

## ПРИМЕНЕНИЕ БЛОКАТОРОВ IIb/IIIa ГЛИКОПРОТЕИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЭНДОВАСКУЛЯРНОМ ЛЕЧЕНИИ АНЕВРИЗМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

\*М.Ю. Володюхин – [ORCID: 0000-0001-8245-1996]  
д.м.н., зав. отделением РХМДил<sup>1</sup>, профессор кафедры<sup>2</sup>, доцент кафедры<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГАОУ «Межрегиональный клинично-диагностический центр»  
420116 Российская Федерация, г. Казань ул. Карбышева, 12а  
<sup>2</sup>Казанская государственная медицинская академия - филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ  
Кафедра кардиологии, рентгенэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии  
420012 Российская Федерация, г. Казань ул. Муштаря, 11  
<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ  
Кафедра сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии  
420012 Российская Федерация, г. Казань, ул. Бултерова, 49

### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

- эмболизация аневризм головного мозга
- блокаторы гликопротеиновых рецепторов
- тромбоемболические осложнения

### АННОТАЦИЯ:

**Цель:** представить опыт применения блокаторов IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов (БГПР) для лечения тромбоемболических осложнений, возникших при рентгенэндоваскулярной окклюзии (РЭО) аневризм головного мозга.

**Материалы и методы:** в период с декабря 2007 г. по июнь 2021 г. РЭО аневризм головного мозга выполнены 695 пациентам. Тромбоемболические осложнения наблюдались у 45(6,5%) пациентов, 32(4,6%) пациентам потребовалось введение БГПР.

**Результаты:** БГПР применяли у 10,1% пациентов при РЭО аневризм с имплантацией стента, в 9,2% наблюдений при имплантации поток-перенаправляющих стентов и у 1% пациентов при выполнении РЭО аневризм только спиралями. При введении БГПР эффективное восстановление кровотока наблюдалось у 90,6% пациентов. Интракраниальных геморрагических осложнений не наблюдали. Частота развития кровотечений из желудочно-кишечного тракта составила 6,3%, частота пункционных гематом - 12,5%.

**Выводы:** блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов эффективно и безопасно применять для лечения тромбоемболических осложнений, возникающих при выполнении эндоваскулярного лечения аневризм головного мозга.

*Для цитирования.* Володюхин М.Ю. «ПРИМЕНЕНИЕ БЛОКАТОРОВ IIb/IIIa ГЛИКОПРОТЕИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЭНДОВАСКУЛЯРНОМ ЛЕЧЕНИИ АНЕВРИЗМ ГОЛОВНОГО МОЗГА» Ж. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ. 2022; 16(1): 52–58.

## USING IIb/IIIa BLOCKERS OF GLYCOPROTEIN RECEPTORS IN TREATMENT OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS OF ENDOVASCULAR TREATMENT OF CEREBRAL ANEURYSMS

\*Volodyukhin M.Yu. – [ORCID: 0000-0001-8245-1996]  
MD, PhD, professor<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>«Interregional clinical diagnostic center»  
12a, Karbysheva str., Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation, 420116  
<sup>2</sup>KSMA - Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH RF  
Chair of cardiology, endovascular and cardiovascular surgery  
36, Butlerova str., Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation, 420012  
<sup>3</sup>Kazan State Medical University  
Chair of cardiovascular and endovascular surgery  
49, Butlerova Str., Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation, 420012

### KEY-WORDS:

- embolization of intracranial aneurism
- blockers of IIb/IIIa glycoprotein receptors
- thromboembolic complications

### ABSTRACT:

**Aim:** was to present the experience of using blockers of IIb/IIIa glycoprotein receptors in treatment of thromboembolic complications of endovascular treatment of cerebral aneurysms.

**Materials and methods:** from December 2007 to June 2021, 695 patients underwent embolization of cerebral aneurysms. Thromboembolic complications were observed in 45 patients (6,5%), blockers of IIb/IIIa glycoprotein receptors were used in 32 patients (4,6%).

