

Контроль дислипидемии в профилактике повторных ишемических нарушений мозгового кровообращения (заключение экспертов)

Танащян М.М.¹, Шамалов Н.А.², Вознюк И.А.³, Янишевский С.Н.⁴, Виноградов О.И.⁵, Хасанова Д.Р.⁶, Тихомирова О.В.⁷, Парфенов В.А.⁸, Ощепкова Е.В.⁹, Ежов М.В.⁹, Гуревич В.С.^{10,11}, Архипов В.В.¹²

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва; ²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства, Москва; ³ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург; ⁴ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ⁵ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁶ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; ⁷ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург; ⁸ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ⁹ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва; ¹⁰ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; ¹¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ¹²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10;

³Россия, 192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., 3, лит. А; ⁴Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; ⁵Россия, 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70; ⁶Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ⁷Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2; ⁸Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ⁹Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а; ¹⁰Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9; ¹¹Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кировная, 41; ¹²125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Междисциплинарное заседание Совета экспертов на тему: «Контроль дислипидемии в профилактике повторных ишемических нарушений мозгового кровообращения» состоялось 6 июля 2022 г. В заключении Совета экспертов отмечено: после верификации нарушения липидного обмена рекомендуется начать или продолжить терапию статинами настолько рано, насколько это возможно, у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) и транзиторной ишемической атакой (ТИА). Для вторичной профилактики ИИ необходимо добиваться достижения целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), установленного для каждой категории сердечно-сосудистого риска, с последовательным назначением максимально переносимой дозы статинов с биохимическим контролем эффективности и безопасности терапии в интервале 4–12 нед. Недостаточная эффективность статинов требует подключения терапии эзетимибом и решения вопроса об увеличении дозы статинов; при непереносимости статинов и/или противопоказаниях к их назначению следует рассмотреть раннее назначение ингибиторов действия пропротеинового конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9): эволокумаба, алирокумаба — или ингибитора синтеза PCSK9 инклизирана. При уровне ХС ЛПНП >5,0 ммоль/л у больных группы экстремального или очень высокого риска, перенесших атеротромботический ИИ / ТИА, необходимо рассмотреть возможность максимально раннего назначения комбинации статина, эзетимиба и ингибитора действия PCSK9 (эволокумаб, алирокумаб) или ингибитора синтеза PCSK9 (инклизиран).

Ключевые слова: ишемический инсульт; транзиторная ишемическая атака; профилактика ишемического инсульта; холестерин липопротеидов низкой плотности; гиполипидемическая терапия; статины; ингибиторы действия и синтеза PCSK9; инклизиран.

Контакты: Николай Анатольевич Шамалов; shamalovn@gmail.com

Для ссылки: Танащян ММ, Шамалов НА, Вознюк ИА и др. Контроль дислипидемии в профилактике повторных ишемических нарушений мозгового кровообращения (заключение экспертов). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(4):108–113.

DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-108-113

Control of dyslipidemia in the prevention of recurrent ischemic cerebrovascular accidents (expert opinion)

Tanashyan M.M.¹, Shamalov N.A.², Voznyuk I.A.³, Yanishevsky S.N.⁴, Vinogradov O.I.⁵, Khasanova D.R.⁶, Tikhomirova O.V.⁷, Parfenov V.A.⁸, Oshchepkova E.V.⁹, Ezhov M.V.⁹, Gurevich V.S.^{10,11}, Arkhipov V.V.¹²

¹Research Centre of Neurology, Moscow; ²Federal Center of Brain and Neurotechnologies, Federal Biomedical Agency, Moscow;

³I.I. Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg; ⁴M.I. Astvatsaturov Department of Nervous Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg; ⁵National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Ministry of Health of the Russia; ⁶Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan;

⁷Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia, Saint Petersburg; ⁸I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁹National Medical Research Center of Cardiology named after E.I. Chazov, Ministry of Health of Russia; ¹⁰Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg;

