

ЛЕКЦИЯ/ОБЗОР

© В.А. ПАРФЕНОВ, 2012

УДК 616.14-005.755-02:616.831-005.4-036.11]-084

ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ И ИХ ПРОФИЛАКТИКА**В.А. Парфенов**

Кафедра нервных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова*

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), объединяющие тромбоз вен голени и тромбоэмболию легочной артерии, развиваются примерно у половины больных с ишемическим инсультом, если не проводится антитромботическая терапия. Анализируются факторы риска, частота, патогенез и клинические проявления ВТЭО при ишемическом инсульте. Наиболее эффективное предупреждение ВТЭО — применение нефракционированного гепарина (НФГ) и низкомолекулярных гепаринов (НМГ). По данным рандомизированных исследований, НМГ (эноксапарин) превосходит НФГ в предупреждении ВТЭО. Обсуждаются вопросы оптимизации ведения больных с ишемическим инсультом, широкого использования НМГ для профилактики ВТЭО.

Ключевые слова: тромбоз вен голени, тромбоэмболия легочной артерии, венозные тромбоэмболические осложнения, ишемический инсульт, нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины, эноксапарин

Venous thromboembolic complications (VTEC) such as cruris veins thrombosis and pulmonary thromboemboli, take place in a half of patients after ischemic stroke in case of lack of antithrombotic therapy. We analyzed risk factors, their frequency, pathogenesis and clinical symptoms of VTEC in patients after ischemic stroke. The most effective prevention of VTEC is the use of unfractionated and low molecular weight heparins (UFH, LMWH). The randomized studies showed that enoxaparin was more effective than NFH in prevention of VTEC. The items of optimum management of patients after ischemic stroke and wide use of LMW heparin in prevention of VTEC are discussed.

Key words: cruris vein thrombosis, pulmonary thromboemboli, venous thromboembolic complications, ischemic stroke, unfractionated heparin, low molecular weight heparin, enoxaparin

Лечение ишемического инсульта представляет одну из актуальных проблем современной неврологии вследствие его широкой распространенности, высокой частоты смертности и инвалидности среди перенесших инсульт больных. Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) часто наблюдаются в остром периоде ишемического инсульта, ухудшают его течение и могут быть причиной летального исхода заболевания [1—8].

Венозные тромбоэмболические осложнения

К ВТЭО относят тромбоз подкожных и глубоких вен голени и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) — острую окклюзию тромбозом ствола, одной или нескольких ветвей легочной артерии. ВТЭО включают заболевания со сходным патогенезом и аналогичными подходами к антитромботическому лечению, поэтому объединяют их в рамках единого состояния [5].

При ишемическом инсульте ВТЭО чаще всего вызваны тромбозом глубоких вен нижних конечностей, почти в половине случаев ВТЭО протекают с невыраженной клинической картиной, поэтому не диагностируются [9—11].

Примерно у половины больных с ишемическим инсультом, сопровождающимся гемипарезом и вследствие этого обездвиженностью, развивается тромбоз глубоких вен нижних конечностей, если не проводится профилактическая терапия антикоагулянтами. Эти данные получены сравнительно давно, когда при ведении больных с ишемическим инсультом не использовались антитромботические средства [12]. Частота ТЭЛА составляла 10—20% в остром периоде ишемического инсульта [12]. Метаанализ исследований, в которых изучалась эффективность антитромботических средств при ишемическом инсульте, показывает, что при их использовании частота ТЭЛА снижается до 0,7% [13]. Значительная часть случаев ВТЭО протекает бессимптомно, но может быть установлена при использовании магнитно-резонансной томографии (МРТ) с высокой степенью разрешения для вен нижних конечностей и легких [9, 11].

В настоящее время установлены факторы риска развития ВТЭО при ишемическом инсульте [10, 11]. К ним относят увеличение возраста больного, выраженную степень неврологических нарушений, длительный постельный режим, предшествующие эпизоды венозных тромбоэмболий, ожирение, варикозное расширение вен нижних конечностей. Значение имеют снижение сократительной функции миокарда (застойная сердечная недостаточность), тяжелое заболевание легких (с острой или хронической дыхательной недостаточностью), постоянный катетер в центральной вене, воспалительное заболевание тол-

*Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11.