**Results:** blockers of IIb/IIIa glycoprotein receptors were used in 10,1% of patients with embolization of aneurysms and stent implantation, in 9,2% of cases with implantation of flow-diverters, and in 1% of patients with embolization of aneurysms using only coils. Effective restoration of blood flow was observed in 90,6% of patients. Intracranial hemorrhagic complications were not observed. The incidence of bleeding from the gastrointestinal tract was 6,3%, the incidence of puncture hematomas was 12,5%.

**Conclusions:** blockers of glycoprotein IIb/IIIa receptors can be effectively and safely used in treatment of thromboembolic complications of endovascular treatment of cerebral aneurysms.

\*Адрес для корреспонденции (Correspondence to): Володюхин Михаил Юрьевич (Volodyukhin Mikhail Yu.), e-mail: voloduckin@mail.ru

## Введение

Тромбоэмболические осложнения при выполнении рентгенэндоваскулярной окклюзии аневризм (РЭО) встречается у 2-15% пациентов и является одной из основных причин грубой инвалидизации пациентов и даже летального исхода [1-3]. Своевременное восстановление церебрального кровотока является основным методом, позволяющий нивелировать или минимизировать последствия данного осложнения. В литературе предложены различные подходы: внутриартериальное введение тромболитических веществ, внутриартериальное и/или внутривенное введение блокаторов IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов (БГПР), различные механические методы удаления тромба [3].

В данной работе представлен опыт применения блокаторов гликопротеиновых рецепторов (БГПР) для лечения тромбоэмболических осложнений, возникающих при РЭО аневризм головного мозга.

## Материалы и методы

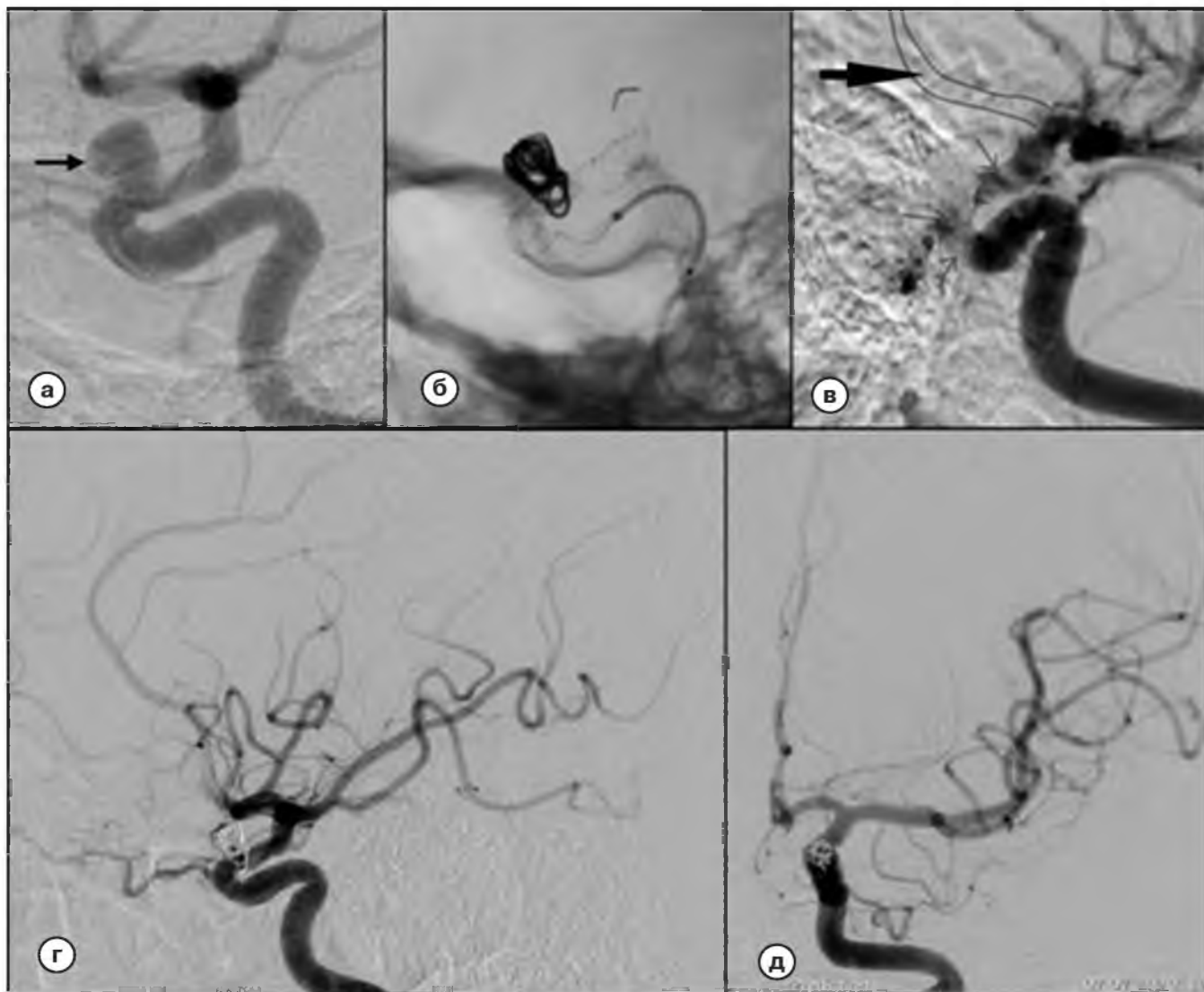
В период с декабря 2007 г. по июнь 2021 г. РЭО аневризм головного мозга выполнены 695 пациентам. Тромбоэмболические осложнения наблюдались у 45 пациентов (6,5%), БГПР применяли 32 пациентам (4,6%) (табл. 1).

