

О.В. Карпова, Е.В. Бриль

АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В СОСУДИСТОЙ НЕВРОЛОГИИ

ФМБЦ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Карпова Ольга Валентиновна: okarpova@fmbcfmba.ru

Резюме

Развитие острых сосудистых мозговых событий – ОНМК является одной из основных причин смертности и инвалидизации. В настоящее время в развитых странах, благодаря развитию новых технологий и усовершенствованию оказания медицинской помощи и профилактики отмечается тенденция к снижению смертности и заболеваемости ЦВБ. Своевременное и адекватное применение антитромботической терапии у пациентов данной категории для первичной и вторичной профилактики развития ОНМК является крайне важным аспектом ведения и достоверно снижает риски повторного острого сосудистого события, увеличивает выживаемость и способствует более благоприятному прогнозу к восстановлению нарушенных функций и качества жизни в долгосрочной перспективе.

Ключевые слова: инсульт, ОНМК, церебральный венозный тромбоз, алгоритм применения антитромботической терапии

Для цитирования: Карпова О.В., Бриль Е.В. Аспекты применения антитромботической терапии в сосудистой неврологии // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2023. №3. С. 21–26. DOI: 10.33266/2782-6430-2023-3-21-26

O.V.Karpova, E.V. Bril'

Aspects of the Use of Antithrombotic Therapy in Vascular Neurology

International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Contact person: Karpova Olga Valentinovna: okarpova@fmbcfmba.ru

Abstract

The development of Acute Cerebrovascular Events - ACV is one of the main causes of mortality and disability. Currently, in developed countries, due to the development of new technologies and improvement of medical care and prevention, there is a tendency to decrease the mortality and morbidity of cerebrovascular disease (CVD). Timely and adequate use of antithrombotic therapy in patients in this category for primary and secondary prevention of ACV is an extremely important aspect of management and reliably reduces the risks of recurrent cerebrovascular accidents, increases survival and contributes to a more favorable prognosis for the recovery of impaired functions and quality of life in the long term.

Keywords: stroke, ACV, cerebral venous thrombosis, approach to antithrombotic therapy

For citation: Karpova OV, Bril' EV. Aspects of the Use of Antithrombotic Therapy in Vascular Neurology. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2023.3:21-26. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2023-3-21-26

Острое нарушение мозгового кровообращения занимает второе место среди причин смерти и первое среди причин инвалидизации [1]. В настоящее время не смотря на рост заболеваемости ЦВБ, отмечающийся еще с начала XXI века, благодаря внедрению новых медицинских технологий в сосудистой неврологии, развитию сети первичных сосудистых отделений, информированности населения, своевременной транспортировке в стационар и оказанию адекватной специализированной медицинской помощи, с последующим проведением медицинской реабилитации и профилактики, смертность от ЦВБ снижается [2,5].

Развитие и применение в клинической практике новых медицинских технологий визуализации головного мозга, сердца, сосудов, лабораторного контроля в соответствии с общепринятой классификацией гетерогенности причин ОНМК - TOAST, позволило выделить из большинства причин формирования ишемического инсульта в 70 % случаев связь с тромботической окклюзией артерий головного мозга [3-5].

В связи с этим, проведение антитромботической терапии (АТТ) является доминирующим и в лечении, и профилактике развития ОНМК, что подчеркнуто и в новых клинических рекомендациях Ассоциации американских кардиологов/Американской ассоциации по борьбе с инсультом от 2021г. (AHA/ASA). Безусловно, в зависимости от причин и механизма формирования ОНМК необходим и дифференциальный подход к назначению антитромботической терапии: обоснованному выбору препарата, длительности применения и срокам возобновления АТТ (при геморрагическом инсульте), методам контроля эффективности и безопасности приема [6,7].

В настоящее время все антитромботические препараты можно разделить на три группы: фибринолитические средства, тромбоцитарные антиагреганты и антикоагулянты.

