



Антитромботическая терапия: первичная и вторичная профилактика в неврологии. Что нового в уходящем году?

профессор Е.А. Широков

Этиологическая классификация ишемических инсультов

LAA – large artery
atherosclerotic

Атеросклероз (стеноз)
экстракраниальных артерий

Атеросклероз (стеноз)
интракраниальных артерий

Атеротромботический
инсульт

SVD – small vascular
disease

Гипертоническая,
диабетическая
микроангиопатия

Лакунарный инсульт

Кардиоэмболизм

ФП, патология полостей и
клапанов сердца

Кардиоэмболический
инсульт

**Инсульт,
вызванный другими
причинами**

Расслоение сосудистой стенки,
васкулит, полицитемия,
гиперкоагуляция и др.

Криптогенный инсульт

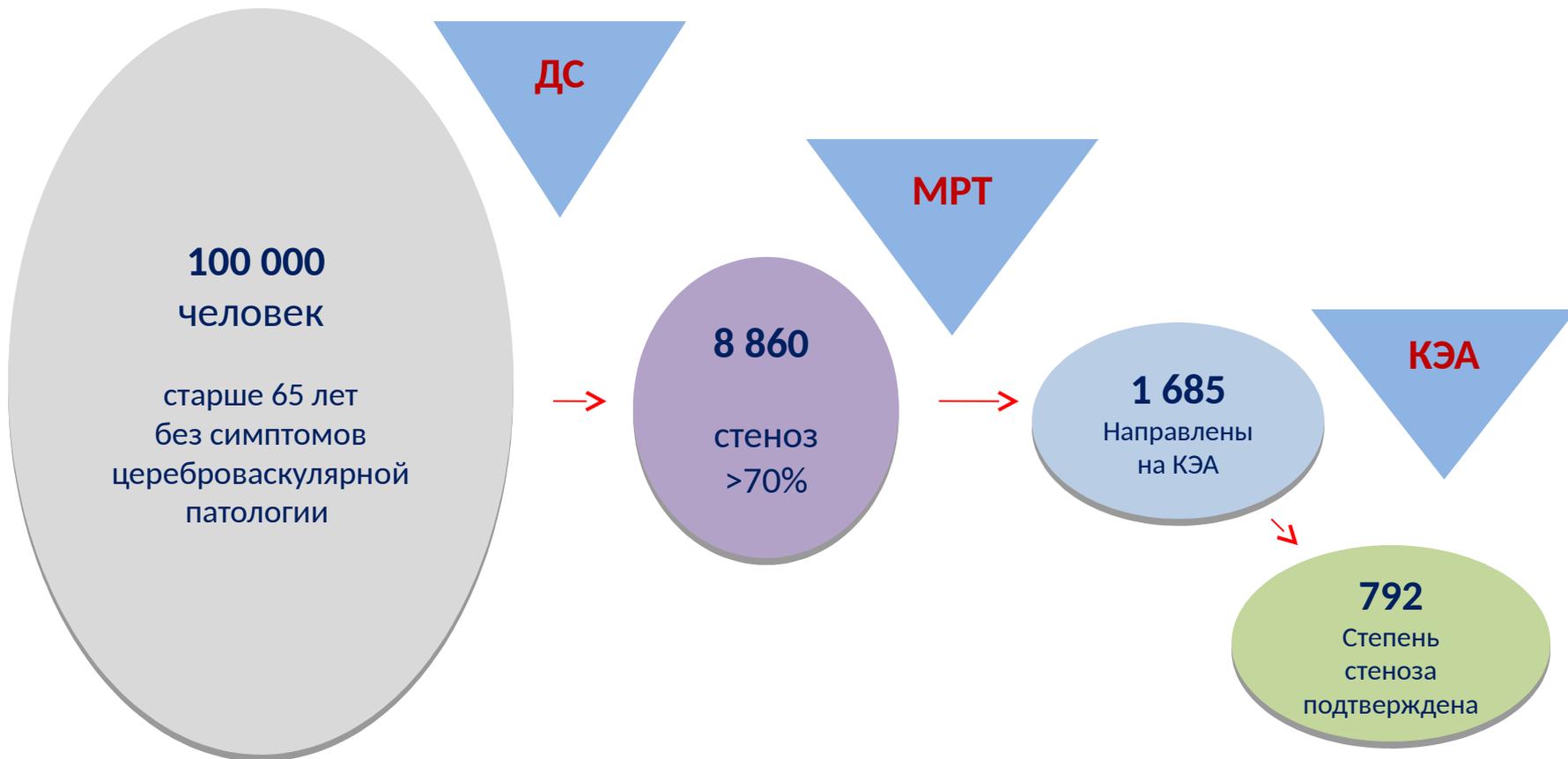
Пятипроцентная шкала абсолютного годового риска инсульта

Синдромы	Годовой риск инсульта
Выраженный атеросклероз (каротидный стеноз > 50%)	5%
Аритмия: фибрилляция предсердий (постоянная или пароксизмальная форма)	5%
Артериальная гипертензия (высокая вариабельность АД или резистентная АГ)	5%
Гиперкоагуляционный синдром	5%

Joint guidelines from multiple U.S. societies (including the American College of Cardiology, American Heart Association, American Stroke Association, American College of Radiology, and the Society for Vascular Surgery)

