

## Новые тенденции анти тромботической терапии в сосудистой неврологии

Е. А. Широков, доктор медицинских наук, профессор

ФГБВОУ ВМА им. С. М. Кирова (филиал) Минобороны России, Москва, Россия

**Резюме.** В последние годы впервые в странах с развитой экономикой и высоким уровнем доходов достигнуто снижение заболеваемости инсультом. Тенденция к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости в экономически развитых странах мира доказывает эффективность превентивной стратегии, основанной на модификации основных факторов риска и применении современных лекарственных препаратов (антигипертензивных, гиполипидемических и анти тромботических). Успехи превентивной медицины связаны с новыми медицинскими технологиями и новыми, более эффективными лекарственными препаратами – антикоагулянтами и антиагрегантами. Анти тромботическая терапия для предупреждения первого или повторного инсульта является важнейшим направлением первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Автор статьи обобщает и анализирует новые тенденции анти тромботической терапии в клинической практике. Основные изменения анти тромботической стратегии касаются первичной профилактики инсульта, ведения больных с транзиторными ишемическими атаками и ранней вторичной профилактики.

**Ключевые слова:** инсульт, профилактика инсульта, анти тромботическая терапия.

**Для цитирования:** Широков Е. А. Новые тенденции анти тромботической терапии в сосудистой неврологии // Лечащий Врач. 2021; 7 (24): 30-33. DOI: 10.51793/OS.2021.24.7.006

## New trends in antithrombotic therapy in vascular neurology

E. A. Shirokov

FGBOU S. M. Kirov Military Medical Academy (branch) Russian Ministry of Defense, Moscow, Russia

**Abstract.** In recent years, for the first time in developed economies and high-income countries, a reduction in the incidence of stroke has been achieved. The trend towards a decrease in cardiovascular morbidity in economically developed countries of the world proves the effectiveness of a preventive strategy based on the modification of the main risk factors and the use of modern drugs (antihypertensive, hypolipidemic and antithrombotic). The success of preventive medicine is associated with new medical technologies and new more effective drugs – anticoagulants and antiplatelet agents. Antithrombotic therapy for the prevention of the first or repeated stroke is the most important area of primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. The author summarizes and analyzes new trends in antithrombotic therapy in clinical practice. The main changes in the antithrombotic strategy relate to the primary prevention of stroke, management of patients with transient ischemic attacks, and early secondary prevention.

**Keywords:** stroke, stroke prevention, antithrombotic therapy.

**For citation:** Shirokov E. A. New trends in antithrombotic therapy in vascular neurology // Lechaschy Vrach. 2021; 7 (24): 30-33. DOI: 10.51793/OS.2021.24.7.006

**И**шемический инсульт (ИИ) и последствия острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) в последние десятилетия составляют основное препятствие для увеличения продолжительности жизни человека. Инсульт (И) занимает второе место среди причин смерти и первое – среди причин стойкой утраты трудоспособности. Неуклонный рост заболеваемости инсультом и смертности от цереброваскулярных заболеваний сохранялся еще в начале XXI века, а эпидемиологические прогнозы предвещали катастрофическое увеличение в популяции болезней, ассоциированных с атеросклерозом. Однако новые медицинские технологии в коронарной кардиологии, а затем и в сосудистой неврологии продемонстрировали возможность изменить эти негативные тенденции. Обнаружилось, что в развитых странах с высоким уровнем доходов населения

снизилась летальность от инсульта, а затем стала уменьшаться и заболеваемость [1]. Впервые профилактические программы, основанные на доказательствах, продемонстрировали эффективность и способность оказывать заметное влияние на развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений. Заметным качественным этапом развития превентивной ангионеврологии стала разработка концепции гетерогенности инсульта и общепринятой этиологической классификации (TOAST), которая отражает современные представления о причинах и механизмах острой церебральной ишемии (ОЦИ) [2]. Развитие и внедрение в клиническую практику новых методов визуализации сердца, мозга и сосудов подтвердило, что в большинстве случаев ИИ непосредственно связаны с тромботической окклюзией артерий головного мозга, обусловленной атеросклерозом или кардиогенной эмболией.