¹¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg; ¹²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹⁸⁰, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia; ²¹, Ostrovityanov St., Build. 10, Moscow 117997, Russia; ³³, Budapestskaya St., lit. A, Saint Petersburg 192242, Russia; ⁴⁶, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 195027, Russia; ⁵⁷⁰, Nizhnaya Pervomayskaya St., Moscow 105203, Russia; ⁶⁴⁹, Butlerov St., Kazan 420012, Russia; ^{74/2}, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044, Russia;

⁸¹¹, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ^{915a}, 3d Cherepkovskaya St., Moscow 121552, Russia;

¹⁰⁷⁻⁹, Universitetskaya Embankment, Saint Petersburg 199034, Russia; ¹¹⁴¹, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia; ^{122/1}, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia

On July 6, 2022, an interdisciplinary meeting of the Expert Council was held on the topic "Control of dyslipidemia in the prevention of acute and recurrent ischemic cerebrovascular accidents". The conclusion of the Expert Council was that after verification of a lipid metabolism abnormality, in patients with ischemic stroke (IS) and transient ischemic attack (TIA) it is recommended to start or continue statin therapy as early as possible. For secondary prevention of IS, it is necessary to achieve the target level of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) set for each category of cardiovascular risk, with consistent administration of the maximum tolerated dose of statins with biochemical monitoring of the effectiveness and safety of therapy in the interval of 4–12 weeks. The insufficient effectiveness of statins requires the inclusion of ezetimibe therapy and the decision to increase the dose of statins; in case of intolerance to statins and / or contraindications to their administration, early administration of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors: evolocumab, alirocumab – or an PCSK9 synthesis inhibitor, inclisiran, should be considered. At a LDL-C level of >5.0 mmol/l in patients of the extreme or very high risk group who have had atherothrombotic IS / TIA, necessary administration of a combination including a statin, ezetimibe and an PCSK9 inhibitor (evolocumab, alirocumab) or a PCSK9 synthesis inhibitor (inclisiran) should be considered as early as possible.

Keywords: dyslipidemia; ischemic stroke; transient ischemic attack; prevention of ischemic stroke; low-density lipoprotein cholesterol; lipid-lowering therapy; statins; PCSK9 inhibitors; inclisiran.

Contact: Nikolai Anatolyevich Shamalov; shamalov@gmail.com

For reference: Tanashyan MM, Shamalov NA, Voznyuk IA, et al. Control of dyslipidemia in the prevention of recurrent ischemic cerebrovascular accidents (expert opinion). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(4):108–113. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-108-113

6 июля 2022 г. состоялось междисциплинарное заседание Совета экспертов с участием неврологов, кардиологов и клинических фармакологов на тему «Контроль дислипидемии в профилактике повторных ишемических нарушений мозгового кровообращения», на котором рассматривались следующие вопросы:

- 1) проблемы организации медицинской помощи больным с ишемическим инсультом (ИИ) / транзиторной ишемической атакой (ТИА) и нарушениями липидного обмена;
- 2) качество оказания медицинской помощи пациентам с ИИ в аспекте диагностики, лечения дислипидемии и контроля за целевыми показателями липидов, а также эффективности диспансерного наблюдения;
- 3) подходы к лечению дислипидемии, включая новые возможности, с целью первичной и вторичной профилактики ИИ;
- 4) анализ международных и российских клинических рекомендаций по ведению пациентов с ИИ и нарушением липидного обмена;

5) результаты клинических исследований лекарственного препарата инклизирин в терапии пациентов с семейной гиперхолестеринемией, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) атеросклеротической природы и эквивалентами сердечно-сосудистого риска [данные рандомизированных клинических исследований (РКИ) III фазы: ORION-9, -10, -11];

6) перспективы применения препарата инклизирин в терапии пациентов с ИИ/ТИА и включения его в клинические рекомендации Минздрава России «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых».