<p>It is reasonable to use ultrasonography to screen for significant carotid stenosis in asymptomatic patients with carotid bruit.</p>	<p>American Heart Association/American Stroke Association Population screening for asymptomatic carotid stenosis is not recommended.</p>	<p>Level of Evidence Class III; Level of Evidence B^b</p>	<p>Recommendation Benefit, based on... favor of treatment or... populations have</p>
<p>Duplex ultrasonography is an alternative to carotid endarterectomy (CEA) in asymptomatic patients at high risk for the surgical procedure is uncertain.</p>	<p>American Heart Association/American Stroke Association The usefulness of carotid stenting as an alternative to carotid endarterectomy (CEA) in asymptomatic patients at high risk for the surgical procedure is uncertain.</p>	<p>Level of Evidence Class IIb; Level of Evidence C</p>	<p>Recommendation Procedure is not effective and may be harmful; evidence from single randomized trial or nonrandomized study Recommendation's usefulness and efficacy are less established; only diverging expert opinion, case studies, or standard of care</p>
<p>Society for Vascular Surgery Guidelines Routine screening is not recommended to detect clinically asymptomatic carotid stenosis in the general population. Screening is not recommended for presence of a neck bruit alone without other risk factors.</p>	<p>American Heart Association/American Stroke Association Grade I, Level of Evidence B</p>	<p>Level of Evidence Grade I, Level of Evidence B</p>	<p>Recommendation Recommendation's usefulness and efficacy are less established; only limited populations have been evaluated</p>
<p>Duplex ultrasonography for asymptomatic clinically significant carotid bifurcation stenosis should be considered in certain groups of patients with multiple risk factors that increase the incidence of disease as long as the patients are fit for and willing to consider carotid intervention if a significant stenosis is discovered. Such groups of patients include those with clinically significant peripheral vascular disease and those age ≥65 years with a history of ≥1 of the following atherosclerotic risk factors: coronary artery disease, smoking, or hypercholesterolemia.</p>	<p>American Heart Association/American Stroke Association Grade I, Level of Evidence B</p>	<p>Level of Evidence Grade I, Level of Evidence B</p>	<p>Recommendation Recommendation's usefulness and efficacy are less established; only limited populations have been evaluated</p>
<p>Carotid duplex ultrasonography is not recommended for routine screening of asymptomatic patients who have no clinical manifestations of or risk factors for atherosclerosis.</p>	<p>American Heart Association/American Stroke Association Grade I, Level of Evidence B</p>	<p>Level of Evidence Grade I, Level of Evidence B</p>	<p>Recommendation Recommendation's usefulness and efficacy are less established; only limited populations have been evaluated</p>
<p>Carotid duplex ultrasonography is not recommended for routine screening of asymptomatic patients who have no clinical manifestations of or risk factors for atherosclerosis.</p>	<p>American Heart Association/American Stroke Association Grade I, Level of Evidence B</p>	<p>Level of Evidence Grade I, Level of Evidence B</p>	<p>Recommendation Recommendation's usefulness and efficacy are less established; only limited populations have been evaluated</p>
<p>Carotid duplex ultrasonography is not recommended for routine screening of asymptomatic patients who have no clinical manifestations of or risk factors for atherosclerosis.</p>	<p>American Heart Association/American Stroke Association Grade I, Level of Evidence B</p>	<p>Level of Evidence Grade I, Level of Evidence B</p>	<p>Recommendation Recommendation's usefulness and efficacy are less established; only limited populations have been evaluated</p>
<p>Carotid duplex ultrasonography is not recommended for routine screening of asymptomatic patients who have no clinical manifestations of or risk factors for atherosclerosis.</p>	<p>American Heart Association/American Stroke Association Grade I, Level of Evidence B</p>	<p>Level of Evidence Grade I, Level of Evidence B</p>	<p>Recommendation Recommendation's usefulness and efficacy are less established; only limited populations have been evaluated</p>

Эффективность ультразвукового **ДС** в диагностике бессимптомного каротидного стеноза



Бессимптомный каротидный стеноз: первичная профилактика инсульта



Пациенты с бессимптомным каротидным стенозом должны получать аспирин и статины	Класс I Уровень C
Для пациентов с каротидным стенозом >70% целесообразно рассматривать вопрос о КАЭ. Однако, эффективность оперативного лечения и современной лекарственной терапии сопоставимы	Класс II а Уровень А
Некоторым пациентам с каротидным стенозом >60% можно проводить стентирование. Однако, эффективность оперативного лечения и современной лекарственной терапии сопоставимы	Класс II в Уровень В

Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association

2014

2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS)

Высокий риск инсульта при асимптомном каротидном стенозе



Клинические признаки

ТИА или ИИ любой локализации

Визуализация мозга

Картина ипсилатеральных немых инфарктов мозга

Ультразвуковые признаки

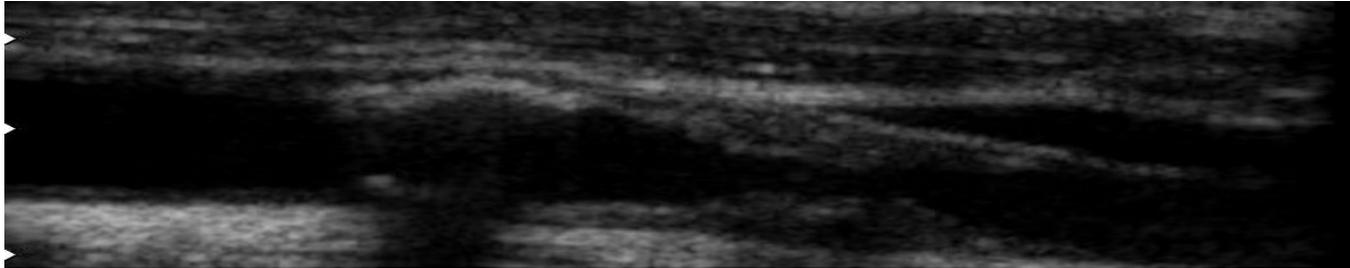
Прогрессирующий стеноз > 20%
Регистрация микроэмболических сигналов
Крупные АБ
Гипоэхогенные и неравномерной структуры АБ

МРТ

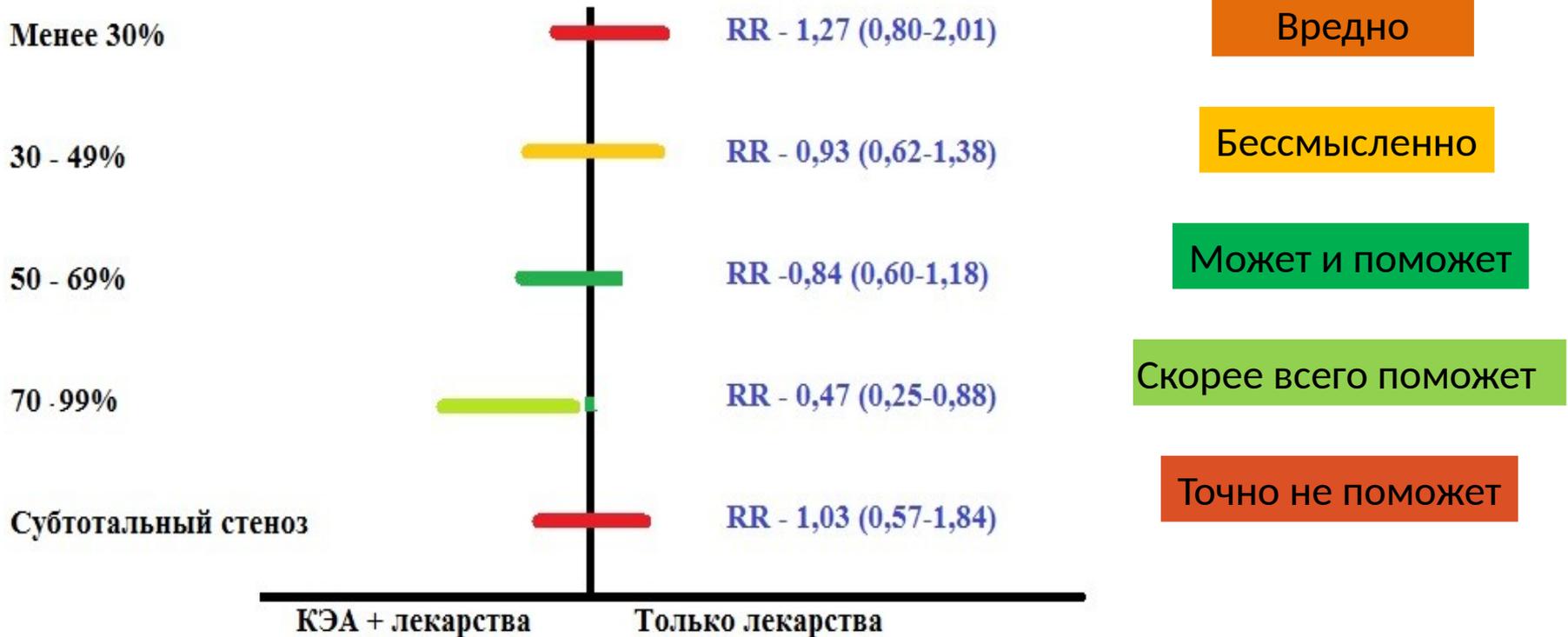
АБ с признаками геморрагии
АБ , богатые липидами с признаками некроза