Хотя соотношения подтипов ИИ в значительной степени разные в разных странах и возрастных группах, инсульты,

Контактная информация: Evg-747747@yandex.ru

обусловленные внутрисосудистым тромбообразованием, составляют около 70% всех ИИ [3]. В этой связи антитромботическая стратегия представляется доминирующей в превентивных и лечебных программах, что подчеркнуто в новых клинических рекомендациях American Heart Association/American Stroke Association 2021 (Ассоциации американских кардиологов/Американской ассоциации по борьбе с инсультом). Современная антитромботическая стратегия в сосудистой неврологии в последние годы изменяется в направлении дифференцированной превентивной терапии инсульта у больных с разными причинами и механизмами цереброваскулярной патологии. В неврологию пришли новые высокоэффективные антикоагулянты и антиагреганты различных фармацевтических групп. Более осторожным стал подход к назначению антитромботических препаратов в первичной профилактике инсульта. Изменились принципы ведения больных с транзиторными ишемическими атаками (ТИА). Обсуждаются вопросы эскалации и деэскалации антитромботической терапии в зависимости от баланса рисков тромбозов и кровотечений. Это требует от врачей новых знаний и умения формировать обоснованную стратегию ведения больного с учетом рисков и ожидаемой эффективности лечения.

## Антитромботическая терапия для предупреждения первого сосудистого события

В сосудистой неврологии под первичной профилактикой традиционно понимают меры по изменению образа жизни и методы лечения, направленные на предупреждение первого сосудистого события. Хотя в профилактической медицине понятия первичной и вторичной профилактики обычно трактуются шире, принято считать, что если больной не переносил ТИА или инсульта, то все меры по предупреждению ОНМК проводятся в рамках первичной профилактики [4-6]. Противоречия такого подхода становятся более очевидными, если сосудистые события возникают за пределами церебрального сосудистого бассейна (острый и хронический коронарный синдром, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоз сосудов глаза и др.).

В соответствии с действующими клиническими рекомендациями антикоагулянты назначают больным при обнаружении кратковременных эпизодов фибрилляции предсердий, активная антитромбоцитарная терапия может обсуждаться у больных с выраженным атеросклерозом, нестабильным и осложненным атеросклеротическими бляшками, даже если эти патологические процессы протекают бессимптомно [7, 8]. Биомаркеры, характеризующие течение патологического процесса и клинические риски, выходят на первый план и заменяют формальные представления о первичной профилактике, основанные на фактах о перенесенных сосудистых событиях. Больной, не переносивший ТИА или инсульт, может быть подвергнут оперативному вмешательству и агрессивной антитромботической терапии, а другому пациенту могут быть рекомендованы меры по коррекции образа жизни без назначения лекарств. Объективизация этих решений достигается применением шкал и алгоритмов, в основу которых положены результаты многочисленных клинических исследований высокой степени достоверности [9].

Золотым стандартом антитромботической терапии для предупреждения первого сосудистого события по праву считается ацетилсалициловая кислота (АСК или Аспирин), которая назначается в кардиологических дозах 81-325 мг в сутки. В последние годы практика безрецептурного назначения АСК «по возрасту» подвергается обоснованным сомнениям, несмотря на большой опыт применения этого лекарства в клинической практике. АСК в первичной профилактике ССЗ применяется более 30 лет, причем первые крупные рандомизированные кли-

нические исследования (РКИ) продемонстрировали хороший превентивный потенциал в виде снижения относительного риска ССЗ на 27%. Однако через 20 лет сходные по дизайну РКИ (The Japanese Primary Prevention Project – JPPP, The Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis trial – AAA и другие) показали снижение превентивной эффективности АСК до 6% [10].