Актуальность профилактики повторного инсульта

Инсульт остается второй по частоте причиной смерти после ишемической болезни сердца и третьей причиной инвалидности во всем мире. В 2018 г. на конференции Европейской организации по борьбе с инсультом (European Stroke Organization, ESO) в Мюнхене была утверждена

стратегия по борьбе с этим заболеванием, цель которой – снижение заболеваемости инсультом на 10% к 2030 г. в странах Европы [1]. В Российской Федерации реализуется федеральный проект «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями», в рамках которого поставлена задача по снижению показателя смертности от острого нарушения мозгового кровообращения до 71,1 на 100 тыс. населения к 2024 г. [2].

После ИИ и ТИА риск повторного инсульта составляет 1,2% в первые 30 дней, 3,4% в течение 90 дней, 7,4% в течение 1 года и 19,4% в течение 5 лет [3]. Летальность больных с ИИ особенно высока в острый период и может достигать 35% в течение первых дней. Несмотря на определенные успехи в первичной профилактике инсульта, в России ежегодно регистрируется около 500 тыс. новых случаев этого тяжелого инвалидизирующего заболевания. При атеротромботическом подтипе ИИ частота рецидива составляет 20% в течение 3 мес [4].

Гиполипидемическая терапия в профилактике повторного ИИ

Атеросклероз артерий крупного и среднего калибра является наиболее частой причиной инсульта у пациентов старших возрастных групп. До 43% случаев церебральной эмболии обусловлены наличием атеросклеротических бляшек в сонных артериях [5]. Гиперлипидемия, согласно отечественным данным, встречается почти у 70% пациентов, перенесших инсульт любого генеза [6]. По данным метаанализа 26 исследований с участием свыше 170 тыс. человек, снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) на каждый 1 ммоль/л снижает риск повторного инсульта на 12% [7].

Для обеспечения надлежащего контроля за снижением уровня ХС ЛПНП до целевых показателей в соответствии с категорией сердечно-сосудистого риска пациента чрезвычайно важна роль вторичной профилактики с совершенствованием подходов к ведению больных, перенесших инсульт, на амбулаторно-поликлиническом этапе после стационарного лечения. В ряде регионов Российской Федерации на базе крупных медицинских организаций созданы центры профилактики инсульта, в которых разработаны и успешно применяются лечебно-профилактические программы по вторичной профилактике инсультов. С 1 сентября 2022 г. вступает в силу новый порядок диспансерного наблюдения, охватывающий пациентов, перенесших острые ССЗ [8]. Одним из решений существующей проблемы неудовлетворительной преемственности между стационаром и амбулаторным звеном в наблюдении за больными, перенесшими инсульт, должна стать реализация Приказа Минздрава России № 168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми», в котором определены сроки, порядок и мониторируемые показатели. Однако не во всех регионах остается до конца решенным вопрос о передаче между медицинскими учреждениями медицинской информации о пациенте, содержащей результаты клинико-инструментальных и лабораторных исследований, в частности данные об уровне ХС ЛПНП, а также рекомендации и алгоритм действий по контролю за дислипидемией и дальнейшей интенсификации липидснижающей терапии при необходимости.

Отмечаются недостаточное знание терапевтической тактики ведения больных, перенесших инсульт с нарушением липидного обмена, несоблюдение клинических рекомендаций и стандартов лечения. Решением данной проблемы является проведение междисциплинарных (кардионеврологических) образовательных мероприятий, внедрение системы контроля достижения целевых показателей (ХС ЛПНП, гликированный гемоглобин при сахарном диабете, уровень артериального давления и др.) в соответствии с клиническими рекомендациями.