Симптоматический каротидный стеноз: операция или медикаментозное лечение?

n= 6343
Ангиография -
6092



Градации стеноза



2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS)

**Атеросклероз сонных артерий:
 оптимальная консервативная
 терапия (best medical therapy – BMT)**

Рекомендации	Класс	Уровень
Отказ от курения сигарет	I	B
Правильное питание и регулярная физическая активность	I	C
Гиполипидемическая терапия статинами	I	A
Уровень ЛПНП <1.8 ммоль/л или снижение на 50 и более процентов от начального уровня	I	C
Строгий контроль гликемии у больных сахарным диабетом	I	C
Тромбоцитарные антиагреганты у больных с симптоматическим течением	I	C
Контроль АД <140/80 мм рт ст	I	A
Выбор антигипертензивных препаратов первого ряда: БРА или ингибиторы АПФ	IIa	B

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; Ингибиторы АПФ – ангиотензинпревращающего фермента.

2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS)

Каротидный стеноз: антитромбоцитарная терапия

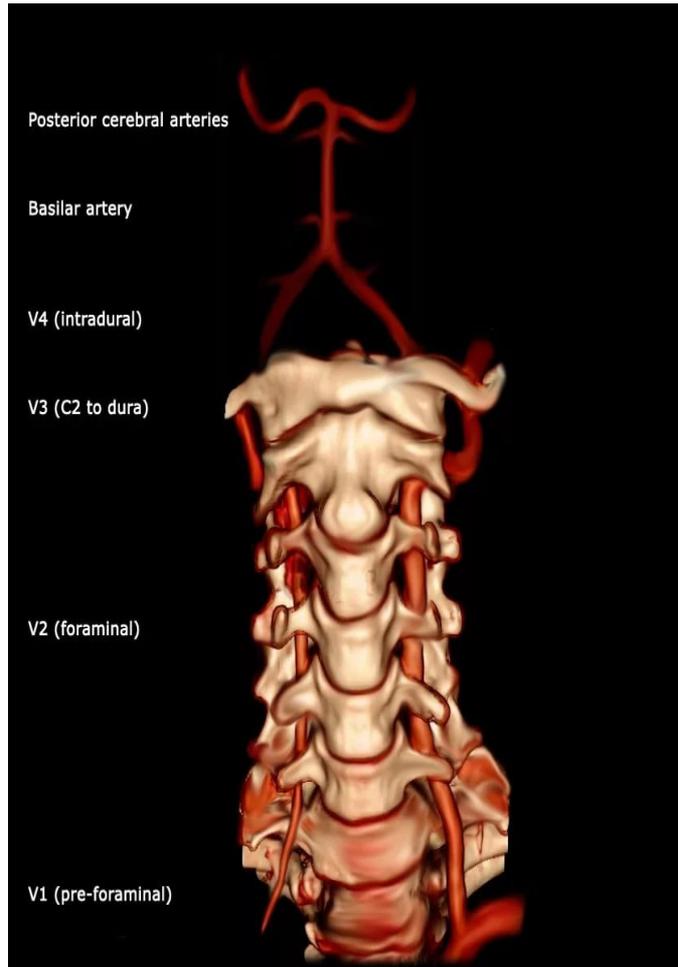
Каротидный стеноз

	Бессимптомный	Стентирование	Открытая операция
месяц			
год	<p>Монотерапия A или K</p>	<p>A + K</p> <p>A или K</p>	<p>A или K</p>
	Класс IIa C	Класс Ia	Класс Ia

Решение о назначении антиагрегантов при стенозах <50% принимать с учетом риска кровотечений

2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS)

Стенозы позвоночных артерий



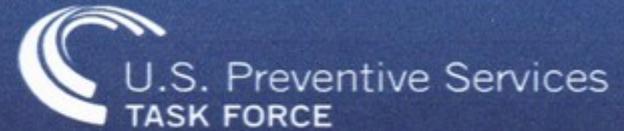
Recommendations	Class ^a	Level ^b
У больных с симптоматическим стенозом экстракраниальных отделов позвоночных артерий реваскуляризация может обсуждаться при сужении более 50%, при повторных ишемических атаках несмотря на ВМТ	IIb	B
Реваскуляризация при асимптоматических стенозах позвоночных артерий не показана, независимо от степени стенозирования	III	C

Vertebral Artery Stenting Trial (VAST)

115 больных со стенозами позвоночных артерий более 50%
 57 больных – стентирование - **12%** повторный ИИ
 58 больных - ВМТ - **7%** повторный ИИ

Пять ключевых вопросов по бессимптомному каротидному стенозу

Understanding Task Force
Draft Recommendations



Существуют ли надёжные доказательства, что БКС увеличивает риск инсульта?

Нет таких доказательств

Можно ли определить вероятность инсульта, используя шкалы оценки риска, учитывающие возраст, уровень холестерина в крови, АД?

Нет

Какова точность и надёжность ультразвукового ДС для определения степени стенозирования сонных артерий?

Результат зависит от технических особенностей метода . Чувствительность от 60 до 96%

Существуют ли надёжные доказательства, что оперативные вмешательства (КЭА, ангиопластика со стентированием) снижают риск инсульта?

Нет

Каковы результат оперативного лечения в сравнении с медикаментозным лечением?

Надёжных данных нет

Вторичная профилактика: повторный инсульт: 25% всех ОНМК

Инсульт

С каждым годом вероятность инсульта уменьшается, а
вероятность ИМ и сердечной недостаточности
увеличивается

