Криптогенный инсульт

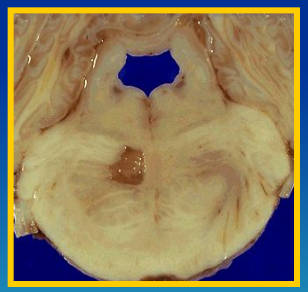
Классификация инсульта и распространенность различных подтипов

Ишемический инсульт (80%)

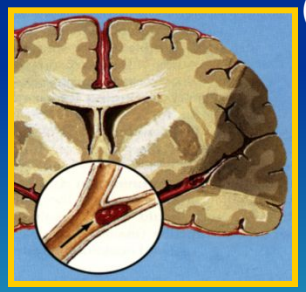
Атеротромботический (20%)

Криптогенный (30%)

Лакунарный (25%)

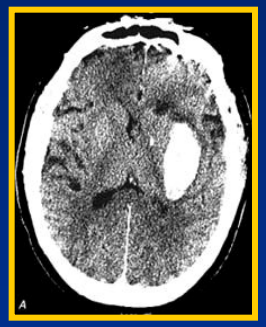


Кардиоэмболический (20%)

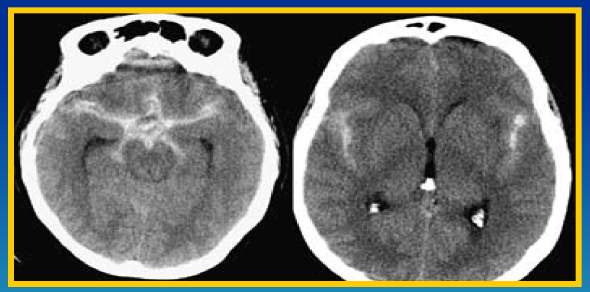


Геморрагический инсульт (20%)

Внутричерепное кровоизлияние (70%)



Субарахноидальное кровоизлияние (30%)



Albers GW et al. *Chest*. 1998;119:683S-698S.
Rosamond WD et al. *Stroke*. 1999;30:736-743.

Основные корригируемые факторы риска инсульта

Фактор риска	Относительный риск	Распространенность
Артериальная гипертензия	3.0-5.0	25-40%
Курение	1.5-2.5	20-40%
Диабет	1.0-3.0	4-20%
Гиперлипидемия	1.0-2.0	6-40%
Гиподинамия	2.7	20-40%
Злоупотребление алкоголем	1.0-3.0	5-30%
Гипергомоцистеинемия	2.0-3.0	10-15%
Фибрилляция предсердий	4.0-18.0	1-2% ???????

Афинский инсультный регистр (1992-2011)

- Не включались пациенты с ТИА и повторными инсультами
- **Критерии криптогенного инсульта**:

подтвержденный с помощью нейровизуализации нелакунарный инфаркт мозга в отсутствие

(а) экстра- и интракраниального атеросклероза, вызывающего стенозирование просвета артерии в со стороны зоны инсульта ≥ 50%

(б) явного источника кардиоэмболий

(в) других гипотетических причин инсульта

Ntaios G et al. Stroke 2015; 46 (8): 2087-2093

Результаты Афинского регистра

- 275 (10%) из 2735 пациентов с инсультами подходили под определение КРИПТОГЕННОГО
- Мужчины – 64%
- Основные факторы риска: АГ – 64,7% и дислипидемия – 50,9%
- Самые тяжелые симптомы с момента возникновения неврологической картины – в 74,2% кардиоэмболический инсульт

Ntaios G et al. Stroke 2015; 46 (8): 2087-2093

Результаты Афинского регистра

- Потенциальные причины криптогенного инсульта:

- у 30 пациентов (10,9%) латентная ФП была диагностирована во время госпитализации при повторном событии

- у 50 пациентов (18,2%) ФП была выявлена после многократных 24-часовых мониторирований ЭКГ

- у 38 пациентов (13,8%) латентная ФП была заподозрена по клиническим симптомам, но не зафиксирована

Ntaios G et al. Stroke 2015; 46 (8): 2087-2093

Результаты Афинского регистра

- Потенциальные малые источники возможных эмболий:

