У 2020 РОЦІ.

У тих випадках, коли у пацієнтів з ФП трапився ішемічний інсульт або транзиторна ішемічна атака попри антикоагулянтну терапію, ми рекомендуємо здійснити наступні кроки: 1) виявити та усунути недостатню прихильність до лікування; 2) переконатися у правильній дозі ПОАК або рівні МНС у разі варфарину; 3) зменшити ймовірність взаємодії ПОАК з іншими лікарськими засобами; 4) провести відповідні дослідження та лікувальні заходи щодо інших потенційних причин інсульту; 5) сприяти загальній модифікації факторів ризику судинних захворювань [рівень доказів С]. Для отримання додаткової інформації зверніться до розділу щодо вторинної профілактики інсульту чинної настанови Канадського серцево-судинного товариства з ФП (Canadian Cardiovascular Society).

Розділ 7.2 Клінічні міркування (переглянуто у 2020 році)

Терміни початку лікування пероральними антикоагулянтами при гострому інсульті

1. Оптимальні терміни для початку антикоагулянтної терапії при гострому ішемічному інсульті виходячи з даних клінічних випробувань поки чітко не визначені і повинні ґрунтуватися на індивідуальній оцінці співвідношення користі та ризику з урахуванням клінічної ситуації, тяжкості інсульту, розміру інфаркту, результатів нейровізуалізації, ризику геморагічної трансформації, віку, супутніх захворювань та оцінки ризику повторного інсульту.
2. Даних РРКВ, які б дозволили визначати конкретні терміни, поки бракує. Згідно з консенсусом експертів, загальний підхід до визначення термінів для початку лікування ПОАК після інсульту є наступним.
 - а. У разі нетривалої транзиторної ішемічної атаки та відсутності явних ознак інфаркту чи крововиливу при візуалізації лікування антикоагулянтами може бути розпочате протягом перших 24 годин після транзиторної ішемічної атаки.
 - б. У разі ішемічного інсульту з легкими клінічними проявами / невеликого вогнища інфаркту без геморагічної трансформації при нейровізуалізації лікування антикоагулянтами можна розпочати через 3 дні після інсульту.
 - в. У разі ішемічного інсульту з клінічними проявами помірної тяжкості / інфаркту середнього розміру за даними нейровізуалізації (без ознак крововиливу при КТ) лікування антикоагулянтами можна розпочати через 6-7 днів після інсульту.
 - г. У разі ішемічного інсульту з тяжкими клінічними проявами / великого інфаркту за даними нейровізуалізації (без ознак крововиливу при КТ) лікування антикоагулянтами можна розпочати через 12-14 днів після інсульту.
3. Якщо лікування антикоагулянтами відтерміноване більш ніж на 24 години, рекомендується зробити повторну візуалізацію мозку для повторної оцінки перед початком лікування антикоагулянтами, щоб виключити наявність безсимптомної геморагічної трансформації інфаркту мозку.
4. Має сенс відкласти початок лікування антикоагулянтами більше ніж на 2 тижні після інсульту, якщо, на думку клініциста, ризик внутрішньочерепної кровотечі є високим (наприклад, для деяких пацієнтів з великими інфарктами та/або з геморагічною трансформацією).

Інсульт під час лікування ПОАК

5. НОВЕ у 2020 році: Для пацієнтів з ФП, у яких трапився ішемічний інсульт або транзиторна ішемічна атака, незважаючи на антикоагулянтну терапію, має сенс або продовжити прийом того ж самого засобу, або перехід на інший антикоагулянт. На сьогоднішній день бракує доказових даних, щоб дати більш конкретні рекомендації.
6. Рутинне додавання ацетилсаліцилової кислоти до тривалої антикоагулянтної терапії не рекомендується через підвищений ризик кровотечі та відсутність чітких доказів користі і можливу шкоду використання такої комбінації, якщо для неї немає спеціальних медичних показань.

7.3 Підвищення ефективності антикоагулянтної терапії на практиці та зменшення ризику геморагічних ускладнень

1. Під час кожного візиту слід оцінювати та підкреслювати важливість прихильності до лікування будь-яким з пероральних антикоагулянтів [рівень доказів В].

- а. Пацієнтів, яким призначені ПОАК, слід періодично оглядати та інформувати про короткий період напіввиведення цих засобів, важливість щоденного прийому ліків та небезпеку пропуску доз або тривалих перерв у терапії [рівень доказів С].
- б. Пацієнтам із ФП, які приймають варфарин, рекомендується приділяти належну увагу дозуванню та постійному моніторингу МНС для зменшення ризику побічних явищ; ефективність лікування варфарином залежить від підтримання МНС у «терапевтичному діапазоні» і суттєво зменшується, коли МНС опускається нижче 2,0 [рівень доказів А].
- в. Пацієнти та члени їх родин мають отримати навчання та інформаційні ресурси; крім того, постійний моніторинг щодо миготливої аритмії та виконання рекомендацій підвищує прихильність до лікування і надає можливість вчасно усунути потенційні бар'єри та полегшити самопомогу [рівень доказів С].
2. НОВЕ у 2020 році. У пацієнтів, яким призначена терапія ПОАК, слід уникати необґрунтованого використання знижених доз, оскільки це пов'язано з підвищеним ризиком інсульту [рівень доказів С].
 3. У пацієнтів, яким призначене лікування ПОАК, слід регулярно оцінювати кліренс креатиніну (принаймні один раз на рік та у разі змін стану здоров'я) [рівень доказів С]. *Див. Додаток 4 щодо вибору антикоагулянтів для лікування фібриляції передсердь після інсульту або транзиторної ішемічної атаки.*
 - а. У разі виявлення змін у ниркових функціях може знадобитися корекція дози або зміна обраного засобу [рівень доказів С].
 - б. Більш часта оцінка ниркових функцій (кожні 6 місяців або частіше) може розглядатися у пацієнтів з нирковою недостатністю або схильністю до дегідратації для корекції призначеного лікування, якщо це буде необхідно (особливо у пацієнтів, які отримують лікування дабігатраном) [рівень доказів С].
 4. Пацієнтам з неклапанною ФП, які постійно приймають пероральну антикоагулянтну терапію, через підвищений ризик кровотечі не рекомендується призначати антитромбоцитарні засоби, якщо немає спеціальних медичних показань для антитромбоцитарної терапії (наприклад, нещодавнє стентування судини, деякі механічні клапани серця) [рівень доказів В]. *Інформацію про механічні клапани див. у Розділі 7.2 (4).*
 5. НОВЕ у 2020 році. Пацієнтам з ФП та хронічною стабільною ІХС (> 1 року після кризьшкірного коронарного втручання або аортокоронарного шунтування) не рекомендується додавати антитромбоцитарний засіб до терапії ПОАК, оскільки це збільшує ризик кровотечі без будь-яких суттєвих переваг щодо зменшення ризику ішемічних подій (серцевих або мозкових) [рівень доказів В]. *Зверніться до чинної настанови з фібриляції передсердь Канадського серцево-судинного товариства щодо пацієнтів з нещодавніми ішемічними коронарними подіями ([Canadian Cardiovascular Society](#)).*

Для отримання додаткової інформації щодо виявлення та лікування фібриляції передсердь зверніться до чинних настанов з фібриляції передсердь Канадського серцево-судинного товариства ([Canadian Cardiovascular Society](#)) та Канадських клінічних настанов щодо тромбозу ([Thrombosis Canada Clinical Guide](#)).

Зверніться до Канадських клінічних настанов щодо тромбозу ([Thrombosis Canada Clinical Guide](#)) щодо періопераційного ведення пацієнтів, які отримують лікування пероральними антикоагулянтами (<https://thrombosiscanada.ca/clinicalguides>).

Обґрунтування

Фібриляція передсердь (ФП) є важливим фактором ризику розвитку інсульту та важливим прикладом зв'язків між мозком та серцем. ФП є у кожного шостого пацієнта, який потрапив до лікарні в Канаді з ішемічним інсультом, і з віком ця частка збільшується. Оскільки ФП може бути пароксизмальною та субклінічною, вона може залишатися непоміченою.

У загальній популяції у людей з ФП, які не отримують лікування антикоагулянтами, ризик інсульту підвищений у 3 - 5 разів. Більшість інсультів в осіб з ФП потенційно можна запобігти за допомогою антикоагулянтної терапії. Кількість людей, яких необхідно лікувати, щоб уникнути одного повторного інсульту (number needed-to-treat – NNT), при застосуванні варфарину становила 12 (у порівнянні з плацебо) (Hart 2007). Новий клас прямих пероральних антикоагулянтів (ПОАК) виявився таким же ефективним, як і варфарин, але з меншим ризиком кровотеч. Кількість людей, яких необхідно лікувати, щоб запобігти одному повторному інсульту (number needed-to-treat – NNT) при лікуванні ПОАК у порівнянні з варфарином становить 65 (Park et al., 2019), а для уникнення сукупної кінцевої точки (повторний інсульт або тяжка кровотеча) NNT = 48. Виявлення ФП є критично важливим компонентом обстеження при інсульті. Встановлено, що пошук ФП після інсульту за допомогою тривалого моніторингу ЕКГ суттєво збільшує частоту її виявлення, що дає можливість розпочати ефективне лікування, спрямоване на запобігання повторному інсульту.

Як і при всіх лікувальних стратегіях, спрямованих на зменшення частоти повторних інсультів та транзиторних ішемічних атак, важливою складовою зниження ризику є виконання рекомендацій особами, які перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку, і для досягнення успіху їм часто потрібна підтримка з боку медичної команди та родини. Обговорюючи антикоагуляцію при ФП, люди, які перенесли інсульт,

наголошували на тому, що медичні працівники мають розуміти ступінь зв'язку між серцем і мозком та надавати чіткі пояснення щодо цього зв'язку пацієнтам та їх сім'ям. Дуже важливо, щоб медичні працівники робили це, починаючи з першого контакту з пацієнтом з інсультом (наприклад, команда відділення невідкладної допомоги). Після інсульту люди часто мають проблеми з новими ліками або попередніми призначеннями, і повідомляють, що відчувають розгубленість, коли різні члени їхнього кола допомоги надають суперечливі рекомендації щодо антикоагулянтів.

Системні наслідки

1. Підвищення обізнаності громадськості про ФП як фактор ризику інсульту.
2. Створення клінік профілактики інсульту для вдосконалення вторинної профілактики інсульту, включаючи лікування ФП у пацієнтів з інсультом або транзиторною ішемічною атакою (ефективна, послідовна профілактика з раннім виявленням факторів ризику та вчасними цілеспрямованими втручаннями).
3. Належні процеси амбулаторного моніторингу міжнародного нормованого співвідношення та подальшого спілкування з пацієнтами, які приймають антикоагулянти.
4. Оптимізація комплексних стратегій на місцевому, регіональному та провінційному рівнях для запобігання повторному інсульту.
5. Підвищення поінформованості та навчання щодо вторинної профілактики для лікарів первинної ланки медичної допомоги та спеціалістів, які беруть участь у лікуванні пацієнтів з інсультом у гострому періоді та після виписки з лікарні, включаючи такі аспекти, як зв'язок між серцем та мозком та важливість інтегрованої допомоги стосовно судинних факторів ризику.
6. У пацієнтів, які приймають варфарин, доступ до спеціалізованої клініки лікування антикоагулянтами пов'язаний із кращими результатами лікування у порівнянні з звичайною медичною допомогою.
7. Загальний та рівний доступ до економічно ефективних ліків для всіх жителів Канади, незалежно від платоспроможності та місця проживання, через приватні та / або державні програми забезпечення ліками, які необхідні для лікування ФП.

Показники діяльності

1. Частка пацієнтів з гострим ішемічним інсультом та фібриляцією передсердь, які отримують лікування антикоагулянтами.
2. Частка пацієнтів з інсультом або транзиторною ішемічною атакою та фібриляцією передсердь, яким призначена антикоагулянтна терапія при виписці з лікарні, де вони перебували у гострому періоді.
3. Частка пацієнтів з інсультом або транзиторною ішемічною атакою та фібриляцією передсердь, яким призначена антикоагулянтна терапія після відвідування клініки вторинної профілактики.
4. Частка пацієнтів з фібриляцією передсердь, які отримували лікування антикоагулянтами на момент госпіталізації з приводу гострого ішемічного інсульту або транзиторної ішемічної атаки.
5. Частка пацієнтів з інсультом або транзиторною ішемічною атакою та фібриляцією передсердь, які отримували антитромбоциттарну терапію і яким не було призначено лікування антикоагулянтами.
6. Частка пацієнтів з інсультом або транзиторною ішемічною атакою та фібриляцією передсердь, які продовжували антикоагулянтну терапію через 3 місяці, 6 місяців та 1 рік після її початку.
7. Для пацієнтів із фібриляцією передсердь, які отримують варфарин, частка тих, у кого міжнародне нормоване співвідношення було у «терапевтичному діапазоні» через 3 місяці.

Ресурси для впровадження та інструменти передачі знань

Інформація для надавачів медичних послуг

- Фонд серця та інсульту: чек-лист для пацієнтів після інсульту https://www.heartandstroke.ca/-/media/1-stroke-best-practices/resources/patient-resources/002-17_csbp_post_stroke_checklist_85x11_en_v1
- Модуль CSBPR «Вторинна профілактика інсульту», Додаток 4: Пероральні антикоагулянти для профілактики інсульту в осіб з фібриляцією передсердь
- Канадське серцево-судинне товариство: Комплексні настанови CCS / CHRS з лікування фібриляції передсердь 2020 <https://ccs.ca/guidelines-and-position-statement-library/>
- Канадське серцево-судинне товариство: Кишенькові посібники з фібриляції передсердь: <https://ccs.ca/pocket-guides/>
- Засоби Канадського серцево-судинного товариства (застосунок, набори слайдів, кишенькові посібники, електронне навчання): <https://ccs.ca/guideline-resources/>
- Канадські клінічні настанови з тромбозу: <https://thrombosiscanada.ca/clinicalguides/>
- Клінічні інструменти Канадського товариства з тромбозу (включаючи чек-лист для спостереження за пацієнтами, які отримують лікування ПОАК): <https://thrombosiscanada.ca/tools/>

Інформація для пацієнтів

- Фонд серця та інсульту: чек-лист для пацієнтів після інсульту https://www.heartandstroke.ca/-/media/1-stroke-best-practices/resources/patient-resources/002-17_csbp_post_stroke_checklist_85x11_en_v1
- Фонд серця та інсульту: Ваша подорож із інсультом <https://www.heartandstroke.ca/-/media/1-stroke-best-practices/resources/patient-resources/en-your-stroke-journey-v21>
- Фонд серця та інсульту: підтримка онлайн та з боку інших пацієнтів <https://www.heartandstroke.ca/heart-disease/recovery-and-support/the-power-of-community>
- Фонд серця та інсульту: інформація про фібриляцію передсердь: <http://www.heartandstroke.ca/heart/conditions/atrial-fibrillation>
- Фонд серця та інсульту: ліки від інсульту <https://www.heartandstroke.ca/stroke/treatments/medications>
- Фонд серця та інсульту: Співпраця з лікарем: www.heartandstroke.ca/heart-disease/recovery-and-support/working-with-your-doctor
- Інформація для пацієнтів та їх родин від Канадського товариства з тромбозу: <https://thrombosiscanada.ca/resourcepage/patient-family-information/>

Резюме доказових даних 2020

Виявлення фібриляції передсердь

Фібриляція передсердь (ФП) є розповсюдженою аритмією, пов'язаною з підвищеним ризиком ішемічного інсульту. Важливо виявити ФП у пацієнтів з легким інсультом або транзиторною ішемічною атакою, особливо у разі криптогенного інсульту або емболічного інсульту з невідомим джерелом емболів, оскільки після виявлення її можна ефективно лікувати. Як правило, це тягне за собою перехід з антиагрегантів на антикоагулянти. Однак ФП недостатньо діагностується, оскільки часто буває пароксизмальною та безсимптомною, а тривалий скринінг пацієнтам рутинно не проводять. ФП можна виявити за допомогою різних методів, включаючи електрокардіограму у 12 відведеннях (ЕКГ), холтеровський моніторинг, реєстратори подій та пристрої, що імплантуються.

Тривалий моніторинг ЕКГ за допомогою пристроїв, що носять або імплантують, виявився ефективним для поліпшення виявлення пароксизмальної форми ФП (число осіб, у яких необхідно провести скринінг, щоб виявити один випадок, варіює від 8 до 14), і більш тривалий моніторинг асоціюється з вищою ймовірністю виявлення ФП. До систематичного огляду та мета-аналізу (Tsivgoulis et al., 2019) були включені результати 2 РККВ (FIND-AF та Crystal AF) та двох обсерваційних досліджень. Результати осіб, кому був проведений тривалий моніторинг серцевого ритму (ТМСР) за допомогою моніторингу ритму серця пристроєм, що імплантується, або амбулаторного моніторингу ЕКГ, порівнювали з результатами тих пацієнтів, кому був проведений звичайний моніторинг серцевого ритму (не ТМСР). У групі ТМСР ФП виявляли частіше (ВР = 2,46; 95% ДІ 1,61–3,76), ризик повторного інсульту та повторного інсульту або транзиторної ішемічної атаки під час спостереження виявився значно нижчим (ВР = 0,45; 95% ДІ 0,21–0,97 та ВР = 0,49; 95% ДІ, 0,30–0,81 відповідно), а лікування антикоагулянтами починали значно частіше (ВР = 2,07; 95% ДІ 1,36–3,17).

У рандомізоване клінічне випробування FIND-AF Wachter et al. (2016) включили 398 пацієнтів віком старше 60 років, які були госпіталізовані з приводу гострого ішемічного інсульту протягом 7 днів з моменту появи симптомів, мали синусовий ритм на момент госпіталізації та не мали ФП в анамнезі. Пацієнтів рандомізували для отримання тривалого холтеровського моніторингу ЕКГ (протягом 10 днів, починаючи з першого тижня після інсульту, потім повторно через 3 та 6 місяців) або стандартної допомоги (в середньому, 73 години телеметрії у стаціонарі плюс, в середньому, 24 години холтеровського моніторингу). Як через 6, так і через 12 місяців у групі тривалого моніторингу частота виявлення ФП була значно вищою (13,5% у порівнянні з 4,5% та 13,5% у порівнянні з 6,1% відповідно). Число пацієнтів, у яких необхідно провести скринінг, щоб виявити один випадок, становило 11 та 13 відповідно. Не було значущих відмінностей між групами у частоті повторних інсультів (2,5% у порівнянні з 4,5%, $p = 0,28$) або смертей (3,0% у порівнянні з 4,5%, $p = 0,45$). Автори британського рандомізованого клінічного випробування (Higgins et al. 2013), дослідивши 100 пацієнтів з синусовим ритмом та без ФП в анамнезі, повідомили, що стратегія 7-денного моніторингу ЕКГ у гострому періоді інсульту перевершує стандартну допомогу для виявлення пароксизмальної ФП (18% у порівнянні з 2%; $p < 0,05$). Значно більшому числу пацієнтів, які пройшли додатковий моніторинг, призначили лікування антикоагулянтами. Серед пацієнтів у негострому періоді інсульту, Gladstone et al. (2014), виявили, що 30-денний амбулаторний монітор серцевих подій перевершив 24-годинний холтеровський моніторинг у виявленні

ФП у 572 пацієнтів віком від 52 до 96 років без підтвердженої ФП, які перенесли криптогенний ішемічний інсульт або транзиторну ішемічну атаку впродовж попередніх 6 місяців. Напади ФП тривалістю ≥ 30 секунд частіше виявлялися в осіб, які використовували монітор серцевих подій (16,1% у порівнянні з 3,2%, абсолютна різниця – 12,9%; 95% ДІ від 8,0 до 17,6; $p < 0,001$; число пацієнтів, яким необхідно провести скринінг, щоб виявити один випадок = 8). Монітор серцевих подій також частіше виявляв напади ФП, що тривали $\geq 2,5$ хвилини (9,9% у порівнянні з 2,5%, абсолютна різниця – 7,4%, 95% ДІ 3,4-11,3; $p < 0,001$). Протягом 90 днів лікування пероральними антикоагулянтами було призначено більшій частці пацієнтів у групі втручання, ніж у контрольній групі (18,6% у порівнянні з 11,1%, $p = 0,01$). Три чверті випадків ФП, виявлених у групі втручання, були виявлені протягом перших 2 тижнів моніторингу.

Варфарин

Варфарин зарекомендував себе як ефективний засіб для зменшення ризику інсульту у пацієнтів з ФП та тріпотінням передсердь, який досліджували у різних лікувальних схемах з корекцією дози, окремо та у комбінації з АСК, а також при лікуванні низької інтенсивності та з фіксованою міні-дозою. У систематичний огляд та мета-аналіз (Hart et al., 2007) були включені результати 29 клінічних випробувань, в яких брали участь 28 044 пацієнти з неклапанною ФП. У шести з включених досліджень плацебо порівнювали з варфарином із підбором та корекцією дози (2900 учасників, 20% із попереднім інсультом або транзиторною ішемічною атакою). Лікування варфарином з корекцією дози асоціювалось із зменшенням загального ризику інсульту на 64% (ЗАР = 2,7% / рік, NNT = 37 для первинної профілактики; ЗАР = 8,4% / рік, NNT = 12 для вторинної профілактики інсульту) та зменшенням ризику ішемічного інсульту на 67%. Середні показники МНС коливались від 2,0 до 2,6 у дослідженнях з первинної профілактики та становили 2,9 в єдиному включеному дослідженні з вторинної профілактики. У клінічних випробуваннях, де порівнювали ефективність варфарину з різними антитромбоцитарними засобами, включаючи клопідогрель та дипіридамол, лікування варфарином асоціювалось загального ризику інсульту на 37% (95% ДІ 23-48). Було також встановлено, із застосуванням коригованої дози варфарину пов'язаний підвищений ризик внутрішньочерепних крововиливів, хоча він був дуже низьким (абсолютний ризик = 0,2% / рік).

У Бірмінгемському дослідженні лікування ФП у літньому віці (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged – ВАFTA) брали участь 973 пацієнти віком 75 років і старше (12,5% з попереднім інсультом або транзиторною ішемічною атакою) з первинної ланки медичної допомоги, яких випадковим чином розподілили у групу лікування варфарином з корекцією дози (МНС 2,0 - 3,0) або групу АСК (75 мг один раз на день) і спостерігали, в середньому, протягом 2,7 років (Mant et al. 2007). Основною кінцевою точкою був летальний або інвалідизуючий інсульт (ішемічний або геморагічний), інший внутрішньочерепний крововилив або клінічно значуща системна емболія. Частота основної кінцевої точки була нижчою серед учасників з групи варфарину (21 інсульт, 2 інших внутрішньочерепних крововиливи та 1 системна емболія) у порівнянні з пацієнтами, що приймали АСК (48 первинних подій: 44 інсульти, 1 інший внутрішньочерепний крововилив та 3 системні емболії). Відповідний ризик становив 1,8% у порівнянні з 3,8% на рік (ЗВР = 52%, 95% ДІ 20-72%, $p = 0,003$). Щоб запобігти одній події щороку, кількість, необхідна для лікування, становила 50. Ризик екстракраніального крововиливу становив 1,4% на рік для пацієнтів з групи варфарину і 1,6% на рік для тих, кому була призначена АСК. Saxena & Koudstaal у кокранівському огляді (2004) також досліджували ефективність пероральних антикоагулянтів з антиагрегантною терапією в осіб з неревматичною (неклапанною) ФП та інсультом або транзиторною ішемічною атакою у минулому. Були включені два РККВ. У Європейському дослідженні ФП (European Atrial Fibrillation Trial – EAFT) брали участь 455 пацієнтів з транзиторною ішемічною атакою або легким інсультом протягом трьох місяців, яких випадковим чином розподілили у групу варфарину (МНС від 2,5 до 4,0) або АСК (300 мг / день) і спостерігали, в середньому, впродовж 2,3 років (EAFT 1993). У клінічне випробування SIFA (Studio Italiano Fibrillazione Atriale) включили 916 пацієнтів з транзиторною ішемічною атакою або легким інсультом протягом 15 днів, яких рандомізували у групу відкритого лікування варфарином (МНС 2,0-3,5) або групу індобуфену (оборотний інгібітор тромбоцитарної циклооксигенази, 100 або 200 мг двічі на день) і спостерігали протягом одного року (Morocutti 1997). Результати спільного аналізу цих двох досліджень свідчили про значний захисний ефект антикоагулянтної терапії у порівнянні з антиагрегантною терапією як щодо всіх судинних подій (ВШ = 0,67, 95% ДІ 0,50-0,91), так і щодо повторного інсульту (ВШ = 0,49, 95% ДІ 0,33-0,72). Що стосується абсолютного ризику, антикоагулянтна терапія була пов'язана з ризиком приблизно 4% на рік в обох дослідженнях, тоді як ризик становив 10% / рік та 5% / рік для осіб, яким було призначено лікування антитромбоцитарними засобами

у дослідженнях EAFT та SIFA відповідно. Лікування варфарином не асоціювалось із значним збільшенням ризику внутрішньочерепних кровотеч. Хоча тяжкі екстракраніальні кровотечі частіше траплялись у пацієнтів, які отримували варфарин, (ВШ = 5,16, 95% ДІ 2,08–12,83), абсолютна різниця частоти цих ускладнень на рік була невеликою (2,8% у порівнянні з 0,9% у EAFT та 0,9% у порівнянні з 0% у SIFA).

Нові антикоагулянти (у порівнянні з варфарином)

У відповідь на деякі проблеми, пов'язані з лікуванням варфарином, такі як необхідність частого моніторингу МНС та взаємодія з продуктами харчування та ліками, були розроблені декілька новітніх (нових) пероральних антикоагулянтів. Дабігатран, один із таких засобів, є прямим інгібітором тромбіну з періодом напіввиведення в сироватці крові від 12 до 17 годин, оцінювався у визначному клінічному випробуванні Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapY (RE-LY) (Connolly et al., 2009), у якому брали участь 18 113 пацієнтів з ФП та принаймні ще одним фактором ризику інсульту. Учасників випадковим чином розподілили у групу дабігатрану (110 мг або 150 мг двічі на день) або у групу варфарину (корекція дози для підтримки МНС 2,0-3,0) і спостерігали протягом двох років (медіана). Основною кінцевою точкою були інсульт або системна емболія. Було встановлено, що обидві дози дабігатрану не поступалися варфарину з точки зору ризику інсульту або системної емболії. Крім того, доза у 150 мг двічі на день перевершувала варфарин з огляду на основну кінцеву точку дослідження (BP = 0,66, 95% ДІ 0,53-0,82, $p < 0,001$). Проте коли дані підгрупи пацієнтів з попередніми транзиторною ішемічною атакою або інсультом були проаналізовані окремо, лікування дабігатраном ані у дозі 110 мг двічі на день, ані у дозі 150 мг двічі на день не асоціювались із значним зниженням ризику повторних подій у порівнянні з варфарином ($p = 0,65$ та $p = 0,34$ відповідно). У порівнянні з варфарином, ризик серйозних кровотеч, включаючи кровотечі, що загрожують життю, внутрішньочерепні крововиливи та шлунково-кишкові кровотечі, був нижчим лише у групі, що приймала 110 мг дабігатрану (BP = 0,80, 95% ДІ 0,69-0,93, $p = 0,003$), тоді як доза 150 мг була пов'язана з підвищеним ризиком шлунково-кишкових кровотеч (BP = 1,50, 95% ДІ 1,19-1,89, $p < 0,001$). У тривалому обсерваційному дослідженні RELY-ABLE (Connolly et al. 2013), де 5 851 учаснику було призначено один з режимів лікування дабігатраном, що були у початковому дослідженні, річні показники інсульту або системної емболії становили 1,46% та 1,6% у групах дозування 150 мг та 110 мг відповідно. Ризик такої комбінованої кінцевої точки у групах суттєво не відрізнявся (BP = 0,91, 95% ДІ 0,69-1,20). Річні показники ішемічного інсульту становили 1,15% у групі 150 мг та 1,24% у групі 110 мг (BP = 0,92, 95% ДІ 0,67-1,27), з низькою частотою геморагічного інсульту та інфаркту міокарда в обох групах. Був документований суттєво вищий ризик геморагічних ускладнень, пов'язаний із вищою дозою дабігатрану (3,74% у порівнянні з 2,99%; BP = 1,26, 95% ДІ 1,04-1,53), хоча частота шлунково-кишкових кровотеч в обох групах була схожою (1,54% та 1,56% / рік). Смертність також не відрізнялась (3,1% та 3,02% на рік).