Субанализ старшей возрастной группы (> 70 лет) в исследовании JPPP обнаружил достоверное повышение вероятности внутрисосудистых и гастроинтестинальных кровотечений при длительном применении АСК [10]. РКИ, результаты которых были опубликованы в 2018 г. (ARRIVE, ASCEND), подтвердили тенденцию к снижению эффективности АСК в программах предупреждения первого сосудистого события [11, 12]. Последний метаанализ (13 РКИ, n = 164 225, средний возраст – 62 года) показал, что АСК в первичной профилактике ССЗ имеет умеренную эффективность, но длительное применение препарата увеличивает опасность кровотечений [13]. Для предупреждения одного первого сосудистого события необходимо провести лечение 265 больных, а до развития одного большого кровотечения – 210. Уменьшение превентивного потенциала АСК объясняется сутью современной оптимальной медикаментозной терапии больных с сердечно-сосудистой патологией, которая предполагает применение антигипертензивных и гиполипидемических препаратов вместе с антиагрегантами, что, естественно, снижает долю АСК в превентивном потенциале общей лечебной стратегии.

Таким образом, новые тенденции антитромботической терапии характеризуются отказом от превентивного медикаментозного лечения «по возрасту» и «по диагнозу». Целесообразность применения антикоагулянтов и антиагрегантов определяется индивидуальными рисками, которые принято оценивать с помощью шкал и алгоритмов с учетом биомаркеров, характеризующих течение патологического процесса.

## Инсульт и ТИА

Антитромботическая стратегия в остром периоде ИИ основывается на применении тканевых активаторов плазминогена (tPA) в кратчайшие сроки после появления первых симптомов ОЦИ. Кроме тромболитической терапии, АСК в суточной дозе 81-325 мг оказывает существенное влияние на исходы, если препарат назначен в первые 48 часов (класс I, уровень A). Другие антитромботические средства (антикоагулянты или антиагреганты) не рекомендованы в остром периоде ИИ в связи с высокой вероятностью кровотечений, в том числе в области ишемического очага [14]. Препараты АСК назначают в качестве единственного антитромботического средства как можно раньше или через 24 часа после проведения тромболитической терапии. Внутривенная тромболитическая терапия (вТЛТ) является наиболее эффективным и перспективным методом лечения больных с ИИ. Однако в реальной клинической практике вТЛТ получают менее 10% больных.

Это связано с проблемами организации неотложной помощи и многочисленными противопоказаниями к проведению этого метода лечения. Следовательно, АСК является единственной альтернативой вТЛТ для большинства больных. Метаанализ сравнительной эффективности и безопасности АСК (48 часов) и вТЛТ (4,5 часа) показал, что количество больных с хорошим функциональным исходом после тромболитической терапии увеличивается в 10 раз. Более вероятный хороший функциональный исход – это и есть преимущество вТЛТ, для которого предпринимаются активные усилия по организации медицинской помощи больным в специализированных сосудистых центрах. Однако и АСК оказывает заметное влияние на исходы ОНМК. АСК в остром периоде ИИ на 5% снижает летальность и оказывает существенное влияние на частоту повторных сосудистых событий [14].

АСК ассоциируется с незначительным увеличением числа внутривенных кровоизлияний. ТЛТ увеличивает вероятность кровоизлияния в мозг или клинически значимой геморрагической трансформации ишемического очага в 25 раз. В целом для больных с ИИ АСК полезна и безопасна как в качестве основного антитромботического средства, так и после ТЛТ.

Вопрос о целесообразности назначения антитромботических препаратов больным с внутримозговым кровоизлиянием (ВМК) не получил отражения в клинических рекомендациях. С одной стороны, пациенты с ВМК часто имеют высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск и получают антитромботические препараты совершенно обоснованно, с другой — антикоагулянты и антиагреганты увеличивают риск всех кровотечений и применение таких препаратов у больных с состоявшимся кровотечением (кровоизлиянием) представляется неуместным. Парадокс разрешается просто — любое кровотечение увеличивает риск тромбозов. Поэтому восстановление антитромботической терапии больным с любыми кровотечениями является необходимостью.

