

Аспекты применения анти тромботической терапии в сосудистой неврологии

О.В. Карпова✉, Н.М. Кругляков, Н.Д. Жалнина, К.Е. Ерошкин

ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия

Аннотация

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

Ключевые слова: инсульт, острые нарушения мозгового кровообращения, церебральный венозный тромбоз, алгоритм применения анти тромботической терапии

Для цитирования: Карпова О.В., Кругляков Н.М., Жалнина Н.Д., Ерошкин К.Е. Аспекты применения анти тромботической терапии в сосудистой неврологии. Consilium Medicum. 2024;26(2):107–111. DOI: 10.26442/20751753.2024.2.202680

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Aspects of the use of antithrombotic therapy in vascular neurology: A review

Olga V. Karpova✉, Nikolay M. Kruglyakov, Natalia D. Zhalnina, Kirill E. Eroshkin

Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Abstract

The development of acute cerebrovascular events 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 cerebral venous thrombosis. Timely and adequate use of antithrombotic therapy in patients in this category for primary and secondary prevention of acute cerebrovascular events 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, acute cerebrovascular events, cerebral venous thrombosis, approach to antithrombotic therapy

For citation: Karpova OV, Kruglyakov NM, Zhalnina ND, Eroshkin KE. Aspects of the use of antithrombotic therapy in vascular neurology: A review. Consilium Medicum. 2024;26(2):107–111. DOI: 10.26442/20751753.2024.2.202680

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) занимает 2-е место среди причин смерти, а также 1-е среди причин инвалидизации [1]. В настоящее время, несмотря на рост заболеваемости церебральным венозным тромбозом (ЦВТ), отмечающийся еще с начала XXI в., благодаря внедрению новых медицинских технологий в сосудистой неврологии, развитию сети первичных сосудистых отделений, информированности населения, своевремен-

ной транспортировке в стационар и оказанию адекватной специализированной медицинской помощи с последующим проведением медицинской реабилитации и профилактики, смертность от ЦВТ снижается [2, 3].

Развитие и применение в клинической практике новых медицинских технологий визуализации головного мозга, сердца, сосудов, лабораторного контроля в соответствии с общепринятой классификацией гетерогенности причин

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Карпова Ольга Валентиновна** – канд. мед. наук, зав. неврологическим отд-нием для лечения и реабилитации больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения и заболеваниями центральной нервной системы ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна». E-mail: okarpova@fmbcfmba.ru

Кругляков Николай Михайлович – зав. отд-нием анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии №2 ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна». E-mail: nik160@mail.ru; SPIN-код: 5763-0498

Жалнина Наталия Дмитриевна – врач-невролог неврологического отд-ния для лечения и реабилитации больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения и заболеваниями центральной нервной системы ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна». E-mail: dr.natalia0994@mail.ru

Ерошкин Кирилл Евгеньевич – врач-невролог ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна». E-mail: erosh.kir@gmail.com

✉ **Olga V. Karpova** – Cand. Sci. (Med.), Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center. E-mail: okarpova@fmbcfmba.ru; ORCID: 0000-0002-9466-219X

Nikolay M. Kruglyakov – Department Head, Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center. E-mail: nik160@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5011-6288