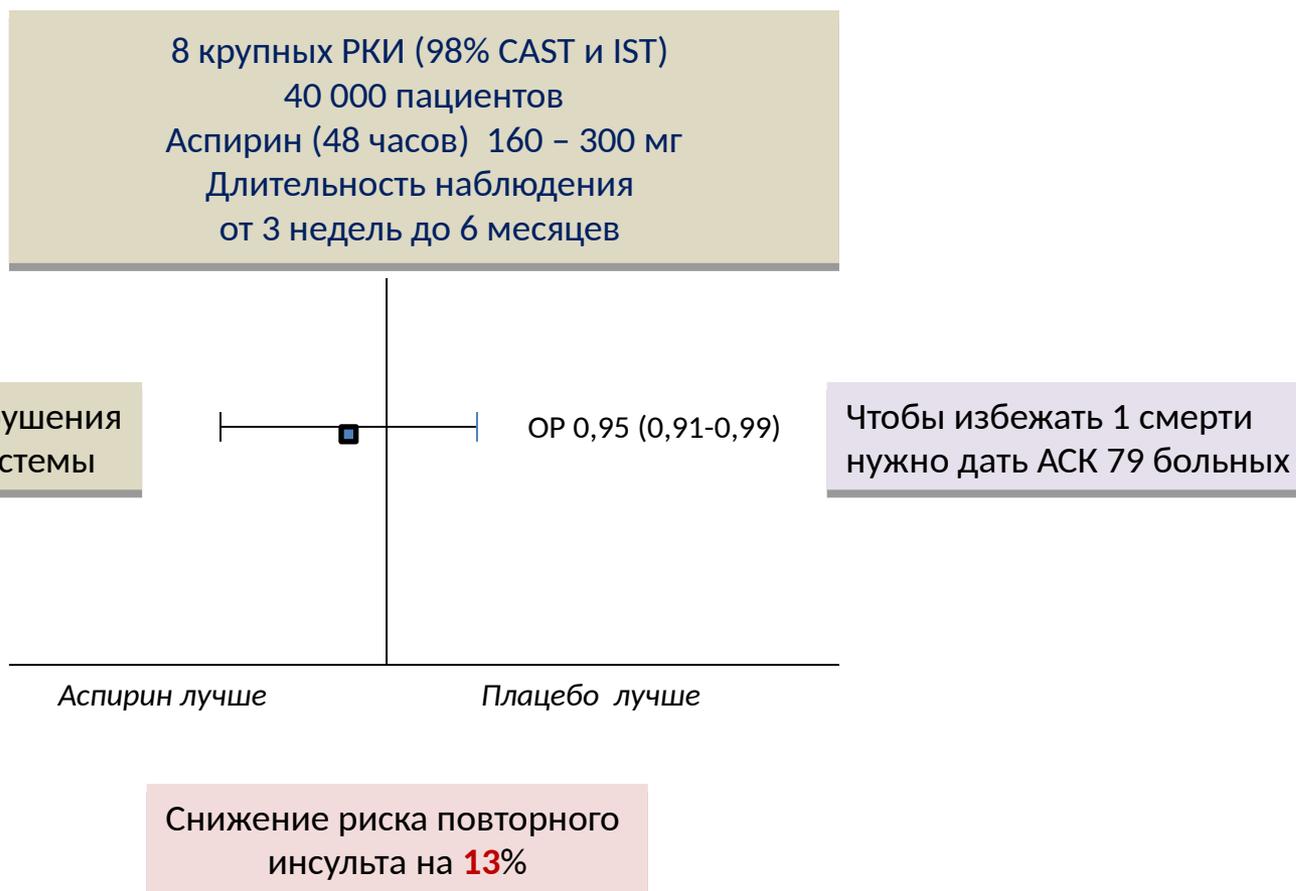
Средняя продолжительность жизни больного после инсульта около 5 лет

3 месяца

Более 20% повторных ОНМК



АСК: вторичная профилактика ИИ

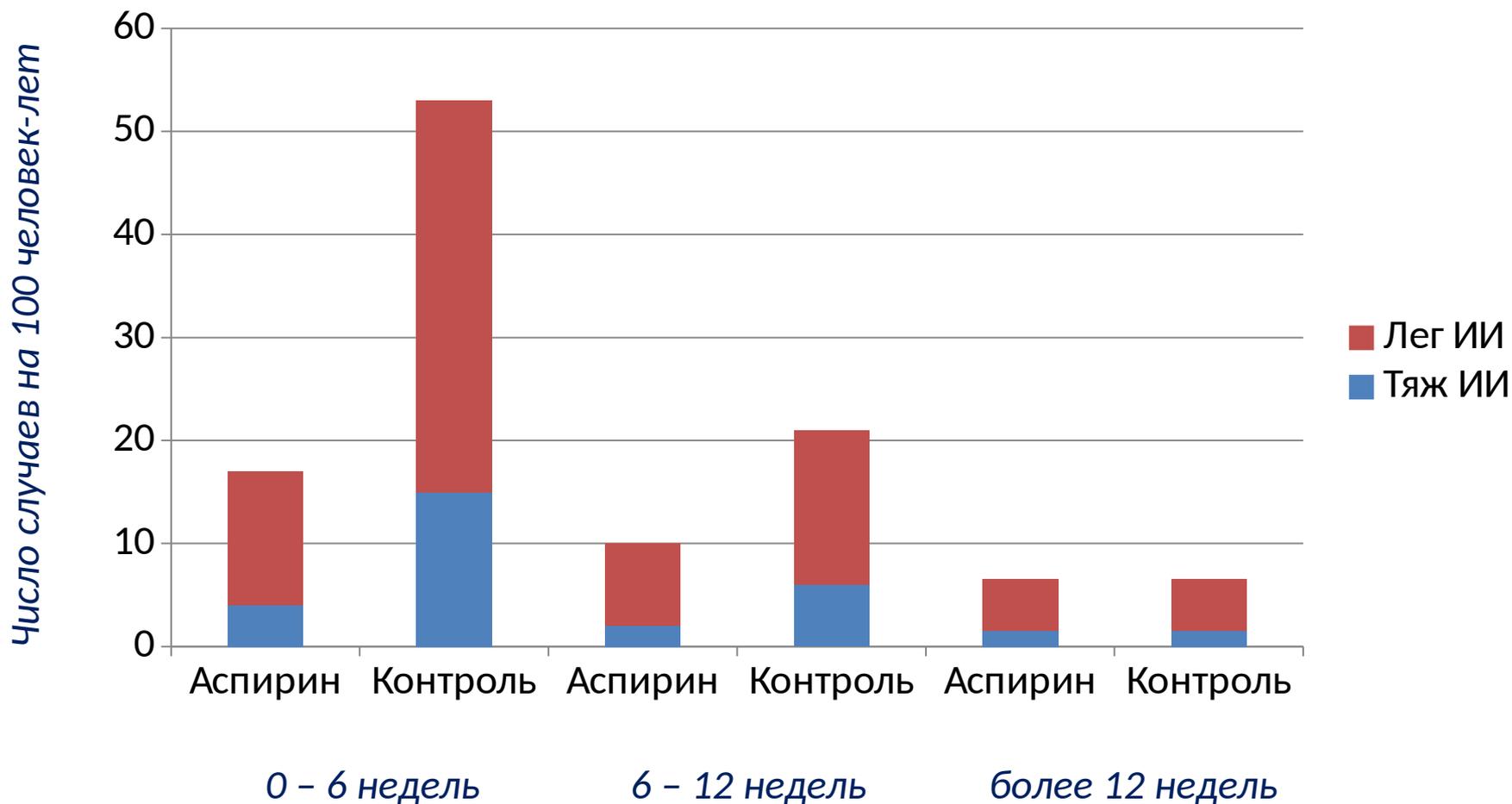


Ранняя вторичная профилактика инсульта: новые данные об эффективности **Аспирина**

Аспирин 100-300 мг в сутки 6 недель после ТИА или ИИ

	Группа	Абсолютное число случаев		Снижение ОР	
Тяжелые ИИ	АСК	36 из 8452		70%	
	без АСК	110 из 7326			
Все ИИ	АСК	84 из 8452			60%
	без АСК	175 из 7326			