Russia, 119021, Moscow, Rossolimo str., 11.

Сведения об авторе:

Парфенов Владимир Анатольевич — д-р мед. наук, проф., зав. каф. нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; e-mail: vladimirparfenov@mail.ru.

стой кишки, нефротический синдром, развитие пневмонии. Существует также ряд врожденных и приобретенных нарушений в системе свертывания крови (тромбофилии или гиперкоагуляционные состояния), наличие которых делает очень высокой вероятность развития ВТЭО. К ним относят резистентность к активированному протеину С (Лейденский фактор V), наличие разновидности протромбина 20210A, антифосфолипидные антитела (волчаночный антикоагулянт и антикардиолипидное антитело), дефицит или дисфункцию антитромбина, протеина С, протеина S или кофактора гепарина II, дисфибриногемии, сниженный уровень плазминогена или активаторов плазминогена, тромбоцитопению, вызванную гепарином, гипергомоцистеинемии, миелопролиферативные заболевания (полицитемия, первичный тромбоцитоз). У многих больных может присутствовать несколько факторов риска, что существенно повышает вероятность развития ВТЭО.

Тромбозы вен нижних конечностей проявляются отеком, цианозом, распирающими болями, локальным повышением кожной температуры, переполнением подкожных вен, болезненностью при пальпации [5, 10]. У больных с ишемическим инсультом они чаще развиваются и преобладают в парализованной ноге. У многих больных возникают небольшое повышение температуры тела, в анализе крови — небольшой нейтрофильный лейкоцитоз. Ультразвуковое дуплексное сканирование позволяет диагностировать тромбоз вен нижних конечностей, уточнить его локализацию, определить протяженность и подвижность тромба (флотирующий тромб).

Если тромбы из глубоких вен голени попадают в легочную артерию, они обычно фиксируются в местах деления сосудов легкого. Эмболия ствола и главных ветвей легочной артерии имеет место почти в половине случаев, долевых и сегментарных — в 20%, мелких ветвей — в 30% [5, 10]. Почти в половине случаев поражаются артерии обеих легких, но в разной степени выраженности.

Примерно в половине случаев эпизоды ТЭЛА у больных с ишемическим инсультом остаются незамеченными, потому что протекает бессимптомно или с минимальными нарушениями, которым часто не придают существенного значения в остром периоде ишемического инсульта [5, 10, 11]. Диагностика ТЭЛА у больных с ишемическим инсультом с использованием МРТ легких показывает, что только 40% всех случаев ТЭЛА протекают с клинически явными симптомами [11]. Во многих случаях ТЭЛА становится причиной внезапной смерти у больного с ишемическим инсультом, при этом диагноз ТЭЛА устанавливают при аутопсии. Иногда только тщательное исследование легочных артерий в случае внезапной смерти больного с ишемическим инсультом позволяет обнаружить тромбы или остаточные признаки перенесенной ТЭЛА [5, 10].

При ишемическом инсульте клиническая симптоматика ТЭЛА во многих случаях может напоминать проявление ишемической болезни сердца, наблюдают ухудшение общего состояния больного [10].

Вследствие нарушения сознания или когнитивных функций больные часто не предъявляют жалоб, которые позволяют заподозрить ТЭЛА.

При ТЭЛА возникают «механическая» обструкция сосудистого русла и гуморальные нарушения, обусловленные выбросом биологически активных веществ [5, 10]. Обширная обструкция артериального русла легких увеличивает общее легочное сосудистое сопротивление, препятствующее выбросу крови из правого желудочка, уменьшает наполнение левого желудочка, что суммарно приводит к снижению минутного объема крови и падению артериального давления (АД). Общее легочное сосудистое сопротивление увеличивается и за счет сужения артерий, вызванного высвобождением биологически активных веществ из агрегатов тромбоцитов в тромбе. Выброс биологически активных веществ способствует локальной обструкции бронхов в зоне поражения с последующим развитием ателектаза легочной ткани, который появляется на 2-е сутки после прекращения легочного кровотока. Снижение доставки кислорода к легочной ткани через систему легочных, бронхиальных артерий и воздухоносных путей может вызывать инфаркт легкого.