Кроме того, до настоящего времени в ряде медицинских организаций первичного звена здравоохранения регионов существует практика определения только общего ХС (ОХС) как на этапе выявления дислипидемии, так и на этапе лечения и контроля липидных нарушений. Современные исследования убедительно доказали необходимость определения всех показателей липидного спектра, а принятие решения о назначении липидснижающей терапии и контроле ее эффективности должно основываться на данных об уровне ХС ЛПНП [7]. Преодолеть этот барьер позволяют замена рутинного ОХС на ХС ЛПНП и оснащение медицинских учреждений лабораторно-диагностическим оборудованием, обеспечивающим адекватную частоту и глубину проводимых исследований.

С целью контроля выполнения клинических рекомендаций и порядка проведения диспансерного наблюдения целесообразно разработать чек-листы отчетности медицинской организации с оценкой критериев качества оказания медицинской помощи больным, перенесшим инсульт, которые включали бы следующие параметры: количественное значение ХС ЛПНП, процент пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛПНП, регулярность и своевременность проведения данного биохимического анализа в группе больных и др.

Существующие сложности на этапе процесса закупок и доведения лекарств до аптек в рамках льготного лекарственного обеспечения определяют необходимость в мониторинге соотношения количества выписанных рецептов и числа отоваренных препаратов за отчетный период. Особое место в этом аспекте занимает необходимость отлаженности работы патронажной службы в регионе для маломобильной группы пациентов, которая помимо выписки рецептов объединяла бы мероприятия по реабилитации в рамках индивидуальной программы лечения.

В существующих отечественных и международных клинических рекомендациях нет однозначной рекомендации о сроках начала проведения гиполипидемической терапии при инсульте [9–11]. Между тем этот вопрос, по мнению экспертов, представляется важным с позиции снижения риска повторного инсульта, смерти от повторного инсульта, инфаркта и других острых ССЗ. Кардиологическая практика в нашей стране демонстрирует максимально раннее начало статинотерапии в первые часы заболевания у пациентов с инфарктом миокарда, в то время как при нарушениях мозгового кровообращения алгоритм старта гиполипидемической терапии *a priori ante factum* не отлажен.

Результаты многочисленных клинических исследований показывают преимущества максимально раннего назначения статинов (в течение 48 ч с момента развития ИИ или ТИА) после получения лабораторного подтверждения нарушения липидного обмена на основании концентрации

ХС ЛПНП относительно целевого уровня [12, 13]. Гиполипидемическая терапия составляет основу профилактики атеротромботического подтипа ИИ, она также используется в подавляющем большинстве случаев других подтипов ИИ, так как при них отмечается дислипидемия и имеются сопутствующие заболевания, при которых показана гиполипидемическая терапия. Значительную долю пациентов, перенесших ТИА или ИИ, относят к категории очень высокого или экстремально высокого сердечно-сосудистого риска, что требует назначения высокоинтенсивной дозы статинов (40–80 мг аторвастатина или 20–40 мг розувастатина). К категории больных высокого риска можно отнести и пациентов с другими подтипами ИИ, например с кардиоэмболическим инсультом, при котором, если имеется дислипидемия, возможно назначение статинов в средних дозах. Возраст пациента не может быть причиной отказа от проведения гиполипидемической терапии. У больных старше 75 лет, перенесших ИИ/ТИА и не принимавших ранее статины, при наличии показаний допустимо начинать умеренно интенсивную терапию статинами с целью снижения риска повторного инсульта.

Новые возможности гиполипидемической терапии

Проблема недостаточной эффективности терапии только с использованием статинов, даже в высокоинтенсивном режиме, для достижения целевого уровня ХС ЛПНП (<1,0 ммоль/л) у больных с экстремально высоким сердечно-сосудистым риском решается назначением более ранней комбинированной терапии: статин + эзетимиб или статин + эзетимиб + ингибитор действия/синтеза пропротеинового конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9). Такая тактика лечения в большинстве случаев позволит врачу как можно быстрее достичь целевого значения ХС ЛПНП, не теряя времени на титрацию дозы статина и поэтапное усиление схемы лечения.