Три інгібітори фактора Ха, ривароксабан, апіксабан та едоксабан також були досліджені у великих клінічних випробуваннях. Їх результати продемонстрували, що ці засоби зменшують ризик повторних судинних подій та призводять до меншої кількості геморагічних ускладнень у порівнянні з варфарином. У Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET-AF, Patel et al., 2011) 14 264 пацієнти з підвищеним ризиком інсульту були рандомізовані для отримання лікування ривароксабаном (20 мг на добу або 15 мг на добу у пацієнтів із зниженим кліренсом креатиніну) або варфарином з корекцією дози (цільове МНС від 2,0 до 3,0). Середня тривалість лікування становила 590 днів. Інсульт або системна емболія рідше траплялись у пацієнтів, які отримували ривароксабан (1,7% у порівнянні з 2,2% на рік; BP = 0,79; 95% ДІ 0,66-0,96, $p < 0,001$ для не нижчої ефективності (non-inferiority)). У групі ривароксабану було менше випадків внутрішньочерепних крововиливів (BP = 0,67, 95% ДІ 0,47-0,93; $p = 0,02$), хоча ризик серйозних кровотеч із шлунково-кишкового тракту був вищий (3,2% у порівнянні з 2,2%, $p < 0,001$).

У клінічному випробуванні Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE, Granger et al., 2011) 18 201 пацієнт з ФП та принаймні ще одним фактором ризику розвитку інсульту були рандомізовані для лікування апіксабаном (5 мг двічі на день) або варфарином з корекцією дози (цільовий МНС 2,0-3,0). Первинна кінцева точка (інсульт або системна емболія) була документована у значно меншій кількості пацієнтів з групи апіксабану (212 у порівнянні з 265; BP = 0,79; 95% ДІ 0,66-0,95; $p < 0,001$ для не нижчої ефективності та $p = 0,01$ для вищої ефективності (superiority)). Не було виявлено різниці між групами лише щодо ішемічного інсульту ($p = 0,42$); однак лікування апіксабаном асоціювалось із значним зниженням ризику геморагічного інсульту у порівнянні з варфарином (BP = 0,51, 95%

ДІ 0,35-0,75; $p < 0,001$). Лікування апіксабаном було пов'язане зі значним зниженням ризику смерті від будь-якої причини та ризику смертельного або інвалідизуючого інсульту ($BP = 0,89$, 95% ДІ 0,80-0,99; $p = 0,047$ та $BP = 0,71$; 95% ДІ 0,54-0,94 відповідно). Внутрішньочерепні кровотечі частіше виникали в осіб, які отримували лікування варфарином ($BP = 0,42$, 95% ДІ 0,3-0,58; $p < 0,001$). Ризик серйозних кровотеч у групі апіксабану був значно нижчим ($BP = 0,69$; 95% ДІ 0,60-0,80; $p < 0,001$). В цілому було показано, що апіксабан перевершує варфарин у профілактиці інсульту або системної емболії, спричиняє менше кровотеч та знижує ризик смерті.

У дослідженні Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 48 (ENGAGE AF-TIMI 48) (Giugliano et al., 2013) оцінювалось лікування едоксабаном у порівнянні з варфарином у пацієнтів із ФП. У цьому клінічному випробуванні 21 105 пацієнтів рандомізували для лікування варфарином (з корекцією дози), едоксабаном у високій дозі (60 мг) або едоксабаном у низькій дозі (30 мг). Цільовий рівень МНС для групи варфарину становив 2,0-3,0, а медіана тривалості лікування становила 2,5 роки. Основною кінцевою точкою за ефективністю були інсульт або системна емболія, а основною кінцевою точкою за безпекою - серйозні кровотечі під час лікування. У пацієнтів, які отримували лікування високою та низькою дозами едоксабану частота інсульту та системних емболічних явищ не була суттєво вищою у порівнянні з пацієнтами, які отримували варфарин ($BP 0,79$, 97,5% ДІ 0,63-0,99, $p < 0,001$ та $BP 1,07$, 97,5% ДІ 0,87-1,31, $p = 0,005$ відповідно). Аналіз на вищу ефективність щодо річної частоти інсульту або системної емболії не виявив доказів переваги едоксабану ані у високій дозі ($BP 0,87$, 97,5% ДІ 0,73-1,04, $p = 0,08$) ані у низькій дозі ($BP 1,13$, 97,5 % ДІ 0,96-1,34, $p = 0,10$) у порівнянні з варфарином. Про безпеку лікування едоксабаном свідчили значно нижчі річні показники частоти кровотеч як для високої, так і для низької дози у порівнянні з варфарином ($BP 0,8$, 95% ДІ 0,71-0,91, $p < 0,001$ та $BP 0,47$, 95% ДІ 0,41-0,55, $p < 0,001$).

Коментар робочої групи: дизайн клінічних випробувань, які згадуються вище, та популяції пацієнтів у них мали значні відмінності, тому прями порівняння їх результатів неможливі.

Нові антикоагулянти (у порівнянні з АСК)

Крім порівняння з варфарином, потенційну користь ПОАК також порівнювали з АСК. У клінічному випробуванні NAVIGATE ESUS (Hart et al., 2018) 7 213 пацієнтів з ішемічним нелакунарним інсультом з невизначеним джерелом емболів були рандомізовані для прийому 15 мг ривароксабану + плацебо АСК або 100 мг АСК у кишковорозчинній оболонці + плацебо ривароксабану. Випробування було припинено достроково через надмірний ризик кровотечі серед пацієнтів з групи ривароксабану та відсутність переваг. Основна кінцева точка щодо ефективності (ішемічний або геморагічний інсульт або системна емболія) була зафіксована у 172 пацієнтів з групи ривароксабану (річна частота 5,1%) та у 160 з групи АСК (річна частота 4,8%) ($BP = 1,07$; 95% ДІ 0,87-1,33; $p = 0,52$). Про подібні результати повідомили й автори клінічного випробування RE-SPECT ESUS (Diener et al., 2019). 5 390 пацієнтів віком ≥ 60 років з інсультом та невизначеним джерелом емболів, що трапився протягом попередніх 3 місяців, або з принаймні одним судинним фактором ризику, виявленим у попередні 6 місяців, були рандомізовані для лікування 150 мг (або 110 мг залежно від віку та функції нирок) дабігатрану двічі на день або 100 мг звичайної АСК один раз на день. Після періоду спостереження (медіана тривалості 19 місяців) у групі дабігатрану істотно не зменшились ані ризик повторного інсульту, ані ризик ішемічного інсульту (4,1% у порівнянні з 6,6% та 4,0% у порівнянні з 4,7% відповідно). Хоча ризик серйозних кровотеч у групі дабігатрану не був достовірно вищим (1,7% у порівнянні з 1,4% на рік, $BP = 1,19$; 95% ДІ 0,85-1,66), ризик клінічно значущих немасивних кровотеч був вищим (1,6% у порівнянні з 0,9% на рік, $BP = 1,73$, 95% ДІ 1,17-2,54), як і ризик серйозних або клінічно значущих немасивних кровотеч (3,3% у порівнянні з 2,3% на рік, $BP = 1,44$, 95% ДІ 1,12-1,85).

Апіксабан також порівнювали з АСК у пацієнтів з ФП. У клінічному випробуванні Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment (AVERROES, Connolly et al. 2011) 5 599 пацієнтів були рандомізовані для прийому апіксабану 5 мг двічі на день або АСК у дозі від 81 до 324 мг на день. Середня тривалість спостереження становила 1,1 року. Основною кінцевою точкою щодо ефективності були інсульт (ішемічний чи геморагічний) або системна емболія. Випробування було припинено достроково, враховуючи явну перевагу апіксабану. У групі апіксабану була зафіксована значно нижча частота основної кінцевої точки, ніж у групі АСК (113 у порівнянні з 51, $BP = 0,45$, 95% ДІ 0,32-0,62; $p < 0,001$). У осіб, які отримували лікування апіксабаном, було документовано значно менше випадків інсульту ($BP = 0,37$, 95% ДІ 0,25-0,55; $p < 0,001$), хоча значущих

відмінностей між групами щодо геморагічного інсульту не виявлено ($p=0,45$). Не було різниці між групами і у частоті серйозних кровотеч.

Механічні протези клапанів серця

Пацієнтам із протезом клапану серця через ризик тромбоемболічних ускладнень зазвичай потрібне лікування антикоагулянтами протягом усього життя; проте залишаються питання щодо найбільш підходящих режимів. Сучасні канадські керівні настанови рекомендують лікування антагоністом вітаміну К (АВК) з цільовим рівнем МНС 2,5-3,0 в залежності від місця заміни клапана. Puskas et al. (2014) оцінили, чи може бути настільки ж ефективним менш агресивна антикоагулянтна терапія. У клінічному випробуванні Prospective Randomized On-X Valve Anticoagulation Clinical Trial (PROACT) взяли участь 425 пацієнтів з підвищеним ризиком тромбоемболії, включаючи хронічну ФП або фракцію викиду лівого шлуночка $<30\%$. На додаток до прийому 81 мг АСК щодня, пацієнти через три місяці після заміни аортального клапана були рандомізовані для лікування меншими дозами варфарину з цільовим МНС = 1,5-2,0 або стандартної терапії з цільовим МНС = 2,0-3,0 на умовах самоогляду. Після періоду спостереження з середньою тривалістю трохи менше 4 років у групі нижчих доз варфарину було документовано значно менше серйозних, незначних та будь-яких кровотеч (10 у порівнянні з 25, ВР = 0,45, 95% ДІ 0,21-0,94, $p=0,032$; 8 у порівнянні з 25, ВР = 0,36, 95% ДІ 0,16-0,79, $p=0,011$ та 18 у порівнянні з 50, ВР = 0,40, 95% ДІ 0,24-0,69, $p<0,001$, відповідно). Ризики геморагічного, ішемічного інсульту та транзиторної ішемічної атаки в обох групах були однаковими (1 у порівнянні з 2, ВР = 0,56, 95% ДІ 0,001-10,7, $p=0,63$; 5 у порівнянні з 5, ВР = 1,12, 95% ДІ 0,32-3,87, $p=0,859$ та 9 у порівнянні з 6, ВР = 1,68, 95% ДІ 0,60-4,72, $p=0,326$, відповідно). Потенційну користь дабігатрану вивчали у Randomized, Phase II Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Oral Dabigatran Etxilate in Patients after Heart Valve Replacement (RE-ALIGN). У цьому клінічному випробуванні пацієнтів рандомізували у групу варфарину з цільовим МНС 2-3 або 2,5-3,5 в залежності від ризику тромбоемболічних ускладнень після заміни аортального та / або мітрального клапанів або групу двох ескалаційних доз дабігатрану протягом 12 тижнів (Eikelboom et al., 2013). Випробування було зупинено достроково через надлишок тромбоемболічних подій та кровотеч у групі дабігатрану. Серед пацієнтів, у яких лікування було розпочато протягом 7 днів після заміни клапана, у групі дабігатрану було 9 інсультів та дві ТІА, а у групі варфарину – 0 інсультів та дві ТІА. Додавання антиагрегантів до терапії АВК після заміни клапанів серця було темою кокранівського огляду Massel & Little (2013), до якого увійшли результати 13 клінічних випробувань. Додавання АСК або дипіридамолу суттєво знижувало ризик тромбоемболічних подій (ВШ = 0,43, 95% ДІ 0,32-0,59, $p<0,00001$) та загальну смертність (ВШ = 0,57, 95% ДІ 0,42-0,78, $p=0,0004$); однак ризик серйозних кровотеч суттєво збільшився (ВШ = 1,58, 95% ДІ 1,14-2,18, $p=0,006$).

Терміни відновлення лікування антикоагулянтами після ішемічного інсульту

Загально визнано, що лікування антикоагулянтами може бути відновлене протягом перших двох тижнів після ішемічного інсульту, хоча більш точні терміни залишаються невизначеними. Результати кількох останніх досліджень дещо відрізняються. Yaghi et al. (2020) порівняли результати лікування у пацієнтів, які розпочали антикоагулянтну терапію через 0-3 дні ($n = 617$), 4-14 днів ($n = 535$) або >14 днів ($n = 137$) після інсульту. В цілому, між трьома групами не було суттєвої різниці частоти композитної основної кінцевої точки (повторний ішемічний інсульт, транзиторна ішемічна атака, системна артеріальна емболія, ВМК з клінічними проявами або серйозна екстракраніальна кровотеча) протягом 90 днів: 0-3 дні (10,3%), 4-14 днів (9,7%) та >14 днів (10,2%), $p=0,933$. Між 3 групами також не виявлено різниці у частоті пов'язаних з лікуванням антикоагулянтами ВМК з клінічними проявами: 0-3 дні (1,1%), 4-14 днів (1,7%) та >14 днів (2,9%), $p = 0,295$. Wilson et al. (2019) порівняли результати лікування у пацієнтів з ФП, які поновили лікування пероральними антикоагулянтами протягом 4 днів після ішемічного інсульту або транзиторної ішемічної атаки ($n = 358$), ≥ 5 днів або у тих, хто не відновив лікування ($n = 997$). Після внесення поправок на всі потенційні перешкоди не було виявлено підвищеного ризику композитної основної кінцевої точки (транзиторна ішемічна атака, інсульт або смерть протягом 90 днів) у пізній групі більш пізнього відновлення лікування у порівнянні з групою більш раннього лікування (ВШ = 1,17, 95% ДІ 0,48-2,84), як не було і підвищеного ризику ішемічного інсульту або транзиторної ішемічної атаки (ВШ = 1,25, 95% ДІ 0,36-4,41). Багатофакторний аналіз чутливості при порівнянні більш пізнього початку лікування (5-14 днів) з дуже пізнім (≥ 15 днів або зовсім не розпочате) та раннім (0-4 дні) не виявив значущих відмінностей у ризику композитної основної кінцевої точки (ВШ = 1,19, 95% ДІ 0,45-3,90 та ВШ = 1,14, 95% ДІ 0,42-3,09 відповідно). У дослідженні RAF-NOAC (Pasciaroni et al., 2017) брали участь

1127 пацієнтів з гострим ішемічним інсультом та відомою або вперше діагностованою ФП. Усім пацієнтам було розпочато лікування ПОАК. Час повторних подій, включаючи інсульт, транзиторну ішемічну атаку, системну емболію та симптоматичну та серйозну кровотечу, вивчали по відношенню до часу початку лікування ПОАК. Ризик основної кінцевої точки не залежав від часу, коли було розпочате лікування ПОАК (<3 днів: ВШ = 1,00 (референтний період), дні 3-7: ВШ = 1,30, 95% ДІ 0,54–3,71; дні 8-14: ВШ = 1,44, 95% ДІ 0,36–3,02; >14 днів: ВШ = 0,59, 95% ДІ 0,15–1,95). 80% пацієнтів розпочали лікування ПОАК протягом перших 15 днів після інсульту. Результати дослідження RAF (early Recurrence and cerebral bleeding in patients with acute ischemic stroke and Atrial Fibrillation, Paciaroni et al. 2015) також свідчили про те, що оптимальним періодом для початку або відновлення лікування антикоагулянтами є проміжок між 4-м та 14-м днями після інсульту. З 1029 пацієнтів, які були госпіталізовані з гострим ішемічним інсультом та мали раніше відому або вперше діагностовану ФП, у значно меншій частці пацієнтів, які отримували лікування пероральними антикоагулянтами, була документована основна кінцева точка (будь-яка з подій, таких як інсульт, транзиторна ішемічна атака, системна емболія з клінічними проявами, ВМК з клінічними проявами та серйозна екстракраніальна кровотеча протягом 90 днів) у порівнянні з пацієнтами, які отримували лише гепарини низької молекулярної маси (ГНММ) або спочатку ГНММ, а потім пероральні антикоагулянти (7% у порівнянні з 16,8% та 12,3% відповідно, $p=0,003$). З урахуванням поправок на вік, стать, оцінку за CHA₂DS₂-VASc, розмір ураження, реперфузійну терапію та оцінку за NIHSS при госпіталізації, пацієнти, які розпочали лікування антикоагулянтами між 4 та 14 днями, мали значно знижений ризик основної кінцевої точки та ішемічних подій у порівнянні з пацієнтами, які розпочали лікування раніше 4-го або пізніше 14 днів від початку інсульту (BP = 0,53, 95% ДІ 0,30–0,93, $p=0,025$ та BP = 0,43, 95% ДІ 0,19–0,97, $p = 0,043$ відповідно).

Пристрої вушка лівого передсердя (ВЛП)

У пацієнтів з неклапанною ФП емболічний інсульт може виникнути внаслідок утворення тромбу у лівому передсерді. Існує декілька пристроїв для виключення ВЛП з кровотоку, що зменшує ризик інсульту. Пристрій WATCHMAN було оцінено (щодо не нижчої ефективності (non-inferiority)) у кількох великих РККВ. У Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT-AF, Holmes et al., 2009) 707 пацієнтів, які за CHADS₂ мали оцінку ≥ 1 бал, були рандомізовані у групу оклюзії ВЛП за допомогою пристрою WATCHMAN ($n = 463$) або у групу продовження лікування варфарином ($n = 244$). Протягом періоду спостереження (середня тривалість 18 місяців) частота композитної основної кінцевої точки (будь-яка з подій, таких як інсульт, смерть від серцево-судинного захворювання або з незрозумілої причини, системна емболія) на 100 пацієнто-років становила 3,0 у групі втручання у порівнянні з 4,9 у контрольній групі (BP = 0,62, 95% ДІ 0,35-1,25), що відповідало визначеному пороговому рівню, який свідчив про те, що досліджуване втручання не поступається за ефективністю стандартному лікуванню, яке використовували у контрольній групі (threshold for non-inferiority). Однак ризик подій, пов'язаних із кровотечею, був значно вищим у групі втручання (7,4 у порівнянні з 4,4 на 100 пацієнто-років). Дослідження Watchman LAA Closure Device in Patients with Atrial Fibrillation Versus Long Term Warfarin Therapy (PREVAIL) (Holmes et al., 2014) було подібним до PROTECT-AF з точки зору лікувальних втручань, що порівнювались, та критеріїв відбору учасників. У цьому клінічному випробуванні ($N = 407$) середній вік учасників був трохи вищим, а частка пацієнтів з оцінкою за CHADS₂ ≥ 2 балів була більшою. Хоча результати цього клінічного випробування не продемонстрували, що пристрій WATCHMAN не поступається лікуванню варфарином для зменшення частоти ранньої композитної основної кінцевої точки за ефективністю (будь-яка з подій, таких як ішемічний або геморагічний інсульт, системна емболія чи смерть внаслідок серцево-судинного захворювання), вони довели не нижчу ефективність щодо пізньої композитної основної кінцевої точки за ефективністю (події, що трапились пізніше перших 7 днів після процедури). Мета-аналіз на рівні пацієнтів (Holmes et al. 2015), що включав дані досліджень PREVAIL та PROTECT-AF, свідчив, що ризик основної кінцевої точки (інсульт, системна емболія або смерть від серцево-судинного захворювання) у групах суттєво не відрізнявся (2,72 на 100 пацієнто-років для пристрою та 3,50 для варфарину; BP = 0,79, 95% ДІ 0,53-1,2, $p=0,22$). Ризик геморагічного інсульту у групі пристрою був значно нижчим (BP = 0,22; 95% ДІ 0,08-0,61), як і ризик смерті від серцево-судинного захворювання або з незрозумілої причини (BP = 0,48, 95% ДІ 0,28-0,8).

Статеві та гендерні аспекти

Хоча, як відомо, розповсюдженість ФП серед чоловіків є вищою, жінки можуть страждати від її наслідків непропорційно більше. Систематичний огляд (Emdin et al., 2016), куди включили 30 досліджень з 4 371 714 учасниками, виявив, що у жінок ФП пов'язана з вищим ризиком смертні від усіх причин (співвідношення

відносних ризиків для жінок порівняно з чоловіками = 1,12, 95% ДІ 1,07-1,17) і значно вищим ризиком інсульту та смерті від серцево-судинного захворювання. У дослідженні PINNACLE (Thompson et al., 2017) було показано, що жінки рідше отримували лікування пероральними антикоагулянтами після нещодавно встановленого діагнозу ФП (56,7% у порівнянні з 61,3%; $P < 0,001$), проте у дослідженні GARFIELD-AF не було виявлено доказів різниці у використанні пероральних антикоагулянтів (лікування отримували 60,9% чоловіків у порівнянні з 60,8% жінок) (Lip et al., 2015). Що стосується ефективності лікування, жінки з ФП, які приймали варфарин, мали значно більший залишковий ризик інсульту та інших системних тромбоемболічних ускладнень у порівнянні з чоловіками, тоді як щодо лікування ПОАК різниці між статями не було (Pancholy et al., 2014).

Ko et al. (2017) повідомили, що багато РККВ не мали достатньої потужності, щоб оцінити відмінності у частоті основних та додаткових кінцевих точок, пов'язані із статтю пацієнтів, що може сприяти отриманню хибно-негативних результатів. Здатність отримувати специфічні для статі результати додатково обмежується недостатнім представництвом жінок у дослідженнях із профілактики серцево-судинних захворювань. Тільки 25–30% учасників основних клінічних випробувань варфарину були жінками. Частка учасниць жіночої статі у випробуваннях ПОАК зросла приблизно до 40%, що більш точно відображає відносну розповсюдженість ФП серед жінок у порівнянні з чоловіками.

Таблиці доказових даних та перелік посилань щодо антикоагулянтної терапії при фібриляції передсердь <[гіперпосилання](#)>

8. Лікування антикоагулянтами та антиагрегантами у періопераційному періоді

Це новий розділ, що був доданий у 7-му виданні рекомендацій (2020 рік).

Визначення

Тип хірургічного втручання або процедури та категорія ризику кровотеч

- Операції чи процедури з **високим ризиком кровотеч** включає великі операції у черевній порожнині (наприклад, резекцію раку), великі операції на грудній клітці, великі ортопедичні операції та будь-які операції на серці, хребті або всередині черепа. Будь-який пацієнт, якому проводиться нейроаксіальна анестезія, класифікується як пацієнт з високим ризиком кровотечі через ризик спінальних епідуральних гематом, які можуть спричинити параліч кінцівок.
- Операції чи процедури з **низьким або середнім ризиком кровотеч** включають більшість операцій, які тривають менше 1 години, та процедури, які не передбачають нейроаксіальної анестезії.
- Операції чи процедури з **мінімальним ризиком кровотеч** включають видалення зуба, пломбування кореневого каналу, біопсію шкіри, хірургію катаракти та окремі види колоноскопії, при яких лікування антикоагулянтами можна продовжувати без перерви. Без відміни антикоагулянтів також можна виконувати імплантацію постійного кардіостимулятора та внутрішнього серцевого дефібрилятора, а також катетеризацію серця.

Для отримання додаткової інформації зверніться до чинної настанови та алгоритму щодо лікування антикоагулянтами у періопераційному періоді тромбозами Канадського товариства тромбозу ([Thrombosis Canada](#)).

Розділ 8. Рекомендації 2020 року

1. Пацієнтам з ФП або механічним протезом клапана серця, які отримують лікування пероральними антикоагулянтами та потребують процедури, пов'язаної з **мінімальним ризиком кровотечі** (наприклад, видалення зуба, біопсія шкіри, видалення катаракти, постановка кардіостимулятора), не слід робити перерву у антикоагулянтній терапії через цю процедуру [рівень доказів В].
2. Для пацієнтів з ФП, які отримують лікування прямим пероральним антикоагулянтом (ПОАК) з метою профілактики інсульту і яким потрібна перерва у лікуванні ПОАК для планової операції чи процедури, рекомендується наступний підхід [рівень доказів В]:
 - а. Для хірургічного втручання або процедури з **низьким та середнім ризиком кровотеч** не приймати ПОАК 1 день до процедури та у день процедури (тобто загалом пропустити 2 дні) та відновити лікування наступного дня після процедури.
 - б. Для хірургічного втручання з **високим ризиком кровотеч** не приймати ПОАК протягом 2 днів до процедури, у день процедури та один день після процедури (тобто загалом пропустити 4 дні).

Примітка: Винятком є пацієнти, які приймають дабігатран та мають порушені функції нирок (кліренс креатиніну <50 мл/хв.), у яких рекомендується додаткові 1-2 дні перерви перед операцією або процедурою. Для отримання додаткової інформації зверніться до клінічних міркувань.

3. Пацієнтам з ФП, які отримують **варфарин** з метою профілактики інсульту і яким потрібне тимчасове призупинення лікування варфарином для проведення планової операції або процедури:
 - а. Для пацієнтів із **ризиком інсульту від низького до помірного** (наприклад, оцінка CHADS₂ = 0-4 бали), прийом варфарину слід припинити на 5 днів до процедури та відновити його протягом 24 годин після процедури, не використовуючи бріджинг гепарином [рівень доказів А].
 - б. Пацієнтам із **високим ризиком інсульту** (наприклад, оцінка CHADS₂ = 5-6 балів або інсульт у періопераційному періоді у минулому) рекомендується бріджинг гепарином під час перерви у лікуванні варфарином (як правило, підшкірне введення гепарину низької молекулярної маси двічі на день протягом 3 днів до та 3 дні після хірургічного втручання або процедури [рівень доказів В]. Якщо бріджинг використовувався перед операцією, в окремих випадках рекомендується відмовитися від бріджингу у післяопераційному періоді, особливо у разі проведення процедури з високим ризиком кровотеч [рівень доказів В]. Для отримання додаткової інформації зверніться до чинної настанови та алгоритму щодо лікування антикоагулянтами у періопераційному періоді тромбозами Канадського товариства тромбозу (*Thrombosis Canada*).
4. Пацієнтам з **механічним протезом серцевого клапана**, які отримують варфарин з метою профілактики інсульту і яким потрібне тимчасове призупинення лікування варфарином для проведення планової операції або процедури, рекомендується припинити прийом варфарину на 5 днів до процедури та відновити його протягом 24 годин після процедури [рівень доказів А].
 - Гепариновий бріджинг рекомендується для окремих пацієнтів із протезованим мітральним клапаном та для пацієнтів із високим ризиком із протезованим аортальним клапаном (наприклад, з додатковими факторами ризику інсульту) [рівень доказів В].
 - Якщо бріджинг використовувався перед операцією, в окремих випадках рекомендується відмовитися від бріджингу у післяопераційному періоді, особливо у разі проведення процедури з високим ризиком кровотеч [рівень доказів В].
5. Пацієнтам, які отримують **ацетилсаліцилову кислоту** для профілактики інсульту і яким потрібна планова або термінова (протягом 7 днів) каротидна ендартеректомія або операція з шунтування коронарних артерій, прийом ацетилсаліцилової кислоти слід продовжувати без призупинення [рівень доказів В].
6. Пацієнтам, які отримують подвійну антитромбоцитарну терапію ацетилсаліциловою кислотою та інгібітором P2Y₁₂ (наприклад, клопидогрель, тикагрелор) з метою вторинної профілактики інсульту і які потребують термінової каротидної ендартеректомії (протягом 7 днів), комбіновану терапію ацетилсаліциловою кислотою та інгібітором P2Y₁₂ слід продовжувати періопераційно [рівень доказів С].
7. Пацієнтам, яким проводяться інші хірургічні втручання, слід розглянути продовження прийому **ацетилсаліцилової кислоти** перед операцією чи процедурою з низьким чи помірним ризиком кровотечі. Призупинення **ацетилсаліцилової кислоти** перед операцією чи процедурою із високим ризиком кровотечі можна розглядати протягом 7-10 днів [рівень доказів С].