На выбор антитромботической терапии при остром сосудистом событии оказывает влияние степень его тяжести, которую необходимо учитывать по оценке результата по общепринятым

Таблица 1

Целесообразность применения АТТ в зависимости от риска развития ишемического инсульта по шкале CHA2DS2-VASc
Reasonable usage of ATT depending on ischemic stroke risk according to CHA2DS2-VASc scale

Количество баллов по шкале CHA2DS2-VASc	Руководство Всероссийского научного общества кардиологов [6]	Руководство Европейского общества кардиологов [7]	Руководство профильных американских сообществ [8]
0	Не назначать антиагрегантную или антикоагулянтную терапию (ПШВ)	Не назначать антиагрегантную или антикоагулянтную терапию (ПШВ)	Не назначать антитромботическую терапию (IIa, B)
1	Рассмотреть назначение оральных антикоагулянтов (ОАК) (IIaB)	Рассмотреть назначение ОАК (IIaB)	Возможные варианты антитромботической терапии: • неназначение антитромботической терапии; • назначение пероральных антикоагулянтов; • назначение аспирина. Класс рекомендаций и УНО для всех вариантов IIb, C
≥2	Показано назначение ОАК (IA)	Показано назначение ОАК (IA)	Показано назначение ОАК (класс рекомендаций I): • варфарин с терапевтическим диапазоном МНО 2,0-3,0 (A); • дабигатран (B); • ривароксабан (B); • апиксабан (B)

шкалам: **NIHSS** (Шкала инсульта Национального института здоровья), позволяющая объективно количественно оценить степень тяжести инсульта, и **ABCD2** (шкала оценки риска развития ОНМК после перенесенной ТИА) [8,9], позволяющая предсказать ранний риск инсульта в течение первых 2, 7 и 90 дней после транзиторной ишемической атаки.

В настоящее время разрабатывается, но еще не валидизирована, шкала **POST-NIHSS**, являющаяся

модификаций шкалы NIHSS для увеличения прогностической точности при инсультах в вертебро-базиллярном бассейне. Разработана, но также не валидизирована, шкала **ABCD3I** для прогнозирования риска раннего инсульта после ТИА.

Индивидуально для каждого пациента перед назначением АТТ для оценки риска развития тромбоза и кровотечения, прогнозирования риска инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий используется шкала CHA2DS2-VASc [10], у паци-

Таблица 2

Шкала HAS-BLEDv
HAS-BLED scale

Акроним	Клиническая характеристика	Описание	Балл
H	Hypertension	Гипертония в анамнезе (Неконтролируемая, систолическое АД >160 мм рт.ст.)	1
A	Abnormal renal and liver function	Нарушение функции почек (Хронический диализ, либо трансплантация почки, либо креатинин сыворотки более 200 мкмоль/л) и/или Нарушение функции печени (Хронические болезни печени (цирроз), либо значительные сдвиги в печеночных пробах (повышение билирубина > 2 раза от верхней границы нормы + повышение АЛТ/АСТ/щелочной фосфатазы > 3 раза от верхней границы нормы)	1 или 2
S	Stroke	ОНМК в анамнезе	1
B	Bleeding	Кровотечение в анамнезе (Большие кровотечения в анамнезе (интракраниальное, либо требующее госпитализации, либо со снижением Hb > 2 г/л, либо требующее гемотрансфузию), анемия или предрасположенность к кровотечениям)	1
L	Labile INRs	Нестабильное МНО (нестабильное или высокое МНО или выход за пределы терапевтического интервала более 40% времени)	1
E	Elderly	Возраст > 65 лет	1
D	Drugs or alcohol	Лекарства (Совместный прием лекарств, усиливающих кровоточивость: антиагреганты, НПВП) и/или Алкоголь (более 8 доз алкоголя в неделю)	1 или 2
Максимум 9 баллов			