Чаще всего ТЭЛА проявляется одышкой, которая усиливается при попытке больного с инсультом сесть, что уменьшает приток крови к правым отделам сердца [5, 10]. При наличии блока кровотока в легком уменьшается наполнение левого желудочка, что способствует снижению минутного объема крови и падению АД. При поражении мелких ветвей легочной артерии характерна боль в грудной клетке, обусловленная включением в воспалительный процесс висцеральных листков плевры. Боль за грудиной, напоминающая приступ стенокардии, может развиваться при эмболии крупных ветвей легочной артерии, которая вызывает острое расширение правых отделов сердца и компрессию коронарных артерий между перикардом и расширенными правыми отделами сердца. При ТЭЛА в большинстве случаев учащается дыхание, оно становится поверхностным, возникает тахикардия, нередко наблюдается диффузная потливость. В диагностике ТЭЛА помогают обнаруживаемые при ЭКГ изменения, свидетельствующие о перегрузке правого желудочка, а также изменения при рентгенологическом исследовании легких, результаты МРТ легких. В анализе крови обычно выявляют нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом вправо, появление продуктов деградации фибриногена, в частности D-димера фибрина.

Молниеносное развитие ТЭЛА более чем в половине случаев приводит к смертельному исходу при инсульте, при этом большинство больных погибают в течение нескольких минут с момента ее возникновения [5, 10].

Профилактика венозных тромбозмболических осложнений

Большое значение для предотвращения ВТЭО имеют максимально ранняя активизация больных с инсультом, адекватное поступление жидкости в ор-

ганизм (гидратация); положительное действие может иметь лечебная гимнастика, включающая пассивные и активные движения в нижних конечностях [1—8, 10].

Сравнительно часто используют бинтование эластическим бинтом голени или компрессионный лечебный трикотаж (гольфы, чулки). Давление, которое оказывает компрессионный трикотаж на ногу пациента, должно составлять 16—20 мм рт. ст. в его лежачем положении. Компрессионный трикотаж обычно используют в течение всего острого периода инсульта до восстановления подвижности больного в полном объеме. С помощью специальных устройств может осуществляться перемежающаяся пневматическая компрессия, которая осуществляется специальными манжетами, наложенными на ноги. Однако эффективность этих широко используемых методов не доказана. Результаты закончившегося недавно исследования не позволили доказать эффективность внешних компрессирующих устройств (компрессирующие чулки, пневматические устройства на нижние конечности) для профилактики ВТЭО у больных с ишемическим инсультом [14].

В настоящее время большинство больных с ишемическим инсультом для профилактики повторного инсульта принимают ацетилсалициловую кислоту (аспирин), что несколько снижает частоту развития ВТЭО [7, 8, 10]. Однако, как показывают результаты исследования тромбозов глубоких вен голени с помощью МРТ, это не предупреждает ВТЭО у большинства больных [9, 11]. При обследовании с использованием МРТ 112 больных с ишемическим инсультом, принимавших аспирин, ВТЭО выявили у 40%, тромбоз глубоких вен — у 18%, ТЭЛА — у 12%, хотя часто эти заболевания протекают бессимптомно или с минимальными клиническими проявлениями [11]. При наличии существенной инвалидности (индекс Бартелл менее 90 баллов) частота ВТЭО возрастает до 63%, тромбоз глубоких вен голени — до 30%, ТЭЛА — до 23%.

Для профилактики ВТЭО у больных с ишемическим инсультом наиболее эффективно парентеральное введение антикоагулянтов — обычного, нефракционированного гепарина (НФГ) или фракционированного, низкомолекулярного гепарина (НМГ), что отмечается в большинстве современных рекомендаций по ведению больного с инсультом [5, 7, 8]. НФГ используют подкожно (п/к) в дозе 10 000—15 000 ЕД в сутки, которую вводят в 2—3 приема. НМГ назначают обычно 1 раз в сутки: эноксапарин (клексан) 40 мг/сут, далтепарин (фрагмин) 2500—5000 МЕ, надропарин (фраксипарин) 0,3—0,6 мл.