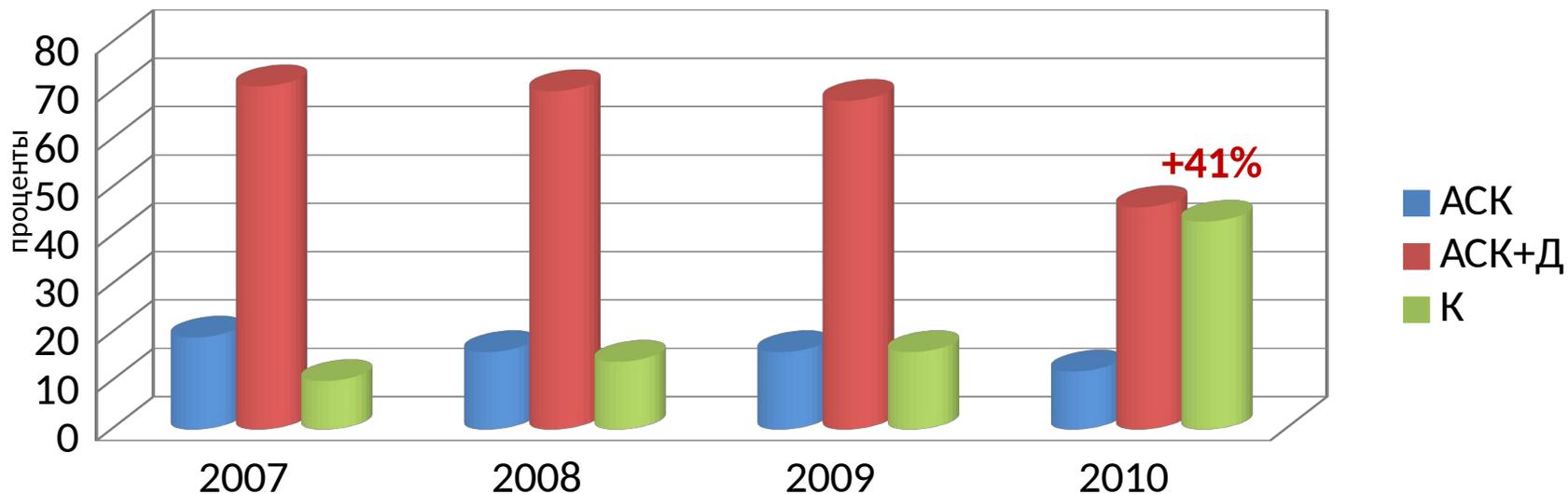
Как меняется эффективность АСК в зависимости от продолжительности лечения после первого ИИ



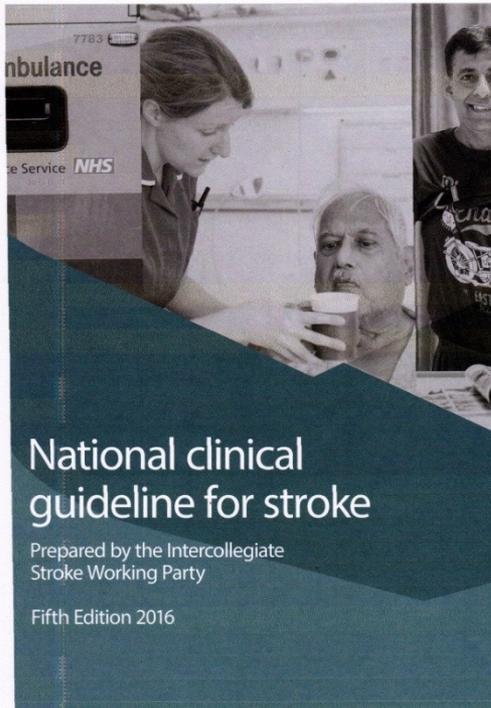
Эффективность и безопасность антиагрегантов – годовой риск повторного инсульта и кровотечений (датский национальный регистр, n =19 223)

Повторный И, кровотечения	АСК	АСК+Д	К
Ишемический инсульт	11,1%	7,7%	8,0%
Кровотечение	3,4%	2,4%	2,4%

и как менялись предпочтения врачей



Вторичная профилактика инсульта: антитромбоцитарная терапия

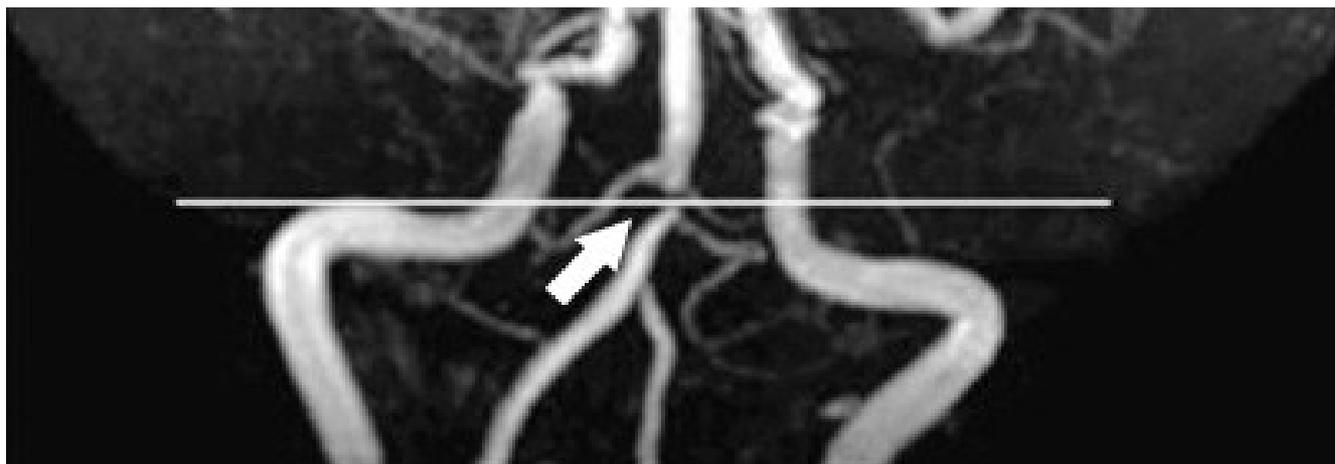


5.6.1.1 Recommendations

- A For long-term vascular prevention in people with ischaemic stroke or TIA without paroxysmal or permanent atrial fibrillation:
- clopidogrel 75mg daily should be the standard antithrombotic treatment;
 - aspirin 75 mg daily with modified-release dipyridamole 200 mg twice daily should be used for those who are unable to tolerate clopidogrel;
 - aspirin 75mg daily should be used if both clopidogrel and modified-release dipyridamole are contraindicated or not tolerated;
 - modified-release dipyridamole 200 mg twice daily should be used if both clopidogrel and aspirin are contraindicated or not tolerated.
- The combination of aspirin and clopidogrel is not recommended unless there is another indication e.g. acute coronary syndrome, recent coronary stent.
- B People with ischaemic stroke with haemorrhagic transformation should be treated with long-term antiplatelet therapy unless the clinician considers that the risks outweigh the benefits.