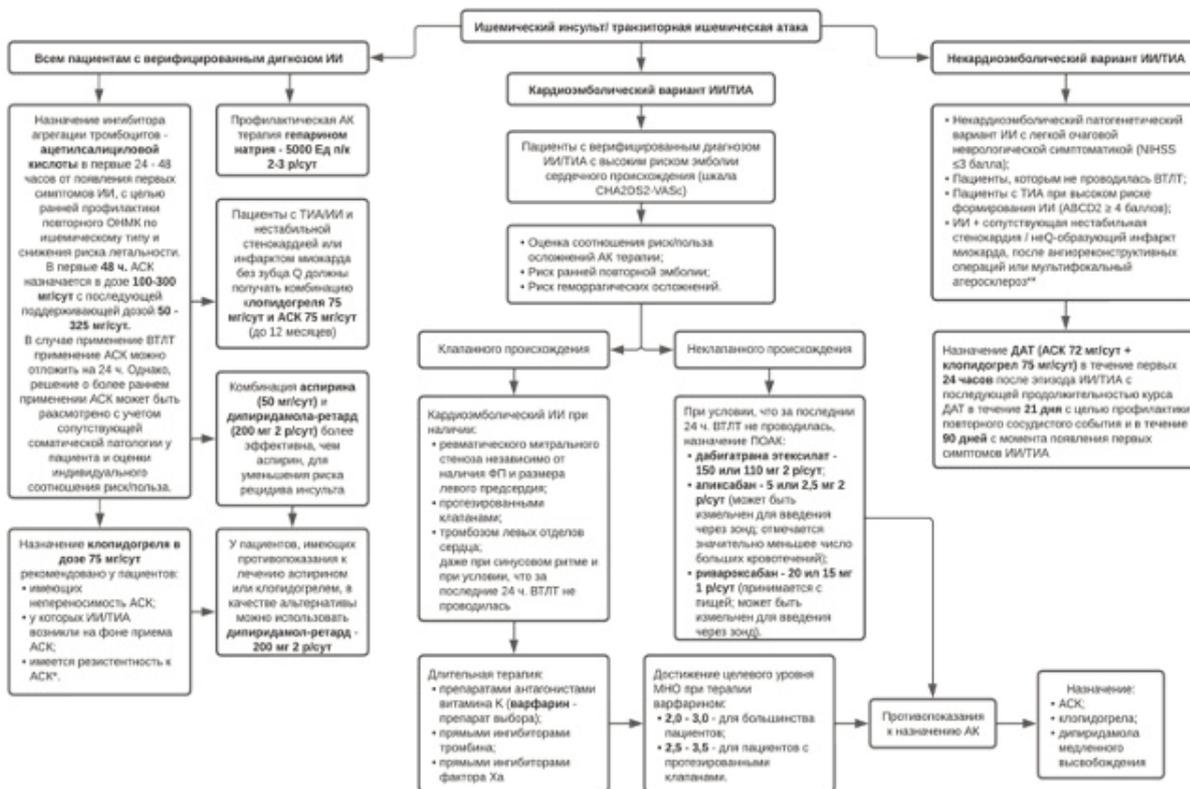


Рис. 1. Алгоритм АТТ при ИИ и ТИА
Fig. 1. Approach to antithrombotic therapy in Ischemic Stroke and TIA

ентов с фибрилляцией предсердий - шкала оценки риска значительных кровотечений HAS-BLED [10], у пациентов с ВТЭО - шкала оценки риска кровотечений RIETE [11].

В шкале CHA2DS2-VASc используется оценка модифицируемых (наличие хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, сахарного диабета) и не модифицируемых (возраст, наличие в анамнезе сосудистых событий, пол) факторов риска развития сердечно-сосудистых событий. Чем выше балл, полученный по шкале CHA2DS2-VASc, тем выше риск развития ишемического инсульта, выше класс рекомендаций и уровень научной обоснованности применения АТТ (табл. 1).

Вторая шкала, наиболее часто применяемая перед назначением АТТ – шкала оценки риска значительных кровотечений у пациентов с ФП, получающих антикоагулянты (шкала HAS-BLED [10], табл. 2), по данным которой результат >3 баллов расценивается как высокий риск кровотечений.

На основе обзора клинических рекомендаций мы составили алгоритм выбора применения АТТ у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) и транзиторной ишемической атакой (ТИА) (рис. 1) [5,12-17,22-24], и алгоритм проведения АТТ у пациентов с геморрагическим инсультом [7,18-21] с целью профилактики тромбоэмболических осложнений (рис. 2), поскольку согласно актуальной норматив-

ной базе при ГИ рекомендуется возобновление АТТ пациентам, которые до ГИ принимали эти препараты при сохранении показаний к приему этих препаратов. Однако, срок возобновления должен определяться индивидуально в каждом случае, так как существующих на данный момент данных недостаточно для определения оптимальных сроков возобновления АТТ.