Применение НФГ лишь незначительно повышает частоту развития внутричерепных кровоизлияний. При лечении около 20 000 пациентов с ишемическим инсультом (НФГ, аспирин, плацебо) установлено, что назначение НФГ незначительно повышает частоту смертельных исходов вследствие геморрагических церебральных осложнений: внутричерепные кровоизлияния со смертельным исходом у 0,3% больных, леченных НФГ, и у 0,2% больных, которые не получали НФГ [15].

Профилактическое назначение НФГ и НМГ не показано при ишемическом инсульте в ряде случаев: 1) при неконтролируемой высокой артериальной гипертензии (систолическое АД 200 мм рт. ст. и выше, диастолическое — 120 мм рт. ст. и выше); 2) при кровотечении вследствие тромбоцитопении, гемофилии, печеночной и почечной недостаточности; 3) при разрыве очага ишемии более половины бассейна средней мозговой артерии; 4) при активной пептической язве, варикозном расширении вен пищевода, внутричерепной аневризме, пролиферативной ретинопатии, недавней биопсии органа, недавней травме или хирургическом вмешательстве в области головы, орбиты, позвоночника, подтвержденном кровотечении в полости черепа или позвоночного канала; 5) при наличии в анамнезе гепарининдуцированной тромбоцитопении или тромбоза [1].

При развитии тромбоза глубоких вен голени показано введение НФГ внутривенно (в/в) болюсно в дозе 5000 ЕД с начальной скоростью 18 ЕД/кг в 1 ч (или 1250—1300 ЕД/ч) с последующим подбором дозы по значениям активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), которое должно стать в 1,5—2,5 раза выше верхней границы нормы АЧТВ для конкретной лаборатории [5, 10]. Возможно введение в/в болюсно 5000 ЕД НФГ и затем п/к 450 ЕД/кг в сутки каждые 8 ч с подбором дозы под контролем АЧТВ. Аналогичную терапию проводят при развитии или подозрении на ТЭЛА [5, 10].

При развитии ВТЭО могут использоваться и НМГ [5, 10]. Эноксапарин (клексан) применяют в дозировке по 100 МЕ/кг 2 раза в сутки или 150 МЕ/кг 1 раз в сутки, далтепарин (фрагмин) 100 МЕ/кг 2 раза в сутки или 200 МЕ/кг 1 раз в сутки, надропарин (фраксипарин) 86 МЕ/кг 2 раза в сутки или 172 МЕ/кг 1 раз в сутки.

Сравнительные исследования эффективности гепарина и низкомолекулярных гепаринов для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений

НФГ длительное время используют в лечении и профилактике ВТЭО при различных заболеваниях. Накоплен большой клинический опыт применения НФГ у больных с ишемическим инсультом, который показывает его эффективность и относительную безопасность для профилактики ВТЭО. Впервые эффективность НФГ отмечена более 30 лет назад [16], что и послужило его широкому использованию в клинической практике для профилактики ВТЭО при ишемическом инсульте. В качестве недостатков НФГ следует отметить низкую биологическую доступность при введении п/к, серьезные различия в биологической активности различных партий НФГ, непредсказуемый ответ на введение стандартной дозы препарата. Все это создает трудности при профилактическом использовании НФГ у больного с ишемическим инсультом, когда требуется быстрое достижение терапевтического эффекта [5].

НМГ отличаются более высокой биологической доступностью при введении п/к в сравнении с та-

ковой НФГ. Их эффект более предсказуем, что делает возможным их использование у абсолютного большинства больных без лабораторного контроля. Кроме того, назначение НМГ более простое (обычно 1 раз в сутки), при их применении реже возникает тромбоцитопения [5, 10].

В нескольких рандомизированных многоцентровых исследованиях оценивались эффективность и безопасность НМГ и НФГ у больных с ишемическим инсультом в отношении профилактики ВТЭО.