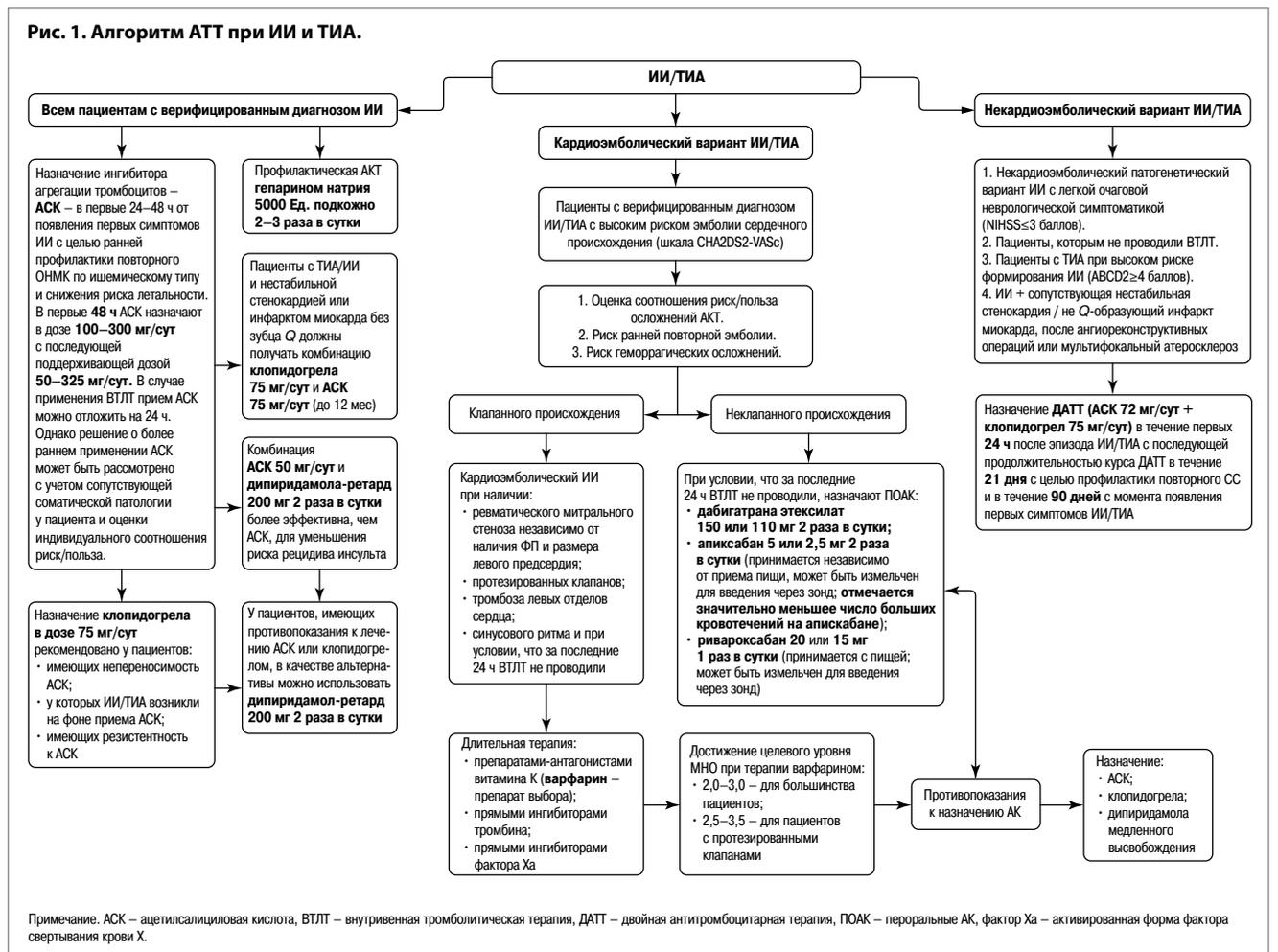
Natalia D. Zhalnina – neurologist, Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center. E-mail: dr.natalia0994@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3050-3675

Kirill E. Eroshkin – neurologist, Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center. E-mail: erosh.kir@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6903-9996

Таблица 1. Целесообразность применения АТТ в зависимости от риска развития ИИ по шкале CHA2DS2-VASc

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 ААТ или АКТ (IIIb)	Не назначать ААТ или АКТ (IIIb)	Не назначать АТТ (IIa, B)
1	Рассмотреть назначение ОАК (IIaB)	Рассмотреть назначение ОАК (IIaB)	Возможные варианты АТТ: • неназначение АТТ; • назначение ПАК; • назначение АСК. Класс рекомендаций для всех вариантов – IIb, C
≥2	Показано назначение ОАК (IA)	Показано назначение ОАК (IA)	Показано назначение ОАК (класс рекомендаций – I): • варфарина с терапевтическим диапазоном МНО 2,0–3,0 (A); • дабигатрана (B); • ривароксабана (B); • апиксабана (B)

Примечание. ААТ – антиагрегантная терапия, АСК – ацетилсалициловая кислота, МНО – международное нормализованное отношение, ОАК – оральные АК, ПАК – пероральные АК.



