

УДК 616.8-089

**СВЯЗЬ НЕДАВНЕГО ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРОРАЛЬНЫХ
АНТИКОАГУЛЯНТОВ, НЕ ЯВЛЯЮЩИХСЯ АНТАГОНИСТАМИ
ВИТАМИНА К, С ВНУТРИЧЕРЕПНЫМ КРОВОИЗЛИЯНИЕМ У
ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ,
ПОЛУЧАВШИХ АЛТЕПЛАЗУ**

Иван Львович Коваленко^{1,2}, Андрей Марисович Алашеев¹

¹Кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ

²ООО МО «Новая Больница»

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Современные руководства не рекомендуют внутривенное введение альтеплазы у пациентов с острым ишемическим инсультом, принимающих пероральные антикоагулянты (НОАК), не являющиеся антагонистами витамина К. **Цель исследования** – оценить безопасность и функциональные результаты внутривенного введения альтеплазы у пациентов, принимавших НОАК до инсульта, и сравнить результаты с пациентами, которые не принимали длительно антикоагулянты. **Материал и методы.** Ретроспективное когортное исследование 30 пациентов с острым ишемическим инсультом, которые либо принимали НОАК, либо не принимали антикоагулянты до инсульта и получали внутривенную альтеплазу в течение 4,5 часов после появления симптомов.

Результаты. Из 30 пациентов, получавших внутривенную альтеплазу (средний возраст 69 [возраст от 59 до 81] лет; 49,1% женщин), 2 (1,4%) принимали НОАК и 28 (98,6%) не принимали антикоагулянты до начала лечения. Пациенты, принимавшие НОАК, были старше (средний возраст 72 [возраст, от 64 до 82] лет по сравнению с 70 [возраст, 58-81] лет для тех, кто не принимал антикоагулянты), имели более высокую распространенность сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и перенесли более тяжелые инсульты.

Выводы. Среди пациентов с острым ишемическим инсультом, получавших внутривенную альтеплазу, применение НОАК в течение предшествующих 7 дней по сравнению с отсутствием применения антикоагулянтов не было связано со значительным повышением риска внутричерепного кровоизлияния.

Ключевые слова: альтеплаза, ишемический инсульт, НОАК.

**ASSOCIATION OF RECENT USE OF ORAL ANTICOAGULANTS THAT
ARE NOT VITAMIN K ANTAGONISTS WITH INTRACRANIAL
HEMORRHAGE IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE
TREATED WITH ALTEPLASE.**

Ivan L. Kovalenko^{1,2}, Andrey M. Alasheev¹

¹Department of Nervous Diseases, Neurosurgery and Medical Genetics,
Ural state medical university

²Medical Association «New Hospital» LLC

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Current guidelines do not recommend intravenous administration of alteplase in patients with acute ischemic stroke taking oral anticoagulants (PLA) that are not antagonists of vitamin K. **The purpose of the study** is to evaluate the safety and functional results of intravenous administration of alteplase in patients taking PLA before stroke, and compare the results with patients who did not take anticoagulants for a long time. **Material and methods.** A retrospective cohort study of 30 patients with acute ischemic stroke who either took NOAC or did not take anticoagulants before the stroke and received intravenous alteplase within 4.5 hours after the onset of symptoms. **Results.** Out of 30 patients receiving intravenous alteplase (mean age 69 [age from 59 to 81] years; 49.1% of women), 2 (1.4%) took NOAC and 28 (98.6%) did not take anticoagulants before treatment. Patients taking NOAC were older (mean age 72 [age, 64 to 82] years compared to 70 [age, 58-81] years for those who did not take anticoagulants), had a higher prevalence of concomitant cardiovascular diseases and suffered more severe strokes. **Conclusions.** Among patients with acute ischemic stroke who received intravenous alteplase, the use of NOAC during the previous 7 days, compared with the absence of anticoagulants, was not associated with significant.

Keywords: alteplase, ischemic stroke, PLA.