Розділ 8. Клінічні міркування

Ведення у періопераційному періоді пацієнтів, яким виконують процедури з мінімальним ризиком кровотечі

1. Для пацієнтів, які проходять незначні процедури, які пов'язані з мінімальним ризиком кровотеч (див. визначення вище), лікування антикоагулянтами зазвичай призупиняти не потрібно. Однак є деякі застереження щодо ведення таких пацієнтів:
 - а. Будь-яка з процедур із мінімальним ризиком кровотеч може розглядатися як така, що має більш високий ризик кровотечі і вимагає призупинення прийому антикоагулянта (наприклад, видалення зуба у пацієнта з поганим зубним рядом або операція з приводу катаракти з ретробульбарною анестезією) в залежності від конкретної ситуації.
 - б. У пацієнтів, які отримують ПОАК і отримують процедуру з мінімальним ризиком кровотечі, має сенс пропустити ранкову дозу ПОАК безпосередньо перед процедурою, оскільки пік антикоагулянтної дії, що спостерігається через 1-3 години після прийому, може збігатися у часі з процедурою і збільшити ризик кровотечі.
 - в. У разі імплантації кардіостимулятора або кардіовертера-дефібрилятора пацієнти можуть продовжувати прийом варфарину, але міжнародне нормоване співвідношення (МНС) на момент процедури має бути <3,0.
 - г. У разі коронарної ангіографії продовження прийому антикоагулянтів може бути небажаним, якщо здійснюється пункція стегнової артерії, оскільки такі пацієнти мають підвищений ризик формування гематоми або псевдоаневризми.

г. У разі колоноскопії лікування антикоагулянтами може бути продовжене в окремих випадках, коли ймовірність поліпектомії або множинних біопсій є низькою.

д. При стоматологічних процедурах полоскання рота транексамовою кислотою можна застосовувати перед та після процедури (2-3 рази на день), щоб зменшити кровоточивість, оскільки такі кровотечі з рота, хоча і не мають клінічного значення, можуть викликати неприємні переживання у пацієнтів.

Ведення у періопераційному періоді пацієнтів, яким виконують процедури з помірним чи високим ризиком кровотечі

1. Пацієнти, яким виконують операцію чи процедуру з високим ризиком кровотечі, мають призупинити лікування ПОАК лише протягом 2 днів до процедури, що відповідає 60–68-годинній перерві між останньою дозою ПОАК та часом операції (передбачається відсутність залишкового антикоагулянтного ефекту при хірургічному втручанні, враховуючи 12–15-годинний період напіввиведення ПОАК).
2. Пацієнти, яким виконують операцію чи процедуру з низьким чи помірним ризиком кровотечі, мають призупинити лікування ПОАК лише на 1 день до процедури, що відповідає 36–42-годинній перерві між останньою дозою ПОАК та часом операції.
3. Усім пацієнтам слід утриматись від прийому ПОАК у день операції / процедури.
4. Винятком з цього правила є пацієнти, які приймають дабігатран та мають порушені функції нирок (кліренс креатиніну <50 мл/хв). Оскільки дабігатран виводиться з організму переважно нирками, необхідна більш тривала перерва (4 дні до операції з високим ризиком кровотечі: 2 дні до операції з низьким / середнім ризиком кровотечі).
5. У післяопераційному періоді відновлення лікування ПОАК слід відтермінувати щонайменше на 24 години після операції або процедури з низьким / середнім ризиком кровотечі та на 48-72 години після операції або процедури з високим ризиком кровотечі.
6. Існують застереження щодо лікування ПОАК у післяопераційному періоді: по-перше, 48–72-годинний інтервал до відновлення лікування може бути продовжений, якщо післяопераційна кровотеча є більшою, ніж очікувалось (це важливо, оскільки повний антикоагулянтний ефект ПОАК розвивається майже відразу після прийому всередину). По-друге, пацієнтам з високим ризиком венозних тромбоемболій, які не можуть приймати ліки через рот, можна вводити низькі дози ГНММ протягом перших 1-3 післяопераційних днів.

Обґрунтування

Ведення у періопераційному періоді пацієнтів, які отримують антикоагулянтну терапію, є частим питанням. Мета полягає, з одного боку, у мінімізації ризику інсульту та інших тромбоемболічних подій, з іншого боку, у одночасній мінімізації ризику клінічно значущих (тяжких) кровотеч.

Системні наслідки

1. Реально функціонуючі механізми доступу до передопераційних консультацій перед інвазивними хірургічними втручаннями або процедурами для підвищення безпеки пацієнта.

Показники діяльності

1. Відсоток людей з інсультом в анамнезі, яким були призначені антитромботичні засоби і які перенесли інсульт у періопераційному / періпроцедурному періоді.
2. Середня тривалість перебування у лікарні людей з інсультом в анамнезі, яким були призначені антитромботичні засоби і які перенесли інсульт у періопераційному / періпроцедурному періоді, у порівнянні з тією ж популяцією без інсульту у періопераційному періоді.

Ресурси для впровадження та інструменти передачі знань

Інформація для надавачів медичних послуг

- Фонд серця та інсульту: чек-лист для пацієнтів після інсульту https://www.heartandstroke.ca/-/media/1-stroke-best-practices/resources/patient-resources/002-17_csbp_post_stroke_checklist_85x11_en_v1
- Канадські клінічні настанови з тромбозу: <https://thrombosiscanada.ca/clinicalguides/>
- Клінічні інструменти Канадського товариства з тромбозу: <https://thrombosiscanada.ca/tools/>
- Антитромботична терапія та профілактика тромбозів: клінічні настанови CHEST на основі доказових даних <https://journal.chestnet.org/GuidelineAntithrombotic>

Інформація для пацієнтів

- Фонд серця та інсульту: чек-лист для пацієнтів після інсульту https://www.heartandstroke.ca/-/media/1-stroke-best-practices/resources/patient-resources/002-17_csbp_post_stroke_checklist_85x11_en_v1

- Фонд серця та інсульту: Ваша подорож із інсультом <https://www.heartandstroke.ca/-/media/1-stroke-best-practices/resources/patient-resources/en-your-stroke-journey-v21>
- Фонд серця та інсульту: підтримка онлайн та з боку інших пацієнтів <https://www.heartandstroke.ca/heart-disease/recovery-and-support/the-power-of-community>
- Фонд серця та інсульту: ліки при інсульті <https://www.heartandstroke.ca/stroke/treatments/medications>
- Інформація для пацієнтів та їх родин від Канадського товариства з тромбозу: <https://thrombosiscanada.ca/resourcepage/patient-family-information/>

Резюме доказових даних 2020

Бріджинг гепарином та призупинення прийому варфарину

Бріджинг гепарином використовується у окремих пацієнтів, які отримували лікування варфарином, і, як правило, полягає у введенні гепарину низької молекулярної маси (ГНММ), такого як еноксапарин 1 мг / кг два рази на день або далтепарин 100 МО / кг два рази на день, протягом 3 днів до операції на тлі призупинення прийому варфарину. Мета бріджингу гепарином полягає у тому, що це скорочує час до та після операції, коли відсутня антикоагуляція, поки лікування варфарином з метою зменшення ризику інсульту та системної емболії призупиняється та відновлюється.

У пацієнтів з ФП, які отримують варфарин, згідно з результатами дослідження BRIDGE, бріджинг гепарином не впливає на частоту артеріальних тромбоемболічних ускладнень, але збільшує ризик серйозних кровотеч. Частота артеріальних тромбоемболічних подій становила 0,3% та 0,4% у пацієнтів, які отримували та не отримували бріджинг, але частота серйозних кровотеч у пацієнтів, які отримували бріджинг, була значно вищою: 3,2% у порівнянні з 1,3%. Одним з застережень щодо результатів цього дослідження є те, що бріджинг гепарином слід розглядати у окремих пацієнтів з високим ризиком тромбоемболій, включаючи пацієнтів з оцінкою за CHADS₂ = 5-6 балів та тих, хто мав періопераційну тромбоемболію під час попереднього переривання варфарину. Пацієнтам з механічним протезом серцевого клапана, яким необхідно призупинити прийом варфарину, рекомендується бріджинг гепарином, особливо пацієнтам з протезованим мітральним клапаном або будь-яким старим протезом з диском, що нахилиється, або з кулькою у клітці. Однак у окремих випадках, особливо у разі операції чи процедури з високим ризиком кровотечі, ми пропонуємо оминити введення гепарину у післяопераційному періоді. Зазвичай немає необхідності визначати показник МНС перед операцією, але це має сенс у випадках, коли планується операція з високим ризиком кровотечі або нейроаксіальна анестезія. МНС > 1,5 за день до операції можна скоригувати, якщо призначити 1-2 мг вітаміну К перорально. Після операції визначення МНС можна проводити у пацієнтів, які отримують бріджинг гепарином, оскільки його можна припинити, як тільки МНС буде >2,0.

Лікування ПОАК у періопераційному періоді

Ведення пацієнтів, які отримують лікування ПОАК і яким необхідне призупинення цього лікування для проведення планової операції чи процедури, базується на оцінці ризику кровотечі, пов'язаному з операцією або процедурою. Ризики тромбоемболічних ускладнень викликає менше занепокоєння, оскільки призупинення антикоагулянтів є нетривалим, адже ПОАК мають швидке закінчення та початок дії. Бріджинг гепарином та оцінка функції згортання крові для лікування ПОАК у періопераційному періоді зазвичай не потрібні. Є окремі випадки, коли після операції можуть бути призначені низькі дози ГНММ (як правило, коли пацієнти мають підвищений ризик венозних тромбоемболій і не можуть приймати свої ПОАК через рот).

Лікування ПОАК у післяопераційному періоді

Відновлення лікування ПОАК у післяопераційному періоді має відповідати призупиненню перед операцією, тобто слід зачекати принаймні 24 години після операції або процедури з низьким / середнім ризиком кровотечі та 48-72 години після операції або процедури з високим ризиком кровотечі. Цей підхід було оцінено в проспективному дослідженні PAUSE, де брали участь 3007 пацієнтів, які отримували лікування ПОАК (1257 приймали апіксабан, 668 - дабігатран та 1082 - ривароксабан) та потребували планової операції або процедури. Тактика стандартизованого призупинення та відновлення терапії ПОАК, відсутність періопераційного бріджингу та тестування функції згортання крові перед операцією здається безпечною, оскільки частота артеріальних тромбоемболій та великих кровотеч протягом 30-денного післяопераційного періоду становила <1% та <2% відповідно.

Отже, є простий спосіб запам'ятати підходи до лікування ПОАК у періопераційному періоді у разі планової операції або процедури: "1 день без прийому ПОАК до та після процедури з низьким / середнім ризиком кровотечі і 2 дні без прийому ПОАК до та після процедури з високим ризиком кровотечі".

Лікування антитромбоцитарними засобами у періопераційному періоді

Ситуація, коли пацієнти, які отримують антитромбоцитарну терапію, таку як ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель або обидва засоби одночасно і потребують планової операції / процедури, зустрічаються дуже часто, що обумовлено широким використанням цих ліків з метою вторинної профілактики інсульту та ішемії міокарда. Метою лікування антитромбоцитарними засобами у періопераційному періоді є мінімізація ризику інсульту та ішемії міокарда та, водночас, зменшення ризику кровотечі, яка у разі її виникнення може призвести до тривалого призупинення лікування антитромбоцитарними засобами, що, в свою чергу, може збільшити ризик розвитку інсульту або серцево-судинних подій.

Більшість антитромбоцитарних засобів (ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель, прасугрель) незворотно пригнічують функцію тромбоцитів протягом усього періоду життя тромбоцитів, який становить 7-10 днів. Отже, функція тромбоцитів відновлюється на 10-15% щодня, поки пацієнт не приймає ці засоби. Тикагрелор оборотно пригнічує тромбоцити, отже, нормалізація функції тромбоцитів відбувається протягом 2-3 днів після припинення його прийому. Антитромбоцитарні ефекти дипіридамолу, похідного піридопіридаміну з антитромбоцитарними та антикоагулянтними властивостями та періодом напіввиведення у 8 годин, є оборотними, але, коли він поєднується з ацетилсаліциловою кислотою для вторинної профілактики інсульту, ця оборотність нівелюється. Існує лише декілька високоякісних рандомізованих клінічних випробувань, у яких оцінювалось лікування антитромбоцитарними засобами у періопераційному періоді, і у цих дослідженнях брали участь пацієнти, які отримували лише ацетилсаліцилову кислоту. Дослідження, де вивчали ефекти ацетилсаліцилової кислоти та інгібітора P2Y₁₂ у пацієнтів, які потребували планової операції, є переважно ретроспективними дослідженнями.

У сукупності результати цих досліджень дають підстави вважати, що у тому разі, коли пацієнти приймають ацетилсаліцилову кислоту та потребують некардіохірургічної операції, ацетилсаліцилову кислоту у періопераційному періоді слід продовжувати у окремих випадках, коли є підвищений ризик серцево-судинних подій (наприклад, якщо у пацієнта був інсульт або є коронарний стент). Необхідна обережність при продовженні АСК без перерви у пацієнтів, які виконують операцію / процедуру з високим ризиком кровотечі.

У тому разі, коли ацетилсаліцилову кислоту приймають пацієнти, яким потрібна операція шунтування коронарних артерій або на сонній артерії, прийом ацетилсаліцилової кислоти у періопераційному періоді продовжують. Якщо пацієнт також приймає інгібітор P2Y₁₂, його, як правило, відміняють за 5 днів перед операцією шунтування коронарних артерій та за 7 днів перед іншими некардіохірургічними операціями. Щодо пацієнтів, які приймають ацетилсаліцилову кислоту та інгібітор P2Y₁₂ і яким потрібна термінова операція на сонній артерії (як правило, протягом 1-2 тижнів після інсульту), є обмежені дані ретроспективних досліджень, які вказують на користь від продовження обох антитромбоцитарних засобів, але це було пов'язано із збільшенням кровотеч у періопераційному періоді. У таких випадках доцільно обговорити з хірургом переваги та ризику такого лікування.

Статеві та гендерні аспекти

Не було знайдено жодного дослідження на цю тему, яке б стосувалось статі та гендерних відмінностей.

Таблиці доказових даних та перелік посилань щодо лікування антикоагулянтами та антиагрегантами у періопераційному періоді <[гіперпосилання](#)>

Таблиця 8. Пропозиції щодо лікування антитромбоцитарними засобами при планових операціях

Примітки. АСК – ацетилсаліцилова кислота. АКШ – аорто-коронарне шунтування.

Клінічний сценарій	Пропозиції щодо лікування у перед- та післяопераційному періоді
--------------------	---

Пацієнту, який отримує монотерапію АСК, запланована некардіохірургічна операція	<ul style="list-style-type: none"> У більшості випадків слід призупинити прийом АСК за 7-10 днів до операції і відновити лікування через 5-7 днів після операції У пацієнтів з інсультом в анамнезі або з коронарним стентом розгляньте можливість продовжити лікування АСК без перерви продовжуйте лікування АСК без перерви, якщо пацієнту виконується каротидна ендартеректомія
Пацієнту, який отримує монотерапію АСК, заплановане АКШ	<ul style="list-style-type: none"> продовжуйте лікування АСК без перерви до та після АКШ*
Пацієнту, який отримує АСК + клопідогрель, запланована некардіохірургічна операція**	<ul style="list-style-type: none"> продовжуйте лікування АСК без перерви до та після операції* зупиніть прийом клопідогрелю за 5-7 днів до операції і відновіть лікування через 1-2 дні після операції
Пацієнту, який отримує АСК + клопідогрель, заплановане АКШ	<ul style="list-style-type: none"> продовжуйте лікування АСК без перерви до та після операції* зупиніть прийом клопідогрелю, як мінімум, за 5 днів до операції поновіть прийом клопідогрелю через 1-2 дні після операції
Пацієнту, який отримує АСК + тікагрелор, запланована некардіохірургічна операція або АКШ	<ul style="list-style-type: none"> продовжуйте лікування АСК без перерви до та після операції* зупиніть прийом тікагрелору, як мінімум, за 2 дні до операції поновіть прийом тікагрелору через 1-2 дні після операції
Пацієнту, який отримує АСК + прасугрел, запланована некардіохірургічна операція або АКШ	<ul style="list-style-type: none"> продовжуйте лікування АСК без перерви до та після операції* зупиніть прийом прасугрелу за 7-10 днів до операції поновіть прийом прасугрелу через 1-2 дні після операції

**продовжуйте лікування АСК без перерви до та після операції* – це передбачає, що пацієнт приймає АСК у день операції та у перший післяопераційний день, проте можуть бути такі обставини, коли це неможливо (наприклад, пацієнт не може приймати ліки перорально); у таких випадках лікування залишається на розсуд лікуючого лікаря з можливістю введення АСК ректально..*

***Пацієнту, який отримує АСК + клопідогрель, запланована некардіохірургічна операція – тактика лікування має бути індивідуальною в залежності від клінічних показань для подвійної антитромбоцитарної терапії, і, як правило, необхідна консультація з іншими фахівцями (наприклад, кардіологом у пацієнтів з коронарним стентом).*

9. Лікування стенозів екстракраніальних сегментів сонних артерій та інтракраніального атеросклерозу

Примітка: ці рекомендації стосуються лише пацієнтів з ішемічним інсультом або транзиторною ішемічною атакою.

Визначення

Каротидний стеноз називають симптомним, якщо він пов'язаний із подією з відповідними клінічними проявами протягом попередніх 6 місяців: іпсилатеральна ішемія мозку або сітківки у басейні сонної артерії (ішемічний інсульт, транзиторна ішемічна атака, минула монокулярна сліпота або оклюзія артерії сітківки).

Каротидна ендартеректомія (КЕАЕ): хірургічне видалення атеросклеротичних бляшок в екстракраніальній частині сонної артерії (як правило, у загальній сонній артерії або проксимальній частині внутрішньої сонної артерії) з метою запобігання тромбоемболічному інсульту.

Стентування сонної артерії (ССА): малоінвазивна ендоваскулярна процедура, при якій стент (тонка металевосітчаста трубка) вводиться в область звуження, щоб запобігти тромбоемболічним інсультам, підтримувати просвіт артерії та притиснути бляшку до стінки артерії, це втручання також потенційно включає балонну дилатацію судини за допомогою катетера (ангіопластику).

Розділ 9. Рекомендації 2020

9.1 Симптомний стеноз сонної артерії

9.1.1 Візуалізація

1. Якщо питання про усунення стенозу сонної артерії виникло лише на підставі даних ультразвукового дослідження, для підтвердження ступеня стенозу та ухвалення рішень щодо хірургічного втручання, а також для оцінки наявності тандемної хвороби рекомендується КТ-ангіографія або МР-ангіографія з контрастом [рівень доказів С].
 - а. І навпаки, ультразвукове дослідження сонної артерії може знадобитися після первинної діагностики стенозу сонної артерії за допомогою КТ-ангіографії або МР-ангіографії з контрастним підсиленням, якщо бляшка сильно кальцинована або має інші особливості, що роблять кількісне визначення ступеня стенозу менш надійним [рівень доказів С].
*Будь ласка, зверніться до модуля «Лікування гострого інсульту», Розділ 4.2 „Нейроваскулярна візуалізація (мозок та судини)”, щоб отримати більш докладну інформацію про візуалізацію судин та паренхіми мозку у пацієнтів із підозрою на інсульт чи транзиторну ішемічну атаку (*Acute Stroke Management*).*

9.1.2 Показання до хірургічної реваскуляризації сонної артерії

1. Пацієнти з клінічними проявами, які обумовлені іпсилатеральним стенозом (від 50 до 99 %) сонної артерії, мають бути негайно оглянуті фахівцем, який є експертом в інсульті, на предмет потенційної реваскуляризації сонної артерії [рівень доказів В].
 - а. Чоловікам із симптомним стенозом сонної артерії від 50 до 99 % та жінкам із стенозом від 70 до 99 % рекомендується каротидна ендартеректомія (КЕАЕ), яку слід проводити якомога швидше після появи перших клінічних проявів [рівень доказів А].
 - б. У жінок із симптомним каротидним стенозом від 50 до 69 % КЕАЕ може розглядатися у разі найвищого ризику повторного інсульту та з урахуванням інших особливостей пацієнта [рівень доказів В].

9.1.3 Процедури

1. Хірургічну реваскуляризацію сонної артерії (КЕАЕ або стентування сонної артерії – ССА) має проводити фахівець / центр, який регулярно проводить аудит і оцінює результати своєї роботи, особливо частоту інсульту у післяопераційному періоді та рівень смертності [рівень доказів В].
 - а. Що стосується КЕАЕ, у рандомізованих клінічних випробуваннях, на яких ґрунтуються ці рекомендації (були у пацієнтів, які перенесли операцію протягом 6 місяців після появи симптомів), поєднаний періопераційний ризик інсульту та смерті становив 6-7% [рівень доказів А].
 - б. Що стосується ССА, у рандомізованому клінічному випробуванні, на якому ґрунтуються ці рекомендації, поєднаний періпроцедурний ризик інсульту або смерті становив 5% [рівень доказів В].
2. У пацієнтів старше 70 років, які не мають протипоказань для операції, як правило, більш доцільно виконувати КЕАЕ, а не ССА, оскільки наявні дані вказують, що ССА асоціюється з вищим періпроцедурним ризиком інсульту або смерті у пацієнтів старшого віку [рівень доказів А].
3. Стентування сонної артерії може розглядатися у тих випадках, коли пацієнти не є кандидатами для відкритої операції з технічних, анатомічних чи медичних причин [рівень доказів А].

9.1.4 Терміни проведення втручання

1. У клінічно стабільних пацієнтів (чоловіків та жінок) КЕАЕ слід проводити якомога раніше від початку захворювання [рівень доказів В], в ідеалі – протягом перших 14 днів [рівень доказів А].
2. У чоловіків із стенозом 50-69 % користь від КЕАЕ є найбільшою, якщо вона проводиться протягом 14 днів після появи перших симптомів [рівень доказів А], і зменшується, якщо втручання проводиться пізніше 14 днів від початку захворювання (*див. у табл. 9 нижче резюме даних щодо ризику повторного інсульту в різні моменти часу*).

Розділ 9.1 Клінічні міркування

1. Більшість даних щодо оптимальних термінів для проведення реваскуляризації сонної артерії при її симптомному стенозі походять із досліджень КЕАЕ, а не ССА. Однак буде цілком логічно вважати, що подібні рекомендації щодо термінів також стосуються ССА.
2. У виняткових ситуаціях, коли бар'єри місцевої медичної системи унеможливають своєчасний доступ до КЕАЕ, а доступ до ССА є швидшим, ця процедура може розглядатися у пацієнтів, які не мають протипоказань для ССА. Разом з тим, слід докласти максимум зусиль, щоб місцева медична система могла забезпечити своєчасний доступ до КЕАЕ.
3. Може мати сенс розглянути можливість проведення пізніше 48 годин після появи перших симптомів, оскільки операція раніше цього часу може бути пов'язана з більш високим ризиком періопераційних ускладнень, особливо у тому разі, коли першою подією був інсульт, а не транзиторна ішемічна атака.

4. У пацієнтів з помірним або тяжким інсультом внаслідок симптомного стенозу сонної артерії переваги каротидної ревазуляризації не доведені, і її слід розглядати в індивідуальному порядку, оскільки такі пацієнти були виключені з досліджень KEAE та CCA.
5. У пацієнтів з гострим інсультом із тандемним ураженням (стеноз або оклюзія шийного відділу сонної артерії та іпсилатеральна оклюзія великої судини), які отримали ендovasкулярне лікування, але під час цієї процедури CCA не проводилося, слід розглянути питання про подальшу ревазуляризацію сонної артерії за допомогою KEAE або CCA, якщо пацієнт є кандидатом на одну з цих процедур (що визначається залишковим ступенем стенозу сонної артерії, тяжкістю інсульту, ступенем відновлення пацієнта, розміром інфаркту, ризиком реперфузії та кровотечі, а також іншими чинниками).

9.2 Стеноз сонної артерії без симптомів та з симптомами у минулому

1. У осіб з безсимптомним стенозом сонної артерії має проводитись агресивна корекція факторів ризику, як це визначено у всьому модулі «Вторинна профілактика інсульту» (наприклад, артеріальний тиск, цукровий діабет, холестерин, антиагрегантна терапія, відмова від куріння та зміни способу життя) [рівень доказів B].
2. Каротидна ендартеректомія може розглядатись у **ретельно відібраних пацієнтів із стенозом сонної артерії від 60 до 99 %**, який протікає безсимптомно або спричинив симптоми у минулому (тобто більше ніж за шість місяців до звернення) [рівень доказів A].
 - а. Переваги KEAE у **жінок із безсимптомним стенозом сонної артерії на 60-99 %** не доведені, тому її слід розглядати лише у ретельно відібраних пацієнтів [рівень доказів B] після консультації фахівця, який є експертом з інсульту.
 - б. Слід провести обстеження, щоб визначити придатність пацієнтів для каротидної ендартеректомії (наприклад, очікувана тривалість життя більше п'яти років та прийнятний ризик хірургічних ускладнень) [рівень доказів A].
 - в. У ретельно відібраних пацієнтів KEAE має виконувати хірург, який регулярно проводить аудит та оцінює результати своєї діяльності, демонструючи, що ризик нових захворювань або смерті у періопераційному періоді становить менше 3 % [рівень доказів B].
 - г. Важливі досягнення у медикаментозному лікуванні (контроль артеріального тиску, ліпідів, цукрового діабету та куріння), які з'явилися після основних клінічних випробувань ендартеректомії при безсимптомному стенозі, імовірно, роблять їх результати менш придатними до сучасної медичної практики (рівень доказів C).
3. CCA може бути розглянуто у пацієнтів **із безсимптомним стенозом сонної артерії від 60 до 99 %**, які не є кандидатами для відкритої операції через технічні, анатомічні або медичні причини за умови, що ризик нових захворювань чи смерті у періопераційному періоді становить менше 3 % [рівень доказів A].

Розділ 9.2 Клінічні міркування

1. Незважаючи на те, що їх вплив на прийняття клінічних рішень щодо хірургічної ревазуляризації у безсимптомних пацієнтів є невизначеним, наступні декілька факторів можуть бути пов'язані з вищим ризиком інсульту у пацієнтів з безсимптомним стенозом:
 - а. Прогресування стенозу з часом.
 - б. Іпсилатеральні «німі» інфаркти мозку при нейровізуалізації.
 - в. Іпсилатеральна емболізація внутрішньочерепних судин, виявлена за допомогою транскраніальної доплерографії.
 - г. Морфологія бляшки при неінвазивній візуалізації (наприклад, її об'єм, ехогенність, внутрішні крововиливи).

9.3 Симптомний стеноз хребетної артерії

1. NOBE у 2020 році: У пацієнтів з симптомним стенозом хребетної артерії (екстракраніальним або внутрішньочерепним) медикаментозне лікування з метою вторинної профілактики інсульту має переваги перед стентуванням [рівень доказів B].

9.4 Симптомний стеноз внутрішньочерепних артерій

1. У пацієнтів із нещодавно перенесеним ішемічним інсультом або транзиторною ішемічною атакою внаслідок стенозу внутрішньочерепних артерій (70-99 %) медикаментозне лікування з метою вторинної профілактики інсульту має переваги перед стентуванням [рівень доказів B].