- умеренная систолическая и диастолическая дисфункция – ЛЖ – генерализованная либо локальная (14,5%)
- нестенозирующие бляшки с изъязвленной поверхностью в сонных артериях (10,6%)
- некомпактный миокард (4,4%)
- кальцификация аортального клапана (4,4%)
- аневризма межпредсердной перегородки (3,6%)
- кальцификация митрального клапана (2,9%)

Ntaios G et al. Stroke 2015; 46 (8): 2087-2093

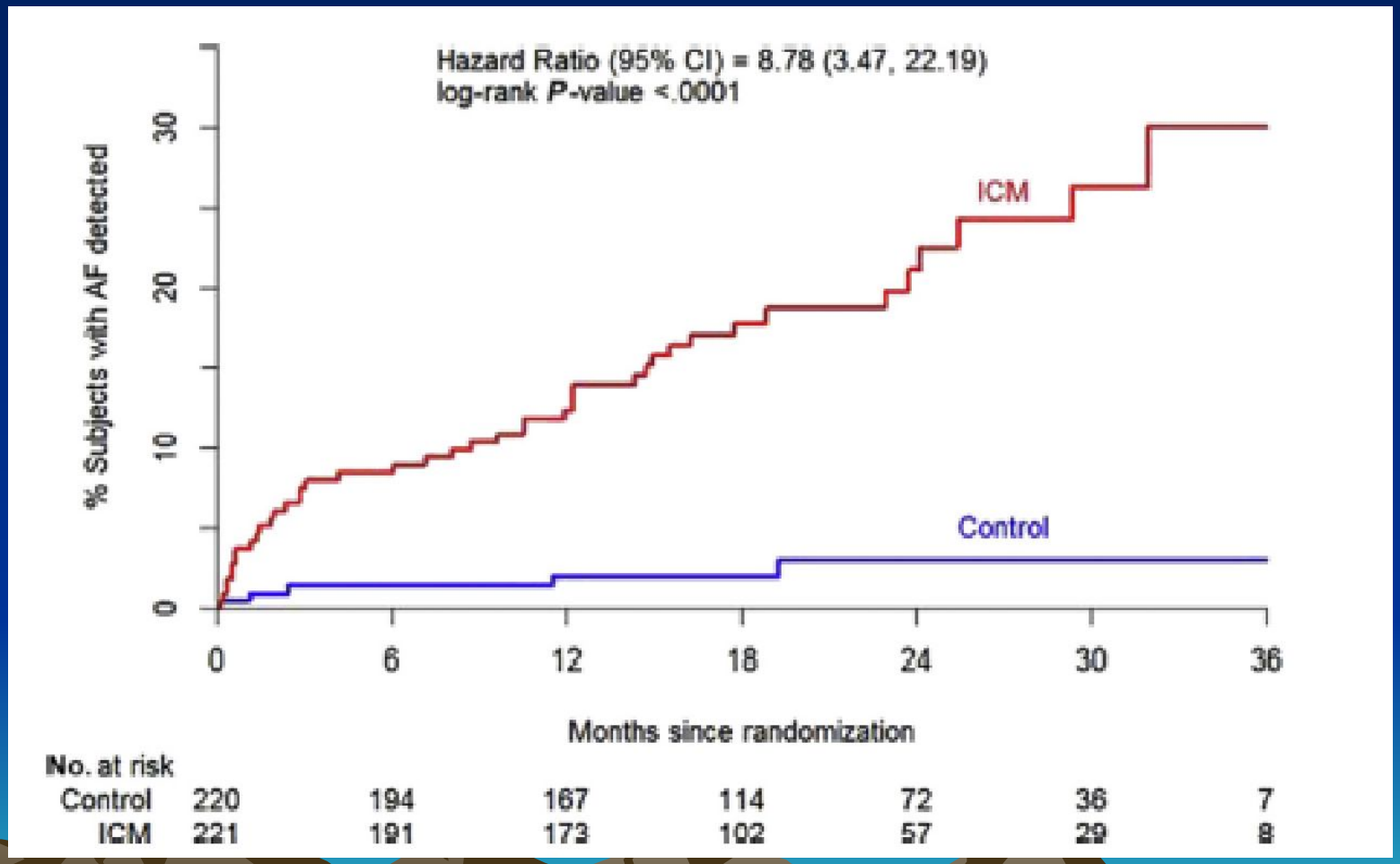
Имплантируемые кардиомониторы (Reveal XT): наблюдательные исследования