При центральном венозном тромбозе (ЦВТ) целью назначения АТТ является реканализация тромбированного участка синуса или вены с целью предотвращения распространения тромбоза и лечение основного протромботического состояния для предотвращения тромбообразования и ВТЭО, предотвращения рецидива ЦВТ [25-30].

Международные рекомендации по диагностике и лечению ЦВТ описаны АНА/ASA [27]) и Европейской Организацией по борьбе с Инсультом (ESO), и одобрены Европейской Академией Неврологии (European Academy of Neurology [28]).

При отсутствии противопоказаний к назначению антикоагулянтов, назначаются парентеральные антикоагулянты. Тактика назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с ЦВТ представлена на рис 3.

В случае ухудшения состояния, несмотря на адекватную терапию гепарином показаны местный внутривенный тромболитик или механическая тромбэктомия.

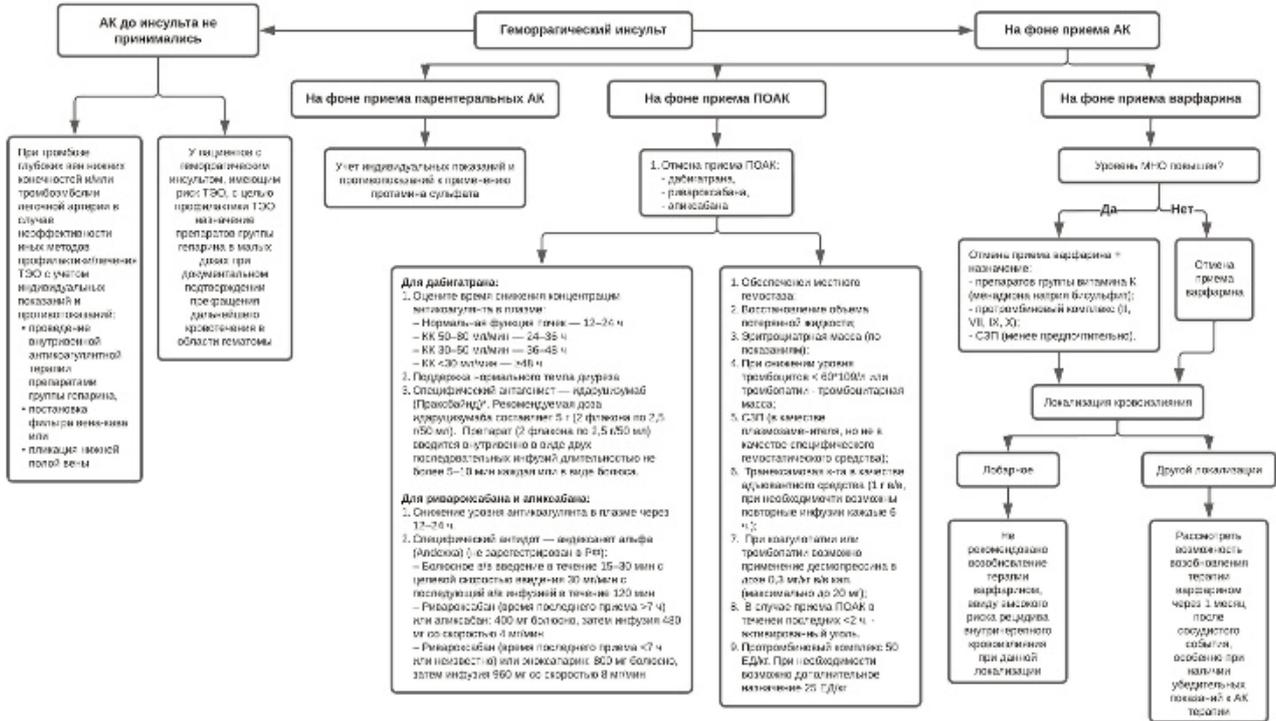


Рис. 2. Алгоритм АТТ при геморрагическом инсульте
 Fig. 2. Approach to antithrombotic therapy in Intracerebral Hemorrhage