Примітка: Протокол SAMMPRIS включав 3 місяці подвійної антитромбоцитарної терапії ацетилсаліциловою кислотою та клопідогрелем (за винятком пацієнтів із високим ризиком кровотечі), після чого, як правило, залишалась монотерапія антитромбоцитарним засобом, а також інтенсивну гіполіпідемічну терапію високими дозами статинів, лікування артеріальної гіпертензії та структуровану модифікацію способу життя, зокрема відмову від куріння, фізичні вправи та дієту.

- У тих випадках, коли на тлі максимальної медикаментозної терапії у пацієнтів з стенозом внутрішньочерепної артерії траплявся повторний інсульт, бракує доказових даних для вибору тактики лікувальних заходів; ангіопластика (із стентуванням або без нього) внутрішньочерепної артерії може мати сенс у ретельно відібраних пацієнтів [рівень доказів С].

9.5 Розширення (дисекція) шийної чи мозкової артерії

- НОВЕ у 2020 році: У пацієнтів з ішемічним інсультом або транзиторною ішемічною атакою, якій передувала травма голови чи шиї, механічна тригерна подія на рівні шийного відділу хребта або виражений біль у голові чи шиї, слід запідозрити розширення (дисекцію) сонної або хребетної артерії [рівень доказів С].
- У пацієнтів з ішемічним інсультом або транзиторною ішемічною атакою, у яких є підозра на розширення сонної або хребетної артерії, для діагностичної нейросудинної візуалізації рекомендується КТ-ангіографія або МР-ангіографія голови та шиї (або катетерна ангіографія), а не ультразвукове дослідження [рівень доказів С].
Примітка: КТ-ангіографія або МР-ангіографія є найкращими неінвазивними діагностичними візуалізаційними дослідженнями для пацієнтів із підозрою на розширення артерій голови та шиї, оскільки при УЗД шиї не повністю візуалізуються хребетні артерії і можна пропустити розширення дистальної частини сонної артерії, що виникають над кутом щелепи.
- Антитромботична терапія для профілактики інсульту рекомендується особам з діагнозом гостра або недавня екстракраніальна сонна або хребетна артеріальна дисекція [рівень доказів В].
 - НОВЕ у 2020 році: існує невизначеність щодо ефективності антитромбоцитарної терапії у порівнянні з лікуванням антикоагулянтами (гепарином та/або варфарином); будь-який з цих двох підходів вважається обґрунтованим на основі наявних доказових даних [рівень доказів В]; рішення повинні базуватися на аналізі співвідношення ризику та користі у кожному випадку, беручи до уваги особливості дисекції при візуалізації (наявність та ступінь стенозу, внутрішньопросвітній тромб, оклюзію судини, псевдоаневризми), результати візуалізації мозку, характеристики пацієнта та прогнозований ризик кровотечі [рівень доказів С].
 - Оптимальна тривалість антитромботичної терапії після розширення артерії невідома; рішення можуть базуватися на клінічних особливостях пацієнта та результатах візуалізації судин під час спостереження [рівень доказів С].
- Оскільки доказових даних щодо безпеки та ефективності антикоагулянтної терапії при дисекціях внутрішньочерепних артерій бракує, рішення щодо лікування повинні бути індивідуалізованими [рівень доказів С].

Розділ 9.5 Клінічні міркування

- На даний момент недостатньо доказових даних, щоб надавати рекомендації щодо використання ПОАК у пацієнтів з розширенням (дисекцією) артерій [рівень доказів С].
Зверніться до Розділу 1 з приводу рекомендації щодо невідкладної візуалізації судин у пацієнтів з транзиторною ішемічною атакою або гострим інсультом, що не загрожують інвалідності.

Див. Розділ 2 щодо агресивної профілактики та Розділ 6 щодо антитромбоцитарної терапії.

Обґрунтування

Каротидна ендартеректомія – це хірургічне втручання, при якому атеросклеротична бляшка видаляється з проксимальної частини внутрішньої сонної артерії. Успішна каротидна ендартеректомія істотно знижує ризик повторного інсульту у пацієнтів із гемісферною транзиторною ішемічною атакою або легким інсультом та іпілатеральним значним стенозом сонної артерії. Необхідно провести каротидну ендартеректомію шести пацієнтам з тяжким (від 70 до 99 %) симптомним стенозом сонної артерії, щоб запобігти одній смерті або тяжкому інсульту, і 22 пацієнтам, які мають стеноз менше 70 % (Rothwell 2004; Ogarin, et al, 2017). У окремих пацієнтів з безсимптомним стенозом сонної артерії каротидна ендартеректомія знижує ризик інсульту приблизно з двох відсотків на рік до приблизно одного відсотка на рік. У пацієнтів із 70-99% стенозом великої внутрішньочерепної артерії агресивне медикаментозне лікування виявилось ефективнішим за стентування артерії.

Люди, які пережили інсульт, та члени їх родин повідомили, що вони отримали дуже мало інформації про стеноз сонної артерії і хотіли б дізнатися більше, оскільки ці питання зазвичай не висвітлені у загальній інформації про інсульт.

Системні наслідки

1. Протоколи для забезпечення своєчасного доступу до діагностичних служб для дослідження сонних артерій.
2. Розробка домовленостей та реально функціонуючих механізмів для швидкого доступу до консультації хірурга, включаючи механізм прискореного скерування у разі необхідності проведення втручань на сонних артеріях.
3. Забезпечити підтримку навігації у системі, що підвищує прихильність пацієнтів. Слід вивчити та оцінити механізми підвищення прихильності.

Показники діяльності

1. Частка пацієнтів з інсультом або транзиторною ішемічною атакою із помірним або тяжким (від 50 до 99 %) симптомним стенозом сонної артерії, яким була виконана реваскуляризація сонної артерії після інсульту або транзиторної ішемічної атаки (КІЯ).
2. Частка пацієнтів з інсультом або транзиторною ішемічною атакою із помірним або важким (від 50 до 99 %) симптомним стенозом сонної артерії, яким була виконана реваскуляризація сонної артерії протягом 2 тижнів після першого звернення до стаціонару чи клініки профілактики інсульту (КІЯ).
3. Медіана часу від появи перших проявів ішемічного інсульту або транзиторної ішемічної атаки до реваскуляризації сонної артерії (дні, години) (КІЯ).
4. Частка пацієнтів з інсультом, які потребують втручання на сонній артерії і яким воно було проведене протягом двох тижнів після появи перших проявів інсульту.
5. Частка пацієнтів з інсультом та помірним каротидним стенозом (від 50 до 69 %), яким були проведені втручання на сонних артеріях після інсульту.
6. Частка пацієнтів з інсультом та легким каротидним стенозом (менше 50 %), яким були проведені втручання на сонних артеріях після інсульту.
7. Частка пацієнтів, яким була проведена каротидна ендартеректомія і у яких документовані інсульт, гострий інфаркт міокарда або смерть протягом перебування у лікарні у післяопераційному періоді.
8. 30-денна смертність у лікарні після каротидної ендартеректомії та частота інсультів в залежності від ступеня оклюзії сонної артерії.
9. Частка пацієнтів, яким каротидна ендартеректомія була проведена протягом двох тижнів, у період від двох до чотирьох тижнів, від чотирьох тижнів до трьох місяців та від трьох до шести місяців після інсульту.
10. Частка пацієнтів, які очікували на каротидну ендартеректомію більше трьох місяців або тих, чия операція було скасовано через надто довгий час очікування. Частка пацієнтів, у яких були документовані повторний інсульт або смерть під час очікування на каротидну ендартеректомію.

Примітки щодо оцінювання

1. Часові інтервали слід визначати від моменту, коли на думку пацієнта або членів його родини трапився інсульт, до фактичної дати операції.
2. Час початку захворювання залежить від інформації пацієнта або надійного спостерігача, який був свідком події.
3. Аналіз слід проводити окремо для пацієнтів, яким проводили стентування сонної артерії, та пацієнтів, яким виконували каротидну ендартеректомію, а також в залежності від ступеня стенозу та від того, чи був стеноз сонної артерії симптомним чи безсимптомним.
4. Джерелом даних про дату хірургічного втручання мають бути записи хірургів, нотатки медичних сестер або виписні епікризи.
5. У деяких випадках може бути більш доречним або важливим зафіксувати інтервал від першого звернення пацієнта за медичною допомогою до моменту операції на сонній артерії. Це стосується випадків, коли пацієнт перебував за межами країни на момент інсульту і вирішив повернутися до Канади перед тим, як проводити медичні втручання. Важливо зазначити природу точки відліку часу, коли розраховується оборот або термін втручання.

Ресурси для впровадження та інструменти передачі знань

Інформація для надавачів медичних послуг

- Модуль CSBPR «Лікування гострого інсульту»: нейроваскулярна візуалізація <https://www.strokebestpractices.ca/recommendations/acute-stroke-management>
- Питання та відповіді стосовно каротидної ендартеректомії NINDS: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Hope-Through-Research/Stroke-Hope-Through-Research/Questions-Answers-Carotid-Endarterectomy>
- Відділ медичних наук Оксфордського університету: засіб для каротидного стенозу (оцінка 1-річного та 5-річного ризику іпсилатерального ішемічного інсульту за допомогою моделі)

Інформація для пацієнтів

- Фонд серця та інсульту: чек-лист для пацієнтів після інсульту https://www.heartandstroke.ca/-/media/1-stroke-best-practices/resources/patient-resources/002-17_csbp_post_stroke_checklist_85x11_en_v1
- Фонд серця та інсульту: Ваша подорож із інсультом <https://www.heartandstroke.ca/-/media/1-stroke-best-practices/resources/patient-resources/en-your-stroke-journey-v21>
- Фонд серця та інсульту: підтримка онлайн та з боку інших пацієнтів <https://www.heartandstroke.ca/heart-disease/recovery-and-support/the-power-of-community>
- Фонд серця та інсульту: атеросклероз <https://www.heartandstroke.ca/heart-disease/conditions/atherosclerosis>
- Національний інститут серця, легень та крові США: <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/carend/>

Резюме доказових даних 2020

Каротидна ендартеректомія

Показано, що каротидна ендартеректомія (КЕАЕ) є корисною процедурою для запобігання рецидиву інсульту у пацієнтів, які перенесли легкий ішемічний інсульт або ТІА з іпсилатеральним стенозом сонної артерії високого ступеня. Було три великих клінічних випробування, де у пацієнтів з симптомним стенозом КЕАЕ порівнювали з найкращим медикаментозним лікуванням: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET, 1991), European Carotid Surgery Trial (ECST, 1998) та Veterans Affairs Trial (Mayberg et al., 1991). Результати цих трьох випробувань були узагальнені у кокранівському огляді (Rerkasem & Rothwell 2011). Загальний ризик інсульту або смерті протягом 5 років у пацієнтів з тяжким стенозом (70–99%) був значно нижчим у групі КЕАЕ (ВР = 0,53, 95% ДІ 0,42-0,67, $p < 0,0001$, NNT = 6), а пов'язане з цим зниження абсолютного ризику становило 16,0%. Для пацієнтів з помірним стенозом (50-69%) ризик також був нижчим (ВР = 0,77, 95% ДІ 0,63- 0,94, $p = 0,001$, NNT = 22). Для пацієнтів з легким стенозом (<50%) користі від лікування не було. Частота смерті або інсульту після операції становила 7,0% (95% ДІ від 6,2 до 8,0). Найбільша користь від лікування була документована у чоловіків, пацієнтів віком від 75 років та пацієнтів, рандомізованих протягом двох тижнів після останньої ішемічної події.

Використання КЕАЕ при безсимптомному звуженні сонної артерії є більш суперечливим, враховуючи те, що ця патологія пов'язана з меншим ризиком. Протягом попередніх 20 років у медикаментозній корекції факторів ризику інсульту були досягнуті значні успіхи, включаючи використання статинів, антигіпертензивних засобів та антиагрегантів або антикоагулянтів. Згідно з даними дослідження Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES), у якому брали участь 477 пацієнтів із стенозом сонної артерії (не менше 70%) та відсутністю симптомів ішемії у басейні сонної артерії щонайменше впродовж попередніх 2 років, лікування антитромбоцитарними та антигіпертензивними засобами було значущим та незалежним предиктором нижчого ризику інсульту або ТІА протягом періоду спостереження (King et al., 2013). Було три великих клінічних випробування, де оцінювали ризики та переваги КЕАЕ у безсимптомних пацієнтів: Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS) Group, MRC [Medical Research Council] Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Trial та Veterans Affairs Trial. Результати цих випробувань були узагальнені у кокранівському огляді (Chambers & Donnan 2008). Медіана періоду спостереження варіювала від 2,7 до 4,0 років. Хоча ризик смерті від інсульту у періопераційному періоді у групі КЕАЕ був вищим (3,0% у порівнянні з 0,46%, ВР = 6,49, 95% ДІ 2,53-16,61, $p < 0,0001$), КЕАЕ асоціювалась зі значним зниженням ризику інсульту або смерті у періопераційному періоді чи іпсилатерального інсульту у подальшому (ВР = 0,71, 95% ДІ 0,55-0,90, $p = 0,0051$), а також інсульту або смерті або будь-якого інсульту у подальшому (ВР = 0,69, 95% ДІ 0,57-0,83, $p < 0,0001$). Найбільші переваги були документовані у чоловіків та пацієнтів молодшого віку. Проте було недостатньо даних, щоб визначити, чи збільшується користь від операції зі збільшенням ступеня стенозу. Під час 10-річного спостереження за учасниками клінічного випробування ACST (Halliday et al., 2010), у якому пацієнтів шляхом рандомізації розподіляли у групу негайного лікування або групу відтермінованого лікування, негайна КЕАЕ була пов'язана зі зменшенням частоти інсульту як впродовж 5, так і впродовж 10 років (6,4% у порівнянні з 11,8%, $p < 0,0001$ та 10,8% у порівнянні з 16,9%, $p < 0,0001$, відповідно).

Автори дійшли висновку, що, незважаючи на 3% ризик інсульту або смерті у періопераційному періоді, KEAE при безсимптомному каротидному стенозі знижує ризик іпсилатерального інсульту та будь-якого інсульту приблизно на 30% протягом трьох років, але одночасно визнали, що зниження абсолютного ризику при KEAE є невеликим (1%/рік).

Стентування сонної артерії у порівнянні з найкращим консервативним лікуванням

Ангіопластика каротидної артерії із стентуванням (ССА) виникла як альтернатива KEAE у пацієнтів з високим ризиком ускладнень ендартеректомії, таких як контралатеральна оклюзія, похилий вік або тяжка ІХС. Крізьшкірний підхід також дозволяє уникнути ризиків загальної анестезії та місцевих ускладнень, таких як гематоми чи розтягнення шийних м'язів шиї, інфекції та пошкодження черепних нервів, пов'язаних з ендартеректомією, і потребує більш короткого періоду відновлення. Безпека та ефективність ССА (без використання пристроїв для захисту від емболічних ускладнень) оцінювалась у кількох великих клінічних випробуваннях.

Дослідження Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Stroke in Intracranial Stenosis (SAMMPRIS) було першим великим відкритим клінічним випробуванням, у якому пацієнтів з нещодавно перенесеною транзиторною ішемічною атакою або інсультом, що були пов'язані із тяжким стенозом, випадковим чином (за допомогою рандомізації) розподіляли у групу агресивного медикаментозного лікування або у групу агресивного медикаментозного лікування у поєднанні з крізьшкірною транслюмінальною ангіопластикою та стентуванням (KTAC) з використанням системи стентів Wingspan (Chimowitz et al., 2011). Основною кінцевою точкою був інсульт або смерть протягом 30 днів після включення у дослідження або після процедури ревазуляризації відповідного ураження протягом періоду спостереження або інсульт у басейні відповідної артерії пізніше 30 днів. Набір був припинений після включення 451 пацієнта, оскільки у групі KTAC спостерігалось значне збільшення частки пацієнтів, у яких була документована основна кінцева точка (20,5% у порівнянні з 11,5%, $p=0,009$). У групі KTAC також було більше пацієнтів, у яких трапився будь-який інсульт протягом періоду спостереження (22,3% у порівнянні з 14,1%, $p=0,03$). Згідно з кінцевими результатами дослідження (Derdeyn et al. 2014), протягом періоду спостереження (середня тривалість 32,4 місяця) основна кінцева точка була зареєстрована у меншій частці пацієнтів тої групи, де проводилось лише медикаментозне лікування (15% у порівнянні з 23%), і кумулятивна ймовірність основної кінцевої точки у цій групі також виявилась значно меншою ($p=0,0252$). Подібне клінічне випробування Vitesse Stent Ischemic Therapy (VISSIT) було припинене після набору 112 пацієнтів, коли були оприлюднені негативні результати дослідження SAMMPRIS (Zaidat et al., 2015). Серед пацієнтів, які були рандомізовані до цього моменту, основна кінцева точка спостерігалася протягом 1 року була значно частіше зафіксована у пацієнтів з групи стентування (36,2% у порівнянні з 15,1%, середня різниця = 21,1%, 95% ДІ 5,4-36,8, $p=0,02$). Ризик повторного інсульту (але не ТІА) протягом року також був суттєво вищим у групі стентування (34,5% у порівнянні з 9,4%, середня різниця 25,1%, 95% ДІ 10,5-39,6, $p=0,003$). Результати нещодавнього клінічного випробування SPACE-2 (Reiff et al. 2019) свідчили, що між трьома групами дослідження (найкраще медикаментозне лікування, KEAE та ССА) не було значущих відмінностей у частоті смерті або інфаркту міокарда (ІМ) протягом 30 днів, як у частоті іпсилатерального інсульту впродовж 1 року.

Стентування сонної артерії у порівнянні з каротидною ендартеректомією

Було показано, що ризик смерті або інсульту у періопераційному періоді після ССА вищий, ніж після KEAE. Zhang et al. (2015) узагальнили результати 35 досліджень, у яких ССА порівнювали з KEAE. В цілому, ризик основної кінцевої точки (інсульт або смерть протягом 30 днів) виявився значно вищим після ССА ($BP = 1,51$, 95% ДІ 1,32-1,74, $p<0,001$). За підсумками 2- та 3-річного спостереження ризик будь-якого інсульту або смерті між групами суттєво не відрізнявся; проте за підсумками 4- та 10-річного спостереження ризик був суттєво вищим у пацієнтів після ССА ($BP = 1,24$, 95% ДІ 1,04-1,46, $p=0,01$ та $BP = 2,27$, 95% ДІ 1,39-3,71, $p=0,001$ відповідно). Brott et al. (2019), узагальнивши результати 4 РККВ (EVA-3S, SPACE, ICSS та CREST), повідомили, що ризик інсульту або смерті протягом періпроцедурного та післяпроцедурного періодів був значно вищим у групі ССА (11,4% у порівнянні з 8,3 %; $BP = 1,45$, 95% ДІ 1,20-1,75). Різниця ризиків інсульту або смерті між KEAE та ССА була на користь KEAE за підсумками 1 року (3,1%), 3 років (2,8%), 5 років (3,0%), 7 років (3,7%) та 9 років (4,1%) після рандомізації. У недавній кокранівській огляд (Müller et al., 2020) включили результати 22 клінічних випробувань у пацієнтів з симптомним стенозом, які перенесли незначний інсульт, пацієнтів з безсимптомним стенозом або пацієнтів як з безсимптомним, так і з симптомним каротидним стенозом. Лікувальні втручання, що

порівнювались, включали будь-яку операцію KEAE проти будь-якої ендovasкулярної процедури (головним чином, стентування +/- пристрої для захисту). Серед пацієнтів із симптомним стенозом стентування асоціювалося з вищим ризиком смерті або будь-якого інсульту протягом 30 днів після втручання (ВШ = 1,70, 95% ДІ 1,31-2,19). Результати заздалегідь запланованого аналізу підгруп з використанням даних 6 досліджень свідчили, що ризик періпроцедурної смерті або інсульту між ССА та KEAE суттєво не відрізнявся у пацієнтів віком <70 років (ВШ = 1,11, 95% ДІ 0,74-1,64), але був значно вищим у пацієнтів віком ≥ 70 років, яким було проведено стентування (ВШ = 2,23, 95% ДІ 1,61-3,08). Ризик смерті або будь-якого інсульту у проміжку між рандомізацією та 30 днями після лікування або іпсилатерального інсульту до кінця періоду спостереження також був вищим у групі стентування. Серед пацієнтів з безсимптомним стенозом ризик смерті або будь-якого інсульту протягом 30 днів після лікування також був значно вищим у тих, хто отримував процедуру стентування, порівняно з KEAE (BP = 1,72 95% ДІ 1,00-2,97), тоді як щодо інших основних чи додаткових кінцевих точок суттєвої різниці між групами не було. Автори дійшли висновку, що у пацієнтів із симптомним стенозом комбіновані дані щодо безпеки та довготривалої ефективності втручання свідчать на користь KEAE, тоді як у пацієнтів з безсимптомним каротидним стенозом може спостерігатися незначне збільшення ризику інсульту або смерті протягом 30 днів після стентування, проте необхідні подальші дослідження для отримання додаткових даних.

У дослідження Stent-Supported Percutaneous Angioplasty of the Carotid Artery versus Endarterectomy (SPACE) були включені 1200 пацієнтів із симптомним стенозом сонної артерії, які перенесли ТІА або інсульт помірної тяжкості протягом попередніх 180 днів і мали тяжкий стеноз сонної артерії ($\geq 50\%$ згідно з критеріями NASCET) (Ringleb et al., 2006). Пацієнтів рандомізували для проведення ССА (у 27% випадків використовували пристрої для захисту від дистальної емболії) або KEAE через 4-5 днів. Клінічне випробування було достроково зупинене через побоювання щодо фінансування та марності. Між групами не було відмінностей щодо основних кінцевих точок (іпсилатеральний інсульт або смерть протягом 30-денного періоду) та будь-яких додаткових кінцевих точок (інвалідизуючий інсульт або смерть з будь-якої причини протягом 30 днів, інвалідизуючий інсульт або неуспішна процедура). Клінічне випробування з метою довести неменшу ефективність Asymptomatic Carotid Trial (ACT 1) (Rosenfield et al., 2016) було зупинено достроково через повільний набір пацієнтів. Хоча, відповідно до протоколу, мали бути включені 1658 пацієнтів, через 5 років були доступні для подальшої оцінки дані лише 328 пацієнтів. Протягом 1 року частота композитної основної кінцевої точки (будь-яка з подій, таких як смерть, інсульт або інфаркт міокарда протягом 30 днів після процедури або іпсилатеральний інсульт протягом 1 року після процедури) становила 3,8% для групи стентування у порівнянні з 3,4% для групи KEAE. Пороговий рівень різниці у 3% для неменшої ефективності не був перевищений (верхня межа 95% ДІ для різниці становила 2,27%), що свідчить про те, що ССА не поступається ендартеректомії. Вживання у період від 30 днів до 5 років після втручання між групами суттєво не відрізнялося (87,1% у групі стентування у порівнянні з 89,4% у групі KEAE, $p=0,21$).

У дослідженні International Carotid Stenting Study (ICSS) брали участь 1713 пацієнтів віком старше 40 років із симптомним стенозом сонної артерії $\geq 50\%$ відповідно до критеріїв NASCET (Ederle et al., 2010). У період між рандомізацією та 120-м днем стентування асоціювалося з підвищеним ризиком інсульту, смерті або інфаркту міокарда (8,5% у порівнянні з 5,2%, BP = 1,69, 95% ДІ 1,16-2,45, $p=0,006$) будь-якого інсульту (7,7% у порівнянні з 4,1%, BP = 1,92, 95% ДІ 1,27-2,89, $p=0,002$), будь-якого інсульту або смерті (8,5% проти 4,7%, BP = 1,86, 95% ДІ 1,26-2,74, $p=0,001$) та смерті з будь-якої причини (2,3% у порівнянні з 0,8%, BP = 2,76, 95% ДІ 1,16-6,56, $p=0,017$). За підсумками довгострокового дослідження Vonati et al. (2015) повідомили, що протягом періоду спостереження з медіаною тривалості 4,2 року ризик будь-якого інсульту був значно вищим у групі стентування (BP = 1,71, 95% ДІ 1,28 -2,3, $p=0,0003$), проте стентування не асоціювалося з підвищеним ризиком летального чи інвалідизуючого інсульту (BP = 1,06, 95% ДІ 0,72-1,57, $p=0,77$). Ризик періпроцедурного інсульту / періпроцедурної смерті або іпсилатерального інсульту під час спостереження також був суттєво вищим (BP = 1,72, 95% ДІ 1,24-2,39, $p=0,001$). При аналізі даних як «за протоколом» (per protocol), так і «згідно з намірами щодо лікування» (intention-to-treat) сукупний 5-річний ризик інсульту виявився значно вищим у групі стентування (BP = 1,53, 95% ДІ 1,02-2,31 та BP = 1,71, 95% ДІ 1,28-2,30, відповідно), тоді як 5-річний ризик фатального чи інвалідизуючого інсульту не збільшувався. Розподіл оцінок за модифікованою шкалою Ренкіна у групах був однаковим.

У клінічне випробування Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST) були включені 2502 пацієнта з безсимптомним або симптомним стенозом сонної артерії, які перенесли легкий інсульт або ТІА протягом попередніх 180 днів (Brott et al. 2010). Композитна основна кінцева точка включала будь-який інсульт, ІМ або смерть протягом періпроцедурного періоду або іпсилатеральний інсульт протягом чотирьох років після рандомізації. За підсумками періоду спостереження між групами не було значущої різниці у розрахункових чотирирічних показниках основної кінцевої точки (7,2% у порівнянні з 6,8%); однак 4-річна частота інсульту або

смерті була вищою у групі стентування (6,4% у порівнянні з 4,7%, $BP = 1,50$, 95% ДІ 1,05-2,15, $p=0,03$). Протягом періпроцедурного періоду спостерігався суттєво підвищений ризик інсульту або смерті, пов'язаний зі стентуванням, але різниці у ризику інсульту, смерті або ІМ у період між з 31-го дня після лікування до кінця періоду спостереження не було. Після 30-денного періпроцедурного періоду частота іпсилатерального інсульту була однаково низькою в обох групах (2,0% у порівнянні з 2,4%, $p=0,85$). За підсумками 10 років не було суттєвої різниці між групами у ризику основної кінцевої точки, яка включала інсульт, смерть або ІМ ($BP = 1,10$, 95% ДІ 0,83-1,44, $p=0,51$), та ризику інсульту ($BP = 0,99$, 95% ДІ 0,64-1,52) (Brott et al. 2016).

Терміни реваскуляризації

Якщо пацієнту після легкого інсульту або ТІА показана реваскуляризація, процедуру слід проводити якомога швидше, в ідеалі – протягом перших 14 днів. Без такого втручання ризик повторних подій високий. Johansson et al. (2013) повідомили, що у дослідженні ANSYSCAP загальна частота повторного іпсилатерального ішемічного інсульту до KEAE становила 18,6%. Частота повторного іпсилатерального ішемічного інсульту становила 5,2% протягом двох днів, 7,9% протягом 7 днів та 11,2% протягом 14 днів після першої події. Johansson et al. (2016) включили у дослідження 377 пацієнтів із симптомним сонним каротидним стенозом (50-99%), яким була показана KEAE або ССА. З них 51 пацієнт переніс іпсилатеральний ішемічний інсульт або оклюзію артерії сітківки протягом 90 днів. Відсоток пацієнтів, у яких трапились повторні ішемічні події, зростав зі збільшенням тривалості затримки від події до процедури (1 день: 2,7%; 3 дні: 6,6%; 14 днів: 11,5%; 30 днів: 13,7% та 90 днів: 18,8%). Структура результатів була подібною щодо інвалідизуючого або фатального інсульту.