Сроки восстановления антикоагуляции после ВМК у больных с фибрилляцией предсердий, протезированными клапанами и другими заболеваниями сердца, требующими постоянной антитромботической терапии, не установлены. Они определяются балансом риска тромбозов и кровотечений [9]. Убедительных данных о целесообразности применения АСК в остром периоде геморрагического инсульта нет. Однако результаты исследования RESTART (2019 г.) показали, что применение антиагрегантов в остром и подостром периоде геморрагического инсульта приводит к лучшим исходам по сравнению с группой больных, не получавших антитромботическую терапию [16]. Вероятно, это связано с эффективным предупреждением всех сосудистых событий, в том числе острого коронарного синдрома, тромбоза вен и др. Активность антитромботической терапии в остром периоде инсульта ограничена обширными повреждениями мозга, в пределах которых возможно геморрагическое пропитывание зоны ишемии или повторное кровоизлияние. Эта опасность существенно уменьшается у больных с ТИА и малыми инсультами, что открывает возможности для более агрессивного лечения.

ТИА — гетерогенный клинический синдром, характеризующийся кратковременной, полностью обратимой неврологической симптоматикой, обусловленной сердечно-сосудистой патологией. Агрессивная антитромботическая стратегия ТИА имеет чрезвычайно высокий превентивный потенциал: более 20% больных с ИИ ранее перенесли ТИА [3]. Субкомпенсированная церебральная ишемия оставляет больному хорошие шансы избежать сосудистой катастрофы с необратимыми последствиями и предоставляет врачу шанс реализовать все возможности современных методов лечения.

В последние годы среди специалистов сформировалось общее мнение, что больные с клиническими признаками ТИА должны в кратчайшие сроки получать тромболитические антиагреганты в нагрузочных дозах в виде моно- или комбинированной терапии [17–21]. АСК в суточной дозе 150–325 мг была и остается золотым стандартом лечения ТИА. Двойная антитромботическая терапия (ДАТ) АСК + клопидогрел имеет очевидные преимущества по эффективности предупреждения повторных сосудистых событий перед монотерапией АСК, снижая вероятность повторных сосудистых событий примерно на 30% [19, 21]. Однако ДАТ увеличивает риск внутривенных кровоизлияний (ВЧК) и других кровотечений. Это существенно ограничивает применение комбинированной антитромботической терапии и требует оптимизации лечения с целью сохранения баланса «польза/риск».

И хотя действующие клинические рекомендации позволяют назначать ДАТ больным с ТИА и малыми ИИ, безопаснее начать лечение с приема нагрузочной дозы АСК (300–325 мг), а клопидогрел (как второй компонент ДАТ) в нагрузочной дозе 300 мг включить в схему лечения после МРТ (КТ) [17]. Результаты нейровизуализации могут ограничить агрессивность лечения в связи с наличием у больного биомаркеров высокого риска ВЧК. В последние годы оценка биомаркеров высокого риска ВЧК по данным МРТ включена в рекомендованные алгоритмы ведения больных с ОНМК [9, 17]. Биомаркерами высокого риска ВМК принято считать выраженные атрофические процессы с расширением периваскулярных пространств и желудочков мозга, следы мелких кровоизлияний (особенно в затылочных долях). Существенные ограничения для агрессивной антитромботической терапии связаны с возрастом — после 75 лет такое лечение становится более рискованным. Ограничение продолжительности лечения двумя антиагрегантами до трех недель уменьшает вероятность всех кровотечений у неврологических больных [14, 17, 21]. В последние годы в качестве второго компонента ДАТ рассматривается более эффективный по сравнению с клопидогрелом ингибитор пуриновых рецепторов — тикагрелор. Исследование THALES продемонстрировало преимущества комбинации АСК + тикагрелор у больных с ТИА и легкими ИИ перед монотерапией АСК. При этом увеличение эффективности лечения сопровождалось повышением вероятности кровотечений, хотя и незначительным [22].

Таким образом, новая тенденция антитромботической стратегии в острой фазе инсульта заключается в том, чтобы активизировать лечение у больных с ТИА и малыми инсультами, используя для этого различные варианты комбинированной антитромботической терапии на короткий период времени. Целесообразность такой стратегии связана с очень высоким риском повторных сосудистых событий после ТИА именно в первые дни после появления симптомов ОЦИ [23–25].