В одном относительно небольшом исследовании [17] 212 больных с ишемическим инсультом, отобранных методом случайной выборки (рандомизация), получали в первые 48 ч с момента заболевания НФГ по 5000 ЕД 3 раза в сутки ($n = 106$) или эноксапарин по 40 мг в сутки ($n = 106$). Лечение продолжалось в течение 8—12 дней. За этот период отмечена тенденция ($p = 0,127$) к более низкой частоте основных сосудистых событий (смерть, тромбоз глубоких вен голени, ТЭЛА, внутричерепное кровоизлияние) среди больных, леченных эноксапарином (37,7%), в сравнении с аналогичным показателем у больных, получавших НФГ (49,1%). В частности, ТЭЛА развилась у 1,8% больных, леченных эноксапарином, и у 3,8% больных, получавших НФГ, тромбоз глубоких вен голени — соответственно у 16 и 24,5%, внутричерепное кровоизлияние — у 13,2 и 18,9%. Таким образом эноксапарин не уступает по эффективности и безопасности НФГ в отношении профилактики ВТЭО при ишемическом инсульте.

Результаты проведенного семь лет назад кохрановского анализа всех исследований, посвященных применению НФГ и НМГ, показали, что НМГ эффективнее, чем НФГ, снижают частоту ВТЭО при ишемическом инсульте [18].

В более позднем исследовании сравнивали эффективность НМГ (далтепарин) и НФГ у 545 больных с ишемическим инсультом [19]. В первые 24 ч с момента заболевания больные стали получать лечение далтепарином ($n = 272$) по 3000 МЕ 1 раз в сутки или НФГ ($n = 273$) по 5000 ЕД 3 раза в сутки. Лечение продолжалось в течение 12—16 дней. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей, ТЭЛА или смерть вследствие ВТЭО развились у 7% больных, леченных далтепарином, и у 9,7% больных, получавших НФГ, что показало, что далтепарин не уступает НФГ в профилактике ВТЭО ($p = 0,0011$). Большие кровотечения развивались у больных, леченных далтепарином, не чаще (1,1%), чем у больных, получавших НФГ (1,8%).

Наиболее крупным исследованием по сравнительной эффективности НМГ и НФГ стало PREVAİL [20]: The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the PREvention of Venous thromboembolism after Acute Ischaemic Stroke — эффективность и безопасность применения эноксапарина в сравнении с НФГ для профилактики венозной тромбоэмболии в остром периоде ишемического инсульта.

В исследовании PREVAİL 1762 больных, которые в первые 48 ч с момента ишемического инсуль-

та были обездвижены вследствие заболевания (выбрали метод рандомизации), стали получать 40 мг эноксапарина 1 раз в сутки или 5000 ЕД НФГ 2 раза в сутки (каждые 12 ч) в течение 10 дней. Степень неврологического дефицита оценивали в баллах по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья (NIHSS), выделяли тяжелый (более 14 баллов) и менее тяжелый (менее 14 баллов) инсульт. В качестве первичной точки эффективности лечения эноксапарином и НФГ выбрана суммарная частота клинически явных и бессимптомных венозных тромбозов, ТЭЛА и смертельных случаев ТЭЛА. Первичной точкой безопасности лечения служили случаи клинически явных внутричерепных кровоизлияний, больших внечерепных кровоизлияний и все летальные исходы.

Результаты проведенного исследования показали, что при использовании эноксапарина на 43% снижается частота ВТЭО (суммарная частота клинически явных и бессимптомных венозных тромбозов, ТЭЛА и смертельных случаев ТЭЛА) в сравнении с таковой при применении НФГ ($p = 0,0001$). Преимущество эноксапарина над НФГ отмечено как при тяжелом, так и при не очень тяжелом инсульте. Частота всех случаев кровоизлияний составила 8% как в группе эноксапарина, так и в группе НФГ. Частота клинически явных внутричерепных кровоизлияний в обеих группах составила около 1%. Частота больших внечерепных кровоизлияний была несколько выше ($p = 0,015$) у пациентов, принимавших эноксапарин (1%), чем у пациентов, леченных НФГ (отсутствие).