Автор	N	Возраст	Продолжительность мониторирования (мес)	Среднее время до регистрации ФП (дни)	% выявления
Cotter et al., 2013	51	51,5	7,5	48	25,5%
Etgen et al., 2013	22	61,6	120,0	153	27,3%
Ritter et al., 2013	60	63,0	12,6	64	17,0%

Бессимптомная ФП – в 67% случаев

Ringwala SM et al. Cardiol Clin 2016; 34: 287–297

Имплантируемые кардиомониторы (Reveal XT): рандомизированное исследование CRYSTAL AF



Sanna T, Diener HC, Morillo CA, et al. N Engl J Med 2014; 370 (26): 2484

Рекомендации по вторичной профилактике инсульта (AHA/ASA, 2014 г.)

Stroke
Journal of the American Heart Association

American Heart Association | American Stroke Association

Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association

Walter N. Kernan, Bruce Ovbiagele, Henry R. Black, Dawn M. Bravata, Marc I. Chimowitz, Michael D. Ezekowitz, Margaret C. Fang, Marc Fisher, Karen L. Furie, Donald V. Heck, S. Claiborne (Clay) Johnston, Scott E. Kasner, Steven J. Kittner, Pamela H. Mitchell, Michael W. Rich, DeJuran Richardson, Lee H. Schwamm and John A. Wilson

Stroke. published online May 1, 2014;
Stroke is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231
Copyright © 2014 American Heart Association, Inc. All rights reserved.
Print ISSN: 0039-2499. Online ISSN: 1524-4628

Артериальная гипертензия

- Антигипертензивная терапия должна начинаться у пациентов, перенесших ТИА или инсульт, через несколько дней после события при АД > 140/90 мм рт.ст. (**I B**)
- Антигипертензивная терапия у пациентов с АД < 140/90 мм рт.ст. может не давать пользы (IIb C)
- Целевые цифры АД после инсульта < 140/90 мм рт.ст. (IIa B); после лакунарного инсульта САД < 130 мм рт.ст. (IIb B)
- Рекомендованные препараты после перенесенного инсульта – диуретики или комбинация «диуретик+ингибитор АПФ» (I A)

Дислипидемия

- После перенесенных ТИА / ишемического инсульта атеросклеротического генеза и при уровне ЛВП ≥ 2,5 ммоль/л рекомендуется высокоинтенсивная терапия статинами (I B)
- После перенесенных ТИА / ишемического инсульта атеросклеротического генеза и при уровне ЛВП < 2,5 ммоль/л рекомендуется высокоинтенсивная терапия статинами (I C)

Сахарный диабет

- После перенесенных ТИА или ишемического инсульта все пациенты должны пройти скрининг на наличие сахарного диабета (глюкоза натощак, гликозилированный гемоглобин, тест толерантности к глюкозе) – IIa C

Стеноз сонных артерий (I)

- У пациентов, перенесших ТИА или ишемический инсульт в течение последних 6 месяцев и имеющих 70-99%-ный стеноз ипсилатеральной сонной артерии показана каротидная эндартерэктомия при риске операции < 6% (I A)
- У пациентов, перенесших ТИА или ишемический инсульт в течение последних 6 месяцев и имеющих умеренный 50-69%-ный стеноз ипсилатеральной сонной артерии (по данным КТ или МРТ с контрастированием) показана каротидная эндартерэктомия при риске операции < 6% (I B)
- При стенозе < 50% эндартерэктомия и стентирование не показаны (III A)
- При необходимости реваскуляризации рекомендуется проведение процедуры в течение 2 недель после события (IIa B)

Стеноз сонных артерий (II)