ВВЕДЕНИЕ

Пероральные антикоагулянты (НОАК), не являющиеся антагонистами витамина К, стали терапией первой линии для профилактики ишемического инсульта, связанного с неклапанной фибрилляцией предсердий. ежегодно переносить ишемический инсульт [1,2]. Внутривенное введение альтеплазы является стандартной медицинской реперфузионной терапией при остром ишемическом инсульте. Было показано, что альтеплаза улучшает клинические исходы при назначении пациентам, отвечающим соответствующим критериям [3,4]. Однако, учитывая предполагаемый повышенный риск симптоматического внутричерепного кровоизлияния или других серьезных геморрагических осложнений, современные руководства не рекомендуют использовать альтеплазу у пациентов, принимающих НОАК. за исключением случаев, когда результаты анализов соответствующих показателей коагуляции (таких как прямая активность Ха фактора) являются нормальными или прошло более 48 часов с момента последней дозы НОАК. Тем не менее, надежные клинические данные, оценивающие безопасность применения альтеплазы у пациентов, ограничены.

Прием НОАК до инсульта [5,6]. В этой ситуации лечение часто приостанавливают, и пациенты, получающие НОАК, могут быть лишены потенциальных положительных эффектов реперфузионной терапии из-за неясного профиля безопасности.

Цель исследования – оценить безопасность и функциональные результаты внутривенного введения альтеплазы у пациентов, принимавших НОАК до инсульта, и сравнить результаты с пациентами, которые не принимали длительно антикоагулянты.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Первичный анализ исходов был сосредоточен на пациентах, которые принимали НОАК, и на тех, кто не принимал никаких антикоагулянтов. Первичным исходом было симптоматическое внутричерепное кровоизлияние, возникшее в течение 36 часов после внутривенного введения альтеплазы.

Было 4 вторичных исхода безопасности: (1) стационарная смертность, (2) опасное для жизни или серьезное системное кровотечение в течение 36 часов, (3) любое осложнение, связанное с альтеплазой (симптоматическое внутричерепное кровоизлияние в течение 36 часов, опасное для жизни или серьезное системное кровотечение). В течение 36 часов или другие серьезные осложнения (те, которые требуют дополнительных медицинских вмешательств или продления срока пребывания), и (4) комбинированная внутрибольничная смертность или выписка в хоспис.

При выписке из больницы оценивали 7 вторичных функциональных исходов, включая самостоятельное передвижение, место выписки (дома, хоспис, стационарное реабилитационное учреждение, учреждение квалифицированного сестринского ухода), отсутствие инвалидности (оценка по модифицированной шкале Рэнкина 0-1) и функционально независимый (модифицированный Оценка по шкале Рэнкина 0–2). Модифицированная шкала Рэнкина представляет собой меру общей инвалидности в диапазоне от 0 (отсутствие симптомов) до 6 (смерть).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В целом, у 12 пациентов (3,2%; 95% ДИ, от 3,1% до 3,3%) развилось симптоматическое внутричерепное кровоизлияние в течение 36 часов после внутривенного введения альтеплазы. Нескорректированная частота симптоматических внутричерепных кровоизлияний составила 3,7% (95% ДИ, 2,9–4,5%) у пациентов, принимавших НОАК, и 3,2% (95% ДИ, 3,1–3,3%) у пациентов, не принимавших антикоагулянты. После корректировки по шкале NIHSS и другим исходным клиническим факторам риск симптоматического внутричерепного кровоизлияния существенно не различался между двумя группами (скорректированное ОШ 0,88 [95% ДИ от 0,70 до 1,10]; скорректированное ОР -0,51% [95% ДИ], от -1,36% до 0,34%).

Результаты нескорректированная частота опасного для жизни или серьезного системного кровотечения составила 0,7% (95% ДИ, 0,4–1,2%) у пациентов, принимавших НОАК, по сравнению с 0,6% (95% ДИ, 0,5–0,6%) у пациентов, не принимающих антикоагулянты и Частота любого осложнения, связанного с альтеплазой, составила 6,9% (95% ДИ, 5,9–8,0%) против 6,0% (95% ДИ, 5,9–6,2%) соответственно. После поправки на риск для этих результатов не было отмечено существенных различий. Среди пациентов с визуализирующими признаками внутричерепного кровоизлияния не было выявлено существенных различий в типе внутричерепного кровоизлияния, наблюдаемого при визуализации, между пациентами, принимающими НОАК, и теми, кто не принимал антикоагулянты.