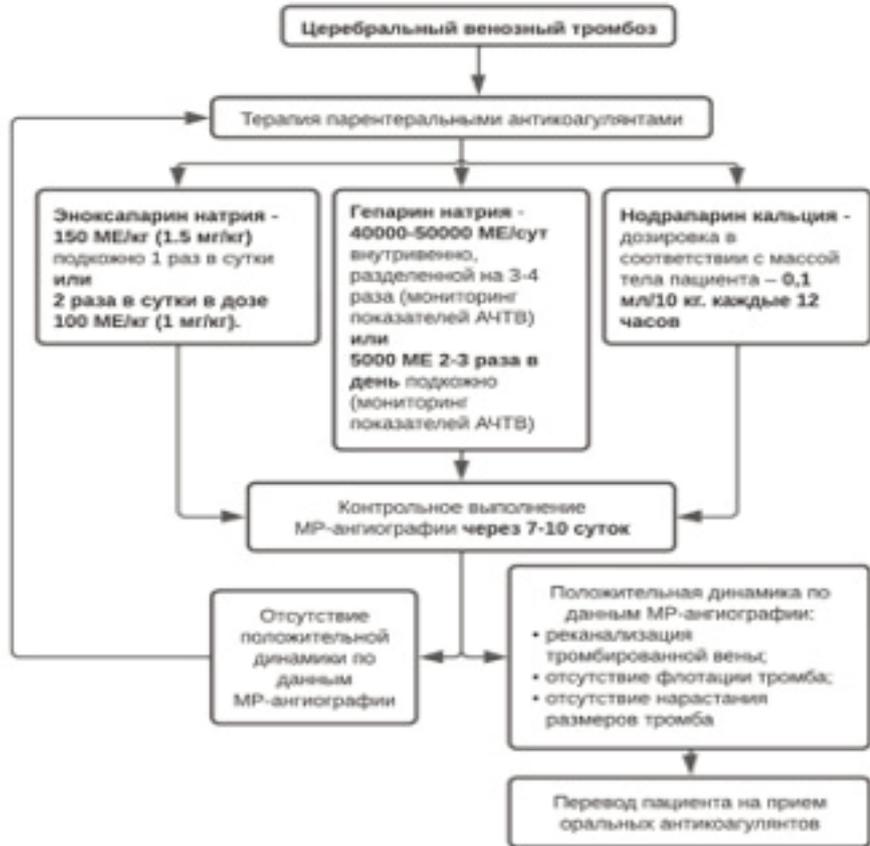


Рис. 3. Алгоритм АК терапии при ЦВТ
 Fig. 3. Approach to anticoagulation therapy in Cerebral Venous Thrombosis

С целью профилактики повторных тромботических явлений показано длительное назначение антикоагулянтов [26,31]: у пациентов с преходящими факторами риска – на 3–6 месяцев; у пациентов с идиопатическим венозным тромбозом или тромбозом связанным с легкой наследственной тромбофилией – на 6–12 месяцев; у пациентов с рецидивирующим ЦВТ или тяжелой наследственной тромбофилией – на неопределенно длинный срок.

Заключение

Таким образом, выбор назначения антитромботической терапии у пациентов с ОНМК в настоящее время представляет собой сложный дифференцированный алгоритм, опирающийся на индивидуальные особенности пациента и начинается с проявления первых клинических симптомов заболевания, с последующим продолжением приема терапии в

течение всей жизни пациента. Необходимо отметить, что при ИИ в период ранней вторичной профилактики (первые 90 дней от момента события) у пациента отмечается более высокая вероятность развития вторичных тромботических осложнений и этот период требует более активного наблюдения и ведения пациента. В более позднем периоде (поздний восстановительный период и период резидуальных явлений) на первое место выходит вопрос безопасности применения АТТ и схема приема может быть скорректирована в сторону редукции. В случае кардиоэмболического характера ИИ антикоагуляционная терапия назначается пожизненно.