- Стентирование сонных артерий показано в качестве альтернативы каротидной эндартерэктомии у пациентов с симптомами, имеющих низкий или умеренный риск операционных осложнений, при более чем 70%-ном стенозе ипсилатеральной артерии по данным УЗИ или более чем 50%-ном стенозе по данным инвазивного обследования, КТ или МРТ (IIa B)
- При выборе вмешательства нужно учитывать возраст: у пациентов старше 70 лет предпочтение следует отдавать каротидной эндартерэктомии; у более молодых пациентов обе процедуры имеют одинаковые риски осложнений (IIa B)
- Всем пациентам со стенозом сонных артерий, перенесших ТИА или инсульт, показана терапия антиагрегантами и статинами (I A)

Атеросклероз мозговых артерий

- У пациентов, перенесших ТИА или инсульт на фоне 50-99%-ного стеноза магистральной артерии мозга, предпочтителен аспирин 325 мг/сутки, в сравнении с варфарином (I B)
- У пациентов, недавно (в течение 30 дней) перенесших ТИА или инсульт на фоне выраженного стеноза магистральной артерии мозга (70-99%), к терапии аспирином на 3 месяца целесообразно добавлять клопидогрел 75 мг/сутки (IIb B)

Антиагрегантная терапия после ТИА / инсульта

- Для вторичной профилактики некардиоэмболического инсульта рекомендована монотерапия аспирином (50-325 мг/сутки; I A) или комбинация аспирина 25 мг и дипиридамола замедленного высвобождения 200 мг 2 раза в сутки (I B)
- Возможно назначение монотерапии клопидогрелем 75 мг у ряда пациентов, например, при непереносимости аспирина (IIa B)
- Комбинация аспирина и клопидогрела может быть назначена в течение 24 ч после развития малого ишемического инсульта или ТИА и продолжаться в течение 3 месяцев (IIb B). При назначении данной комбинации на срок 2-3 года повышается риск геморрагических осложнений (III A)

Фибрилляция предсердий

- Для профилактики повторного инсульта на фоне ФП (любая форма) рекомендованы антагонисты витамина К (I A), апиксабан (I A), дабигатран (I B) или ривароксабан (IIa B)
- Комбинация любого перорального антикоагулянта и антиагреганта рекомендуется только пациентам с ИБС, в частности, после ОКС или ЧКВ (IIb C)
- Пациентам, которые не могут принимать антикоагулянты, рекомендована монотерапия аспирином (IA). В ряде случаев можно рассмотреть комбинацию аспирина и клопидогреля (IIb B)
- Большинству пациентов с ФП и состоявшимся цереброваскулярным событием антикоагулянтную терапию целесообразно начинать в течение первых 2 недель после появления неврологических симптомов. При риске геморрагической трансформации – отложить на 2 недели (IIa B)

Pro: "The novel oral anticoagulants should be used as 1st choice for secondary prevention in patients with atrial fibrillation."

Hans-Christoph Diener

Department of Neurology and Stroke Center, University Hospital Essen, Essen, Germany

Thrombosis and Haemostasis 110.3/2013

Table 1: Vascular outcomes of AF patients with prior TIA or stroke in the randomised trials.

	ARISTOTLE		AVERROES		RE-LY			ROCKET AF	
	Apixaban	Warfarin	Apixaban	Aspirin	Dabi 110	Dabi 150	Warfarin	Rivaroxaban	Warfarin
N	1694	1742	390	374	1195	1233	1195	3754	3714
Stroke/SE	73	98	10	33	55	51	65	179	187
Stroke	67	96	10	30	53	47	59	171	172
Ischaemic stroke	57	68	9	27	52	43	41	151	144
Death	129	150	22	27	77	108	107	288	294
CV death	72	76	16	20	45	73	70	192	194
MI	17	26	6	4	18	25	15	65	57

Dabi = dabigatran; 110 = 2 x 100 mg; 150 = 2 x150 mg.

Table 2: Major bleeding complications of AF patients with prior TIA or stroke in the randomised trials. The definition of major bleed was different in the different trials.