Потужність лікарні та обсяги операцій

Показано, що зі збільшенням досвіду оператора або лікарні зменшується частота побічних явищ. Poorthuis et al. (2019) узагальнили результати 87 досліджень, де вивчали зв'язок між обсягами оператора або потужністю лікарні та результатами процедур реваскуляризації сонної артерії. Ризик основної кінцевої точки (пов'язані з процедурою смерть або інсульт протягом 90 днів) був значно нижчим у хірургів з великим обсягом операцій як щодо KEAE, так і щодо ССА (9 когорт KEAE: без поправок $BP = 0,59$, 95% ДІ 0,42–0,83; 1 когорта ССА: без поправок $BP = 0,50$, 95% ДІ 0,32–0,79), хоча визначення хірургів з малим та великим обсягом операцій мали значні відмінності.

Розшарування (дисекція) артерій шиї

Хоча частота розшарування артерій шиї (РАШ) є відносно низькою – за оцінками, вона становить від 2,6 до 2,9 на 100 000 населення – РАШ значно частіше зустрічається у пацієнтів віком до 45 років (Weimar et al., 2010). Зважаючи на підвищений ризик повторного інсульту, пов'язаний з РАШ, рекомендується лікування антитромбоцитарними засобами або антикоагулянтами протягом принаймні 3 місяців. Згідно з результатами дослідження Cervical Artery Dissection in Stroke (CADISS) (Markus et al., 2015), лікування будь-яким із цих класів антитромботичних засобів є однаково ефективним для профілактики повторного інсульту. У цьому клінічному випробуванні 250 пацієнтів з екстракраніальною дисекцією сонної артерії або хребетної артерії були рандомізовані протягом 7 днів після події для отримання лікування антитромбоцитарними засобами (дипіридамолу, АСК або клопидогрелю у вигляді монотерапії або в комбінації) або антикоагулянтної терапії (НФГ або ГНММ, у подальшому варфарин з цільовим МНС 2-3) протягом періоду дослідження. За підсумками 3 місяців частота основної кінцевої точки (інсульт або смерть) в обох групах була однаковою. Були зареєстровані 4 повторних інсульту (3 у групі антиагрегантів у порівнянні з 1 у групі антикоагулянтів), у жодній з груп не було жодного випадку смерті. У групі антикоагулянтів був один випадок тяжкої кровотечі. Протягом одного року (Markus et al., 2019) ризику іпсилатерального інсульту, іпсилатерального інсульту або ТІА, будь-якого інсульту або ТІА та будь-якого інсульту або смерті в обох групах були подібними при аналізі як «за протоколом» (per protocol), так і «згідно з намірами щодо лікування» (intention-to-treat). Серед 181 пацієнта, яким МР-ангіографію або КТ-ангіографію провели на початку та повторили через 3 місяці, не було різниці у частоті залишкового звуження або оклюзії артерій між тими, хто отримував антитромбоцитарну терапію ($n = 56$ з 92), та тими, хто отримував антикоагулянтну терапію ($n = 53$ з 89) ($p=0,97$).

Подібні висновки були зроблені у мета-аналізі даних 34 нерандомізованих досліджень, де порівнювались ті ж самі види лікування (Meron et al., 2008). У групі антиагрегантів було 13/185 (7,0%), а в групі антикоагулянтів – 17/447 (3,8%) пацієнтів, які перенесли ТІА або інсульт. Різниця ризиків між групами була статистично незначущою (5%, 95% ДІ від -1% до 11%, $p=0,11$). Використання прямих пероральних антикоагулянтів (ПОАК) для профілактики повторного інсульту після РАШ вивчене недостатньо. На сьогоднішній день відповідних РККВ

немає. У ретроспективному дослідженні (Carpio et al., 2014) за участі 149 пацієнтів з РАШ, яким при виписці з лікарні були призначені антитромботичні засоби, протягом періоду спостереження (медіана 7,5 місяців) було задокументовано два повторних інсульти у групі ПОАК у порівнянні з одним у групі антикоагулянтів та одним у групі антитромбоцитарних засобів ($p=0,822$). У групі ПОАК було значно менше тяжких геморагічних ускладнень (0% у порівнянні з 11,4% у групі антикоагулянтів та 2,5% у групі антиагрегантів, $p=0,034$).

Таблиця 9. Ризик повторного інсульту у пацієнтів із стенозом сонної артерії $\geq 50\%$ та недавнім інсультом, які очікують на каротидну ендартеректомію або стентування сонної артерії

Дослідження	Час від події до процедури	Частота повторного інсульту
Johansson et al., 2016 Аналіз поєднаних даних (n=377)	Не повідомляється	Загальна частота повторних іпсилатеральних ішемічних інсультів або оклюзії артерії сітківки становила 13,5% протягом 90 днів після першої події. Частота повторного ішемічного інсульту / оклюзії артерії сітківки становила 2,7% протягом 1 дня, 5,3% за 3 дні, 11,5% на 14-й день та 18,8% впродовж 90 днів.
Johansson et al., 2013 дослідження ANSYSCAP (n=230)	0–7 днів: 5% 8–14 днів: 14% 15–30 днів: 34% 31–89 днів: 34% ≥ 90 днів: 12%	частота повторних іпсилатеральних ішемічних інсультів до КЕЕ становила 18,6%. Частота повторних іпсилатеральних ішемічних інсультів становила 5,2% протягом двох днів, 7,9% протягом 7 днів, 11,2% протягом 14 днів після першої події.
Marnane et al., 2011 (n=36 з каротидним стенозом)	Не повідомляється	Частота повторних інсультів становила 5,6% протягом 72 годин після появи перших симптомів, 5,6% за 7 днів та 8,3% за 14 днів. Ризик повторного інсульту був значно вищим у пацієнтів з іпсилатеральним каротидним стенозом у будь-який момент часу.
Ois et al., 2009 (n=163)	Не повідомляється	Загальна частота неврологічних рецидивів, під якими розуміють нові неврологічні події (транзиторна ішемічна атака або інсульт) або збільшення на 4 бали оцінки за NIHSS у порівнянні з початковою, протягом перших 2 тижнів становила 27,6%. Частота неврологічних рецидивів становила 16% протягом перших 24 годин після госпіталізації, 6,7% у проміжку між 24 годинами та 7 днями та 3,7% від 7 до 14 днів. У 20,9% пацієнтів неврологічні рецидиви трапились протягом перших 72 годин після інсульту.

Посилання

- Johansson E, Cuadrado-Godia E, Hayden D, Bjellerup J, Ois A, Roquer J, Wester P, Kelly PJ. Recurrent stroke in symptomatic carotid stenosis awaiting revascularization: A pooled analysis. *Neurology*. 2016;86(6):498-504.
- Johansson EP, Arnerlöv C, Wester P. Risk of recurrent stroke before carotid endarterectomy: the ANSYSCAP study. *International Journal of Stroke*. 2013;8(4):220-7.

Marnane M, Chroinin DN, Callaly E, Sheehan OC, Merwick A, Hannon N, Horgan G, Kyne L, Moroney J, McCormack PM, Dolan E. Stroke recurrence within the time window recommended for carotid endarterectomy. *Neurology*. 2011;77(8):738-43.

Ois A, Cuadrado-Godia E, Rodríguez-Campello A, Jimenez-Conde J, Roquer J. High risk of early neurological recurrence in symptomatic carotid stenosis. *Stroke*. 2009;40(8):2727-31.

Таблиці доказових даних та список посилань щодо хвороби екстракраніальної частини сонних артерій та внутрішньочерепний атеросклероз <[гіперпосилання](#)>

10. Інші серцеві проблеми у пацієнтів з інсультом

Примітка: Ці рекомендації стосуються лише пацієнтів з ішемічним інсультом або транзиторною ішемічною атакою.

Розділ 10. рекомендації

10.1 Відкрите овальне вікно (ВОВ)

1. Пацієнти з нещодавно перенесеним ішемічним інсультом у разі підозри, що він пов'язаний з ВОВ, повинні пройти обстеження у медичних працівників з експертизою в інсульті та серцево-судинних захворюваннях [рівень доказів С].
2. У ретельно відібраних пацієнтів з нещодавно перенесеним ішемічним інсультом, який пояснюється ВОВ, рекомендується закриття ВОВ за допомогою пристрою плюс тривала антитромбоцитарна терапія, а не лише тривала антитромботична терапія, якщо **пацієнт відповідає усім наступним критеріям** [рівень доказів А]:
 - а. Вік 18-60 років.
 - б. Діагноз інсульту підтверджений результатами нейровізуалізації, які вказують на нелакунарний емболічний ішемічний інсульт.
 - в. Пацієнта оглянув невролог або інший фахівець, який добре знається на проблемі інсульту, який після ретельного обстеження з метою встановлення етіології виключив інші можливі причини і вважає, що найбільш імовірною причиною інсульту є ВОВ.
3. НОВЕ у 2020 році: Немає сенсу рекомендувати закриття ВОВ пацієнтам, у яких при ехокардіографії не виявлено жодної з наступних анатомічних особливостей, пов'язаних з підвищеним ризиком: а) аневризма міжпередсердної перегородки; б) значне шунтування справа наліво (наприклад, >20 мікропухирців); та в) великий діаметр ВОВ (наприклад, ≥ 2 мм) [рівень доказів В].
4. Для пацієнтів, які потребують тривалої антикоагуляції з інших причин, користь від закриття ВОВ невизначена, і лікувальна тактика має базуватися на індивідуальних особливостях пацієнта та профілі ризику і користі [рівень доказів С].
5. Пацієнтам у віці 60 років або молодше із нещодавно перенесеним ішемічним інсультом, що пояснюється ВОВ, яким не проводиться закриття ВОВ, для вторинної профілактики інсульту рекомендується лікування антиагрегантами або антикоагулянтами, якщо немає окремих показань для тривалої антикоагулянтної терапії [рівень доказів В].

Розділ 10.1 Клінічні міркування

1. Варфарин може зменшити частоту повторних інсультів; однак користь від лікування може нівелюватися підвищеним ризиком серйозних кровотеч.
2. Роль ПОАК у цієї популяції невідома.

10.2 Атерома дуги аорти

1. Лікування при атеромі дуги аорти має відповідати рекомендаціям щодо профілактики інсульту, що викладені у відповідних розділах Модуля з вторинної профілактики інсульту [рівень доказів С].
2. У клінічному випробуванні ARCH не було виявлено суттєвої різниці результатів лікування в осіб, які отримували подвійну антиагрегантну терапію (ацетилсаліцилова кислота плюс клопідогрель), та тих пацієнтів, які приймали варфарин; ефективність антикоагулянтної терапії у порівнянні з антитромбоцитарною терапією в цьому контексті невизначена, і вибір повинен бути індивідуальним [рівень доказів В].

10.3 Серцева недостатність, знижена фракція викиду лівого шлуночка, серцевий тромб

1. Для пацієнтів з ішемічним інсультом або транзиторною ішемічною атакою, які мають синусовий ритм і тромб у лівому передсерді або лівому шлуночку, підтверджений результатами ехокардіографії чи інших методів візуалізації, рекомендується антикоагулянтна терапія з тривалістю лікування більше 3 місяців [рівень доказів C].
2. У пацієнтів з ішемічним інсультом або транзиторною ішемічною атакою, які мають синусовий ритм і тяжку дисфункцію лівого шлуночка (фракція викиду $\leq 35\%$), але без ознак тромбу у лівому передсерді або лівому шлуночку, «чисті переваги» антикоагулянтної терапії (з використанням антагоністів вітаміну К або ПОАК) у порівнянні з антитромбоцитарною терапією є невизначеними, і вибір лікувальної тактики має бути індивідуальним [рівень доказів B].

Обґрунтування

Відкрите овальне вікно

Протягом багатьох років роль кризьшкірного закриття відкритого овального вікна (ВОВ) з метою вторинної профілактики інсульту залишалась предметом дискусій, оскільки: 1) ВОВ є розповсюдженим явищем у загальній популяції (25%), 2) ВОВ частіше є випадковою знахідкою, а не ланкою патогенезу, і 3) результати перших РККВ закриття ВОВ у порівнянні з медикаментозною терапією були неоднозначними. Опубліковані у 2017-2018 роках результати трьох нових РККВ та довгострокового спостереження за учасниками попереднього дослідження свідчили, що у ретельно відібраних пацієнтів закриття ВОВ має вищу ефективність, ніж медикаментозна терапія, для запобігання повторному інсульту (Saver JL, et al. Stroke 2018; 49: 1541-8). Результати мета-аналізу клінічних випробувань при ВОВ (Mir H et al. BMJ Open 2018; 8: e023761; Kent DM et al. J Am Coll Cardiol 2016; 67: 907-17; Stortecky et al. Eur Heart J 2015; 36: 120 -8) підтримують закриття ВОВ у ретельно відібраних пацієнтів віком до 60 років з емболічним інсультом невстановленої етіології, у яких виявлено ВОВ і яким з інших причин не потрібне тривале лікування антикоагулянтами. Закриття ВОВ не рекомендується у тих випадках, коли ВОВ є, швидше за все, випадковою знахідкою, а не причиною інсульту. За таких обставин з метою вторинної профілактики інсульту рекомендується застосовувати лише антитромбоцитарну терапію, якщо немає окремих показань для антикоагулянтної терапії, що ґрунтуються на доказах. У жодне з випробувань при ВОВ (крім одного) не включали пацієнтів віком старше 60 років. Отже, виходячи з наявних доказових даних, закриття ВОВ не можна рекомендувати у пацієнтів з інсультом літнього віку. Закриття ВОВ з метою первинної профілактики інсульту не рекомендується.

Рекомендація щодо закриття ВОВ підкреслює важливість уникнення інвалідизуючого ішемічного інсульту, особливо у пацієнтів молодого віку з великою очікуваною тривалістю життя, та уникненню геморагічних ускладнень, пов'язаних з довготривалим лікуванням антикоагулянтами. Рекомендація надає меншого значення тим фактам, що ВОВ асоціюється з відносно низьким річним абсолютним ризиком повторного інсульту (1,2% на рік), що часто існує невизначеність щодо того, чи було ВОВ справді причинним фактором, а також що закриття ВОВ може запобігти лише тим інсультам, які пов'язані з ВОВ і що у невеликій частині випадків закриття ВОВ є неповним, залишаючи залишковий шунт. Хоча зниження абсолютного річного ризику інсульту, пов'язане із закриттям ВОВ, є невеликим, протягом десятиліть довготривалі переваги у молодих пацієнтів можуть стати досить значними. Ми заохочуємо до обговорення з пацієнтом та спільного ухвалення рішення, беручи до уваги його цінності та уподобання, а також до використання допоміжних засобів для прийняття рішень (наприклад, MAGICapp: закриття овального вікна, антиагрегантна терапія або антикоагулянтна терапія для лікування криптогенного інсульту; доступний за посиланням: <https://app.magicapp.org/#/guideline/2649>). Пацієнти, які розглядають можливість закриття ВОВ, мають розуміти переваги і ризики процедури та її альтернативи, а також прийняти ризик безпосередніх ускладнень після процедури, який є відносно невеликим, але ускладнення є потенційно серйозними, включаючи ФП. Згідно з результатами мета-аналізу Mir et al., загальна частота ускладнень при цій процедурі становить 3,6%, на 1,8% збільшується абсолютний ризик стійкої ФП і на 1,2% – ризик минулої ФП (Mir H et al. BMJ Open 2018; 8: e023761).

Коли планується закриття ВОВ, велике значення має ретельний відбір пацієнтів. Комітет радить консультацію спеціаліста з інсульту та досвідченого інтервенційного кардіолога з низьким рівнем процедурних ускладнень. Опублікований консенсус щодо технічних стандартів для операторів (Horlick et al. Catheter Cardiovasc Interv 2019; 93: 859-874). Доцільність закриття ВОВ залежить від наступних чинників: 1) точного діагнозу інсульту і виключення схожих станів та 2) ретельного етіологічного обстеження, щоб

виключити альтернативні, більш імовірні, причини інсульту. Зважаючи на те, що надійно встановити діагноз транзиторної ішемічної атаки може бути складно (надмірна діагностика транзиторних ішемічних атак є розповсюдженою проблемою у клінічній практиці, оскільки багато станів можуть нагадувати транзиторну ішемічну атаку), а також на той факт, що у жодне з досліджень BOB (за винятком одного) не включали пацієнтів з транзиторною ішемічною атакою в якості першої події, комітет висловив занепокоєння з приводу можливості необґрунтованого закриття BOB у пацієнтів зі станами, що імітували транзиторну ішемічну атаку. Тому транзиторна ішемічна атака була вилучена з загальних наведених вище рекомендацій щодо закриття BOB. Якщо пацієнту з транзиторною ішемічною атакою пропонується закриття BOB, діагноз транзиторної ішемічної атаки повинен бути переконливим, тобто має бути високий ступінь впевненості у тому, що подія, яка розглядається, справді була церебральною ішемічною подією (в ідеалі, були присутні кіркові симптоми, і це підтверджено неврологом); слід докласти максимум зусиль для того, щоб отримати результати нейровізуалізації для підтвердження гострого емболічного ішемічного ураження мозку.

Серцева недостатність

Пацієнтам з ішемічним інсультом або транзиторною ішемічною атакою, у яких є тромб у лівому передсерді або лівому шлуночку, рекомендується антикоагулянтна терапія АВК протягом ≥ 3 місяців (рівень доказів С). У рандомізованому клінічному випробуванні WARCEF у 2305 пацієнтів, які мали серцеву недостатність (функція лівого шлуночка $\leq 35\%$) та синусовий ритм, лікування варфарином знижувало ризик ішемічного інсульту, але користь такого лікування нівелювалася збільшенням ризику тяжких кровотеч. У мета-аналізі досліджень пацієнтів із застійною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду, де лікування варфарином порівнювали з антитромбоцитарною терапією, спостерігалось невелике зниження абсолютного ризику ішемічного інсульту у пацієнтів, які отримували лікування варфарином, але це супроводжувалося підвищенням ризиком тяжких кровотеч (переважно внутрішньочерепних крововиливів) і не було пов'язано з будь-яким зменшенням ризику смерті, ІМ або госпіталізації через серцеву недостатність. У клінічному випробуванні COMMANDER HF у пацієнтів із зниженою фракцією викиду лівого шлуночка ($\leq 40\%$) з синусовим ритмом ривароксабан у дозі 2,5 мг два рази на день не асоціювався зі значним зниженням частоти композитної кінцевої точки (смерть, ІМ або інсульт) у порівнянні з плацебо, хоча випадків інсульту було менше.

Люди з інсультом, їхні родини та особи, які їх доглядають, висловили бажання дізнатись більше про зв'язок між серцем та мозком. Багато людей з інсультом не знали про стани, які обговорюються у цьому розділі, такі як BOB, та їх потенційні зв'язки з інсультом. Деякі пацієнти з інсультом не знали, чи пройшли вони обстеження щодо цих станів і, якщо так, які були його результати.

Люди, які перенесли інсульт і мають супутні серцеві захворювання, описали виклики, з якими вони стикнулися у системі охорони здоров'я. Наприклад, деякі фахівці хотіли зосередитись лише на станах, що пов'язані з інсультом, і не бажали обговорювати інші чинники, такі як захворювання серця. Крім того, був досвід непослідовного обміну інформацією між представниками різних спеціальностей та можливості для більш інтегрованої та скоординованої допомоги людям з широким спектром судинних факторів ризику, що мають вплив як на серце, так і на мозок.

Системні наслідки

1. Інтеграція допомоги особам із кардіальною патологією та інсультом для ефективного використання візитів та забезпечення координації допомоги.
2. Підтримка триваючих досліджень етіології у пацієнтів з криптогенним інсультом.
3. Підтримка досліджень для подальшого вивчення впливу закриття BOB у порівнянні з медикаментозним лікуванням.

Показники діяльності

1. Частка пацієнтів, які перенесли гострий інсульт і мають відкрите овальне вікно.
2. Частка пацієнтів з гострим ішемічним інсультом та BOB, які отримують лікування тромбоцитарними засобами або антикоагулянтами (і конкретним видом антикоагулянтів - ГНММ, варфарин або ПОАК).
3. Частка пацієнтів з гострим ішемічним інсультом та BOB, яким виконана процедура закриття BOB.
4. Середній час від інсульту до закриття BOB.
5. Частка пацієнтів, які перенесли гострий інсульт, а також мають діагноз серцева недостатність.
6. Середній час від діагностики серцевої недостатності до інсульту.
7. Рівень смертності у осіб із раніше встановленою серцевою недостатністю, у яких трапився гострий інсульт (із розподілом на ішемічні та крововиливи).

Примітки щодо оцінювання

- Усі показники діяльності повинні бути стратифіковані за віком, статтю, типом інсульту та часом від діагностики захворювання серця до виникнення інсульту.
- БОВ може бути виявлене лише після того, як трапився інсульт.

Ресурси для впровадження та інструменти передачі знань

Інформація для надавачів медичних послуг

- Фонд серця та інсульту: чек-лист для пацієнтів після інсульту https://www.heartandstroke.ca/-/media/1-stroke-best-practices/resources/patient-resources/002-17_csbp_post_stroke_checklist_85x11_en_v1
- Фонд серця та інсульту: Ваша подорож із інсультом <https://www.heartandstroke.ca/-/media/1-stroke-best-practices/resources/patient-resources/en-your-stroke-journey-v21>
- Фонд серця та інсульту: підтримка онлайн та з боку інших пацієнтів <https://www.heartandstroke.ca/heart-disease/recovery-and-support/the-power-of-community>
- Канадські клінічні настанови з тромбозу: <https://thrombosiscanada.ca/clinicalguides/>
- Канадське серцево-судинне товариство <https://ccs.ca/guidelines-and-position-statement-library/>
- Канадське товариство серцевої недостатності <https://heartfailure.ca/>
- Канадський проєкт гармонізованих національних керівних настанов з серцево-судинних захворювань (Canadian Cardiovascular Harmonized National Guidelines Endeavour – C-CHANGE): настанова з профілактики та лікування серцево-судинних захворювань на рівні первинної медичної допомоги: оновлення 2018 року <https://www.cchangeguidelines.com/copy-of-guidelines-2>
- [Canadian Cardiovascular Harmonized National Guidelines Endeavour \(C-CHANGE\) guideline for the prevention and management of cardiovascular disease in primary care: 2018 update | CMAJ](#)

Інформація для пацієнтів

- Фонд серця та інсульту: чек-лист для пацієнтів після інсульту https://www.heartandstroke.ca/-/media/1-stroke-best-practices/resources/patient-resources/002-17_csbp_post_stroke_checklist_85x11_en_v1
- Фонд серця та інсульту: підтримка онлайн та з боку інших пацієнтів <https://www.heartandstroke.ca/heart-disease/recovery-and-support/the-power-of-community>
- Фонд серця та інсульту: ресурси щодо хвороб серця <https://www.heartandstroke.ca/heart-disease/conditions>
- Фонд серця та інсульту: співпраця з лікарем www.heartandstroke.ca/heart-disease/recovery-and-support/working-with-your-doctor
- Фонд серця та інсульту: відкрите овальне вікно <https://www.heart.org/en/health-topics/congenital-heart-defects/about-congenital-heart-defects/patent-foramen-ovale-pfo>
- Фонд серця та інсульту: як жити добре з хворобами серця <https://www.heartandstroke.ca/-/media/pdf-files/canada/2017-lwwhd/livingwellwithheartdisease-en>
- Фонд серця та інсульту: як жити добре з серцевою недостатністю <https://www.heartandstroke.ca/-/media/pdf-files/canada/health-information-catalogue/en-living-with-heart-failure>
- Життя серця: <https://heartlife.ca/>
- Канадське товариство серцевої недостатності: ресурси для пацієнтів <https://heartfailure.ca/education/patient-resources>

Резюме доказових даних 2020

Відкрите овальне вікно (БОВ)

У трьох попередніх РККВ, CLOSURE 1 (Furlan et al., 2012), PC Trial (Meier et al., 2013) та RESPECT (Carroll et al., 2013), досліджували ефективність закриття БОВ для зменшення ризику повторного інсульту та смерті після криптогенного інсульту у порівнянні з медикаментозним лікуванням. У всіх трьох випробуваннях не було виявлено жодного суттєвого зниження ризику основної кінцевої точки, що включала повторний інсульт або транзиторну ішемічну атаку та смерть, пов'язаного із закриттям БОВ у відповідних аналізах «згідно з намірами щодо лікування» (intention-to-treat). Відповідні показники відносного ризику були наступними: ВР 0,78 (95% ДІ 0,45-1,35, $p=0,37$) у CLOSURE 1 протягом 2-річного спостереження; ВР 0,63, (95% ДІ 0,24-1,62, $p=0,34$) у PC trial після періоду спостереження з середньою тривалістю 4,1 року та ВР 0,49, (95% ДІ 0,22-1,11, $p=0,08$) у дослідженні RESPECT за підсумками періоду спостереження з середньою тривалістю 2,6 роки. В той час як у випробуваннях CLOSURE 1 та PC trial при аналізі «за протоколом» (per protocol) висновки були подібними, автори RESPECT повідомили, що у разі аналізу «за протоколом» (per protocol) закриття БОВ було пов'язане зі значним зменшенням частоти композитної кінцевої точки (ішемічний інсульт або смерть) у порівнянні з медикаментозним лікуванням (ВР = 0,37, 95% ДІ 0,14-0,96, $p=0,03$). Не було значного збільшення ризику серйозних ускладнень у групі втручання у жодному з клінічних випробувань.

Результати нещодавніх випробувань, включаючи CLOSE (Mas et al., 2017), REDUCE (Sondergaard et al., 2017) та DEFENSE-PFO (Lee et al. 2018), та довгострокові результати клінічного випробування RESPECT (Saver et al., 2017) продемонстрували, що у ретельно відібраних пацієнтів закриття ВОВ є більш ефективним, ніж медикаментозна терапія, для запобігання повторному інсульту.

У дослідження CLOSE Mas et al. (2017) включили 633 пацієнти віком 16–60 років (середній вік близько 43 років), які нещодавно перенесли інсульт без жодної ідентифікованої причини, крім ВОВ (після ретельного етіологічного обстеження, яке проводив невролог). ВОВ мало бути пов'язане або з аневризмою міжпередсердної перегородки (екскурсія >10 мм), або з великим міжпередсердним шунтуванням (>30 мікробульбашок у лівому передсерді протягом трьох серцевих циклів після затемнення у правому передсерді). Середня тривалість періоду спостереження становила $5,3 \pm 2,0$ року. Частота повторних інсультів становила 0% у групі, де закривали ВОВ, і 6,0% у групі, яка отримувала лише антитромбоцитарні засоби (переважно АСК) (BP = 0,03; 95% ДІ 0-0,26; $p < 0,001$; NNT = 20 для запобігання 1 інсульту протягом 5 років; 95% ДІ 17-25). Частота періпроцедурних ускладнень у групі закриття ВОВ становила 5,9%, здебільшого це була ФП (4,6% у групі закриття у порівнянні з 0,9% у групі антитромбоцитарних засобів, $p = 0,02$); у більшості випадків ФП була минушою, і під час спостереження напади не повторювались.

У дослідженні REDUCE (Sondergaard et al., 2017) було залучено 664 пацієнта віком 18–59 років (середній вік 45,2 року) з ВОВ із шунтуванням справа наліво (спонтанним або під час прийому Вальсальви), з яких 81% мали помірний (6-25 мікропухирців) або великі (>25 мікропухирців) міжпередсердні шунти. Медіана періоду спостереження становила 3,2 року. Ризик ішемічного інсульту був значно нижчим у групі закриття ВОВ у порівнянні з групою, яка застосовувала лише лікування антитромбоцитарними засобами (1,4% у порівнянні з 5,4%, BP = 0,23, 95% ДІ 0,09-0,62; $p = 0,002$; NNT = 28 для запобігання 1 інсульту впродовж 2 років). Серйозні побічні явища, пов'язані з використанням пристроїв, мали місце у 1,4% пацієнтів. Частота нової фібриляції або тріпотіння передсердь була значно вищою у групі закриття ВОВ (6,6% у порівнянні з 0,4%, $p < 0,01$); у більшості випадків ФП у групі закриття була тимчасовою.