Результаты анализа неврологических нарушений в динамике показали, что небольшое увеличение частоты внутричерепных кровоизлияний при использовании эноксапарина не приводит к нарастанию степени неврологических нарушений и инвалидности в сравнении с использованием НФГ [21]. У больных, получавших как эноксапарин, так и НФГ, наблюдали постепенный и одинаковый по выраженности регресс неврологических нарушений.

Таким образом, по результатам исследования PREVAİL установлено преимущество эноксапарина над НФГ в отношении снижения частоты развития ВТЭО при ишемическом инсульте. Оценивая результаты исследования PREVAİL и отмечая преимущество эноксапарина над НФГ, ведущие эксперты по ведению больных с ишемическим инсультом отмечают необходимость дальнейших исследований, в которых может быть показано преимущество НМГ над НФГ в виде снижения смертности и инвалидности на 90-е сутки с момента инсульта [22]. При этом эксперты подчеркивают низкую смертность (12% к 90-м суткам с момента заболевания) у больных, включенных в исследование PREVAİL, а также безопасность комбинации эноксапарина с антитромбоцитарными средствами в остром периоде ишемического инсульта. Подчеркивается также, что нелекарственные средства (внешние компрессионные устройства) и антитромбоцитарные средства недостаточно эффек-

тивны для профилактики ВТЭО при ишемическом инсульте.

В настоящее время проведено фармакоэкономическое исследование, в котором сравнивали стоимость лечения эноксапарином и НФГ у больных с ишемическим инсультом [23]. Стоимость лечения эноксапарином выше, чем НФГ, в остром периоде ишемического инсульта на 1 больного. Однако при использовании эноксапарина снижается стоимость лечения вследствие уменьшения количества ВТЭО, что в целом приводит к снижению стоимости лечения эноксапарином. Полученные данные обосновывают экономическую целесообразность широкого использования эноксапарина вместо НФГ в остром периоде ишемического инсульта для профилактики ВТЭО.

Вопросы оптимизации ведения больных с ишемическим инсультом

Лечение ишемического инсульта должно проводиться в условиях специализированного отделения для лечения больных с инсультом (инсультный блок — stroke units), поэтому во всех случаях его развития показана экстренная госпитализация больного в специализированное отделение. В настоящее время показано, что лечение больного с инсультом в специализированных отделениях приводит в среднем к снижению смертности от инсульта на 20%, инвалидизации на 30% [24].

Среди эффективных направлений, позволяющих снизить летальность при ишемическом инсульте и инвалидность среди перенесших инсульт больных, можно выделить следующие [6—8]:

1) тромболитическую терапию и другие методы восстановления кровотока (реперфузии);

2) базисную терапию, направленную на обеспечение оптимального уровня функционирования физиологических систем для предупреждения и лечения нарушений дыхания, центральной гемодинамики, сердечной деятельности, гомеостаза, а также на контроль функции глотания, состояния мочевого пузыря, кишечника, кожных покровов;

3) лечение и профилактику сопутствующих неврологических нарушений — отека мозга, острой окклюзионной гидроцефалии; декомпрессивную краниотомию при злокачественной ишемии (обширный инфаркт в большом полушарии головного мозга) или обширном инфаркте мозжечка;

4) профилактику ВТЭО;

5) реабилитационные мероприятия, направленные на восстановление утраченных двигательных, речевых и других функций;

6) индивидуальную вторичную профилактику.

Учитывая, что тромболизис проводят относительно небольшой части больных с ишемическим инсультом, большое значение при ведении таких больных имеют остальные мероприятия, среди которых важное место отводят профилактике ВТЭО. У больных с ишемическим инсультом, имеющих высокий риск ВТЭО, его профилактику следует начинать в 1-е сутки заболевания. Предпочтение отдают

НМГ, потому что они более существенно, чем низкие дозы НФГ, снижают риск ВТЭО и при этом не приводят к значительному повышению частоты внутричерепных кровоизлияний, не требуют лабораторного контроля [22].

Продолжительность применения НФГ и НМГ 7—14 дней, она может быть и более длительной, если больной остается обездвиженным и/или имеет высокий риск ВТЭО. Важно отметить, что проведение профилактики ВТЭО обходится почти в 2 раза дешевле, чем лечение последствий этой патологии.