## Результаты

Наиболее часто БГПР применяли при выполнении РЭО аневризм со стент-ассистенцией 10,1% (21 пациент). При имплантации поток-перенаправляющих стентов частота применения БГПР составила 9,2% (7 пациентов), а при эмболизации аневризм только спиралями применение БГПР потребовалось в 4-х наблюдениях. В большинстве случаев (90,6%) введение БГПР позволило восстановить церебральный кровоток (рис. 1). Благодаря своевременному восстановлению церебрального кровотока в 65,6% наблюдений тромбоэмболические осложнения протекали асимптомно или имели транзиторный неврологический дефицит - 31,3%. В одном наблюдении безуспешность применения БГПР связана с поздним распознаванием тромбоза имплантационного стента, что потребовало проведения селективной внутриартериальной тромболитической терапии в сочетании с механическим разрушением тромба с помощью стент-ретривера (рис. 2). В двух наблюдениях успешного восстановления церебрального кровотока не произошло, что привело к развитию грубого неврологического дефицита у одного пациента. Интракраниальных геморрагических осложнений в данной серии мы не наблюдали. Частота развития кровотечений из желудочно-кишечного тракта составила 6,3% (2 пациента).

**Таблица 1. Характеристика и исходы применения блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов**

<i>Характеристика</i>	<i>абс. число</i>	<i>% (от общего количества данного типа вмешательств)</i>
Всего пациентов	32	4,6
РЭО спиралями	4	1,0
РЭО со стент ассистенцией	21	10,1
Имплантация потокперенаправляющего стента	7	9,2
Частота восстановления церебрального кровотока	29	90,6
<b><i>Клинические исходы</i></b>		
Асимптомно	21	65,6
Транзиторный неврологический дефицит	10	31,3
Грубый неврологический дефицит	1	3,1
Летальность	0	0,0
Церебральные геморрагические осложнения	0	0,0
ЖКТ кровотечение	2	6,3
Пункционные аневризмы	2	6,3
Пункционные гематомы	4	12,5
<b><i>Применяемые блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов</i></b>		
Монофрам	2	6,3
Эптифибатид (Интегрелин)	6	18,8
Эптифибатид (Коромакс)	22	68,8
Тирофибан (Агростат)	2	6,3