	ARISTOTLE		AVERROES		RE-LY			ROCKET AF	
	Apixaban	Warfarin	Apixaban	Aspirin	Dabi 110	Dabi 150	Warfarin	Rivaroxaban	Warfarin
N	1694	1742	390	374	1195	1233	1195	3754	3714
Major bleeding	77	106	14	11	65	102	97	178	183
Haemorrhagic stroke	28	47	1	4	2	5	18	26	31
Intracranial bleed	37	81	4	5	6	13	30	34	46
Major GI bleed	87	97	4	5	33	57	33	NA	NA

Dabi = dabigatran; 110 = 2 x 100 mg; 150 = 2 x150 mg; NA = data not available.

Рекомендации по профилактике инсульта у пациентов с ФП (1)

Рекомендации	Класс	Уровень
Терапия пероральными антикоагулянтами для профилактики тромбоэмболических событий рекомендуется всем пациентам мужского пола с ФП с 2 и более баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc	I	A
Терапия пероральными антикоагулянтами для профилактики тромбоэмболических событий рекомендуется всем пациентам женского пола с ФП с 3 и более баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc	I	A
Терапию пероральными антикоагулянтами для профилактики тромбоэмболических событий следует рассмотреть у мужчин с ФП с 1 баллом по шкале CHA_2DS_2-VASc, принимая во внимание индивидуальные особенности и предпочтения пациента	IIa	B
Терапию пероральными антикоагулянтами для профилактики тромбоэмболических событий следует рассмотреть у женщин с ФП с 2 баллами по шкале CHA_2DS_2-VASc, принимая во внимание индивидуальные особенности и предпочтения пациентки	IIa	B
Терапия антагонистами витамина К (МНО 2.0-3.0 или выше) рекомендуется для профилактики инсульта у пациентов с ФП со средним и тяжелым митральным стенозом или искусственными клапанами сердца	I	B
При инициации применения пероральных антикоагулянтов у пациента с ФП, которому могут быть назначены НОАК (апиксабан, дабигатран, эдоксабан, ривароксабан), НОАК рекомендуются как предпочтительные перед антагонистами витамина К	**I**	**A**

Kirchhof P. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016 Aug 27. pii: ehw210.

Рекомендации по профилактике инсульта у пациентов с ФП (2)

Рекомендации	Класс	Уровень	
Если пациент получает терапию антагонистами витамина К, время в терапевтическом диапазоне (ВТД) должно поддерживаться как можно лучше и строго мониторироваться	I	A	
У пациентов, уже получающих терапию антагонистами витамина К, назначение НОАК может быть рассмотрено в случае отсутствия удовлетворительного контроля ВТД, несмотря на хорошую приверженность к лечению или предпочтения пациента при отсутствии противопоказаний к НОАК (в т.ч. искусственный клапан)	IIв	A	
Комбинация пероральных антикоагулянтов и антиагрегантов повышает риск кровотечений и должна избегаться у пациентов с ФП без других показаний для антиагрегантной терапии	III (harm)	B	
У пациентов мужского и женского пола с ФП без дополнительных факторов риска инсульта, антикоагулянтная и антиагрегантная терапия не рекомендуется для профилактики инсульта	III (harm)	B	
Антиагреганты в монотерапии не рекомендуются для профилактики инсульта у пациентов с ФП не взирая на риск инсульта	III (harm)	A	
НОАК (апиксабан, дабигатран, ривароксабан) не рекомендуются у пациентов с механическими клапанами сердца (уровень доказательности B) или средним и тяжелым митральным стенозом (уровень доказательности C)	III (harm)	B	C

Kirchhof P. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016 Aug 27. pii: ehw210.

Начало или возобновление антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП после инсульта или ТИА

Пациент с ФП и острыми ТИА или инсультом
Внутричерепное кровотечение исключено на КТ или МРТ

- ТИА → 1 день после острого события
- Небольшой инсульт NIHSS<8 → 3 день после острого события
- Средний инсульт NIHSS 8-15 → Оценить наличие геморрагической трансформации на КТ или МРТ на 6 день → 6 день после острого события
- Обширный инсульт NIHSS≥16 → Оценить наличие геморрагической трансформации на КТ или МРТ на 12 день → 12 день после острого события

Учитывайте дополнительные клинические факторы раннего/отсроченного назначения ОАК