ОНМК – TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) – позволили выделить из большинства причин формирования ишемического инсульта (ИИ) в 70% случаев связь с тромботической окклюзией артерий головного мозга [3–5]. Соответственно, проведение антитромботической терапии (АТТ) является доминирующим и в лечении, и в профилактике развития ОНМК, что подчеркнуто и в новых клинических рекомендациях Американской ассоциации кардиологов / Американской ассоциации по борьбе с инсультом от 2021 г. (AHA/ASA). Безусловно, в зависимости от причин и механизма формирования ОНМК необходим и дифференциальный подход к назначению АТТ, требующий обоснованного выбора препарата, длительности применения и сроков возобновления АТТ (при геморрагическом инсульте – ГИ), методов контроля эффективности и безопасности приема [6, 7].

В настоящее время все АТ-препараты можно разделить на 3 группы: фибринолитические средства, тромбоцитарные антиагреганты, антикоагулянты (АК). На выбор АТТ при остром сосудистом событии (СС) оказывает влияние степень его тяжести, которую необходимо учитывать по оценке результативности по таким общепринятым шкалам, как NIHSS (Шкала инсульта Национального института здоровья), позволяющая объективно количественно оценить степень тяжести инсульта, и ABCD2 (Шкала оценки риска развития ОНМК после транзиторной ишемической атаки – ТИА) [8, 9], позволяющая предсказать ранний риск инсульта в течение первых 2, 7 и 90 дней после ТИА. В настоящее время разрабатывается, но еще не валидирована шкала POST-NIHSS, являющаяся модификацией шкалы NIHSS для увеличения прогностической точности

Таблица 2. Шкала HAS-BLED

Акроним	Клиническая характеристика	Описание	Балл
H	Hypertension	Гипертония в анамнезе (неконтролируемая, систолическое артериальное давление >160 мм рт. ст.)	1
A	Abnormal renal and liver function	Нарушение функции почек (хронический диализ, либо трансплантация почки, либо креатинин сыворотки >200 мкмоль/л) и/или нарушение функции печени (хронические болезни печени [цирроз], либо значительные сдвиги в печеночных пробах [повышение билирубина более чем в 2 раза от верхней границы нормы + повышение АЛТ/АСТ/ЩФ более чем в 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 гемоглобина >2 г/л, либо требующее гемотрансфузии], анемия или предрасположенность к кровотечениям)	1
L	Labile INRs	Нестабильное МНО (нестабильное или высокое МНО или выход за пределы терапевтического интервала >40% времени)	1
E	Elderly	Возраст >65 лет	1
D	Drugs or alcohol	Лекарства (совместный прием лекарств, усиливающих кровоточивость: антиагрегантов, НПВП) и/или алкоголь (более 8 доз в неделю)	1 или 2
Максимум 9 баллов			
Примечание. АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, МНО – международное нормализованное отношение, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ЩФ – щелочная фосфатаза.			

при инсультах в вертебробазилярном 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 (ФП) используется шкала CHA₂DS₂-VASc [10], у пациентов с ФП – шкала оценки риска значительных кровотечений HAS-BLED [10], у пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями – 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 СС, пол) факторов риска развития сердечно-сосудистых событий. Чем выше балл, полученный по шкале CHA₂DS₂-VASc, тем выше риск развития ИИ, 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 АК (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 ИИ и ТИА (рис. 1) [3, 12–20], а также алгоритм проведения АТТ у пациентов с ГИ [7, 21–24] с целью профилактики тромбоэмболических осложнений (рис. 2), поскольку согласно актуальной нормативной базе при ГИ рекомендуется возобновление АТТ пациентам, которые до ГИ принимали данные препараты при сохранении показаний. Однако срок возобновления нужно определять индивидуально в каждом случае, так как существующих данных недостаточно для установления оптимальных сроков возобновления АТТ.

При ЦВТ целью назначения АТТ являются реканализация тромбированного участка синуса или вены с целью предотвращения распространения тромбоза и лечение основного протромботического состояния для предотвращения тромбообразования и венозных тромбоэмболических осложнений, рецидива ЦВТ [25–30].

Международные рекомендации по диагностике и лечению ЦВТ описаны АНА/ASA [27] и Европейской организацией по борьбе с инсультом (ESO), одобрены Европейской академией неврологии (European Academy of Neurology) [28].

При отсутствии противопоказаний к АК назначают парентеральные АК. Тактика назначения антикоагулянтной терапии (АКТ) у пациентов с ЦВТ представлена на рис. 3.