Применение НМГ может сочетаться с использованием аспирина, который назначают для профилактики повторного ишемического инсульта (предупреждение артериального тромбоза церебральных артерий) в суточной дозе менее 150—300 мг в остром периоде заболевания.

Важно отметить, что пока не доказано, что применение НФГ и НМГ снижает смертность при ишемическом инсульте и улучшает восстановление неврологических функций у больных, перенесших инсульт. НФГ используют при ишемическом инсульте на протяжении более 50 лет, в последние годы для профилактики повторного инсульта его назначают преимущественно в случаях прогрессирующего течения инсульта, а также при его кардиоэмболическом характере. Однако это показание не отражено в современных международных рекомендациях [7, 8].

При сравнении эффективности введения п/к НФГ и аспирина почти у 20 тыс. больных с ишемическим инсультом не установлено преимуществ НФГ [15]. При назначении НФГ снижалась частота развития повторного ишемического инсульта, но возрастало количество геморрагических осложнений, что в целом приводило к отсутствию положительного результата. Не отмечено преимуществ НФГ и при его использовании у больных с прогрессирующим течением ишемического инсульта [25]. Раннее использование НФГ (в течение первых 3 ч) также не приводило к улучшению исхода ишемического инсульта [26].

Результаты исследования НМГ также не показали преимуществ его назначения в острейшем периоде ишемического инсульта с целью профилактики повторного инсульта [19]. Неясно, дает ли положительный эффект назначение НМГ через 24 ч после проведенного тромболизиса у больного с ишемическим инсультом.

Обсуждаются следующие показания для применения НФГ и НМГ при ишемическом инсульте с целью снижения риска повторного инсульта и улучшения восстановления неврологических функций [6]: 1) кардиальный источник эмболии с высоким риском повторной эмболии; 2) прогрессивное течение ишемического инсульта вследствие нарастающего артериального тромбоза при неэффективности антитромбоцитарных средств; 3) спонтанное расслоение вне- и внутричерепных артерий; 3) ишемический инсульт вследствие коагулопатий (недостаточный уровень протеинов С, S и т. п.).

После окончания применения НФГ или НМГ у больных с кардиоэмболическим инсультом показано применение варфарина или других пероральных антикоагулянтов (дабигатран, ривораксабан) с целью длительной профилактики повторного инсульта и других сосудистых заболеваний [6—8]. Обычно лечение пероральными антикоагулянтами начинают на 2—3-й неделе с момента ишемического инсульта. При использовании варфарина лечение начинают с небольшой дозы (2,5 мг в сутки), постепенно увеличивая ее для достижения международного нормализованного отношения на уровне 2—3.