У дослідженні RESPECT брали участь пацієнти віком 18–60 років (середній вік 45,9 року) з криптогенним інсультом та ВОВ. Згідно з розширеним подальшим аналізом даних під час періоду спостереження (медіана тривалості 5,9 року), ризик повторного ішемічного інсульту був значно нижчим у групі закриття ВОВ у порівнянні з групою медикаментозної терапії (лікування антиагрегантами або варфарином): 3,6% у порівнянні з 5,8%; BP = 0,55, 95% ДІ 0,31-0,999, $p = 0,046$, NNT = 42 для запобігання 1 інсульту протягом 5 років). Аналіз підгруп свідчив, що користь від закриття ВОВ була продемонстрована передусім за рахунок пацієнтів з аневризмою міжпередсердної перегородки або "значним" розміром шунта (ступінь 3).

Lee et al. (2018) рандомізували 120 пацієнтів у віці 18-80 років з криптогенним ішемічним інсультом, що трапився протягом попередніх 6 місяців, без жодної встановленої причини, крім ВОВ з високим ризиком (шунтування справа наліво), для отримання медикаментозної терапії антиагрегантами чи антикоагулянтами або закриття ВОВ. Антиагрегантна терапія включала АСК (100 мг / добу), АСК у комбінації з клопідогрелем (75 мг / добу) або АСК у комбінації з цилостазолом (200 мг / добу). Більшість пацієнтів в обох групах використовували подвійну антитромбоцитарну терапію через 30 днів та 6 місяців. Через 12 місяців більше пацієнтів з групи закриття ВОВ приймали один антитромбоцитарний засіб у порівнянні з групою медикаментозної терапії. Антикоагулянти використовували $\leq 25\%$ пацієнтів у будь-який момент. Значно більше основних кінцевих точок (повторний інсульт та серйозні кровотечі протягом 2 років) було зареєстровано у групі, яка застосовувала лише ліки (6 у порівнянні з 0, $p = 0,013$), з них 5 – ішемічні інсульти. Автори підраховали, що NNT, щоб уникнути одного інсульту протягом 2 років, становив 10.

Клінічні прояви, які допомагають діагностувати інсульт, пов'язаного з ВОВ, включають появу симптомів інсульту після маневру Вальсальви, пробудження з інсультом, апное уві сні, тромбоз глибоких вен або емболію легеневої артерії, респіраторні симптоми на початку інсульту та тривалі подорожі або іммобілізацію напередодні інсульту (Ozdemir AO et al. J Neurol Sci 2008; 275: 121-7). Збір анамнезу допомагає з'ясувати, чи є в особистому або сімейному анамнезі венозні тромбоемболії або тромбофілія з високим ризиком. Оцінка ризику парадоксальної емболії з використанням шкали Risk of Paradoxical Embolism (RoPE) може допомогти підтвердити, що у пацієнтів з вищим балом (молодший вік, кірковий інфаркт та відсутність традиційних судинних факторів ризику) ВОВ радше пов'язане з інсультом, а не є лише випадковою знахідкою (Kent DM et al. Neurology 2013; 81: 619-625).

Існують суперечливі дані щодо значення розміру ВОВ та невизначеність, чи слід закривати ізольоване маленьке ВОВ / невеликий шунт без аневризми міжпередсердної перегородки. Згідно з результатами мета-аналізу досліджень ВОВ, користь від закриття ВОВ у порівнянні з консервативним лікуванням була

максимальною у підгрупах із великим ВОВ або значним шунтом або аневризмою міжпередсердної перегородки; у підгрупах без будь-якої з цих анатомічних особливостей суттєвої користі від закриття ВОВ не спостерігалось (Mas J-L et al. Archives of Cardiovascular Disease 2019; 112:532-542; Turc G et al. J Am Heart Assoc 2018; 7; Pristipino C et al. European Heart Journal 2018; Saver JL, et al. Stroke 2018; 49:1541-8). Однак було вказано, що зазначений ефект розміру шунта може бути обумовлений тим, що більша частка пацієнтів з більшими шунтами вживала антитромбоцитарну терапію, а не лікування антикоагулянтами у медикаментозних гілках випробувань (Mir H et al. BMJ Open 2018; 8: e023761). Згідно з Saver et al., число пацієнтів, яким необхідно провести лікування, щоб запобігти 1 інсульту протягом 5 років (number needed-to-treat – NNT), у разі закриття ВОВ плюс лікування антиагрегантами (у порівнянні з антиагрегантною терапією) загалом становить 24. Що стосується закриття ВОВ у порівнянні з медикаментозною терапією, NNT для запобігання 1 інсульту протягом 5 років є нижчим серед пацієнтів з аневризмою міжпередсердної перегородки (NNT = 13) та серед пацієнтів із середньо-великими шунтами (NNT = 18) (Saver JL et al., Stroke 2018; 49:1541-8).

Залишається невизначеність щодо відносної ефективності антикоагулянтної терапії у порівнянні з антитромбоцитарною терапією у пацієнтів з інсультом та ВОВ (без фібриляції передсердь), яким не виконується закриття ВОВ. При аналізі підгруп з ВОВ у клінічних випробуваннях при емболічному інсульті з невстановленим джерелом емболів (embolic stroke of undetermined source – ESUS) була відзначена (статистично незначуща) тенденція щодо вищої ефективності лікування ПОАК у порівнянні з АСК у дослідженні NAVIGATE ESUS (Kasner SE та ін. Lancet Neurol 2018; 17: 1053-1060), проте у дослідженні RESPECT ESUS цього не було (Diener HC et al. NEJM 2019; 380: 1906-1917). У клінічному випробуванні CLOSE серед пацієнтів, яким було призначене лікування антикоагулянтами (93% отримували антагоніст вітаміну К, 7% отримували ПОАК), було зафіксовано менше випадків повторного інсульту, ніж у групі антитромбоцитарної терапії, але для повноцінного порівняння було недостатньо даних. У оновленому мета-аналізі 5 досліджень була виявлена статистично незначуща тенденція щодо переваг лікування антикоагулянтами у порівнянні з антитромбоцитарною терапією (Sagris D et al. Stroke 2019; 50(11):3135-3140). Переваги лікування антикоагулянтами полягають у тому, що вони, крім ВОВ, забезпечують захист як від артеріальних, так і від венозних тромбоемболічних подій, отже, ймовірно, є кращим вибором для пацієнтів з неспровокованим тромбозом глибоких вен чи тромбоемболією легеневої артерії або з тромбофілією високого ризику.

Коли були об'єднані результати 6 РККВ (CLOSURE, PC, RESPECT, GORE-Reduce, CLOSE та DEFENSE PFO) (Turc et al., J Am Heart Assoc. 2018 Jun 17;7(12):e008356), ризик повторного інсульту виявився значно нижчим у групі закриття ВОВ у порівнянні з антитромботичною терапією (37 / 1 889 у порівнянні з 79 / 1 671; ВР = 0,36, 95% ДІ 0,17-0,79, p=0,01).

Міркування щодо статі

У моноцентровому дослідженні (Gupta et al., 2008), куди включали пацієнтів, які були госпіталізовані з приводу нещодавнього ішемічного інсульту та скеровані на кризьстравохідну ехокардіографію (КСЕ), розповсюдженість ВОВ серед чоловіків та жінок була однаковою (32,4% у порівнянні з 28,2% відповідно, p=0,15). Аналіз об'єднаних даних 5 РККВ свідчив, що ризик повторного інсульту був значно нижчим у чоловіків, яким було проведено закриття ВОВ, у порівнянні з медикаментозним лікуванням (ВШ = 0,32, 95% ДІ = 0,14–0,73, p=0,01), але не у жінок (ВШ = 0,84, 95% ДІ = 0,47–1,51, p=0,56) (Agasthi et al., 2019).

Атероми дуги аорти

Яким має бути лікування у пацієнтів із бляшками дуги аорти, поки не зрозуміло. У пацієнтів з попереднім ішемічним інсультом, як правило, призначається монотерапія антитромбоцитарним засобом або пероральним антикоагулянтом для запобігання подальшим подіям. Amagenco et al. (2014) перевірили гіпотезу про те, що подвійна антиагрегантна терапія є більш ефективною за лікування пероральними антикоагулянтами. У клінічне випробування Aortic Arch Related Cerebral Hazard Trial (ARCH) був включений 351 пацієнт з попереднім ішемічним інсультом, транзиторною ішемічною атакою або периферичною емболією та з бляшкою у грудній аорті розміром >4 мм і без жодного іншого виявленого джерела емболів. Пацієнтів рандомізували для лікування комбінацією АСК (75-150 мг / добу) + клопідогрель (75 мг / добу) або варфарином з корекцією дози (цільове МНС 2,5 з діапазоном від 2 до 3) на час випробування. За підсумками періоду спостереження (медіана 3,4 року), статистично значущого зниження ризику композитної основної кінцевої точки (одна з подій, таких як інфаркт головного мозку, інфаркт міокарда, периферична емболія, смерть внаслідок судинного захворювання або внутрішньочерепний крововилив) у групі подвійної терапії не було (7,6% у порівнянні з 11,3%, ВР = 0,76, 95%

ДІ 0,36-1,61, $p=0,50$). Не було суттєвої різниці між групами і у частоті тяжких кровотеч (2,3% у групі подвійної терапії у порівнянні з 3,4% у групі варфарину, $p=0,2$).

Ризик повторного інсульту, пов'язаний з серцевою недостатністю

Відомо, що серцева недостатність пов'язана з підвищеним ризиком повторного інсульту. Katsanos et al. (2016) узагальнили результати 7 досліджень ($n = 9,173$) ризику повторного ішемічного інсульту у пацієнтів із серцевою недостатністю. Критеріями, що використовувались для підтвердження наявності серцевої недостатності, були анамнез ($n = 3$), фракції викиду ($n = 1$), фремінгемські критерії ($n = 1$), інколи про це не повідомлялося ($n = 3$). У вибірках включених досліджень відсоток пацієнтів із серцевою недостатністю варіював від 4,8% до 33,9%. Середня тривалість періоду спостереження у включених дослідженнях становила від 7 днів до 5 років. Ризик повторного інсульту був суттєво підвищений серед пацієнтів із серцевою недостатністю (BP = 1,96, 95% ДІ 1,49-2,60, $p<0,0001$). Використовуючи дані реєстру Канадської інсультної мережі (Registry of the Canadian Stroke Network), Pongmoragot et al. (2016) порівняли результати лікування у 12 396 пацієнтів, госпіталізованих з ішемічним інсультом, в залежності від наявності чи відсутності серцевої недостатності. Серцева недостатність визначали або як таку, що існувала раніше, або за набряком легенів на момент прибуття до лікарні. Хоча кількість пацієнтів з повторним інсультом впродовж 30 днів у групах не відрізнялася (3,9% у порівнянні з 3,2%, $p=0,194$), внутрішньолікарняна летальність від інсульту і смертність від інсульту протягом 30 днів та 1 року, була значно вищою у пацієнтів із серцевою недостатністю. Серцева недостатність також виявилась незалежним предиктором смерті або інвалідності на момент виписки з лікарні (ВШ = 1,18, 95% ДІ 1,01-1,37), смерті впродовж 30 днів (BP = 1,22, 95% ДІ 1,05-1,41) та повторної госпіталізації протягом 30 днів (ВШ = 1,32, 95% ДІ 1,05-1,65) після внесення поправок на вік, стать, тяжкість інсульту та супутні соматичні захворювання.

Профілактика інсульту у пацієнтів із серцевою недостатністю

Ефективність лікування антикоагулянтами у порівнянні з антитромбоцитарною терапією для профілактики інсульту у пацієнтів із серцевою недостатністю, які мають синусовий ритм, залишається незрозумілою. Хоча їх відносну ефективність порівнювали у декількох клінічних випробуваннях, поки не були продемонстровані переваги одного з цих підходів. Нещодавно у клінічному випробуванні COMMANDER-HF (Zannad et al., 2018) 5081 учасника з синусовим ритмом, хронічною серцевою недостатністю (фракція викиду лівого шлуночка $\leq 40\%$) та ішемічною хворобою серця, які отримували лікування з приводу епізоду погіршення серцевої недостатності протягом попередніх 21 днів, рандомізували для прийому 2,5 мг ривароксабану двічі на день або відповідного плацебо на додаток до стандартного лікування (включаючи моно- або подвійну антиагрегантну терапію). За підсумками періоду спостереження (медіана 21,1 місяця) між групами не було різниці у частоті композитної основної кінцевої точки (смерть від будь-якої причини, ІМ або інсульт): 13,44 події / 100 пацієнто-років у групі ривароксабану у порівнянні з 14,27 подій / 100 пацієнто-років у групі плацебо (BP = 0,94, 95% ДІ 0,84–1,05, $p=0,27$), хоча ризик інсульту у групі ривароксабану був значно нижчим (1,08 у порівнянні з 1,63 події / 100 пацієнто-років; BP = 0,66, 95% ДІ 0,47–0,95).

У клінічному випробуванні Warfarin versus Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction (WARCEF) брали участь 2305 пацієнтів з фракцією викиду лівого шлуночка $\leq 35\%$ (Nomma et al., 2012). Пацієнтів рандомізували для отримання 325 мг АСК щодня або варфарину з цільовим МНС 2,75 протягом періоду дослідження. За підсумками періоду спостереження (в середньому, 3,5 роки) частота композитної основної кінцевої точки (час до першої серйозної події, такої як ішемічний інсульт, внутрішньомозковий крововилив або смерть з будь-якої причини) у групах була однаковою: 7,47 та 7,93 події на 100 пацієнто-років для варфарину та АСК, відповідно (BP для варфарину = 0,93, 95% ДІ 0,79-1,10, $p=0,40$). Хоча варфарин асоціювався зі значно нижчим ризиком ішемічного інсульту (BP = 0,52, 95% ДІ 0,33-0,82, $p=0,005$), ризик тяжких та незначних кровотеч виявився значно вищим. Аналіз підгруп клінічного випробування WARCEF (Nomma et al., 2013) продемонстрував, що пацієнти < 60 років, які отримували лікування варфарином, мали значно нижчий ризик основної кінцевої точки (BP = 0,63, 95% ДІ 0,48-0,84, $p=0,003$) у порівнянні з лікуванням АСК, проте у пацієнтів віком 60 років і старше значущих відмінностей у ефективності лікування не було. У пацієнтів віком < 60 років, які отримували варфарин, був значно нижчим і ризик основної кінцевої точки плюс будь-яке серйозне геморагічне ускладнення (BP = 0,68, 95% ДІ 0,52-0,89, $p=0,005$). У пацієнтів віком ≥ 60 років, які отримували варфарин, ризик був вищим (BP = 1,25, 95% ДІ 1,02-1,53, $p = 0,03$) у порівнянні з лікуванням АСК. Автори клінічного випробування Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) порівняли лікування 162 мг АСК щодня або 75 мг клопідогрелю на день, або варфарином з цільовим МНС від 2,5 до 3,0 у пацієнтів із серцевою недостатністю з фракцією викиду лівого шлуночка $\leq 35\%$ (Massie et al., 2009). Ризик основної кінцевої точки в усіх групах був

майже однаковим (20,7% для АСК у порівнянні з 21,6% для клопідогрелю та 19,6% для варфарину). Хоча варфарин асоціювався із нижчим ризиком нефатального та будь-якого інсульту у порівнянні з будь-яким з антитромбоцитарних засобів, ризик кровотеч у пацієнтів з групи варфарину був значно вищим у порівнянні з групою клопідогрелю.

Таблиці доказових даних щодо кардіальних проблем та інсульту та перелік посилань <[гіперпосилання](#)>

11. Ішемічний інсульт, пов'язаний з ракомНОВИЙ РОЗДІЛ 2020 РОКУ ****

Розділ 11. Рекомендації

11.1 Ішемічний інсульт, пов'язаний з раком

1. У пацієнтів з активною злоякісною пухлиною, які перенесли артеріальний ішемічний інсульт або транзиторну ішемічну атаку, має бути проведене стандартне етіологічне обстеження, включаючи візуалізацію судин та моніторинг серцевого ритму [рівень доказів С]. *Щоб отримати додаткову інформацію, зверніться до Розділу 1 щодо досліджень при інсульті.*
2. При виборі досліджень, щоб встановити етіологію інсульту, можна розглядати механізми інсульту, пов'язані зі злоякісною пухлиною, включаючи небактеріальний (марантичний) ендокардит, гіперкоагуляцію, парадоксальну емболію внаслідок венозних тромбозів, компресію судин, обумовлену пухлиною, та інсульт, пов'язаний з лікуванням проти раку [рівень доказів С].
3. У пацієнтів з активною злоякісною пухлиною та артеріальним ішемічним інсультом або транзиторною ішемічною атакою, якщо стан гіперкоагуляції, пов'язаний з раком, міг сприяти розвитку інсульту, є сенс розглядати лікування антикоагулянтами замість антитромбоцитарної терапії [рівень доказів С].
 - а. Коли призначається лікування антикоагулянтами, слід надавати перевагу гепаринам низької молекулярної маси (ГНММ) [рівень доказів С]. Роль прямих пероральних антикоагулянтів поки невідома, але відповідні дослідження зараз тривають, і їх використання може бути обґрунтованим з урахуванням побажань пацієнта.

Розділ 11. Клінічні міркування

1. Рішення щодо лікування цих пацієнтів слід ухвалювати разом з фахівцем, який добре розуміється на гематології, онкології або тромбозах, при цьому слід враховувати вид та стадію раку, ризик кровотеч, загальний прогноз пацієнта та цілі лікування.
2. У пацієнтів з активною злоякісною пухлиною та артеріальним ішемічним інсультом або транзиторною ішемічною атакою із супутньою венозною тромбоемболією (тромбоз глибоких вен (ТГВ) або тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА)), у яких є підстави вважати, що інсульт обумовлений парадоксальною емболією, лікування антикоагулянтами для вторинної профілактики має проводитись у відповідності з рекомендаціям щодо лікування ТГВ та ТЕЛА у онкологічних хворих, що включає ГНММ та окремі ПОАК (див. www.thrombosiscanada.ca).

Обґрунтування

Рак може збільшити ризик інсульту. Встановлено, що ризик є підвищеним весь час після діагностики раку, і інсульти частіше траплялися у пацієнтів з раком головного мозку, легенів або шлунково-кишкового тракту або з більш пізніми стадіями раку. Інсульт може бути наслідком традиційних серцево-судинних факторів ризику, а також чинників, пов'язаних із раком, включаючи гіперкоагуляцію, небактеріальний тромботичний ендокардит, безпосередню компресію кровоносних судин пухлиною та наслідки лікування, що можуть індукувати інсульт. Разом зі збільшенням виживання при раку зростає потреба оцінювати ризик інсульту та оптимізувати стратегії профілактики інсульту. Ризик інсульту у пацієнтів, хворих на рак, вдвічі перевищує ризик у загальній популяції і зростає із збільшенням тривалості спостереження (Zaorsky et al., Nature Communications, 2019).

Системні наслідки

1. Інтегровані системи медичної допомоги людям, які хворі на рак та інсульт, для ефективного управління відвідуваннями та забезпечення координації допомоги та безпеки щодо ліків і варіантів лікування.
2. Підтримка продовження досліджень зв'язку між раком та інсультом.
3. Зусилля, що спрямовані на підвищення обізнаності та освіти для медичних працівників та громадськості.

Показники діяльності

1. Частка людей, які перенесли гострий інсульт, а також мають діагноз рак.
2. Середній час від діагностики раку до розвитку інсульту.
3. Частка людей з інсультом та раком, які у сироватці мають підвищений рівень біомаркерів, таких як високий рівень D-димеру та продуктів розпаду фібрину.
4. Частка людей з гострим ішемічним інсультом та раніше діагнованим раком, яким були проведені внутрішньовенний тромболізис та / або ендovasкулярне лікування.
5. Частка людей з гострим ішемічним інсультом та раніше діагнованим раком, яким призначене лікування антитромбоцитарними засобами / антикоагулянтами (з зазначенням виду антикоагулянтів – ГНММ, варфарин чи ПОАК).
6. Рівень смертності людей з раніше діагнованим раком, які перенесли гострий інсульт (окремо для ішемічного інсульту та крововиливу).
7. Частка людей з раніше діагнованим раком, у яких після гострого інсульту (окремо для ішемічного інсульту та крововиливу) трапився повторний інсульт протягом 90 днів, 6 місяців або одного року після першого інсульту.

Посилання: Dardiotis et al, *Int J Oncol*. 2019 Mar; 54(3):779–796. Published online 2019 Jan

02. doi: [10.3892/ijo.2019.4669](https://doi.org/10.3892/ijo.2019.4669)

Примітки щодо оцінювання

- Показники ефективності повинні бути стратифіковані за видом раку та підходами до лікування (наприклад, недавня хімотерапія, опромінення або хірургічне втручання).

Ресурси для впровадження та інструменти передачі знань

Інформація для надавачів медичних послуг

- Фонд серця та інсульту: чек-лист для пацієнтів після інсульту https://www.heartandstroke.ca/-/media/1-stroke-best-practices/resources/patient-resources/002-17_csbp_post_stroke_checklist_85x11_en_v1
- Канадське товариство раку: <https://www.cancer.ca/en/?region=on>

Інформація для пацієнтів

- Фонд серця та інсульту: чек-лист для пацієнтів після інсульту https://www.heartandstroke.ca/-/media/1-stroke-best-practices/resources/patient-resources/002-17_csbp_post_stroke_checklist_85x11_en_v1
- Фонд серця та інсульту: Ваша подорож з інсультом <https://www.heartandstroke.ca/-/media/1-stroke-best-practices/resources/patient-resources/en-your-stroke-journey-v21>
- Фонд серця та інсульту: підтримка онлайн та з боку інших пацієнтів <https://www.heartandstroke.ca/heart-disease/recovery-and-support/the-power-of-community>
- Канадське товариство раку: <https://www.cancer.ca/en/?region=on>

Резюме доказових даних 2020

Підвищений ризик інсульту, пов'язаний з раком

Наявність раку може збільшити ризик інсульту протягом багатьох місяців або років після встановлення діагнозу, особливо серед осіб, хворих на рак легенів, або з більш пізніми стадіями захворювання (Navi et al., 2017). Згідно з результатами дослідження «випадок-контроль», куди були включені 327 389 осіб віком старше 66 років з нещодавно діагнованим раком молочної залози, колоректальним раком, раком легенів, підшлункової залози або передміхурової залози, сукупна 3-місячна частота ішемічного інсульту була значно вищою у пацієнтів з усіма видами раку, крім раку простати (Navi et al., 2015). У пацієнтів з раком легенів ризик будь-якого інсульту був значно вищим на всіх часових відрізках періоду спостереження (<1 місяця, 1-3 місяці, 3-6 місяців, 6-9 місяців та 9-12 місяців). Відносний ризик коливався від 1,63 через 6-9 місяців до 7,43 протягом <1 місяця після встановлення діагнозу раку. Ризик будь-якого інсульту був значно вищим на одному чи декількох часових відрізках періоду спостереження при усіх інших видах раку. Після встановлення діагнозу раку ризик інсульту також може бути збільшеним довгостроково. Jang et al. (2019) дослідили 20 707 осіб, відібраних з популяційної бази даних пацієнтів з раком та 675 594 осіб без раку. Частоту інсульту в обох групах визначали протягом періоду тривалістю до 7 років після встановлення діагнозу раку, використовуючи як дані всієї вибірки, так і з урахуванням схильності (propensity-score matching). Середня тривалість періоду спостереження за групою пацієнтів з раком становила 69,7 місяця, а за контрольною групою – 82,7 місяця. З урахуванням даних усієї

когорти, у групі пацієнтів з раковими захворюваннями була значно вищою кумулятивна захворюваність на будь-який інсульт (3,43% у порівнянні з 1,07%), як і кумулятивна захворюваність на ішемічний інсульт (3,10% у порівнянні з 0,91%) та на геморагічний інсульт (0,46% у порівнянні з 0,21%), а також ризик смерті (22% у порівнянні з 2,03%). У групі пацієнтів з раком був значно вищим ризик нового інсульту як на основі даних усієї когорти (BP = 1,09, 95% ДІ 1,00-1,18), так і коли використовували дані з урахуванням схильності (BP = 1,13, 95% ДІ 1,02 - 1,26). Крім того, ризик будь-якого та ішемічного інсульту був значно вищим в осіб, які отримували хіміотерапію (скоригований B = 1,21, 95% ДІ 1,03-1,41 та скоригований BP = 1,19, 95% ДІ 1,01-1,40, відповідно). Zöller et al. (2012) повідомили, що стандартизоване співвідношення захворюваності (standardized incidence ratios) для ішемічного інсульту впродовж <6 місяців після встановлення діагнозу раку становило 1,6% і зменшилось до 1,1% через ≥ 10 років. Стандартизоване співвідношення захворюваності для геморагічного інсульту було вищим (2,2% через <6 місяців, 1,2% через ≥ 10 років та 1,2% в цілому). Після встановлення діагнозу раку збільшується не тільки ризик інсульту, але й ризик повторного інсульту. Navi et al. (2014) повідомили, що кумулятивна розповсюдженість повторного ішемічного інсульту становила 7%, 13% і 16% протягом 1, 3 та 6 місяців серед 263 пацієнтів з активним системним раком, які були госпіталізовані з приводу інсульту.

Коагулопатія, пов'язана з раком

Тромбози є розповсюдженим ускладненням при злоякісних пухлинах і частою причиною смерті онкологічних пацієнтів з інсультом в анамнезі. У дослідженні OASIS Cancer (Lee et al. 2017) брали участь 268 пацієнтів із гострим ішемічним інсультом та активним системним раком, ушпиталених в одну лікарню. Для оцінки можливої коагулопатії з гіперкоагуляцією проводились планові дослідження показників коагулограми (рівень D-димера, протромбіновий час, активований частковий тромбoplastиновий час, рівень фібриногену та число тромбоцитів). Під час стаціонарного лікування у плазмі крові послідовно визначали рівень D-димеру після початку лікування антикоагулянтами. Показники D-димеру у плазмі до лікування та після лікування були розділені на квартилі, після чого був досліджений їх незалежний зв'язок з загальною та 1-річною виживаністю. Початкові рівні D-димеру у 4 квартилях (Q) були наступними: Q1: <2,08 мкг / мл; (25,1%), Q2: 2,08–9,06 мкг/мл (24,7%), Q3: 9,06–23,26 мкг / мл (25,5%) та Q4: >23,26 мкг / мл (24,7%). Коли дані пацієнтів з груп Q3 та Q4 об'єднали, ризики загальної та однорічної смертності виявились значно вищими у порівнянні з групою Q1 (референтна): BP = 2,19, 95% ДІ 1,46–3,31 та BP = 2,70, 95% ДІ 1,68–4,35 відповідно після внесення поправок на механізм інсульту, вік, оцінку за NIHSS, вид первинного раку, результати гістологічного дослідження раку (аденокарцинома у порівнянні з іншими) та ФП. Серед підгрупи у 113 пацієнтів з груп D-димеру 3 та 4, які отримували лікування антикоагулянтами, рівень D-димеру знизився (медіана 8,17 мкг / мл). Рівень D-димеру після лікування мав незалежний зв'язок з поганою 1-річною виживаністю (скоригований BP = 1,03; 95% ДІ 1,01-1,05 при збільшенні на кожний 1 мкг / мл, $p = 0,015$), але не з загальною виживаністю. Показник D-димеру 3,17 мкг / мл після виписки з лікарні був визначений як граничний рівень, при перевищенні якого ризик смерті протягом одного місяця був значно вищим (ВШ = 1,07, 95% ДІ 1,04–1,10 при збільшенні на кожний 1 мкг / мл, $p < 0,001$). Schwarzbach et al. (2012) також повідомили, що середні рівні D-димеру були значно вищими у пацієнтів з активним раком, госпіталізованих з приводу ішемічного інсульту, у порівнянні з представниками контрольної групи, підібраної за віком та статтю (7,64 у порівнянні з 5,36 мкг / мл, $p < 0,05$). Розповсюдженість ТГВ та ТЕЛА серед хворих на рак була значно вищою (8% у порівнянні з 1%, $p < 0,01$), як і у хворих на рак з невстановленою та / або асоційованою з раком етіологією інсульту у порівнянні з пацієнтами з раком із встановленою / імовірною етіологією інсульту (15% у порівнянні з 1%, $p < 0,01$).