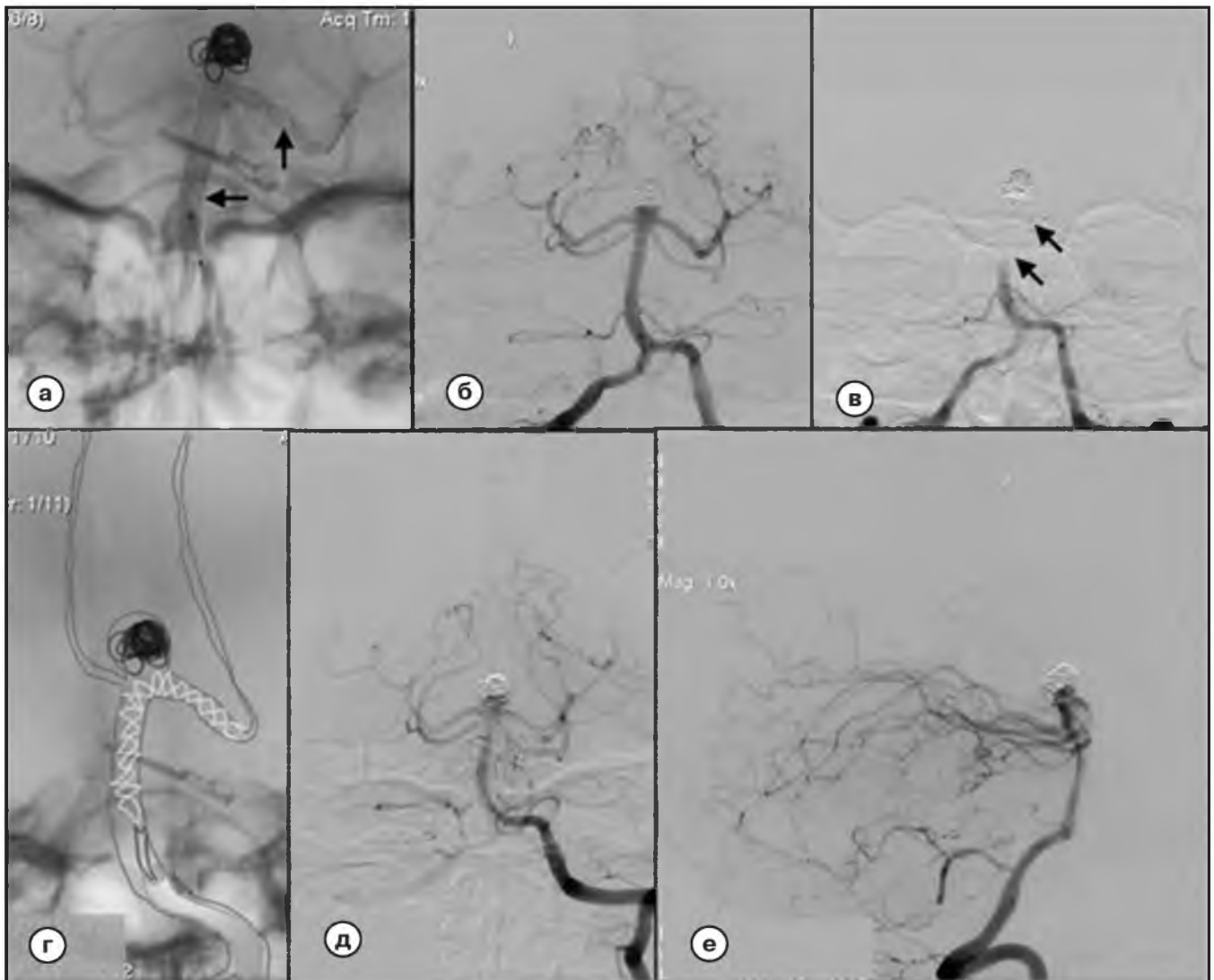


**Рис. 1.** Эмболизация мешотчатой аневризмы офтальмического сегмента внутренней сонной артерии со стент-ассистенцией.  
 а - Церебральная ангиография (боковая проекция). Мешотчатая аневризма (стрелка) офтальмического сегмента внутренней сонной артерии с широкой шейкой.  
 б - Этап имплантации стента и эмболизации аневризмы спиралями.  
 в - Контрольная ангиография через 5 минут после имплантации стента. Отмечается отсутствие контрастирования передней мозговой артерии (отмечена схематически и черной стрелкой) и множественные дефекты контрастирования в проекции имплантированного стента (красные стрелки). Немедленно выполнена внутривенная инфузия блокатора гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов (Коромакс).  
 г, д - Контрольные ангиограммы (передняя и боковая проекции) через 20 минут после инфузии блокатора гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов. Полное восстановление антеградного кровотока, без признаков дефекта наполнения в области имплантированного стента. Пациентка выписана на 4 сутки без неврологического дефицита.