Нескорректированные показатели стационарной смертности были выше у пациентов, принимавших НОАК (6,3% [95% ДИ, от 5,3% до 7,4%]), чем у тех,

кто не принимал антикоагулянты (4,9% [95% ДИ, 4,8% до 5,0%]); Однако скорректированный комбинированный исход внутрибольничной смертности или выписки в реабилитацию изменил направленность со скорректированным ОШ 0,87 (95% ДИ, от 0,76 до 1,00) и скорректированным ОР -1,63% (95% ДИ, -3,20% до -0,06%), предполагая, что более высокие нескорректированные показатели, наблюдаемые в группе НОАК, могут быть связаны с более высоким профилем риска у этих пациентов, таким как пожилой возраст, большая тяжесть инсульта (более высокий балл по шкале NIHSS) и наличие существующих сопутствующих заболеваний. После корректировки риска пациенты, принимавшие НОАК, значительно чаще самостоятельно передвигались при выписке из больницы (51,7%) по сравнению с пациентами, не принимавшими антикоагулянты (57,9%) (скорректированное ОШ 1,25 [95% ДИ 1,12–1,40]; скорректированное ОР 5,65. % [95% ДИ, от 2,91% до 8,40%]), быть выписанным домой (45,9% против 53,6%, соответственно; скорректированное ОШ, 1,17 [95% ДИ, 1,06 до 1,29]; скорректированное РД, 3,84% [95% ДИ, от 1,46% до 6,22%]), не иметь инвалидности (оценка по модифицированной шкале Рэнкина 0–1) при выписке из больницы (26,9% против 34,0%; скорректированное ОШ 1,22 [95% ДИ 1,06–1,42]; скорректированное ОР 3,71). % [95% ДИ, от 0,91% до 6,52%]), и быть функционально независимыми (оценка по модифицированной шкале Рэнкина 0–2) при выписке из больницы (37,1% против 44,5%; скорректированное ОШ, 1,27 [95% ДИ, 1,11–1,45].]; скорректированный RD, 5,28% [95% ДИ, от 2,15% до 8,41%]).

Не было никаких существенных различий в доле пациентов, которые были выписаны в реабилитацию, стационарное реабилитационное учреждение или учреждение квалифицированного сестринского ухода между двумя группами. При продолжительности пребывания в стационаре более 4 дней доля пациентов составила 47,0% для пациентов, принимающих НОАК, по сравнению с 38,8% для пациентов, не принимающих антикоагулянты (скорректированное ОШ, 0,93 [95% ДИ, 0,84–1,03]; скорректированное ОР, -1,73%). [95% ДИ, от -4,22% до 0,76%]). Связи между лечением НОАК и исходами тромболитической терапии существенно не различались при проведении эндоваскулярной терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

В этом ретроспективном, основанном на регистре исследовании пациентов с острым ишемическим инсультом, получавших внутривенную алтеплазу в больнице, недавнее применение НОАК перед инсультом не было независимо связано с увеличением частоты симптоматических внутричерепных кровоизлияний, опасных для жизни или серьезных системных кровоизлияний. любое осложнение, связанное с алтеплазой, или стационарная смертность [5]. По сравнению с пациентами, не принимающими антикоагулянты, предшествующее использование НОАК было значительно связано с лучшими скорректированными исходами с точки зрения выписки пациентов домой, их амбулаторного статуса, свободы от инвалидности и их функциональной независимости при выписке из больницы.

Соответственно, подтверждение отсутствия учащения симптоматического внутричерепного кровоизлияния, опасного для жизни или

серьезного системного кровоизлияния и стационарной летальности в настоящем исследовании предоставляет доказательства, которые потенциально могут поддерживать безопасность внутривенного введения альтеплазы у пациентов с острым ишемическим инсультом, недавно принимавших НОАК. в течение последних 7 дней. Кроме того, несмотря на то что использование НОАК было связано с более высокими показателями выписки домой и самостоятельного передвижения при выписке, оно показало только номинально, а не статистически значимое, более высокие показатели свободы от инвалидности и функциональной независимости при выписке.