Лікування антитромботичними засобами

Ravi et al. (2018) опублікували результати єдиного РККВ, де оцінювалось використання антитромботичного лікування у пацієнтів з активним раком, які перенесли ішемічний інсульт протягом попереднього місяця. Двадцять пацієнтів були рандомізовані для лікування еноксапарином (1 мг / кг двічі на день підшкірно) або АСК (81-325 мг / добу перорально) протягом 6 місяців; однак 6 пацієнтів з групи еноксапарину перейшли на лікування АСК протягом нетривалого періоду (медіана 6 днів). Групи були надто малими, щоб проводити статистичний аналіз. Через рік після включення у дослідження у трьох пацієнтів з групи АСК були зафіксовані шлунково-кишкові кровотечі, що не призвели до смерті, а у одного пацієнта – нефатальний інфаркт міокарда. У групі еноксапарину у одного пацієнта була нефатальна легенева кровотеча, а у одного – повторний гострий ішемічний інсульт, що призвів до смерті.

Статеві та гендерні аспекти

Не було знайдено жодного дослідження на цю тему, де б розглядались статеві відмінності.

Таблиці доказових даних щодо інсульту, пов'язаного з раком, та список посилань <[гіперпосилання](#)>

Додаток 1

Канадські рекомендації щодо найкращих практик при інсульті
ГРУПА 3 ПІДГОТОВКИ РЕКОМЕНДАЦІЙ ЩОДО ПРОФІЛАКТИКИ ІНСУЛЬТУ 2020

Ім'я	Місце роботи та посада	Провінція	Декларований конфлікт інтересів
Gladstone, David	Associate Professor, Department of Medicine (Neurology), University of Toronto; Director, Regional Stroke Prevention Clinic, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto	Ontario	<p>Received a Mid-Career Investigator Award from the Heart and Stroke Foundation.</p> <p>Received a peer-reviewed provincial operating grant from Ontario Genomics; all funds paid to his institution to support the project (no personal fees).</p> <p>Serves as a national co-leader for the Canadian arm of the NINDS-sponsored ARCADIA trial, and local site PI for the NASPAF-ICH and ENRICH-AF trials (with all site fees paid to his institution; no personal fees).</p> <p>Served as PI of the SCREEN-AF trial (uncompensated; trial funded by the Canadian Stroke Prevention Intervention Network (C-SPIN), which is funded by the Canadian Institutes of Health Research [CIHR]).</p> <p>Site Investigator for NAVIGATE ESUS trial and NASPAF-ICH trial (all site fees paid to my institution); Co-Leader of NAVIGATE ESUS atrial myopathy/atrial fibrillation working group (uncompensated)</p>
Poppe, Alexandre Y	MD, CM, FRCPC Clinical Associate Professor Department of Neurosciences Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal	Quebec	<p>Heart and Stroke - Spokesperson</p> <p>Site PI and Site co-investigator: ESCAPE-NA1 (NoNo), NAVIGATE-ESUS (Bayer), RESPECT-ESUS (Boehringer-Ingelheim), POINT (NIH); DSMB for FLOW</p> <p>Support for fellowship program: Servier</p> <p>Research grant support from Stryker</p>
Bourgoin, Aline	RN, BScN, CNN (C) Stroke Prevention Coordinator, Nurse Specialist, Stroke Prevention Clinic Champlain Regional Stroke Network, Ottawa	Ontario	No conflicts to declare
Cox, Jafna	MD, FRCPC, FACC Heart and Stroke Foundation of Nova Scotia	Nova Scotia	Medical Consultant (received payment): Bayer, HLS Therapeutics, Novartis

	<p>Scotia Endowed Chair in Cardiovascular Outcomes Research; Professor of Medicine and of Community Health and Epidemiology, Dalhousie University, Halifax</p> <p>* Appointed as rep by Canadian Cardiovascular Society</p>		<p>Lecture Series (received payment): Bayer</p> <p>Investigator-initiated grant from Bayer</p> <p>Participating in a Phase II study of a Factor XI inhibitor, funded by Bayer</p>
Douketis, James	<p>MD, FRCPC(C), FACP, FCCP</p> <p>Vascular Medicine Research, Professor of Medicine, McMaster University, Hamilton</p>	Ontario	<p>Advisory Board Consultant: BMS Pfizer, Servier, Leo Pharma, Sanofi, Bayer.</p> <p>Grant/Honorarium from Thrombosis Canada (non-profit)</p> <p>Participation in PAUSE trial</p> <p>Personal fees - Monies received as personal fees are deposited in hospital based (St. Joseph's Healthcare Hamilton) and university-based (McMaster University) research accounts and/or charitable foundations: Janssen, Pfizer, Bayer, Bristol Myers Squibb, Sanofi, Servier Canada, Portola</p>
Falconer, John B.	<p>MD, FRCPC Neurology</p> <p>President Section of Neurology, BC</p> <p>Clinical Associate Professor of Medicine; Division of Neurology UBC, Kelowna</p>	British Columbia	No conflicts to declare
Graham, Brett R.	<p>Adult Stroke Neurologist, Saskatchewan Health Authority</p> <p>Assistant Professor, University of Saskatchewan, Saskatoon</p>	Saskatchewan	<p>Canadian Stroke Consortium - Catalytic Research Capacity Generation Grant</p> <p>University of British Columbia, University of Calgary - SECRET and TOPSECRET site PI, TEMPO-2 and ESCAPE NA1 site sub-I.</p> <p>Honorarium - Servier Canada (to give a talk on anticoagulation in afib to family physicians.)</p>
Labrie, Marilyn	<p>Neurology, Laval University</p> <p>Stroke Neurology, Hôtel-Dieu de Lévis, Quebec City</p>	Québec	Advisory board member: Teva Canada – Fremanezumab 2020-08-23
MacDonald, Lena	MN, NP	Nova Scotia	No conflicts to declare

	Heart Health Clinic St. Martha's Regional Hospital, Antigonish		
Mandzia, Jennifer	MD, PhD, FRCPC Assistant Professor, Department of Clinical Neurological Sciences, Western University, London	Ontario	Advisory board with commercial organization – Bayer Clinical trial – Site PI for several studies
Ngui, Daniel	BScPT, MD, FCFP, Clinical Associate Professor, UBC Dept of Family Medicine, Medical Director Fraser Street Medical, Vancouver	British Columbia	Speakers Bureau/Honoraria/Consultancy Advisory Board: Amgen, Astra Zeneca, BMS, BI, Lilly, Novonordisk Moderating and speaking engagements: Amgen, Astra Zeneca, BMS, BI, Lilly, Novonordisk EMR grants and audits: Amgen, Astra Zeneca, BI, Novartis Research Grants: Simple Trial, Amgen 20170191 trial, IHE eCare CV Risk , CHRC EMR Registry Trials: AF OAC, Advantage CV, and Advantage OP-Phase 4 and EMR audits Health Choices First Video Education shares Investments in communications companies: CHRC, CCRN, MD Briefcase, Medplan, Liv Agency, Four Health Board membership – CCS Lipid CPG Panel, CCS A. fib CPG 2 nd Panel, SPH Hospital CME Committee, BC Guidelines, UBC CPD CME “This changed my practice”, Alliance for Best Practices in Health Education
Pageau, Paul	Emergency Physician, The Ottawa Hospital Assistant Professor, Department of Emergency Medicine, The University of Ottawa, Ottawa	Ontario	No conflicts to declare
Rodgers, Amanda	B.S.C., RD Clinical Dietician, Provincial Acute Stroke Unit and Provincial Rehabilitation Unit,	Prince Edward Island	No conflicts to declare

	Queen Elizabeth Hospital, Charlottetown		
Semchuk, William	<p>M.Sc., Pharm. D., FCSHP</p> <p>Director Patient care and Performance Support, Pharmacy Services, Saskatchewan Health Authority</p> <p>Clinical Assistant Professor, College of Medicine, University of Saskatchewan,</p> <p>Clinical Assistant Professor, College of Pharmacy, University of Saskatchewan; Regina</p>	Saskatchewan	<p>Advisory Board Member: BMS Pfizer</p> <p>Speaker Honorarium: BMS, Pfizer, Astra Zeneca, Sanofi, Servier, Bayer, BI</p>
Tuchak, Carmen	<p>MD FRCPC Physical Medicine and Rehabilitation</p> <p>Associate Clinical Professor, University of Alberta, Division of Physical Medicine and Rehabilitation, University of Alberta, Edmonton</p>	Alberta	No conflicts to declare
Tebbutt, Tammy	<p>RN, MN</p> <p>District Stroke Coordinator Waterloo Wellington, Kitchener</p>	Ontario	No conflicts to declare
Udell, Jacob	<p>MD, MPH, FRCPC,</p> <p>Scientist, Women's College Research Institute</p> <p>Cardiologist, Women's College Hospital; Assistant Professor, Division of Cardiology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Toronto; Affiliate Scientist, Li Ka Shing Knowledge Institute, St. Michael's Hospital;</p>	Ontario	<p>Advisory board member: .Boehringer-Ingelheim, Novartis, Sanofi</p> <p>Secondary analysis of banked biospecimens from a completed RCT: Janssen</p> <p>Consultant on clinical research development, no involvement in marketing: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Janssen, Sanofi.</p> <p>Grant to UHN for clinical trial (AstraZeneca); grant to UHN for clinical trial and honorarium for leadership of a multicenter RCT (Boehringer-Ingelheim); grant to WCH for clinical research study (Janssen); grant to WCH to be a site in a multicenter RCT and honorarium for steering committee membership in</p>

	<p>Adjunct Scientist, Cardiovascular & Diagnostic Imaging, Institute for Clinical Evaluative Sciences, Toronto</p> <p>* Appointed as rep by Canadian Cardiovascular Society</p>		<p>cohort study (Novartis); grant to WCH for site participation in a multicenter RCT and honorarium for national co-PI role in multicenter RCT (Sanofi)</p> <p>Grants to my institutions for clinical trial participation: Boehringer-Ingelheim; Novartis; Sanofi</p>
van Gaal, Stephen	<p>MD FRCPC</p> <p>Clinical Assistant Professor, University of British Columbia, Vancouver</p>	British Columbia	Physician at enrolling site: Portola, Bayer
Villaluna, Karina	<p>BSN, RN, CCRP, CNN(c)</p> <p>Clinical Research Coordinator and Program Manager</p> <p>Vancouver Stroke Program, Vancouver</p>	British Columbia	Clinical Research Coordinator through the Vancouver Stroke Program Research Office: NoNO Inc, Portola and BMS

Додаток 2

Канадські рекомендації щодо найкращих практик при інсульті
Зовнішні рецензенти модуля з вторинної профілактики інсульту 2020

Зовнішній рецензент	Посада та місце роботи	Звідки	Декларований конфлікт інтересів
Andrade, Jason	MD, FRCPC Cardiologist, Vancouver General Hospital Associate Professor, University of British Columbia Assistant Professor, Universite de Montreal	Quebec	Honorarium: Medtronic, BMS/Pfizer, Bayer, Servier Clinical Studies: Medtronic, Baylis
Bhatia, Rohit	MD, DM, DNB Professor, Department of Neurology Neurosciences Centre, All India Institute Of Medical Sciences, New Delhi	India	No conflicts to declare
Burns, Margie	PhD, RN Assistant Professor, Faculty of Nursing University of Prince Edward Island	Prince Edward Island	No conflicts to declare
Cora, Elena Adela	MD, PhD, FRCR Assistant Professor, Dalhousie University Interventional and Diagnostic Neuroradiologist	Nova Scotia	No conflicts to declare
Cournoyer, Roxanne	RN Infirmière clinicienne au suivi systématique Clientèle de neurologie vasculaire, CHUM	Quebec	No conflicts to declare
Derex, Laurent	MD Stroke Centre, Department of Neurology, Neurological Hospital	Lyon, France	Member of an advisory board: Servier Honorarium: Pfizer -

	Hospices civils de Lyon, University of Lyon, France		
Dorian, Paul	MD, MSC Professor of Medicine, University of Toronto Staff Cardiologist, St. Michael's Hospital	Ontario	Board member: Bayer Inc, BMS, Pfizer, Servier Honorarium for educational activities: Bayer Inc, BMS, Pfizer, Servier Research participant :Bayer Inc, BMS, Pfizer, Servier
Duffy, Charles	MD, CCFP(EM), FCFP Medical Director, Island EMS; Emergency Physician, Queen Elizabeth Hospital	Prince Edward Island	No conflicts to declare
Ehrensperger, Eric	MD, MSc, FRCPC Assistant Professor McGill University; Stroke Neurologist, McGill University Health Centre	Quebec	No conflicts to declare
Flomin, Yuriy	MD, PhD Head, Acute Stroke and Neurorehabilitation Unit, Medical Center 'Universal Clinic 'Oberig'; Board Member, NGO 'Ukrainian Anti-Stroke Association'; Associate Professor, Department of Neurology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine	Ukraine	Advisory Board, Honorarium, Other payment or In-Kind: Boehringer Ingelheim, Pfizer, Bayer, Sanofi, Takeda
George-Phillips, Kirsten	Clinical Practice Leader, Alberta Health Services	Alberta	Speaker Bureau: Pharmacists Association of Alberta
Grant, Sarah	RN, BSCN Stroke Nurse Clinician, Stroke Rapid Assessment Unit, Nanaimo General Hospital	British Columbia	No conflicts to declare
Gupta, Milan	MD, FRCPC, FCCS Associate Clinical Professor of Medicine, McMaster University; Medical Director, Canadian Collaborative Research Network, Brampton	Ontario	Advisory board, lectures: AstraZeneca, Amgen, Sanofi, Novartis, HLS -
Jain, Rahul	MD, CCFP, MScCH(HTPE)	Ontario	No conflicts to declare

	Assistant Professor, Department of Family and Community Medicine, University of Toronto		
Jalini, Shirin	MD, FRCPC Assistant Professor, Division of Neurology, Queen's University, Kingston	Ontario	No conflicts to declare
Jickling, Glen	Neurologist, University of Alberta, Edmonton	Alberta	Research Grant:Heart and Stroke Foundation, CIHR, University Hospital Foundation.
Kamel, Hooman	MD, MS Vice Chair for Research, Department of Neurology Weill Cornell Medicine Chief, Division of Neurocritical Care; Director, Clinical and Translational Neuroscience Unit; Department of Neurology Feil Family Brain and Mind Research Institute; Weill Cornell Medicine	New York, USA	Endpoint adjudication committee: Boehringer-Ingelheim Editor: JAMA Neurology Co-PI: ARCADIA trial, ASPIRE trial Support for ARCADIA trial:BMS-Pfizer, Roche Steering committee:Stroke-AF trial -
Kao, Hong	BSc, Pharm Clinical Pharmacist Comprehensive Stroke Unit, Trillium Health Partners	Ontario	No conflicts to declare
Keon, Lisa	RN, BsCN Nurse Specialist Stroke Prevention Clinic Pembroke Regional Hospital	Ontario	No conflicts to declare
Korec, Lisa	RN, BN, CON(C) Director of Neurosciences, Provincial – Saskatchewan Health Authority	Saskatchewan	Advisory Board: Heart and Stroke Foundation
Legault, Catherine	Assistant Professor - Department of Neurology &Neurosurgery McGill University; at the Montreal Neurological Institute	Quebec	Heart and Stroke Foundation Board Member.
Macdonald, Gerald	MN RN, CCN(C)	Alberta	I may have holdings in a drug company, only as a part of my Group RRSP in a mutual fund portfolio

	<p>Cardiac Rehabilitation Nurse (Grand Prairie)</p> <p>North Zone Chronic Disease Management</p> <p>Alberta Health Services</p>		<p>Member of Canadian Council of Cardiovascular Nurses</p>
Mancini, GB John	<p>MD, FRCPC, FACC</p> <p>Professor of Medicine, Division of Cardiology</p> <p>University of British Columbia</p>	British Columbia	<p>Advisory Board, CME lectures, Research Grants; Member of speaker's bureau; Received payment from an organization: HLS Therapeutics, Astra Zeneca, Amgen, Sanofi, Novonordisk, Esperion, Boeringher Ingelheim/Lilly, Janssen</p> <p>Investigator: NIH, Novonordisk, Amgen</p>
Murphy, Kaylee	<p>MD, CCFP</p>	Prince Edward Island	No conflicts to declare
Ng, Kelvin Kuan Huei	<p>M.B.B.S.</p> <p>Associate Professor in Medicine, McMaster University</p> <p>Stroke and General Internal Medicine Specialist</p>	Ontario	No conflicts to declare
Peacock, Darlene	<p>RN</p> <p>Stroke Navigator for Grand Prairie, AB</p> <p>Stroke Prevention Clinic</p>	Alberta	No conflicts to declare
Roussin, Andre	<p>Associate Professor of Medicine, Department of Medicine, CHUM, University of Montreal</p>	Quebec	<p>Advisory boards: Bayer, BMS, Pfizer, Sanofi, Servier</p> <p>Co-investigator: VOYAGER-PAD, BRAIN-AF</p>
Schaafsma, Joanna Danielle	<p>MD, MSc(Hon)</p> <p>Vascular Neurologist, Stroke Program and Vascular Malformation Clinic, Division of Neurology, Department of Medicine, University Health Network, University of Toronto</p>	Ontario	<p>Received grant: Non for profit Ministry of Health and Longterm Care, Ontario Medical Association</p> <p>Site PI: phase III trial</p>
Senior, Peter	<p>MBBS, PhD</p> <p>Professor of Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism</p>	Alberta	<p>Consulting / advisory boards (none since 2018): Novo, Lilly, Sanofi, Astra</p>

	University of Alberta, Edmonton, AB		<p>Zeneca, Janssen, Boehringer Ingelheim, Abbott</p> <p>Previously delivered accredited CME programs to family physicians re treatments for diabetes and its complications (none since 2018): Novo, Lilly, Sanofi, Astra Zeneca, Janssen, Boehringer Ingelheim, Abbott</p> <p>Honorarium for CPG chair role:Diabetes Canada. JDRF</p> <p>Local PI for clinical trial of GLP1 in diabetic eye disease and kidney disease: Novo Nordisk.</p> <p>Local Co-I in clinical trial of stem cell derived beta cell product for type 1 diabetes:Viacyte</p> <p>Chair Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Steering Committee - convergence of interest</p>
Tkach, Aleksander	<p>MD</p> <p>Medical Director Stroke and EVT Interior Health BC</p>	British Columbia	<p>Speaking honorarium 250 CAD: University of Utah -</p> <p>Numerous clinical multisite trials for over 10 years - I have never been paid by any of these trials as a site PI</p>
Williams, Janice	<p>RN(EC) NP-Adult, CCN(c)</p> <p>Nurse Practitioner, Stroke Program UHN-TWH</p> <p>Adjunct Lecturer, Faculty of Nursing, University of Toronto</p>	Ontario	No conflicts to declare

Додаток 3.

Фармакотерапія для відмови від куріння у пацієнтів з інсультом або ТІА

У цій таблиці наведено короткий опис фармакотерапевтичних властивостей, побічних ефектів, лікарських взаємодій та іншої важливої інформації про сучасні ліки, доступні для використання в Канаді. Цю таблицю слід використовувати як довідниковий посібник для медичних працівників при виборі оптимального засобу для конкретних пацієнтів. Під час прийняття рішення слід зважати на прихильність пацієнта, його уподобання та / або минулий досвід, побічні ефекти та взаємодію з іншими лікарськими засобами поряд з іншою інформацією про ці ліки, яку можна знайти як у цій таблиці, так і в інших місцях.

Примітка: НЗТ – нікотинозамісна терапія.

	Нікотинові пластирі	Нікотинові жувальні гумки	Нікотинові інгалятори	Нікотинові пастилки для розсмоктування	Бупропіон	Варениклін
Тривалість початкового лікування	8-12 тижнів	4-36 тижнів	12-24 тижні	4-24 тижні	7-12 тижнів	12-24 тижні
Час до піку ефекту	Потрібні 2-3 дні, щоб досягти максимального рівня у сироватці	Після жування протягом 20-30 хвилин	Протягом 15 хвилин після форсованої інгаляції впродовж 20 хвилин	Після розсмоктування протягом 20-30 хвилин	1-2 тижні	1-2 тижні
Показання	Як допомога для відмови від куріння				Як допомога для відмови від куріння, тяжкому депресивному розладі, сезонному афективному розладі	Як допомога для відмови від куріння
Звичайне дозування	Початкова доза може бути змінена в залежності від кількості цигарок на день (циг/д) 24-годинний пластр: 21 мг протягом 3-6 тижнів, потім 14 мг протягом 2-4 тижнів,	<25 циг/д або курить >30 хв після пробудження: 2 мг >25 циг/д або курить <30 хв після пробудження: 4 мг	Тижні 1-12: 6-12 картриджів на день, потім поступово зменшуйте, наскільки це можливо (мінімум 6 на день протягом перших 3-6 тижнів)	Polacrilex (Поракрілекс): Курить >30 хв після пробудження: 2 мг Курить <30 хв після пробудження: 4 мг Bitartrate (бітарtrat): <20 циг/д: 1 мг	150 мг один раз на день · 3 дні, потім по 150 мг два рази на день · 7-12 тижнів. Почніть за 1-2 тижні до обраної дати відмови від куріння. У разі успішної відмови від куріння можна	0,5 мг один раз на день · 3 дні, потім 0,5 мг двічі на день · 4 дні, потім 1 мг двічі на день · 11 тижнів. Почніть за 1-2 тижні до обраної дати відмови від куріння.

	<p>потім 7 мг протягом 2-4 тижнів.</p> <p>16-годинний пластир: 15 мг протягом 6 тижнів, потім 10 мг протягом 2 тижнів, потім 5 мг протягом 2 тижнів.</p>	<p>Тижні 1-6; 1 штука кожні 1-2 години (не менше 9 на день)</p> <p>Тижні 7-9; 1 штука кожні 2-4 години</p> <p>Тижні 10-12; 1 штука кожні 4-8 годин</p> <p>Може використовувати за потреби, якщо одночасно з пластирем</p> <p>Припинити використання, коли кількість скоротилась до 1-2 на день</p> <p>Максимальна кількість: 20-30 штук на день</p>	<p>Припинити використання, коли кількість скоротилась до 1-2 на день</p> <p>Максимальна кількість: 12 картриджів на день</p>	<p>>20 циг/д: 2 мг</p> <p>Тижні 1-6; 1 пастилка кожні 1-2 години</p> <p>Тижні 7-9; 1 пастилка кожні 2-4 години</p> <p>Тижні 10-12; 1 пастилка кожні 4-8 годин</p> <p>Припинити використання, коли кількість скоротилась до 1-2 на день</p> <p>Максимальна кількість: 30 мг на день</p>	<p>розглянути можливість постійної підтримуючої терапії.</p>	<p>У разі успішної відмови від куріння додатковий 12-тижневий курс лікування може підвищити ймовірність успіху.</p>
<p>Корекція дози при дисфункції органів</p>	<p>Кліренс нікотину знижується при помірному та тяжкому порушенні функції нирок; слід розглянути можливість зменшення дози.</p> <p>Кліренс нікотину знижується при помірному та тяжкому порушенні функції печінки; слід розглянути зменшення дози.</p>	<p>Використовувати з обережністю при порушеннях функції нирок та печінки:</p> <p>Конкретні рекомендації щодо дозування не надані</p>	<p>CrCl <30 мл / хв:</p> <p>максимальна доза 0,5 мг двічі на день</p> <p>Термінальна стадія ниркової недостатності (на гемодіалізі):</p> <p>максимальна доза 0,5 мг на день</p>			
<p>Спеціальні вказівки щодо дозування</p>	<p>Курці точно визначають частоту куріння, щоб підтримувати рівень нікотину, тому дозування слід відповідним чином титрувати та персоналізувати. Частою проблемою є недодозування НЗТ у затих курців. Посібник із дозування: 1 сигарета = 1 мг нікотину. Наприклад, якщо пацієнт курив 2 пачки на день, призначте 2 пластирі по 21 мг плюс гумку або інгалятор, коли сильно тягне курити. У підході «Зменшувати, щоб кинути», пацієнти можуть продовжувати курити, використовуючи пластирі, оскільки</p>	<p>Потрібно титрувати дозу при припиненні прийому</p> <p>Прийміть другу дозу раніше, щоб зменшити безсоння</p>	<p>Поступове збільшення дози для зменшення нудоти від цього засобу.</p>			

	вони отримують нікотин через пластир / гумку / пастилу / інгалятор і мають курити менше сигарет, що і є метою.					
Побічні ефекти	Головний біль, розлади ШКТ, запаморочення, нудота, порушення сну, місцевий висип	Головний біль, розлади ШКТ, гикавка, порушення сну, дискомфорт у щелепі	Подразнення горла і носових ходів, чхання, кашель, особливо у пацієнтів, які схильні до бронхоспазму, гикавка	Розлади ШКТ, гіперестезія у роті / горлі, гикавка	Сухість у роті, безсоння, збудження, яскраві сни, неспокій. Ризик судом становить 1/1000 (ризик підвищений у пацієнтів з судомними нападами або порушеннями харчування)	Нудота, безсоння, ненормальні / яскраві сни. Є застереження органів охорони здоров'я Канади щодо психічних наслідків.
Вплив їжі та інші примітки щодо вживання	Не розрізайте пластир, це спричиняє швидке випаровування і робить засіб недієвим. Змінійте місце наклеювання пластиру, щоб уникнути подразнення шкіри.	Вживання продуктів харчування та напоїв погіршує вивільнення нікотину. Уникайте їжі та напоїв за 15 хв до та під час використання гумки (30 хв для кофеїну / кислих продуктів). Це не звичайна жувальна гумка; використовуйте спосіб «кусання – паркування – жування» (bite, chew, park technique).	Не є справжнім інгалятором (це пристрій для випаровування), тому найкращий ефект досягається при безперервному використуванні; нікотин всмоктується через слизову оболонку рота. Холодні температури можуть зменшити швидкість всмоктування.	Вживання продуктів харчування та напоїв погіршує вивільнення нікотину. Уникайте їжі та напоїв за 15 хв до та під час використання пастилок для розсмоктування.	Засіб пролонгованого вивільнення не слід роздавлувати чи жувати.	Застережень щодо їжі немає.
Взаємодія з іншими лікарськими засобами	Сам по собі нікотин не взаємодіє з цитохромом Р-450. Однак тютюновий дим призводить до потужної індукції СYP1A1 та 1A2. Коли куріння припинене, може знадобитися зменшення дози окремих засобів протягом декількох днів. Такі засоби включають теофілін, клозапін, оланзапін, флувоксамін, трициклічні антидепресанти (частковий субстрат).				Інгібує СYP2D6, 2B6, уникайте використання разом з інгібіторами моноаміноксидази.	Підвищені рівень / дія НЗТ
Протипоказання / застереження	Аритмії, що загрожують життю, тяжка стенокардія, атопічний / екземагрозний дерматит або інші захворювання шкіри (наприклад, псоріаз)	Аритмії, що загрожують життю, тяжка стенокардія, проблеми із зубами, синдром скронево-нижньощелепного суглоба	Аритмії, що загрожують життю, тяжка стенокардія	Аритмії, що загрожують життю, тяжка стенокардія	Епілептичні розлади, анорексія, булімія, використання інгібіторів моноаміноксидази протягом попередніх 14 днів, пацієнти, які різко припиняють вживання алкоголю, седативних	Депресія, суїцидальні думки, шизофренія, біполярні, тяжкі депресивні розлади

					засобів або бензодіазепінів	*Див. примітки нижче
Використання в окремих групах пацієнтів	<ul style="list-style-type: none"> Пацієнти із серцево-судинними захворюваннями / інсультом: продемонстрована безпека при стабільних серцево-судинних захворюваннях (можливі винятки – нестабільна стенокардія, нещодавно перенесений ІМ, нестабільні аритмії, гостра серцева недостатність). Широко використовується у різних стаціонарах, оскільки симптоми відміни нікотину можуть початися протягом 1 години. Багато експертів вважають, що це є набагато безпечнішим за продовження куріння. Вагітність / грудне вигодовування / підлітки: хоча даних щодо дітей та вагітних жінок / жінок, які годують груддю, недостатньо, НЗТ вважається безпечнішою за куріння у цих груп населення, і її слід розглядати. Запропонуйте найнижчу дієву дозу нікотинового засобу короткої дії, щоб мінімізувати вплив нікотину. 				Можуть використовувати вагітні жінки, особливо ті, хто страждає на депресію. Може розглядатися у підлітків та жінок, які годують грудьми.	Дані щодо періоду вагітності / годування грудьми. Можна розглядати у підлітків.
Комбіноване лікування?	Можна використовувати з пероральними засобами, жувальною гумкою, інгалятором або пастилками. Доказові дані свідчать про вищу частоту відмови від куріння при комбінованому лікуванні у порівнянні з монотерапією.	Можна використовувати разом з пероральними засобами або пластирами. Доказові дані свідчать про вищу частоту відмови від куріння при комбінованому лікуванні у порівнянні з монотерапією.			Можна застосовувати з вареникліном або НЗТ. Додавання до пластирів значно збільшує тривалу відмову від куріння у порівнянні з пластирами окремо. Пильнуйте щодо артеріальної гіпертензії гіпертензії у разі комбінації НЗТ з бупропіоном.	Можна використовувати з бупропіоном або НЗТ (хоча НЗТ може посилити побічні ефекти).
Механізм дії	Частково замінює нікотин, який поступає з сигарет				Не до кінця зрозумілий. Ймовірно через інгібування захоплення дофаміну та норадреналіну.	Частковий агоніст нікотинового ацетилхолінового рецептора, спричиняє зменшення вивільнення дофаміну та активації мезолімбічної системи винагороди.
Приблизна вартість на місяць	\$100	\$75-200 (6-20 штук на день)	\$175- 350 (6-12 картриджів на день)	\$100-250 (6-12 пастилок на день)	\$60	\$60

**Примітка:* 14 вересня 2016 р. на спільному засіданні Консультативного комітету з питань психофармакологічних засобів і Консультативного комітету з управління ризиками щодо безпеки лікарських засобів Управління з контролю над ліками та харчовими продуктами США (Food and Drug Administration – FDA) були розглянуті дані дослідження "Оцінка несприятливих явищ у глобальному дослідженні відмови від куріння» (Evaluating Adverse Events in a Global Smoking Cessation Study – EAGLES) з метою оцінити безпеку препарату Champix® (вареніклін) щодо його впливу на психічний стан та визначити, чи є його результати підставою для внесення зміни в інструкцію препарату у США. Більшістю голосів Консультативний комітет рекомендував виключити з інструкції попередження щодо серйозних психічних побічних явищ. На момент публікації цих рекомендацій канадські монографії цього продукту не змінились.