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

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

Заключение

Таким образом, выбор назначения АТТ у больных с ОНМК в настоящее время представляет собой сложный дифференцированный алгоритм, опирающийся на индивидуальные особенности пациента и начинающийся 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, соответственно, требуются более активное наблюдение и ведение пациента. В более позднем периоде (поздний восстановительный период и период резидуальных явлений) на первое место выходит вопрос безопасности применения АТТ, а схема приема может быть скорректирована в сторону редукции. В случае кардиоэмболического характера ИИ АКТ назначают пожизненно.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Рис. 2. Алгоритм АТТ при ГИ.

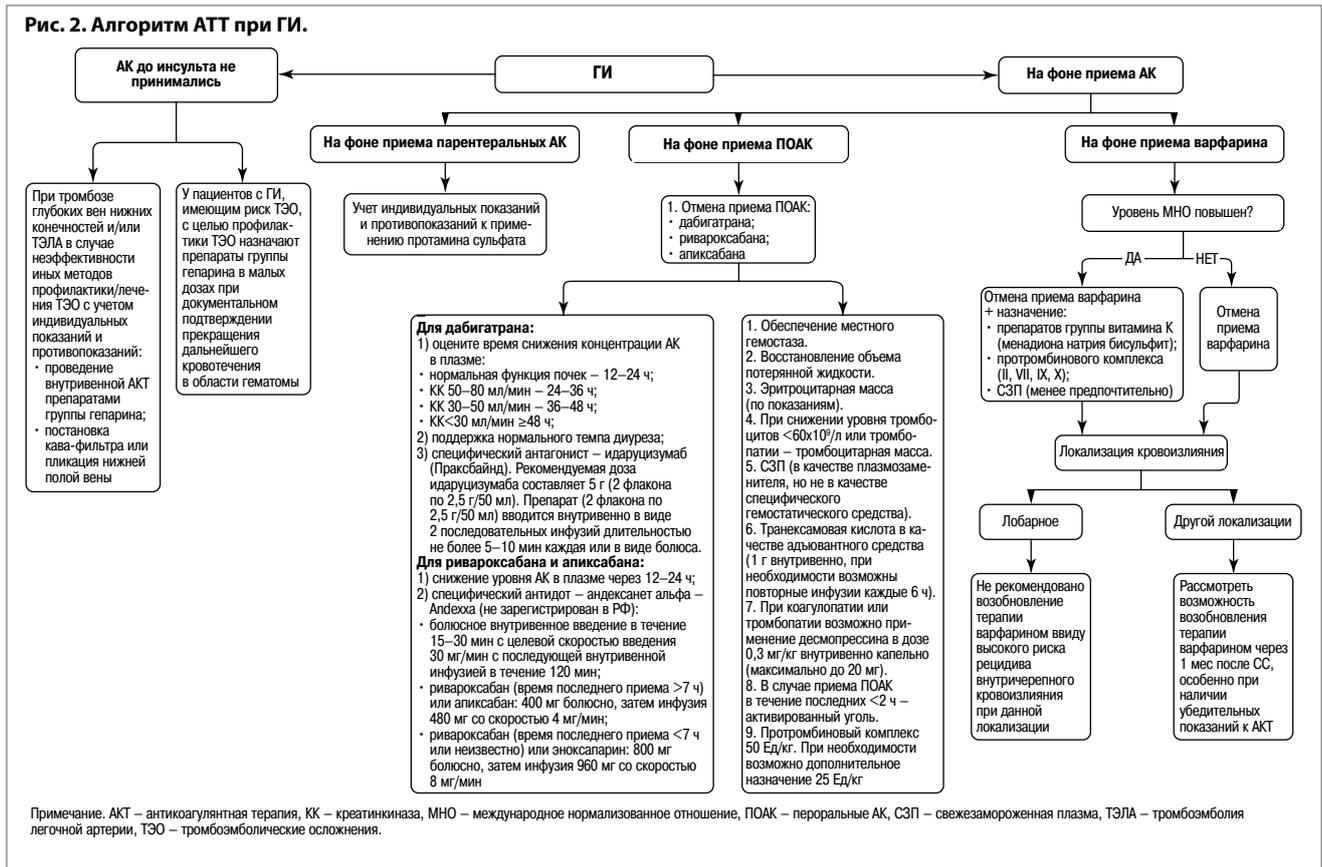
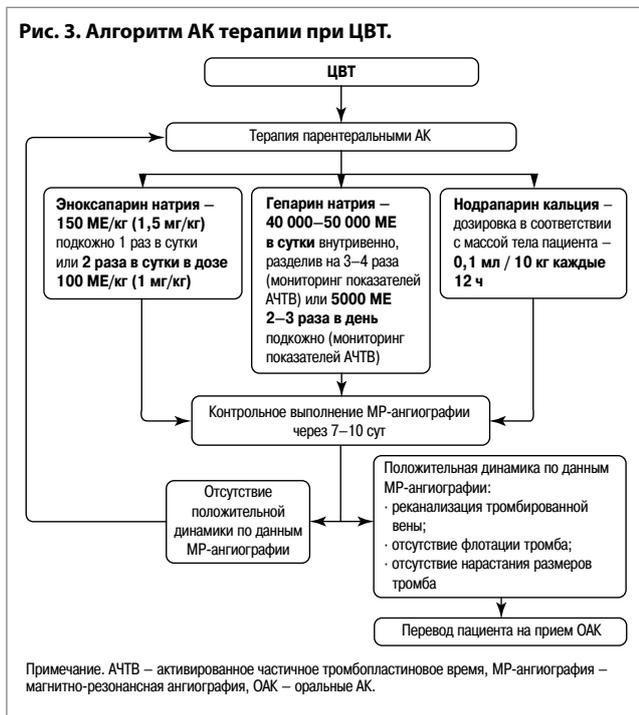