Факторы поддерживающие раннее начало назначения ОАК

- Низкий индекс NIHSS<8
- Небольшой размер/ отсутствие инфаркта мозга при визуализации
- Высокий риск рецидива, в т.ч., внутрисердечный тромб
- Не нужная чрезкожная эндоскопическая гастростомия
- Не нужно каротидная хирургия
- Нет геморрагической трансформации
- Клинически стабильны
- Молодой возраст
- Хорошо контролируемое АД

Факторы учитываемые для отсрочки ОАК

- Высокий индекс NIHSS≥8
- Большой/ средний размер инфаркта мозга при визуализации
- Высокий риск рецидива, в т.ч., внутрисердечный тромб
- Нужна чрезкожная эндоскопическая гастростомия
- Нужна каротидная хирургия
- Геморрагическая трансформация
- Неврологическая нестабильность
- Пожилой возраст
- Плохо контролируемая контролируемая гипертензия

Начало ОАК

Данный подход основан на соглашении экспертного сообщества, а не на доказательствах

NIHSS – National Institute of Health Stroke Scale

Kirchhof P. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016 Aug 27. pii: ehw210.

Начало или возобновление антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП после внутричерепного кровоизлияния

Пациент с ФП и развившимся внутричерепным кровотечением на фоне приема АОК
В остром периоде: установление уровня антикоагуляции (см. Лечение кровотечения)

ОАК противопоказаны

Рассмотрите следующую информацию для принятия информированного решения

Факторы учитываемые для воздержания от ОАК

Кровотечение возникшее на адекватных дозах НОАК или установленный перерыв в лечении или недостаточная доза
Пожилой возраст
Неконтролируемая артериальная гипертензия
Кортикальное кровотечение
Тяжелое внутричерепное кровотечение
Множественные кровоизлияния (>10)
Причина кровотечения не может быть устранена или выявлена
Хронический алкоголизм
Потребность в двойной антиагрегантной терапии

Факторы поддерживающие возобновление

Кровотечение возникшее на АВК или передозировка
Травматическая или устранимая причина кровотечения
Молодой возраст
Хорошо контролируемая гипертензия
Кровотечение в базальные ганглии
Нет или минимальные повреждения белого вещества
Хирургическое удаление субдуральной гематомы
Субарахноидальное кровотечение: наложение клипсы на аневризму
Давность инсульта

Пациент или его родственник проинформирован о решении мультицисциплинарной бригады

Нет профилактики инсульта (нет доказательств)

Окклюзия ушка ЛП (IIbC)

Начало или возобновление приема ОАК, выбор препарата с минимальным риском внутричерепного кровотечения через 4-8 недель

Данный подход основан на соглашении экспертного сообщества, а не на доказательствах

Kirchhof P. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016 Aug 27. pii: ehw210.

Криптогенный инсульт: вторичная профилактика

- WARSS study: варфарин на 30% эффективнее АСК
- RE-SPECT ESUS: дабигатран vs АСК
- NAVIGATE ESUS: ривароксабан vs АСК

КРИПТОГЕННЫЙ ИНСУЛЬТ (первоначальное заключение):

на ЭКГ – синусовый ритм; при УЗДГ сонных артерий – стенозирующего процесса нет

1-й этап – исключение сердечно-сосудистых причин инсульта:

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (2-3 дня) – исключить фибрилляцию предсердий

Эхо-КГ – исключить клапанные поражения сердца, открытое овальное окно и пр.

2-й этап – общий и иммунологический анализ крови:

Уровень гемоглобина и число эритроциты – исключить полицитемию

Показатели неспецифического воспаления, антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт, антинуклеарный фактор, ANCA – исключить диффузные заболевания соединительной ткани, антифосфолипидный синдром, онкологические заболевания

3-й этап – генетическое тестирование:

мутации MTHFR (A1298C и C677t), фактор V (G1691A – лейденская и H1299R), PAI-1 (4G/5G), альфа-фибриногена, ACE (I/D), фактор II (G20210A), бета-фибриноген, фактор XIII

Д.А.Напалков, А.А.Соколова, Е.А.Сон, С.Р.Белоусов, В.А.Осадчая, А.И.Лаврова и соавт. // Криптогенный инсульт в практике интерниста. // Медицинский совет, 2016 (в печати)