Коментар робочої групи: станом на 01.02.2022 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою бупропіон в Україні не зареєстровано.

Додаток 4.

Пероральні антикоагулянти для профілактики інсульту у пацієнтів з фібриляцією передсердь

У цій таблиці наведено короткий опис фармакотерапевтичних властивостей, побічних ефектів, лікарських взаємодій та іншої важливої інформації про сучасні ліки, доступні для використання в Канаді. Цю таблицю слід використовувати як довідниковий посібник для медичних працівників при виборі оптимального засобу для конкретних пацієнтів. Під час прийняття рішення слід зважати на прихильність пацієнта, побічні ефекти, взаємодію з іншими лікарськими засобами та ризик кровотеч разом з іншою інформацією про ці ліки, яку можна знайти як у цій таблиці, так і в інших місцях.

	Апіксабан	Дабігатран	Едоксабан	Ривароксабан	Варфарин
Механізм дії	Прямий інгібітор Ха фактору	Прямий інгібітор тромбіну	Прямий інгібітор Ха фактору	Прямий інгібітор Ха фактору	Антагоніст вітамін-К-залежних факторів II, VII, IX, X
Показання щодо інсульту	Профілактика інсульту та системної емболії при неклапанній фібриляції передсердь. Лікування венозних тромбоемболічних станів (ТГВ та ТЕЛА).	Профілактика інсульту та системної емболії при неклапанній фібриляції передсердь. Лікування венозних тромбоемболій (наприклад, ТГВ, ТЕЛА) та профілактика повторних ТГВ та ТЕЛА.	Профілактика інсульту та системних емболічних подій у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь. Лікування ВТЕ (ТГВ та ТЕЛА) та профілактика повторних ТГВ та ТЕЛА.	Профілактика інсульту та системної емболії при неклапанній фібриляції передсердь. Лікування венозних тромбоемболічних подій (наприклад, ТГВ, ТЕЛА) та профілактика повторних ТГВ та ТЕЛА. У комбінації з АСК (75-100 мг) для профілактики інсульту, інфаркту міокарда, смерті від серцево-судинного захворювання, а також для профілактики гострої ішемії кінцівок та смерті у пацієнтів з ІХС та захворюваннями периферичних артерій або без них.	Профілактика та / або лікування ВТЕ, емболій на тлі фібриляції передсердь та як допоміжний засіб у профілактиці системної емболії після інфаркту міокарда, включаючи інсульт та повторний інфаркт.

<p>Активна кровотеча або вагомі фактори ризику кровотечі</p>	<p>Активна кровотеча або вагомі фактори ризику кровотечі</p> <p>Паралельна терапія потужними інгібіторами CYP 3A4 & P-gp (наприклад, азолами, ритонавіром)</p> <p>Помірне та тяжке порушення функції печінки, пов'язане з коагулопатією та клінічно значущим ризиком кровотечі</p> <p>Вагітні / Грудне вигодовування</p> <p>Одночасне лікування іншими антикоагулянтами</p>	<p>Активна кровотеча або вагомі фактори ризику кровотечі</p> <p>CrCl <30 мл / хв</p> <p>Одночасне лікування потужними індукторами P-gp (наприклад, рифампіцином)</p> <p>Вагітні / Грудне вигодовування</p>	<p>Клінічно значущі активні кровотечі, включаючи шлунково-кишкові кровотечі.</p> <p>Ураження або стани з підвищеним ризиком клінічно значущих кровотеч.</p> <p>Захворювання печінки, пов'язані з коагулопатією та клінічно значущим ризиком кровотеч. Вагітність / грудне вигодовування.</p> <p>Одночасне лікування іншими антикоагулянтами.</p>	<p>Активна кровотеча або вагомі фактори ризику кровотечі.</p> <p>Одночасне лікування потужними інгібіторами CYP3A4 і P-gp (наприклад, азолами, ритонавіром).</p> <p>Вагітність / грудне вигодовування.</p> <p>Помірне та важке порушення функції печінки, пов'язане з коагулопатією та клінічно значущим ризиком кровотеч.</p>	<p>Активна кровотеча або вагомі фактори ризику кровотечі</p> <p>Вагітність</p>
<p>Побічні дії</p>	<p>Кровотечі: нижчий ризик кровотеч у порівнянні з варфарином.</p>	<p>Гастритоподібні симптоми, диспепсія.</p> <p>Кровотечі:</p> <p>150 мг два рази на день - ризик кровотеч, подібний до варфарину; але вищий ризик шлунково-кишкової кровотечі;</p> <p>110 мг два рази на день - нижчий ризик кровотеч у порівнянні з варфарином.</p>	<p>Кровотечі: нижчий ризик кровотеч у порівнянні з варфарином.</p>	<p>Кровотечі: в цілому, ризик подібний до варфарину. Більш високий ризик трансфузії у порівнянні з варфарином. Вищий ризик шлунково-кишкової кровотечі у порівнянні з варфарином.</p>	<p>Кровотечі: синдром фіолетового пальця ноги (рідко)</p>
<p>Landmark Trials</p>	<p>ARISTOTLE NEJM 2011; 365:981-92</p>	<p>RE-LY NEJM 2009; 361:1139-51</p>	<p>ENGAGE AF-TIMI 48</p>	<p>ROCKET-AF NEJM 2011; 365:883-91</p>	<p>Багато РККВ та мета-аналізів як при клапанній,</p>

	<p>AVERROES</p> <p>NEJM 2011; 364:806-817.</p>		<p>N Engl J Med; 2013; 369:2093-2104</p>		<p>так і при неклапанній фібриляції передсердь.</p>
Критерії включення	<p>Підтверджена ФП або тріпотіння передсердь плюс принаймні один з наступних чинників:</p> <ul style="list-style-type: none"> - інсульт, ТІА або системна емболія в анамнезі; - вік >75 років; - серцева недостатність; - ЦД; - АГ, що потребує лікування. 	<p>Підтверджена неклапанна ФП протягом 6 місяців плюс принаймні один з наступних чинників:</p> <ul style="list-style-type: none"> - інсульт або ТІА в анамнезі; - серцева недостатність; - вік >75 років; - вік >65 років + ЦД; - АГ; - ІХС. 	<p>Підтверджена ФП з оцінкою за CHADS₂ = 2 бали або вище</p> <p>і план продовжувати антикоагулянтну терапію на період випробування.</p>	<p>Підтверджена неклапанна ФП, <u>інсульт, ТІА або системна емболія в анамнезі</u> або, принаймні два з наступних чинників:</p> <ul style="list-style-type: none"> - серцева недостатність; - АГ; - вік >75 років; - ЦД. 	
Критерії виключення	<p>ФП, причину якої можна усунути</p> <p>Помірне або тяжке ураження клапанів</p> <p>Інсульт протягом останніх 7 днів</p> <p>CrCl <25 мл / хв.</p> <p>Потреба у лікуванні АСК + клопідогрель або АСК >165 мг / добу</p>	<p>Тяжкі розлади серцево-клапанного апарату</p> <p>Інсульт протягом останніх 14 днів</p> <p>Тяжкий інсульт протягом 6 місяців</p> <p>Стани, що підвищують ризик кровотеч</p> <p>CrCl <30 мл / хв.</p> <p>Активні захворювання печінки</p> <p>Вагітність</p>	<p>ФП внаслідок розладу, який можна усунути;</p> <p>розрахунковий кліренс креатиніну <30 мл / хв;</p> <p>високий ризик кровотеч;</p> <p>використання подвійної антитромбоцитарної терапії;</p> <p>мітральний стеноз середнього та тяжкого ступеня; інші показання для лікування антикоагулянтами; гострі коронарні синдроми, коронарна ревазуляризація або інсульт протягом 30 днів перед рандомізацією; і неможливість</p>	<p>Тяжке ураження клапанів серця</p> <p>ТІА, обумовлена розладом, який є виліковним</p> <p>Активний інфекційний ендокардит</p> <p>Стани, що підвищують ризик кровотечі</p> <p>Неконтрольована АГ</p> <p>Інсульт протягом 14 днів або тяжкий інсульт протягом 3 місяців</p>	

		АСК >100 мг / добу	дотримуватися необхідних для дослідження заходів.	Тяжкі захворювання печінки Використання потужних інгібіторів СУРЗА4 Постійне лікування НПЗЗ Вагітність ВІЛ CrCl <15 мл / хв АСК >100 мг / день	
Основні кінцеві точки: частота інсульту або системної емболії	Інсульт/системна емболія: 1,27%/рік Інсульт: 1,19%/рік Варфарин: 1,51%/рік	Інсульт/системна емболія: 110 мг: 1,53% 150 мг: 1,11% Варфарин: 1,69%/рік Інсульт: 110 мг: 1,44%/рік 150 мг: 1,01%/рік Варфарин: 1,57%/рік	Едоксабан 60 мг у порівнянні з варфарином Інсульт/системна емболія: 1,18%/рік у порівнянні з 1,5%/рік	Інсульт/системна емболія: 1,7%/рік Варфарин: 2,2%/рік Інсульт: Не був основною кінцевою точкою	Інсульт/системна емболія: ARISTOTLE: 1,60%/рік RE-LY: 1,69%/рік ENGAGE: 1,50%/рік ROCKET-AF: 2,2%/рік Інсульт: ARISTOTLE: 1,51%/рік RE-LY: 1,57%/рік ENGAGE: 1,69%/рік ROCKET-AF: частота не оцінювалась
Загальна частота кровотеч	18,1%/рік	110 мг: 14,6%/рік 150 мг: 16,4%/рік	14,5%/рік	14,9 на 100 пацієнто-років	RE-LY: 18,2%/рік

					ROCKET-AF: 14,5 на 100 пацієнто-років ARISTOTLE: 25,8%/рік ENGAGE: 16,40%/рік
Тяжкі кровотечі	2,13%/рік	110 мг: 2,7%/рік 150 мг: 3,1%/рік	2,75%/рік	3,6 на 100 пацієнто-років	RE-LY: 3,4%/рік ROCKET-AF: 3,4 на 100 пацієнто-років ARISTOTLE: 3,09%/рік ENGAGE: 3,43%/рік
ВЧК	0,33%/рік	110 мг: 0,23%/рік 150 мг: 0,30%/рік	0,39%/рік	0,5 на 100 пацієнто-років	RE-LY: 0,74%/рік ROCKET-AF: 0,7 на 100 пацієнто-років ARISTOTLE: 0,8%/рік ENGAGE: 0,85%/рік
ГШКК	0,76%/рік	110 мг: 1,1%/рік 150 мг: 1,5%/рік	1,51%/рік	3,2% (за 1,86 років прийому лікарського засобу)	RE-LY: 1%/рік ROCKET-AF: 2,2% ARISTOTLE: 0,86%/рік ENGAGE: 1,23%/рік
Взаємодія з іншими лікарськими засобами <i>* Примітка: Це НЕ повний перелік, а лише деякі приклади найбільш частоті або серйозної взаємодії лікарських засобів з</i>	СУР3А4 та глікопротеїн-Р (наприклад, протиепілептичні засоби, рифампіцин, дексаметазон, тразодон, аміодарон, циклоспорин, дилтіазем, верапаміл, азольні протигрибкові засоби, макроліди, ефавіренз, ритонавір, звіробій).	Глікопротеїн-Р (наприклад, карбамазепін, рифампіцин, дексаметазон, тразодон, аміодарон, дронадерон, хінідин, циклоспорин, дилтіазем, верапаміл, кетоконазол, звіробій). Антацидні засоби. Інші засоби, що впливають на ризик кровотеч.	Одночасне використання потужних інгібіторів / індукторів глікопротеїн-Р впливатиме на дію едоксабану. Антиконвульсанти, рифампіцин, аміодарон, дронадерон, азольні протигрибкові засоби, макроліди, хінідин, верапаміл, звіробій, інші	СУР3А4 та глікопротеїн-Р (наприклад, протиепілептичні засоби, рифампіцин, дексаметазон, тразодон, аміодарон, циклоспорин, дилтіазем, верапаміл, азольні протигрибкові засоби, макроліди, ефавіренз, ритонавір, звіробій). Інші засоби, що впливають на ризик кровотеч.	СУР2С9 та СУР3А4 (наприклад, протиепілептичні засоби, рифампіцин, аміодарон, азольні протигрибкові засоби, макроліди, ефавіренз, звіробій), продукти, що містять вітамін К. Інші засоби, що впливають на ризик кровотеч.

<i>цими пероральними антикоагулянтами.</i>	Інші засоби, що впливають на ризик кровотеч.		засоби, що впливають на ризик кровотеч.		
Коментарі		Проліки – екзетилат дабігатрану (для оптимального засвоєння потребує кислого середовища)			
Час до піку ефекту	11-3 години	1-3 години	1-2 години	3-4 години	3-5 днів
Час напівжиття	8-15 годин	14-17 годин	10-14 годин	7-11 годин	20-60 годин
Біодоступність	66%	6%	62%	>80%	Швидка і значна
Екскреція	27% нирками	80% нирками	50%	36% нирками	Мінімальна
Вплив їжі	Повідомлень про вплив немає	Уповільнює всмоктування	Їжа збільшує пікову експозицію, але має мінімальний вплив на загальну експозицію; приймати незалежно їжі.	Збільшує абсорбцію дози у 20 мг, але не дози у 10 мг; приймати під час їжі.	Уповільнює темп, але не ступінь; вміст вітаміну К повинен бути стабільним.
Звичайне дозування при фібриляції передсердь	5 мг двічі на день 2,5 мг двічі на день, якщо відповідає 2 з 3 наступних критеріїв: - вік ≥ 80 років; - вага ≤ 60 кг; - рівень креатиніну ≥ 133 мкмоль/л.	150 мг двічі на день 110 мг двічі на день	60 мг один раз на день. 30 мг 1 раз на день, якщо є один з наступних чинників: - вага ≤ 60 кг; - CrCl 30-50 мл / хв.	20 мг один раз на день. 15 мг 1 раз на день, якщо CrCl 30-49 мл/хв.	Початкова доза: 2,5-10 мг на день. Підтримуюча доза – в залежності від показників МНС (цільовий рівень – 2,5, діапазон 2,0 – 3,0).
Особливості використання при нирковій недостатності	Визначте розрахунковий кліренс креатиніну у всіх пацієнтів перед початком лікування за допомогою формули Кокрофта – Голта.	Визначте розрахунковий кліренс креатиніну у всіх пацієнтів перед початком лікування за допомогою формули Кокрофта – Голта.	Визначте розрахунковий кліренс креатиніну у всіх пацієнтів перед початком лікування за допомогою формули Кокрофта – Голта.	Визначте розрахунковий кліренс креатиніну у всіх пацієнтів перед початком лікування за допомогою формули Кокрофта – Голта.	

	<p>Для профілактики інсульту та системної емболії у пацієнтів відповідно до функції нирок. Зменшення дози до 2,5 мг двічі на день на день, якщо є 2 або більше з 3 наступних критеріїв (у пацієнтів із CrCl >25 мл/хв):</p> <ul style="list-style-type: none"> - вік >80 років; - вага <60 кг; - рівень креатиніну сироватки >133 мкмоль / л <p>У пацієнтів з CrCl від 15 до 24 мл / хв - рекомендації щодо дозування відсутні через дуже обмежений обсяг клінічних даних. Якщо CrCl <15 мл / хв. або проходить діаліз – не рекомендується.</p>	<p>Для профілактики інсульту та системної емболії у пацієнтів відповідно до функції нирок:</p> <p>у пацієнтів з помірним порушенням функції нирок (CrCl 30-50 мл/хв) корекція дози, як правило, не потрібна.</p>	<p>CrCl 30-50 мл/хв – 30 мг на день</p> <p>CrCl <30 мл/хв – не рекомендується</p>	<p>Показаний для пацієнтів із CrCl вище 15 мл / хв:</p> <p>Для профілактики інсульту та системної емболії у пацієнтів з фібриляцією передсердь слід зменшити дозу до 15 мг на день у разі помірної чи тяжкої ниркової недостатності (CrCl 49-15 мл/хв)</p> <p>У пацієнтів із CrCl <15 мл / хв протипоказаний.</p>	
Моніторинг антикоагулянтного ефекту	Немає потреби	Немає потреби	Немає потреби	Немає потреби	Регулярне визначення МНС
Додаткове спостереження	Рівень креатиніну у сироватці перед початком лікування і потім принаймні щорічно	Рівень креатиніну у сироватці перед початком лікування і потім принаймні щорічно	Рівень креатиніну у сироватці перед початком лікування і потім принаймні щорічно	Рівень креатиніну у сироватці перед початком лікування і потім принаймні щорічно	
Антидот / реверсанти	Антидот*: у Канаді поки недоступний; тривають дослідження засобу Андексанет.	Антидот*: Праксбайнд (ідаруцизумаб)	Антидот*: у Канаді поки недоступний; тривають дослідження засобу Андексанет.	Антидот*: у Канаді поки недоступний; тривають дослідження засобу Андексанет.	Вітамін К та концентрат протромбінового комплексу (Chest 2012; 141:e152S-e184S)

<p>*коротший період напівжиття цих 4 ПОАК та їх дія на 1 ланку каскаду згортання крові забезпечують швидше виведення у порівнянні з варфарином за умови нормальної функції нирок.</p>	<p>Октаплекс / Бериплекс (протромбіновий комплекс) може бути розглянутий для використання при серйозних кровотечах (використання не за офіційно затвердженими показаннями, постачальник – Канадська служба крові).</p> <p>Концентрат протромбінового комплексу може бути корисним, хоча це не підтверджено результатами клінічних випробувань.</p> <p>Є деякі повідомлення про ефективність активованого вугілля, якщо після прийому минуло ≤ 2 годин (потенційно до 6 годин) – на основі одного маленького клінічного випробування.</p>	<p>Є деякі повідомлення, що активоване вугілля, якщо після прийому минуло ≤ 2 годин, та гемодіаліз (хоча його проведення, мабуть, неможливе, якщо у пацієнта гіпотензія та / або велика втрата крові) можуть бути корисними, хоча це не підтверджено результатами клінічних випробувань.</p> <p>Слід ввести дві дози по 2,5 г шляхом внутрішньовенної інфузії (5-10 хвилин для кожного флакона) протягом 15 хвилин один за одним або шляхом послідовних внутрішньовенних болюсів.</p>	<p>Октаплекс / Бериплекс (протромбіновий комплекс) може бути розглянутий для використання при серйозних кровотечах (використання не за офіційно затвердженими показаннями, постачальник – Канадська служба крові).</p> <p>Є деякі повідомлення, що активоване вугілля, якщо після прийому минуло ≤ 3 годин, або концентрат протромбінового комплексу можуть бути корисними, хоча це не підтверджено результатами клінічних випробувань.</p>	<p>Октаплекс / Бериплекс (протромбіновий комплекс) може бути розглянутий для використання при серйозних кровотечах (використання не за офіційно затвердженими показаннями, постачальник – Канадська служба крові).</p> <p>Концентрат протромбінового комплексу може бути корисним, хоча це не підтверджено результатами клінічних випробувань.</p> <p>- Дані щодо концентрату протромбінового комплексу є дуже попередніми: 12 здорових добровольців (Circulation 2011; 124:1573–1579 [обмежене дослідження])</p> <p>Є деякі повідомлення про ефективність активованого вугілля, якщо після прийому минуло ≤ 2 годин (потенційно до 8 годин) – на основі одного маленького клінічного випробування.</p>	
<p>Призупинка перед інвазивним хірургічним втручанням</p>	<p>Призупинка принаймні на 24 години.</p>	<p>1-2 дні (якщо CrCl\geq50) 3-5 днів (якщо CrCl$<$50)</p>	<p>Призупинка принаймні на 24 години.</p>	<p>Призупинка принаймні на 24 години.</p>	<p>5 днів</p>

	Відновити прийом після операції, коли забезпечений гемостаз.	Призупинити на 24 години перед абляцією з приводу фібриляції передсердь. Відновити прийом після операції, коли забезпечений гемостаз.	Відновити прийом після операції, коли забезпечений гемостаз.	Відновити прийом після операції, коли забезпечений гемостаз.	Відновити прийом після операції, коли забезпечений гемостаз.
Вартість лікування на міс. / покриття у Канаді	Спеціальний дозвіл для ФП у державних програмах з забезпечення ліками: \$3,20/день	Спеціальний дозвіл для ФП у державних програмах з забезпечення ліками: \$3,20/день	Спеціальний дозвіл для ФП у державних програмах з забезпечення ліками: \$2,84/день	Спеціальний дозвіл для ФП у державних програмах з забезпечення ліками: \$2,84/день	Повна компенсація: \$0,06 на день; \$1,16 на день, включаючи витрати на моніторинг.
Перехід з варфарину на ПОАК	Розпочати прийом після відміни варфарину, коли МНС <2,0.	Розпочати прийом після відміни варфарину, коли МНС <2,0.	Розпочати прийом після відміни варфарину, коли МНС <2,5.	Розпочати прийом після відміни варфарину, коли МНС <2,5.	
Перехід з ПОАК на варфарин	Розпочніть прийом варфарину і продовжуйте приймати апіксабан до МНС $\geq 2,0$. Зверніть увагу, що апіксабан впливає на показники ПЧ / МНС. Під час одночасного прийому розпочніть тестування МНС на 3-й день і безпосередньо перед прийомом чергової дози апіксабану.	CrCl >50 мл/хв: почніть прийом варфарину за 3 дні до відміни дабігатрану. CrCl 31-50 мл/хв: почніть прийом варфарину за 2 дні до відміни дабігатрану. CrCl 15-30 мл/хв: почніть прийом варфарину за 2 дні до відміни дабігатрану. Зверніть увагу, що дабігатран може впливати на показники ПЧ / МНС.	Призначте едоксабан по 30 мг на день (15 мг на день тим, у кого знижена доза) одночасно з варфарином, поки INR не становитиме $\geq 2,0$, потім відмініть едоксабан.	CrCl >50 мл/хв: почніть прийом варфарину за 4 дні до відміни ривароксабану. CrCl 31-50 мл/хв: почніть прийом варфарину за 3 дні до відміни ривароксабану. CrCl 15-30 мл/хв: почніть прийом варфарину за 2 дні до відміни ривароксабану. Продовжуйте ривароксабан разом з варфарином до МНС $\geq 2,0$.	

				<p>Використовуйте звичайну початкову дозу варфарину протягом перших 2 днів терапії.</p> <p>Зверніть увагу, що ривароксабан впливає на показники ПЧ / МНС.</p> <p>Під час одночасного прийому визначайте безпосередньо перед прийомом чергової дози ривароксабану (і принаймні через 24 години після попереднього прийому ривароксабану).</p>	
--	--	--	--	--	--

Примітка: *Можливість застосування формули MDRD для корекції доз цих засобів при нирковій недостатності не підтверджена, тому все ще рекомендується використовувати формулу Кокрофта – Голта. Хоча ймовірно, що у багатьох випадках, коли розрахункова ШКФ становить 60 мл/хв або менше, розрахований кліренс креатиніну буде дуже близьким до рШКФ, відмінності можуть мати місце, якщо у людини площа поверхні тіла значно менша або більша за 1,73 м², або на різних стадіях захворювання нирок. Коригування дози лікарського засобу базується на фактичній ШКФ, і найкращим способом обчислення цього показника залишається формула Кокрофта – Голта. Стандарт FDA для рекомендацій щодо дозування ліків – це формула Кокрофта – Голта. (Джерела додаткової інформації: <http://www.bpac.org.nz/magazine/2007/june/renal.asp?page=3>; Moranville and Jennings, Am J Health-Syst Pharm. 2009; 66: 154-61).

Коментар робочої групи: станом на 01.02.2022 лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами хінідин, октаплекс, бериплекс, андексанет в Україні не зареєстровані.