Несмотря на то что эзетимиб усиливает гиполипидемические эффекты статинов, у значительной части больных сохраняется высокий остаточный риск сердечно-сосудистых осложнений [14]. У больных, перенесших инсульт, особенно с нарушением функции глотания, можно ожидать низкую эффективность таблетированной терапии. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) по ведению больных с дислипидемией, для повышения приверженности пациентов лечению следует упрощать режим приема препаратов путем снижения кратности приема [15]. Созданы и уже начали активно применяться в ряде стран современные инъекционные препараты с частотой введения 1–2 раза в месяц, блокирующие PCSK9 и демонстрирующие свою эффективность в снижении концентрации ХС ЛПНП в плазме крови. Лекарственные средства данной группы рекомендуются, если у пациентов, получающих базисную гиполипидемическую терапию, не удается достигнуть целевого уровня ХС ЛПНП.

13 апреля 2022 г. в России зарегистрирован инновационный оригинальный препарат инклизирин для лечения взрослых пациентов с первичной гиперхолестеринемией или смешанной дислипидемией. Он представляет собой химически модифицированную двухцепочечную малую интерферирующую РНК, механизм действия которой ос-

нован на принципах естественного клеточного процесса подавления экспрессии гена *PCSK9* (РНК-интерференции), т. е. ингибирования синтеза *PCSK9* [16]. Схема применения препарата определяет три введения в первый год и по два введения во второй и последующие годы, что поможет существенно снизить нагрузку на специалистов системы здравоохранения и увеличить приверженность пациентов терапии.

В трех РКИ III фазы (ORION-9, -10, -11) была подтверждена долгосрочная гиполипидемическая активность инклизирин в широкой выборке пациентов, в которую были включены и пациенты, перенесшие ИИ [17, 18]. Было установлено, что назначение инклизирин приводит к снижению уровня ХС ЛПНП на 50–55% уже через 3 мес, и в последующем данные показатели стабильно удерживаются в течение длительного периода терапии. Профиль безопасности инклизирин сопоставим с плацебо, не было получено данных о возникновении специфических серьезных нежелательных явлений, возникших в ходе лечения.

В метаанализе РКИ группы ORION с участием 3660 пациентов было установлено, что инклизирин снижает уровень ХС ЛПНП на 51% (95% ДИ, 48–53%; $p < 0,001$) по сравнению с плацебо [19]. В группе инклизирин установлено значимое снижение на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ 0,61–0,92) частоты неблагоприятных ССЗ, включавших в себя инсульт, кардиальную смерть и любые симптомы остановки сердца или нефатальный инфаркт миокарда.

Основываясь на опубликованных данных результатов РКИ и метаанализа, эксперты рекомендовали включить инклизирин в Клинические рекомендации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых» для вторичной профилактики инсульта пациентам, которые не достигают целевого уровня ХС ЛПНП на фоне проводимой терапии статинами и эзетимибом.

Основные положения заключения Совета экспертов

1. Целесообразно разработать чек-листы отчетности медицинской организации с оценкой критериев качества оказания медицинской помощи больным, перенесшим ИИ и ТИА, включающие следующие параметры: количественное значение уровня ХС ЛПНП, частота достижения целевого уровня ХС ЛПНП, регулярность и своевременность оценки уровня ХС ЛПНП и др.
2. Необходимо повышение уровня знаний врачей-неврологов в отношении своевременной коррекции и контроля терапии дислипидемии с акцентом на достижение целевых уровней ХС ЛПНП в соответствии с категорией сердечно-сосудистого риска пациента.
3. Необходимо усиление междисциплинарного взаимодействия между врачами-неврологами, врачами-кардиологами и врачами общей практики в лечении коморбидных пациентов с нарушениями липидного обмена за счет проведения взаимных консультаций в условиях кабинетов вторичной профилактики, создаваемых в первичном звене здравоохранения, а также направления в специализированные центры экспертизы (липидный кабинет, федеральные центры и др.).