Рис. 3. Алгоритм АК терапии при ЦВТ.



Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: О.В. Карпова – анализ литературы, методологическое обеспечение, общее руководство, написание статьи; Н.М. Кругляков – анализ литературы, корректура статьи; Н.Д. Жалнина – анализ литературы; К.Е. Ершхин – статистическая обработка.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution: O.V. Karpova – literary analysis, methodological support, general management, article writing; N.M. Kruglyakov – literary analysis, article correction; N.D. Zhalnina – literary analysis; K.E. Ershkin – statistical evaluation.

Источники финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- The top 10 causes of death. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Accessed: 12.11.2023.
- Мачинский П.А., Плотникова Н.А., Ульянкин В.Е., и др. Сравнительная характеристика показателей смертности и летальности от ишемического и геморрагического инсультов в России. *Медицинские науки. Патологическая анатомия*. 2019;3(51):101-18 [Machinskiy PA, Plotnikova NA, Ul'yankin VE, et al. Comparative characteristics of the indicators of mortality and letality from ischemic and hemorrhagic insult in Russia. *Medical Sciences. Morbid Anatomy*. 2019;3(51):101-18 (in Russian)].
- Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации РФ. 2021 [Ishemicheskii insult i tranzitornaia ishemicheskaja ataka u vzroslykh. *Klinicheskie rekomendatsii RF*. 2021 (in Russian)].
- Дамулин И.В., Андреев Д.А., Салпагарова З.К. Кардиоэмболический инсульт. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;(1):80-6 [Damulin IV, Andreev DA, Salpagarova ZK. Cardioembolic stroke. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;(1):80-6 (in Russian)].
- Парфенов В.А., Вербицкая С.В. Факторы риска и патогенетические подтипы ишемического инсульта. *Атеротромбоз*. 2012;(1):16-25 [Parfenov VA, Verbitskaya SV. Risk factors and pathogenetic subtypes of ischemic stroke. *Aterotromboz*. 2012;(1):16-25 (in Russian)].
- Сычев Д.А. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. Под общ. ред. Д.А. Сычева. СПб.: Профессия, 2018 [Sychev DA. Polipragmazia v klinicheskoi praktike: problema i resheniia. Pod obshch. red. DA Sycheva. Saint Petersburg: Professiia, 2018 (in Russian)].
- Савелло А.В., Вознюк И.А., Свистов Д.В. Внутрисосудистое лечение ишемического инсульта в остром периоде. Клинические рекомендации. СПб. 2015 [Savello AV, Vozniuk IA, Svis-tov DV. Vnutrisosudistoe lechenie ishemicheskogo insult'a v ostreishem periode. *Klinicheskie rekomendacii*. Saint Petersburg. 2015 (in Russian)].
- Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2007;369(9558):283-92. DOI:10.1016/S0140-6736(07)60150-0