В обоих наблюдениях кровотока остановлены эндоскопическими методами и не требовали проведения гемотрансфузии. Частота развития пункционных гематом составила - 12,5%, гематомы лечились консервативно и не требовали хирургического вмешательства. Пункционные аневризмы (2 пациента) успешно пролечены мануальной компрессией под ультразвуковым контролем.

### Обсуждение

Тромбоэмболические осложнения остаются одним из грозных осложнений выполнения РЭО аневризм и являются причиной грубой инвалидизации и летальности у 3,8% пациентов [3]. Для лечения данного типа осложнений предложены различные тактики: внутриартериальное введение тромболитических препаратов, применение прямых ингибиторов тромбина,



**Рис. 2.** РЭО аневризмы развилки базилярной артерии (имплантация потокперенаправляющего стента).  
 а - Ангиография после имплантации потокперенаправляющего стента (стрелки).  
 б - Контрольная ангиография (передняя проекция) после имплантации потокперенаправляющего стента, стент проходим без признаков тромбоза.  
 в - Контрольная ангиография через 40 минут после развития клинической симптоматики (тошнота, рвота, головокружения, сонор). Отмечается тромбоз базилярной артерии в области имплантированного стента (стрелки).  
 г - Схема выполнения механической реканализации с применением стент-ретривера, одновременно выполнена внутриартериальная селективная инфузия тканевого активатора плазминогена (25 мг в течении 30 минут) и внутривенная инфузия блокаторов гликопротеиновых П2/Ша рецепторов (Коромакс).  
 д, е - Контрольная церебральная ангиография (прямая и боковая проекции) через 40 минут. Полное восстановление кровотока по базилярной артерии и ее ветвям. Пациентка выписана на 9 сутки без неврологического дефицита.

введение БГПР [4]. Сравнительный литературный метаанализ демонстрируют преобладание применения БГПР по эффективности восстановления церебрального кровотока над тромболитическими веществами - 72% и 50% соответственно ( $P=0,08$ ). Кроме того, применение тромболитических веществ достоверно увеличивает риски развития геморрагических осложнений до 14% по сравнению с БГПР - 7% ( $p=0,04$ ) [5].

В нашей клинической практике БГПР являются первым

«спасательным» фармакологическим препаратом для лечения тромбоэмболического осложнения. Локальный внутриартериальный тромболитизис в сочетании с механическим разрушением тромба мы использовали лишь однократно.

Эффективность восстановления церебрального кровотока при применении БГПР, по данным различных авторов, варьирует от 67 до 100% [4]. В нашей серии эффективного восстановления церебрального кровотока удалось достичь у 90,6% пациентов. Высокая

эффективность применения БГПР в нашей серии связана со своевременным их введением в первые минуты образования тромба, что позволяло «разрушить» его на стадии агрегации тромбоцитов. При задержке введения препарата применение БГПР становится малоэффективным из-за «связывания» агрегированных тромбоцитов нитями фибрина. Поэтому крайне важно своевременно распознать данный тип осложнения и считаем обязательным наличие БГПР в рентгенооперационной при выполнении данного типа вмешательств.

Согласно инструкции БГПР вводятся внутривенно, однако ряд авторов, для достижения максимальной концентрации БГПР в области тромба, рекомендуют выполнять селективное внутриартериальное введение препарата. По-нашему мнению внутривенное введение БГПР является оптимальным, так как это позволяет оказывать системное воздействие на тромбоцитарное звено гемостаза. Кроме того, ряд БГПР требуют хранения при низких температурах, а учитывая экстренность, введение холодного препарата в артериальное русло не безопасно. По данным Brinjiki W. с соавт., частота восстановления церебрального кровотока при внутриартериальном и внутривенном введении БГПР достоверно не отличалась и составила 77% и 70% соответственно ( $p=0,36$ ) [5]. Литературный метанализ так же не выявил преимущества локального внутриартериального введения БГПР, по сравнению с его внутривенной инфузией [4].