В старших возрастных группах для снижения риска кровотечения изначально могут быть использованы более низкие дозы антикоагулянтной терапии с учетом индивидуальных особенностей пациента.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. The top 10 Causes of Death // WHO. Archived From the original on 2013-12-02.
2. Мачинский П.А., Плотникова Н.А., Ульянкин В.Е., Кемайкин С.П., Рыбаков А.Г. Сравнительная характеристика показателей смертности и летальности от ишемического и геморрагического инсультов в России // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2019. № 3. С. 101–118. Machinskiy P.A., Plotnikova N.A., Ulyankin V.E., Kemaykin S.P., Rybakov A.G. Comparative Characteristics of the Indicators of Mortality and Letality From Ischemic and Hemorrhagic Insult in Russia. Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedeniy. Povolzhskiy Region. Meditsinskiye Nauki = University Proceedings. Volga Region. Medical Sciences. 2019;3:101-118 (In Russ.).
3. Дамулин И.В., Андреев Д.А., Салпагарова З.К. Кардиоэмболический инсульт // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015. № 1. С. 80–86. Damulin I.V., Andreyev D.A., Salpagarova Z.K. Cardioembolic stroke. Nevrologiya, Neypsikhiaetriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuprosychiatriya, Psychosomatics. 2015;1:80-86 (In Russ.).
4. Парфенов В.А., Вербицкая С.В. Факторы риска и патогенетические подтипы ишемического инсульта // Атеротромбоз. 2012. № 1. С. 16–25. Parfenov V.A., Verbitskaya S.V. Risk Factors and Pathogenetic Subtypes of Ischemic Stroke. Aterotromboz = Atherothrombosis. 2012;1:16-25 (In Russ.).
5. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых: Клинические рекомендации. М., 2021. Ishemicheskii Insult i Tranzitornaya Ishemicheskaya Ataka u Vzroslykh = Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack in Adults: Clinical Guidelines. Moscow Publ., 2021 (In Russ.).
6. Полипрагматизм в клинической практике: проблема и решения / Под ред. Сычева Д.А. СПб.: Профессия, 2018. 272 с. Polipragmatziya v Klinicheskoy Praktike: Problema i Resheniya = Polypharmacy in Clinical Practice: Problem and Solutions. Ed. Sychev D.A. St. Petersburg Publ., 2018. 272 p. (In Russ.).
7. Савелло А.В., Вознюк И.А., Свистов Д.В. и др. Внутрисосудистое лечение ишемического инсульта в остром периоде: Клинические рекомендации. СПб, 2015. Savello A.V., Voznyuk I.A., Svistov D.V., et al. Vnutrisosudistoye Lecheniye Ishemicheskogo Insulta v Ostreysheym Periode = Intravascular Treatment of Ischemic Stroke in the Acute Period. Clinical Guidelines. St. Petersburg Publ., 2015 (In Russ.).
8. Johnston S.C., Rothwell P.M., Nguyen-Huynh M.N., et al. Validation and Refinement of Scores to Predict Very Early Stroke Risk after Transient Ischaemic Attack // Lancet. 2007. V.369, No. 9558. P. 283-292.
9. Merwick A., Albers G.W., Amarencu P., Arsava E.M., Ay H., Calvet D., et al. Addition of Brain and Carotid Imaging to the ABCD2 Score to Identify Patients at Early Risk of Stroke after Transient Ischaemic Attack: a Multicentre Observational Study // Lancet Neurol. 2010. No. 9. P. 1060–1069.
10. Cairns J.A. ACP Journal Club. CHA2DS2-VASc Had Better Discrimination than CHADS2 for Predicting Risk for Thromboembolism in Atrial Fibrillation // Ann. Intern. Med. 2011. V.154, No. 10. P. JC5-13.
11. Lip G.Y., Nieuwlaat R., Pisters R., Lane D.A., Crijns H.J. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach: the Euro Heart Survey on atrial Fibrillation // Chest. 2010. V.137, No. 2. P. 263-272.
12. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: Клинические рекомендации. 2017. Diagnostika i Lecheniye Fibrillyatsii Predserdiy = Diagnosis and Treatment of Atrial Fibrillation. Clinical Guidelines. 2017 (In Russ.).
13. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., Castella M., Diener H.C., Heidbuchel H., Hendriks J., Hindricks G., Manolis A.S., Oldgren J., Popescu B.A., Schotten U., Van Putte B., Vardas P., ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with EACTS // Eur. Heart J. 2016. V.37, No. 38. P. 2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
14. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., Calkins H., Cigarroa J.E., Cleveland J.C.Jr., Conti J.B., Ellorin P.T., Ezekowitz M.D., Field M.E., Murray K.T., Sacco R.L., Stevenson W.G., Tchou P.J., Tracy C.M., Yancy C.W., ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: Executive Summary: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society // Circulation. 2014. V.130, No. 23. P. 2071-2104. doi: 10.1161/CIR.0000000000000040.
15. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых: Клинические рекомендации. 2021. Ishemicheskii Insult i Tranzitornaya Ishemicheskaya Ataka u Vzroslykh = Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack in Adults. Clinical Guidelines. 2021 (In Russ.).
16. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y., Schotten U., Savelieva I., Ernst S., Van Gelder I.C., Al-Attar N., Hindricks G., Prendergast B., Heidbuchel H., Alfieri O., Angelini A., Atar D., Colonna P., De Caterina R., De Sutter J., Goette A., Gorenek B., Heldal M., Hohloser S.H., Kolh P., Le Heuzey J.Y., Ponikowski P., Rutten F.H. Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. 2010. V.31, No. 19. P. 2369-2429. doi: 10.1093/eurheartj/ehq278.
17. Панченко Е.П., Кропачевой Е.С. Рекомендации по антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. // Атеротромбоз. 2009. № 1. С. 38–54. Panchenko E.P., Kropachevov E.S. Rekomendatsii po Antitromboticheskoy Terapii u Bolnykh so Stabilnymi Proyavleniyami Aterotromboza = Recommendations for Antithrombotic Therapy IN Patients with Stable Manifestations of Atherothrombosis. Aterotromboz = Atherothrombosis. 2009;1:38-54 (In Russ.).
18. Геморрагический инсульт: Клинические рекомендации. 2021. Gemorragicheskii Insult = Hemorrhagic Stroke. Clinical Guidelines. 2021 (In Russ.).
19. Witt D.M. What to do after The Bleed: Resuming Anticoagulation after Major Bleeding // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2016. V.2016, No. 1. P. 620-624.
20. Colantino A, Jaffer AK, Brotman DJ. Resuming anticoagulation after hemorrhage: A practical approach. Cleve Clin J Med. 2015 Apr;82(4):245-56. doi:10.3949/ccjm.82a.14047. Review. PubMed PMID: 25955459.
21. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L,