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

Больные, перенесшие ТИА или ИИ, связанный с грубым стенозом крупных внутримозговых артерий (70-99%) должны получать АСК + Клопидогрел (75мг в сутки) до 90 дней	Класс II b Уровень C	Новая рекомендация
Больные, перенесшие ТИА или ИИ, связанный со стенозом крупных внутримозговых артерий (50-99%) могут получать Клопидогрел 75 мг в сутки или АСК + Дипиридамол или Цилостазол	Класс II b Уровень C	Новая рекомендация



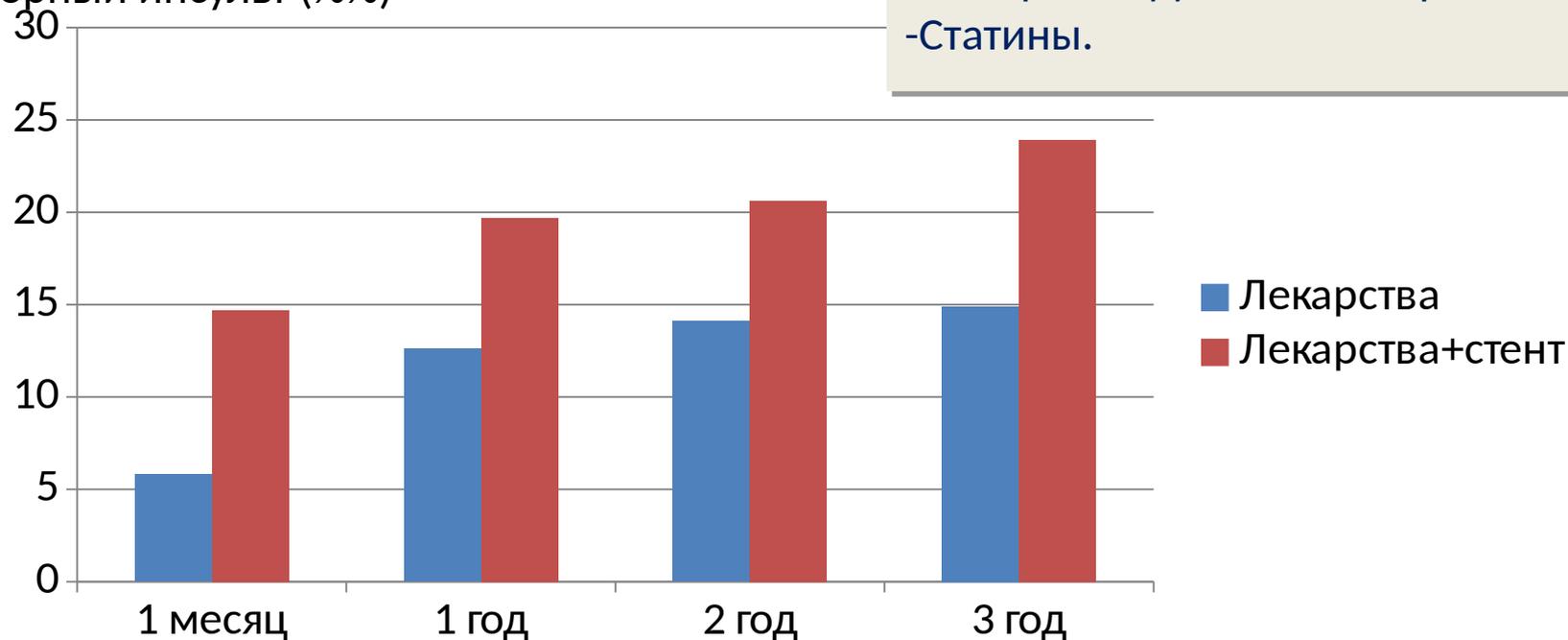
SAMMPRIS: стеноз внутримозговых артерий **-медикаментозная терапия лучше,** **чем стентирование + медикаментозная терапия**

n = 227

n = 224

-Аспирин 325 мг в сутки +
Клопидогрел 75 мг в сутки;
-Контроль АД с < 130 мм рт ст;
-Статины.

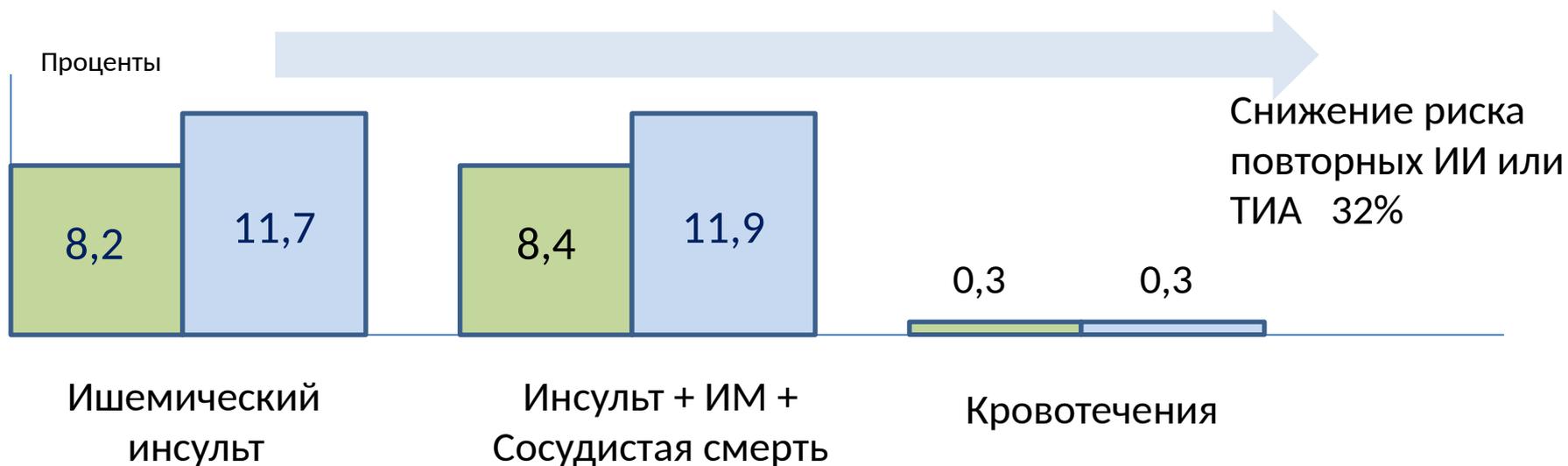
Повторный инсульт (%%)



Derdeyn C.P., Chimowitz M.I et al. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAAPRIS): the final results of a randomised trial. Lancet, 2013.

CHANCE: Аспирин + Клопидогрел против Аспирина (малый ИИ или ТИА)

(медиана начала лечения -13 часов после появления первых симптомов ОНМК)



Вторичная профилактика: выбор антитромботической терапии в зависимости от патогенетического подтипа предполагаемого инсульта

LAA -large artery atherosclerotic

Препараты АСК
или Клопидогрел
или ДАТ: АСК+К

Атеротромботический
инсульт

SVD – small vascular disease

Препараты АСК?
Клопидогрел?