Частота тромбоэмболических событий значительно увеличивается при РЭО аневризм с применением стентов и достигает 20% [1,2,6]. В нашей серии БГПР так же наиболее часто вводились при выполнении РЭО со стент-ассистенцией или при имплантации потокперенаправляющих стентов (10,1% и 9,2% соответственно). При выполнении РЭО аневризм только спиралями частота введения БГПР составила 1%. Для предотвращения образования тромбов в области имплантированного стента, согласно современным рекомендациям, необходимо назначение двойной дезагрегантной терапии, включающей назначение аспирина и блокатора P2Y12 рецептора. Наибольшее распространение среди блокаторов P2Y12 рецептора получили препараты из группы тиеноперидинов - клопидогрел. Однако чувствительность к данному препарату достаточно вариабельна, а резистентность достигает 25-40%, что повышает риски развития тромбоэмболических осложнений. Ряд авторов предлагает использовать тест-системы для оценки агрегационного статуса тромбоцитов, что позволяет снизить частоту тромбоэмболических осложнений [2,7]. В настоящее время отсутствуют

четкие стандарты критериев оценки агрегационной способности тромбоцитов для снижения частоты тромбоэмболических осложнений при выполнении нейроэндovasкулярных вмешательств. Поэтому в нашей практике, при развитии тромбоза стента, мы переводили пациентов на тикагрелор.

С 2020 года мы полностью перешли на применение только препарата тикагрелор при планировании имплантации интракраниального стента.

На территории Российской Федерации доступно четыре вида БГПР: Монафрам (F(ab')<sub>2</sub> фрагменты антител моноклональных FRaMon), Интегрилин (Эптифибатид), Коромакс (Эптифибатид), АГГРАСТАТ (Тирофибан). Недостатком препарата Монафрам является необратимость его связывания с тромбоцитами и выраженная тромбоцитопатия. У препаратов Эптифибатид и Тирофибан связь с тромбоцитами обратима и агрегационная способность более 50% тромбоцитов восстанавливается уже через 2 часа после прекращения инфузии препарата, что позволяет минимизировать риски геморрагических осложнений. Препарат Эптифибатид необходимо хранить при низких температурах, что создает ряд сложностей его применения при неотложных состояниях. Этим недостатком лишен препарат Тирофибан - его можно хранить при комнатной температуре непосредственно в операционной и своевременно использовать при развитии нарастающего тромбоза.

При патологии коронарных артерий БГПР рекомендуется вводить болюсно с последующей инфузией в течении 12-24 часов [8]. Рекомендации по введению БГПР при развитии церебральных тромбоэмболических осложнений отсутствуют. В нашей практике длительность инфузии БГПР определялась индивидуально, в зависимости от клинической ситуации: при развитии тромбоэмболического осложнения, не связанного с имплантацией стента, длительность инфузии не превышала 40-60 минут и прекращалась при полном восстановлении кровотока по церебральным артериям. У пациентов с развитием тромбоза имплантированного стента требовалась замена дезагреганта, поэтому длительность инфузии увеличивалась до 6-8 часов.

## Выводы

Блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов эффективно и безопасно применять для лечения тромбоэмболических осложнений, возникающих при выполнении эндоваскулярного лечения аневризм головного мозга. ■

## Список литературы

1. Кандыба Д.В. Роль ассистирующих методов при внутрисосудистой окклюзии аневризм головного мозга. Автореферат. Дисс. канд. мед. наук. СПб. 2018; 160с.

2. Киселев В.С., Гафуров Р.Р., Соснов А.О., Перфильев А.М. Применение низкопрофильных стентов в эндоваскулярном лечении сложных аневризм сосудов головного мозга. *Нейрохирургия*. 2018; 20(1): 49-55. <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2018-20-1-49-55>

3. Dornbos D., Katz J.S., Youssef P., et al. Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in Prevention and Rescue Treatment of Thromboembolic Complications During Endovascular Embolization of Intracranial Aneurysms. *Neurosurgery*. 2017; 0: 1-10. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx170J>

4. Kansagra A.P., McEachern J.D., Madaelil Th.P., et al. Intra-arterial versus intravenous abciximab therapy for thromboembolic complications of neuroendovascular procedures: case review and meta-analysis. *NeuroIntervent Surg*. 2017; 9: 131-136.