- Haesler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbüchel H; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018 Apr 21;39(16):1330-1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136. PubMed PMID: 29562325.
22. Michigan Anticoagulation Quality Improvement Initiative (MAQI2). Anticoagulation Toolkit (Version 1.8). Updated 10/8/2017.
23. Van Spall HG, Wallentin L, Yusuf S, Eikelboom JW, Nieuwlaar R, Yang S, Kabali C, Reilly PA, Ezekowitz MD, Connolly SJ. Variation in warfarin dose adjustment practice is responsible for differences in the quality of anticoagulation control between centers and countries: an analysis of patients receiving warfarin in the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2012 Nov 6;126(19):2309-16. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.101808. Epub 2012 Oct 1. PubMed PMID: 23027801.
24. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007 Jun 19;146(12):857-67. PubMed PMID: 17577005.
25. Erik Lindgren - Cerebral Venous Thrombosis – Complications and Outcomes. Department of Clinical Neuroscience Institute of Neuroscience and Physiology Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, 2022.
26. José M Ferro, Diana Aguiar de Sousa. Cerebral Venous Thrombosis: an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019 Aug 23;19(10):74. doi: 10.1007/s11910-019-0988-x.
27. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: A statement for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(4):1158-1192.
28. Ferro JM, Bousser MG, Canhao P, et al. European Stroke Organisation guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol*. 2017;24(10):1203-1213.
29. Клинические протоколы по лечению церебрального венозного тромбоза - РЦРЗ (Республиканский центр развития здравоохранения МЗ РК) – 2019.
30. Фоякин АВ, Гераскина ЛА. Факторы риска, диагностика, лечение и профилактика венозных тромбозов и тромбозов при остром инсульте. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;(4):4–9.
31. О.А. Бувина, М.А. Евзельман тромбоз легочной артерии при тяжелом инсульте. Ученые записки орловского государственного университета. Серия: естественные, технические и медицинские науки. 2012;(3):178-181.
32. Алгоритмы эффективного и безопасного применения антикоагулянтов в стационаре: учебное пособие / Отделёнов В. А., Клеймёнова Е. Б., Сычев Д. А. ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования». — М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2018. 101 с.: ил.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 15.07.2023. Принята к публикации: 16.08.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 15.07.2023. Accepted for publication: 16.08.2023