4. Пациентам с ИИ/ТИА после верификации нарушения липидного обмена рекомендуется назначать/продолжать терапию статинами настолько рано, насколько это возможно (старт в течение 48 ч) после получения лабораторной верификации нарушения липидного обмена в терапевтических дозах с учетом сердечно-сосудистого риска и переносимости.
5. В рамках первичной и вторичной профилактики ИИ/ТИА необходимо добиваться целевого уровня ХС ЛПНП, установленного для каждой категории сердечно-сосудистого риска, с последовательным назначением максимально переносимой дозы статинов с биохимическим контролем эффективности и безопасности терапии в интервале 4–12 нед. Недостаточная эффективность статинов требует подключения терапии эзетимибом и решения вопроса об увеличении дозы статинов; при непереносимости статинов и/или противопоказаниях к их применению следует рассмотреть раннее назначение ингибиторов действия PCSK9 (эволокумаб, алирокумаб) или ингибитора синтеза PCSK9 (инклизирин).
6. Если пациенты, перенесшие ИИ/ТИА, не достигают целевого уровня ХС ЛПНП на фоне проводимой терапии статинами и эзетимибом, рекомендуется добавить ингибитор действия PCSK9 (эволокумаб, алирокумаб) или ингибитор синтеза PCSK9 (инклизирин).
7. Проведение длительной гиполипидемической терапии инклизиринаном с интервалом в 6 мес между инъекциями обеспечивает стабильное удержание целевого уровня ХС ЛПНП и имеет преимущество по сравнению с существующей парентеральной гиполипидемической терапией после ИИ/ТИА.
8. При уровне ХС ЛПНП >5,0 ммоль/л у больных, относящихся к категории экстремального или очень высокого риска, перенесших атеротромботический ИИ/ТИА, следует рассмотреть возможность максимально раннего назначения комбинации статина, эзетимиба и ингибитора действия PCSK9 (эволокумаб, алирокумаб) или ингибитора синтеза PCSK9 (инклизирин).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. The Stroke Action Plan for Europe (SAP-E) is a pan-European initiative that was outlined by the European Stroke Organisation (ESO) and the Stroke Alliance for Europe (SAFE). Available from: <https://eso-stroke.org/projects/stroke-action-plan/#:~:text=The%20Stroke%20Action%20Plan%20for,the%20continent%20run%20until%202030>
2. Паспорт национального проекта «Здравоохранение» (утвержден президиумом Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24.12.2018 № 16). Доступно по ссылке: <http://static.government.ru/media/files/gWYJ4OsAhPOWeWajk1prKDEpregEcduI.pdf> [*Pasport natsional_nogo proyekta «Zdravookhraneniye» (utverzhdenn prezidiumom Soveta pri Prezidente RF po strategicheskomu razvitiyu i obshchestvennomu projektu, protokol ot 24.12.2018 № 16)*] [Passport of the national project "Healthcare" (approved by the Presidium of the Council under the President of the Russian Federation for strategic development and public project, protocol dated December 24, 2018 No. 16)] Available from: <http://static.government.ru/media/files/gWYJ4OsAhPOWeWajk1prKDEpregEcduI.pdf> (In Russ.).
3. Stahmeyer JT, Stubenrauch S, Geyer S, et al. The Frequency and Timing of Recurrent Stroke: An Analysis of Routine Health Insurance Data. *Dtsch Arztebl Int.* 2019 Oct 18;116(42):711-7. doi: 10.3238/arztebl.2019.0711
4. Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology.* 2004 Feb 24;62(4):569-73. doi: 10.1212/01.wnl.0000110311.09970.83
5. Grau AJ, Weimar C, Bugge F, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke.* 2001 Nov;32(11):2559-66. doi: 10.1161/hs1101.098524
6. Оганов РГ, Симаненков ВИ, Бакулин ИГ и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019;18(1):5-66. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66 [Oganov RG, Simanenkova VI, Bakulin IG, et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(1):5-66. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66 (In Russ.).]
7. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Pedersen TR, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010 Nov 13;376(9753):1670-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5. Epub 2010 Nov 8.
8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.03.2022 № 168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми». [*Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii ot 15.03.2022 № 168n "Ob utverzhdenii poryadka provedeniya dispansernogo nablyudeniya za vzroslyimi"*] [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated March 15, 2022 No. 168n "On approval of the procedure for dispensary observation of adults"] (In Russ.).
9. Bulwa ZB, Mendelson SJ, Brorson JR. Acute Secondary Prevention of Ischemic Stroke: Overlooked No Longer. *Front Neurol.* 2021 Sep 10;12:701168. doi: 10.3389/fneur.2021.701168
10. Клинические рекомендации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых», ID:171, 2021 г. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/171_2 [*Klinicheskiye rekomendatsii «Ishemicheskii insul't i tranzitornaya ishemicheskaya ataka u vzroslykh»*, ID:171, 2021 g. [Clinical guidelines "Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults", ID: 171, 2021]. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/171_2 (In Russ.).]
11. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2021 Jul;52(7):e364-e467. doi: 10.1161/STR.0000000000000375. Epub 2021 May 24. Erratum in: *Stroke.* 2021 Jul;52(7):e483-e484.
12. Kang J, Kim N, Park TH, et al. Early statin use in ischemic stroke patients treated with recanalization therapy: retrospective observational study. *BMC Neurol.* 2015 Jul 30;15:122. doi: 10.1186/s12883-015-0367-4
13. Jeong HG, Kim BJ, Yang MH, et al. Early statins after intravenous or endovascular recanalization is beneficial regardless of timing, intensity and stroke mechanism. *J Stroke.* 2017 Sep;19(3):370-2. doi: 10.5853/jos.2017.00836. Epub 2017 Sep 29.

14. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al; ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2008 Apr 3;358(14):1431-43. doi: 10.1056/NEJMoa0800742. Epub 2008 Mar 30. Erratum in: *N Engl J Med.* 2008 May 1;358(18):1977.
15. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016 Oct 14;37(39):2999-3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272. Epub 2016 Aug 27.
16. Общая характеристика лекарственного препарата Сибрава. РУ ЛП-№(000689)-(РГ-РУ). [Общая характеристика лекарственного препарата Сибрава. РУ ЛП-№(000689)-(РГ-РУ) [General characteristics of the drug Sibrava. RU LP-No. (000689)-(RG-RU)] (In Russ.)].
17. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al.; ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two phase 3 trials of Inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2020 Apr 16;382(16):1507-19. doi: 10.1056/NEJMoa1912387. Epub 2020 Mar 18.
18. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al; ORION-9 Investigators. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020 Apr 16;382(16):1520-30. doi: 10.1056/NEJMoa1913805. Epub 2020 Mar 18.
19. Khan SA, Naz A, Qamar Masood M, Shah R. Meta-Analysis of Inclisiran for the Treatment of Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2020 Nov 1;134:69-73. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.08.018. Epub 2020 Aug 15.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.07.2022/27.07.2022/30.07.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Танащян М.М. <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>
 Шамалов Н.А. <https://orcid.org/0000-0001-6250-0762>
 Вознюк И.А. <https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>
 Янишевский С.Н. <https://orcid.org/0000-0001-6518-0063>
 Виноградов О.И. <https://orcid.org/0000-0002-7988-4229>
 Хасанова Д.Р. <https://orcid.org/0000-0002-8825-2346>
 Тихомирова О.В. <https://orcid.org/0000-0003-4722-0900>
 Парфенов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>
 Ощепкова Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-6199-4649>
 Ежов М.В. <https://orcid.org/0000-0003-2296-0822>
 Гуревич В.С. <https://orcid.org/0000-0002-6815-444X>
 Архипов В.В. <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>