Возможно, что у некоторых пациентов случился инсульт из-за несоблюдения или прерывания приема НОАК, тогда как ишемический инсульт мог быть прорывным событием, которое произошло, несмотря на

пропускание дозы антикоагулянта. Текущее исследование предоставило дополнительную информацию о сроках последнего применения НОАК, которая была недоступна в более ранних исследованиях. Среди пациентов 25 из 47 пациентов (53,2%) сообщили о приеме последней дозы НОАК менее чем за 48 часов до терапии альтеплазой. Среди этих пациентов 8 из 25 (32,0%) сообщили, что приняли последнюю дозу в течение предшествующих 24 часов.

По сравнению с пациентами, не принимавшими какие-либо антикоагулянты, пациенты, принимавшие НОАК, значительно чаще выписывались домой, самостоятельно передвигались и имели меньшую общую инвалидность при выписке. Существует несколько потенциальных механизмов, которые могут помочь объяснить лучшие функциональные результаты, наблюдаемые у пациентов, принимающих НОАК.[3,5] Одна из возможностей заключается в том, что пациенты, которые недавно принимали НОАК, могут иметь низкие, а не отсутствующие концентрации НОАК в сыворотке во время лечения альтеплазой либо из-за медленного метаболизма у некоторых пациентов, принявших последнюю дозу более чем за 48 часов до госпитализации, либо неэффективное дозирование у других пациентов, принявших последнюю дозу в течение 48 часов и перенесших прорывной ишемический инсульт. Таким образом, низкие концентрации НОАК могут потенцировать положительные эффекты альтеплазы при реканализации окклюзии-мишени без чрезмерного увеличения побочных эффектов кровотечения.

Решение о проведении механической тромбэктомии (т. е. катетерного удаления проксимального внутричерепного артериального тромба) обычно принимается независимо от того, получал ли пациент альтеплазу внутривенно или нет. Наибольшее беспокойство вызывает риск симптоматического внутричерепного кровоизлияния в результате реперфузии. В этом исследовании был проведен анализ взаимодействия, чтобы определить, изменялась ли скорректированная связь между лечением НОАК и исходами после тромболитической терапии в зависимости от получения эндоваскулярной терапии

ВЫВОДЫ

Среди пациентов с острым ишемическим инсультом, получавших внутривенную алтеплазу, применение НОАК в течение предшествующих 7 дней по сравнению с отсутствием применения антикоагулянтов не было связано со значительным увеличением риска внутричерепного кровоизлияния.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093-2104.
2. Jin C., Huang R.J., Peterson E.D., et al. Intravenous tPA (tissue-type plasminogen activator) in patients with acute ischemic stroke taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants preceding stroke. *Stroke.* 2018;49(9):2237-2240.
3. Seiffge D.J., Hooff R.J., Nolte C.H., et al. Recanalization therapies in acute ischemic stroke patients. *Circulation.* 2015;132(13):1261-1269.
4. Xian Y., Federspiel J.J., Hernandez A.F., et al. Use of intravenous recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute ischemic stroke who take non-vitamin K antagonist oral anticoagulants before stroke. *Circulation.* 2017;135(11):1024-1035.
5. January C.T., Wann L.S., Calkins H., et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. Published correction appears in *Circulation.* 2019;140(6):e285. *Circulation.* 2019;140(2): e125-e151.
6. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995;333(24):1581-1587.
7. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke. Published correction appears in *Stroke.* 2019;50(12):e440-e441. *Stroke.* 2019;50(12):e344-e418.

Сведения об авторах:

И.Л. Коваленко* - студент

А.М. Алашеев – доктор медицинских наук, доцент кафедры.

Information about the authors:

I.L. Kovalenko* - student

A.M. Alasheev – Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor

***Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

viasath@mail.ru

УДК 616.831-009.11

ОЦЕНКА КОМОРБИДНОСТИ ПРИ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРАТОМИИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА ПОСЛЕ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Алексей Васильевич Кокухин¹, Илья Аркадьевич Лебедев², Екатерина Андреевна Панова²

¹ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №2»

²Кафедра детских болезней и поликлинической педиатрии