### Вторичная профилактика инсульта

Вторичная профилактика — это система медицинских мер, направленных на предупреждение повторных сосудистых событий у больных, которые перенесли ТИА или инсульт. Современные клинические рекомендации по вторичной профилактике обращают внимание на необходимость коррекции факторов сердечно-сосудистого риска для пациентов, перенесших ТИА или инсульт как наиболее надежный путь решения превентивных задач [3]. Среди медикаментозных стратегий антитромботическая терапия во вторичной профилактике занимает ключевое место, поскольку вероятность всех сосудистых событий, связанных с тромбозами и тромбоэмболиями, у таких пациентов многократно возрастает [3, 23].

По окончании острого периода инсульта врач, как правило, получает достаточную информацию о вероятных причинах и механизмах ОНМК, эффективности антитромботической терапии и возможных рисках дальнейшего лечения. Выбор антитромботической стратегии в рамках вторичной профилактики зависит прежде всего от патогенетического подтипа ИИ. Если в клинических рекомендациях 2014–2017 гг. использовался термин «некардиоэмболический» ИИ, объединявший все ОНМК, не связанные с кардиоэмболией, то в новых документах 2021 г. все патогенетические подтипы ИИ разделены. Дифференцированная терапия с индивидуальным выбором наиболее эффективных и безопасных антитромботических средств — новая тенденция вторичной профилактики. Например, для больных с атеросклерозом внутримозговых артерий в зависимости от градации стеноза и степени сердечно-

сосудистого риска могут быть использованы различные дозы АСК (до 325 мг) как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими антиагрегантами (клопидогрел, цилостазол, тикагрелор). Тикагрелор в дозе 90 мг 2 раза в день в составе ДАТ впервые упоминается в клинических рекомендациях для лечения неврологических больных, если речь идет о выраженных атеросклеротических стенозах внутримозговых артерий.

Для пациентов, перенесших атеротромботический инсульт с признаками атеросклероза крупных экстракраниальных артерий, обсуждаются методы реваскуляризации как наиболее перспективное решение проблемы, а выбор антитромбоцитарных препаратов не регламентируется. Для больных, перенесших лакунарный инсульт, цилостазол отмечен как антиагрегант, имеющий преимущества перед другими антитромботическими средствами. Новые клинические рекомендации не делают предпочтений для каких-либо антикоагулянтов (апиксабан, дабигатран, эдоксабан, ривароксабан, варфарин) во вторичной профилактике кардиоэмболического инсульта, оставляя выбор конкретного препарата за врачом.

Комбинированная антитромбоцитарная терапия (АСК + клопидогрел, АСК + дипиридамола, АСК + тикагрелор) в сосудистой неврологии не является рутинным подходом к ведению больных, но обладает более высокой эффективностью в сравнении с монотерапией. Метаанализ, в котором были сопоставлены различные варианты комбинированной антитромбоцитарной терапии с монотерапией АСК или клопидогрелом, показал очевидное преимущество ДАТ в отношении предупреждения повторных сосудистых событий при незначительном увеличении всех кровотечений [26]. Однако применение ДАТ в неврологии по мнению экспертов должно быть ограничено короткими сроками (21-90 дней) и обосновано высоким риском развития повторного инсульта [3, 17, 18, 21].

В этой связи для повышения эффективности и безопасности лечения принято выделять период ранней вторичной профилактики инсульта (90 дней). Этот период характеризуется высокой вероятностью тромботических осложнений и требует более активного ведения больного — эскалации лечения. В более поздние сроки — месяцы и годы после ОНМК — вопросы безопасности лечения становятся более актуальными и возникает необходимость деэскалации антитромботической терапии. Длительное лечение проводится одним из антикоагулянтов, если причиной инсульта была кардиоэмболия.