<https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2016-012587>

5. Brinjikji W., Morales-Valero S.F., Murad M.H., et al. Rescue treatment of thromboembolic complications during endovascular treatment of cerebral aneurysms: a meta-analysis. *Am J Neuroradiol*. 2015; 36: 121-5. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4066>

6. Lin L.-M., Jiang B., Campos J.K., et al. Coon Strategy for the Management of Acute Intraprocedural Thromboembolic Complications during Pipeline Flow Diversion Treatment of Intracranial Aneurysms. *Intervent Neurol*. 2018; 7: 218-232. <https://doi.org/10.1159/000486458>

7. Cheung N.K., Carr M.W., Ray U., et al. Platelet Function Testing in Neurovascular Procedures: Tool or Gimmick? *Intervent Neurol*. 2019; 8: 123-134. <https://doi.org/10.1159/000496702>

8. Зеленская Е.М., Слепухина А.А., Кох Н.В. и др. Генетические, патофизиологические и клинические аспекты антиагрегантной терапии (обзор литературы). *Фармакогенетика и Фармакогеномика*. 2015; 1: 12-19.

## References

1. Kandyba DV. Rol' assistiruyushchih metodov pri vnutrisosudistoj okklyuzii anevrizm golovnogo mozga. Avtoreferat. Diss. kand. med. nauk. SPb. 2018; 160 [In Russ].

2. Kiselev VS, Gafurov RR, Sosnov AO, Perfil'ev AM. Using of low-profile stents in the endovascular treatment of complex aneurysms of the brain. *Neyrokhirurgiya*. 2018; 20(1): 49-55 [In Russ]. <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2018-20-1-49-55>

3. Dornbos D, Katz JS, Youssef P, et al. Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in Prevention and Rescue Treatment of Thromboembolic Complications During Endovascular Embolization of Intracranial Aneurysms. *Neurosurgery*. 2017; 0: 1-10. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx170J>

4. Kansagra AP, McEachern JD, Madaelil ThP, et al. Intra-arterial versus intravenous abciximab therapy for thromboembolic complications of neuroendovascular procedures: case review and meta-analysis. *NeuroIntervent Surg*. 2017; 9: 131-136.

<https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2016-012587>

5. Brinjikji W, Morales-Valero SF, Murad MH, et al. Rescue treatment of thromboembolic complications during endovascular treatment of cerebral aneurysms: a meta-analysis. *Am J Neuroradiol*. 2015; 36: 121-5. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4066>

6. Lin L-M, Jiang B, Campos JK, et al. Coon Strategy for the Management of Acute Intraprocedural Thromboembolic Complications during Pipeline Flow Diversion Treatment of Intracranial Aneurysms. *Intervent Neurol*. 2018; 7: 218-232. <https://doi.org/10.1159/000486458>

7. Cheung NK, Carr MW, Ray U, et al. Platelet Function Testing in Neurovascular Procedures: Tool or Gimmick? *Intervent Neurol* 2019; 8: 123-134. <https://doi.org/10.1159/000496702>

8. Zelenskaya EM, Slepukhina AA, Koch NV, et al. Genetic, pathophysiological and clinical aspects of antiplatelet therapy (review). *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2015; 1: 12-19 [In Russ].

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

**ВОЛОДЮХИН МИХАИЛ ЮРЬЕВИЧ [ORCID: 0000-0001-8245-1996]**

д.м.н., заведующий отделением РХМДиЛ ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр»  
 профессор кафедры кардиологии, рентгенэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии  
 Казанской государственной медицинской академии - филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ  
 доцент кафедры сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии ФГБОУ ВО «Казанский  
 государственный медицинский университет» МЗ РФ

**Корреспондирующий автор: ВОЛОДЮХИН МИХАИЛ ЮРЬЕВИЧ**

e-mail: voloduckin@mail.ru

**Конфликт интересов, информация о клинической базе и финансировании**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки,  
 о которых необходимо сообщить.  
 Работа выполнена на базе ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр» г. Казани.