Лакунарный инсульт

Кардиоэмболизм

Антикоагулянты

Кардиоэмболический
инсульт

**Инсульт,
вызванный другими
причинами**

Препараты АСК
Клопидогрел
или ДАТ?

Криптогенный инсульт

<p align="center">Рекомендации по приему антиагрегантов для вторичной профилактики ТИА/ИИ АНА/АSA – 2014</p> <p align="center">атеросклероз интракраниальных сосудов</p>	<p align="center">Класс и уровень док-ва</p>	<p align="center">Изменения по сравнению с 2011 г.</p>
<p>Антитромбоцитарные препараты имеют преимущество перед оральными антикоагулянтами в снижении риска повторного инсульта или других сердечно-сосудистых событий у больных с некардиоэмболическим ИИ/ТИА</p>	<p align="center">I A</p>	<p align="center">сохранено</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Монотерапия аспирином (50–325 мг/сут) • или комбинация аспирин 25 мг + дипиридамолом медленного высвобождения 200 мг дважды/сут <p>показаны как терапия первого уровня после ТИА/ИИ для предотвращения последующего инсульта</p>	<p align="center">I A</p> <p align="center">I B</p>	<p align="center">пересмотр текста</p>
<p>Монотерапия клопидогрелом (75 мг) является оправданным выбором взамен аспирина, его комбинации с дипиридамолом или у больных с аллергией на аспирин</p>	<p align="center">IIa B</p>	<p align="center">изменен с IIa C на IIa B</p>
<p>Выбор антитромбоцитарного препарата должен быть индивидуализированным с учетом факторов риска, стоимости, переносимости, эффективности и других клинических характеристик</p>	<p align="center">I C</p>	<p align="center">изменен с IIa C на I C</p>
<p>ДАТ аспирином и клопидогрелом может быть оправдана в течение 24 час после малого ИИ/ТИА и продолжена 90 дней</p>	<p align="center">IIb B</p>	<p align="center">новая рекомендация</p>
<p>Продление ДАТ аспирином и клопидогрелом после малого ИИ/ТИА до 2-3 лет не рекомендована в связи с повышением риска геморрагии</p>	<p align="center">III A</p>	<p align="center">новая рекомендация</p>
<p>Для больных, у которых ИИ/ТИА произошел на фоне приема аспирина повышение дозы не приводит к дополнительному эффекту. Несмотря на частое обсуждение альтернативной терапии, нет доказательных исследований для выбора другого препарата</p>	<p align="center">IIb C</p>	<p align="center">пересмотр текста</p>

ТИА или ИИ на аспирине:

продолжить или изменить лечение?

Stroke

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

n=8 723

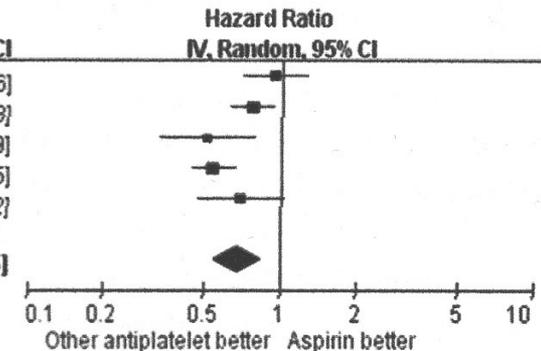
4 исследования
Клопидогрел/Аспирин

1 исследование
Тикагрелор/Аспирин

A - все крупные сосудистые события

Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio	IV, Random, 95% CI
Cote 2014 ⁴	-0.06	0.15	20.1%	0.94 [0.70, 1.26]	
Johnston 2016 ⁵	-0.27	0.1	24.8%	0.76 [0.63, 0.93]	
Kim 2015 ⁶	-0.67	0.22	14.4%	0.51 [0.33, 0.79]	
Lee 2014 ⁷	-0.62	0.1	24.8%	0.54 [0.44, 0.65]	
Wang 2013 ⁸	-0.37	0.2	15.9%	0.69 [0.47, 1.02]	
Total (95% CI)			100.0%	0.68 [0.54, 0.85]	

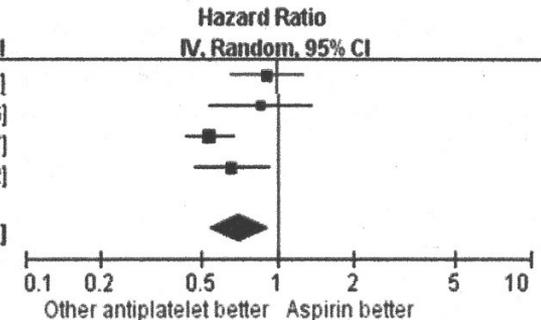
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.04$; $\text{Chi}^2 = 13.19$, $df = 4$ ($P = 0.01$); $I^2 = 70\%$
Test for overall effect: $Z = 3.37$ ($P = 0.0008$)



B - ТИА и инсульты

Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio	IV, Random, 95% CI
Cote 2014 ⁴	-0.09	0.17	24.9%	0.91 [0.65, 1.28]	
Kim 2015 ⁶	-0.16	0.24	18.1%	0.85 [0.53, 1.36]	
Lee 2014 ⁷	-0.62	0.11	32.1%	0.54 [0.43, 0.67]	
Wang 2013 ⁸	-0.42	0.17	24.9%	0.66 [0.47, 0.92]	
Total (95% CI)			100.0%	0.70 [0.54, 0.92]	