В старших возрастных группах для снижения риска кровотечений могут быть использованы редуцированные дозы антикоагулянтов. Выбор тромбоцитарных антиагрегантов зависит от патогенетического подтипа перенесенного инсульта. Для пациентов с выраженными атеросклеротическими изменениями крупных артерий предпочтительнее АСК (81-325 мг в сутки) или клопидогрел (75 мг в сутки). Клопидогрел имеет небольшое преимущество перед АСК по безопасности и показывает лучшую эффективность у больных с сахарным диабетом [26]. Монотерапия цилостазолом может оказаться лучшим выбором для больных с признаками церебральной микроангиопатии и нетромботической окклюзии мелких артерий.

Таким образом, вторичная профилактика инсульта в современных условиях — это сложная лечебная стратегия, которая учитывает вероятность повторных сосудистых событий, риски кровотечений и вероятные механизмы обострения заболевания.

## Заключение

В большинстве стран мира отмечается рост заболеваемости инсультом, что требует увеличения эффективности существующей системы профилактики. Тенденция к снижению ССЗ

в экономически развитых странах мира доказывает эффективность превентивной стратегии, основанной на модификации основных факторов риска и применении современных лекарственных препаратов (антигипертензивных, гиполипидемических и антитромботических). Антитромботическая терапия для предупреждения первого или повторного инсульта является важнейшим направлением первичной и вторичной профилактики ССЗ. В последние годы в связи с разработкой и внедрением в клиническую практику новых антикоагулянтов и антиагрегантов существенно расширяются возможности антитромботической терапии. Новые тенденции в первичной профилактике инсульта заключаются в более осторожном применении антикоагулянтов и антиагрегантов. Не возрастные или нозологические критерии определяют показания к превентивному медикаментозному лечению, а биомаркеры, характеризующие особенности течения заболевания у каждого пациента. Выявление и адекватное лечение больных с ТИА имеет огромный превентивный потенциал. Действующие клинические рекомендации расширили возможности антитромботической терапии у больных с малыми ИИ и ТИА — ДАТ в кратчайшие сроки после появления первых симптомов ОЦИ обеспечивает лучшие результаты, чем монотерапия АСК. Стратегия вторичной профилактики зависит от патогенетического подтипа перенесенного инсульта. Ранняя вторичная профилактика предполагает более активное ведение больных с применением в некоторых случаях комбинированной антитромботической терапии. Приоритетом длительного лечения в позднем постинсультном периоде является безопасность. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

- Li L., Scott C. A., Rothwell P. M. Trends in Stroke Incidence in High-Income Countries in the 21st Century Population-Based Study and Systematic Review // *Stroke*. 2020; 51: 00-00. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.028484.
- The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial // *JAMA*. 1998; 279: 1265-1272.
- Kleindorfer D. O. et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attac. A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. 2021; 52: 00-00. DOI: 10.1161/STR.0000000000000375.
- Бойцов С. А., Чучалин А. Г., Арутунов Г. П. с соавт. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний. Рекомендации. М., 2013. 40 с. [Boitsov S. A., Chuchalin A. G., Arutunov G. P. с соавт. Profilaktika chronicheskikh neinfekzionnykh zabolevanii. [Prevention of chronic non-communicable diseases. Recommendations.] Moskva, 2013. 40 s.]
- Инсульт: современные подходы диагностики, лечения, профилактики: методические рекомендации / Под ред. Хасановой Д. Р., Данилова В. И. 2014. 248 с. [Insult: sovremennye podchodi diagnostiki, lechenia, profilaktiki: metodicheskie rekomendatzii [Stroke: modern approaches to diagnosis, treatment, prevention: guidelines] pod red. Chasanovoi D. R., Danilova V. I. 2014. 248 s.]
- Berger J. S., Jordan C. O., Lloyd-Jones D., Blumenthal R. S. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients // *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55 (12): 1169-1177. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.09.066.
- Tuna M. A., Rothwell P. M. Diagnosis of non-consensus transient ischaemic attacks with focal, negative, and non-progressive symptoms: population-based validation by investigation and prognosis // *Lancet*. 2021; 397 (10277): 902-912. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31961-9.

Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://www.lvrach.ru/>