9. Merwick A, Albers GW, Amarenco P, 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;9(11):1060-9. DOI:10.1016/S1474-4422(10)70240-4
10. Cairns JA. ACP journal club. CHA2DS2-VASc had better discrimination than CHADS2 for predicting risk for thromboembolism in atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2011;154(10):JC5-13. DOI:10.7326/0003-4819-154-10-201105170-02013
11. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. 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;137(2):263-72. DOI:10.1378/chest.09-1584
12. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические рекомендации. 2017 [Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические рекомендации. 2017 (in Russian)].
13. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210
14. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 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;130(23):2071-104. DOI:10.1161/CIR.0000000000000040
15. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации. 2021 [Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации. 2021 (in Russian)].
16. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery; Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. 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;31(19):2369-429. DOI:10.1093/eurheartj/ehq278
17. Панченко Е.П., Кропачева Е.В. Рекомендации по антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. *Атеротромбоз.* 2009;1(2):38-54 [Panchenko EP, Kropacheva EV. Rekomendatsii po antitromboticheskoi terapii u bol'nykh so stabil'nymi proiavlenniami aterotromboza. *Aterotromboz.* 2009;1(2):38-54 (in Russian)].
18. Michigan Anticoagulation Quality Improvement Initiative (MAQI2). Anticoagulation Toolkit (Version 1.8).
19. Van Spall HG, Wallentin L, Yusuf S, et al. 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;126(19):2309-16. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.101808
20. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146(12):857-67. DOI:10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007
21. Лечение геморрагического инсульта. Клинические рекомендации. 2021 [Lechenie gemoragicheskogo insul'ta. Klinicheskie rekomendatsii. 2021 (in Russian)].
22. Witt DM. What to do after the bleed: resuming anticoagulation after major bleeding. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;2016(1):620-4. DOI:10.1182/asheducation-2016.1.620
23. Colantino A, Jaffer AK, Brotman DJ. Resuming anticoagulation after hemorrhage: A practical approach. *Cleve Clin J Med.* 2015;82(4):245-56. DOI:10.3949/ccjm.82a.14047
24. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. 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;39(16):1330-93. DOI:10.1093/eurheartj/ehy136
25. Lindgren E. Cerebral Venous Thrombosis – Complications and Outcomes. Department of Clinical Neuroscience Institute of Neuroscience and Physiology Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg. 2022.
26. Ferro JM, Aguiar de Sousa D. Cerebral Venous Thrombosis: an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19(10):74. DOI:10.1007/s11910-019-0988-x
27. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2011;42(4):1158-92. DOI:10.1161/STR.0b013e31820a8364
28. Ferro JM, Bousser MG, Canhão P, et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis – endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol.* 2017;24(10):1203-13. DOI:10.1111/ene.13381
29. Клинические протоколы по лечению церебрального венозного тромбоза. Республиканский центр развития здравоохранения Минздрава Республики Казахстан. 2019 [Klinicheskie protokoly po lecheniiu tserebral'nogo venoznogo tromboza. Respublikanskii tsentr razvitiia zdravookhraneniia Minzdrava Respubliki Kazakhstan. 2019 (in Russian)].
30. Фоныкин А.В., Гераскина Л.А. Факторы риска, диагностика, лечение и профилактика венозных тромбозов и тромбоземболий при остром инсульте. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2013;(4):4-9 [Fonyakin AV, Geraskina LA. Venous thromboses and thromboembolism in acute stroke: risk factors, diagnosis, treatment, and prevention. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2013;(4):4-9 (in Russian)].
31. Бувина О.А., Евзельман М.А. Тромбоземболия легочной артерии при тяжелом инсульте. *Ученые записки Орловского государственного университета. Серия «Естественные, технические и медицинские науки».* 2012;(3):178-81 [Buvina OA, Evzelman MA. Pulmonary embolism in severe stroke. *Scientific Notes of Oryol State University. Series "Natural, technical and medical sciences"*. 2012;(3):178-81 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.01.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.04.2024



OMNIDOCTOR.RU