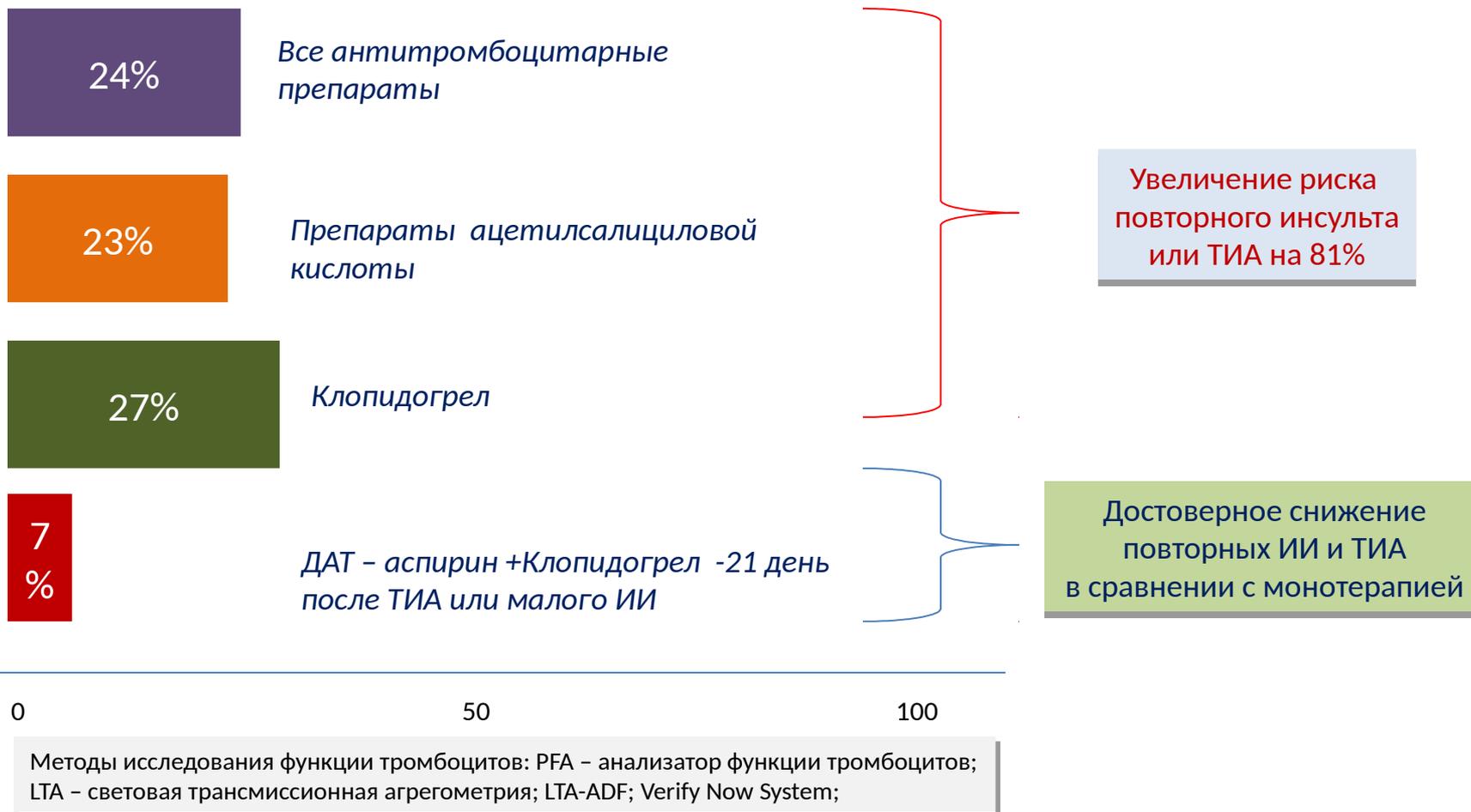
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.05$; $\text{Chi}^2 = 8.25$, $df = 3$ ($P = 0.04$); $I^2 = 64\%$
Test for overall effect: $Z = 2.59$ ($P = 0.010$)



Снижение риска крупных сосудистых событий на **32%**
всех инсультов, включая геморрагические - на **30%**

Мета-анализ 52 исследований (n=8 364):

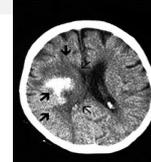
повторные ИИ или ТИА у больных с высокой активностью тромбоцитов на фоне лечения (HTPR)



АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ ВЧК КРОВОТЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ АНТИАГРЕГАНТЫ ИЛИ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Факты:

- Годовой риск кровотечения у больных, получающих антикоагулянты в связи с ФП – **2-5%**
- Кровотечение развивается у **1-8%** больных в течение 30 дней после ОКС
- Кровотечения увеличивают смертность
- У больных с высоким риском кровотечений выше риск тромбозов !!!
- Не известны оптимальные сроки восстановления антитромботической терапии после кровотечения
- Отмена антикоагулянтов приводит к увеличению тромбозов и ишемических событий



АНТИАГРЕГАНТЫ

(АСК, Клопидогрел, Тикагрелор, Просугрел, или ДАТ)

Нет убедительных данных о пользе или вреде прекращения или продолжения лечения. Единственное исследование ISRCTN71907627 – не закончено. Рекомендовано исходить из степени оценки риска повторных кровотечений и тромбозов

АНТИКОАГУЛЯНТЫ

У больных с механическими клапанами сердца лечение Гепарином должно быть начато не позже 3 дней после ВЧК с переходом на Варфарин через 7 дней. Больные, получавшие НОАК, могут вернуться к лечению не ранее чем через 4 недели после ВЧК



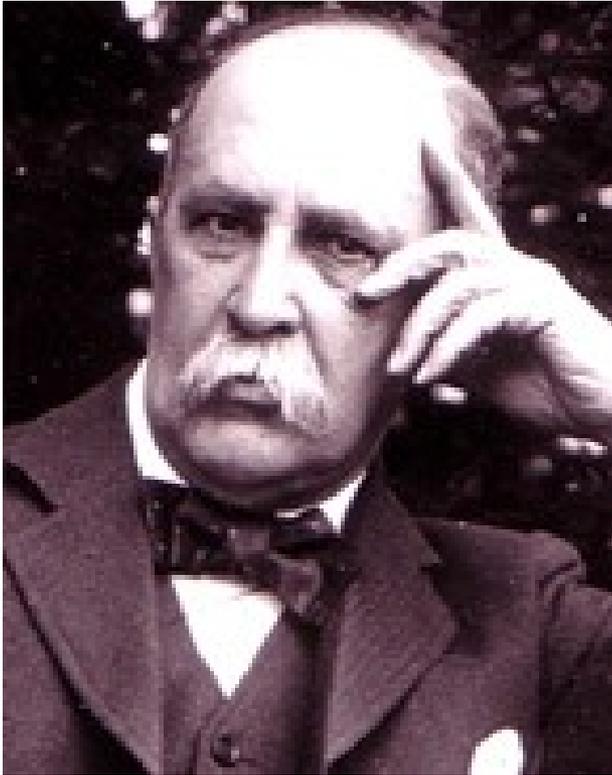
Основные положения рекомендаций 2017 (антитромбоцитарная терапия)

Длительную антитромбоцитарную терапию (низкие дозы аспирина, клопидогрел или АСК+Д должны получать все пациенты, перенесшие ИИ или ТИА, за исключением больных, принимающих антикоагулянты)	Strong Recommendation
Все пациенты с ИИ или ТИА должны получать антиагреганты как можно скорее, как только будут исключены серьезные ВЧК. Больным, подвергнутым ТЛТ антиагреганты назначают через 24 часа, после повторной нейровизуализации	Strong Recommendation
ДАТ (АСК+К) назначают больным с малым ИИ или ТИА на короткое время (3 недели)	Strong Recommendation
Длительная ДАТ (АСК+К) не должна назначаться больным после ТИА или ИИ, если нет кардиологических показаний (ОКС, стентирование и др).	Weak Recommendation
Тромбоцитарные антиагреганты не назначаются больным с ФП	Strong Recommendation

АСК – ацетилсалициловая кислота; Д – дипиридамо́л; ВЧК – внутривенное кровоизлияние; ИИ- ишемический инсульт; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ДАТ – двойная Антитромбоцитарная терапия; ФП – фибрилляция предсердий.

В основе современной анти тромботической стратегии лежит оценка рисков





Уильям Ослер (1849-1919)

*Медицина – наука о
неопределённости и
искусство вероятности*