Таким образом, при ишемическом инсульте часто развиваются ВТЭО, поэтому их профилактика рассматривается как одно из эффективных направлений ведения больного с ишемическим инсультом. Для профилактики ВТЭО наиболее эффективны НФГ и НМГ, при этом их сравнение показывает преимущество НМГ над НФГ. В отношении оптимизации применения НМГ при ишемическом инсульте требуются дальнейшие исследования, которые могут выделить тех больных, у которых использование НМГ эффективно предупреждает ВТЭО, не повышая частоту кровоизлияний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных / Варлоу Ч.П., Деннис М.С., ван Гейн Ж.и др.; пер. с англ. — СПб., 1998.
2. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге // Болезни нервной системы: Руководство для врачей / Под ред. Н.Н. Яхно. — М.: Медицина, 2005. — Т. 1. — С. 232—303.
3. Инсульт: диагностика, лечение и профилактика / Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. — М.: МЕДпресс-информ, 2008.
4. Скворцова В.И., Губский Л.В., Стаховская Л.В. и др. Ишемический инсульт // Неврология: Нац. руководство / Под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, В. И. Скворцовой. — М.: Гэотар-Медиа, 2009. — С. 592—615.
5. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений // Флебология. — 2010. — Т. 4, № 1, вып. 2. — С. 1—37.
6. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. — М.: МИА, 2012.
7. Adams H. P., del Zoppo Jr., G., Albers M. J. et al. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke: A Guideline from the American Heart Association / American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: *The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists* // Stroke. — 2007. — Vol. 38. — P. 1655—1711.
8. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack // *Cerebrovasc. Dis.* — 2008. — Vol. 25. — P. 457—507.
9. Kelly J.A., Hunt B.J., Moody A. Magnetic resonance direct thrombus imaging: a novel technique for imaging venous thromboemboli // *Thromb Haemost.* — 2003. — Vol. 89. — P. 773—782.
10. Kearon C., Kahn S.R., Agnelli G. et al. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. (8th Ed.) // *Chest.* — 2008. — Vol. 133. — 454S—545S.
11. Kelly J., Rudd A., Lewis R.R. et al. Venous thromboembolism after acute ischemic stroke a prospective study using magnetic resonance direct thrombus imaging // *Stroke.* — 2004. — Vol. 35. — P. 2320—2326.
12. Warlow C., Ogston D., Douglas A.S. Deep venous thrombosis of the legs after strokes. Part I—incidence and predisposing factors // *Br. Med. J.* — 1976. — Vol. 1. — P. 1178—1181.
13. Berge E., Sandercock P. Anticoagulants versus antiplatelet agents for acute ischaemic stroke // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2002. — N 4. CD003242.
14. Dennis M., Sandercock P.A., Reid J., et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multi-centre, randomised controlled trial // *Lancet.* — 2009. — Vol. 373. — P. 1958—1965.
15. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group // *Lancet.* — 1997. — Vol. 349. — P.1569—1581.
16. McCarthy S.T., Turner J.J., Robertson D. et al. Low-dose heparin as a prophylaxis against deep-vein thrombosis after acute stroke // *Lancet.* — 1977. — Vol. 2. — P. 800—801.
17. Hillbom M., Erilä T., Sotaniemi K. et al. Enoxaparin vs heparin for prevention of deep-vein thrombosis in acute ischaemic stroke: a randomized, double-blind study // *Acta Neurol Scand.* — 2002. — Vol. 106. — P. 84—92.
18. Sandercock P., Counsell C., Stobbs S.L. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2005. — N 2 CD000119.
19. Diener H.C., Ringelstein E.B., von Kummer R. et al. PROTECT Trial Group. Prophylaxis of thrombotic and embolic events in acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the PROTECT Trial // *Stroke.* — 2006. — Vol. 37. — P. 139—144.
20. Sherman D.G., Albers G.W., Bladin C. et al. PREVAIL Investigators. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the PREvention of Venous thromboembolism after Acute Ischaemic Stroke (PREVAIL study): an open-label randomised comparison // *Lancet.* — 2007. — Vol. 369. — P. 1347—1355.
21. Kase C.S., Albers G.W., Bladin C. et al. Neurological outcomes in patients with ischemic stroke receiving enoxaparin or heparin for venous thromboembolism prophylaxis : Subanalysis of the prevention of VTE after acute ischemic stroke with LMWH (PREVAIL) study // *Stroke.* — 2009. — Vol. 40. — P. 3532—3540.
22. Fisher M., Lees K. The PREVAIL trial and low-molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism // *Stroke.* — 2008. — Vol. 39. — P. 2174—2176.
23. Pineo G., Lin G., Stern L. et al. Economic impact of enoxaparin versus unfractionated heparin for venous thromboembolism prophylaxis in patients with acute ischemic stroke: a hospital perspective of the PREVAIL trial // *J. Hosp. Med.* — 2012. — Vol. 7. — P. 176—182.
24. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2007. — N 4 CD000197.
25. Roden-Jullig A., Britton M. Effectiveness of heparin treatment for progressing ischaemic stroke: before and after study // *J. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 248. — P. 287—291.
26. Camerlingo M., Salvi P., Belloni G. et al. Intravenous heparin started within the first 3 hours after onset of symptoms as a treatment for acute nonlacunar hemispheric cerebral infarctions // *Stroke.* — 2005. — Vol. 36. — P. 2415—2420.