

В.А. Парфенов

Кафедра нервных болезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Минздрава России

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений при ишемическом инсульте

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), объединяющих тромбоз вен голени и тромбоэмболию легочной артерии, представляет собой одно из эффективных направлений ведения больных ишемическим инсультом. Анализируются методы профилактики и факторы риска ВТЭО при этом заболевании. Профилактика ВТЭО включает максимально раннюю активизацию больного с инсультом, адекватное введение жидкости в организм, лечебную гимнастику. В качестве лекарственных средств эффективно применение нефракционированного гепарина (НФГ) и низкомолекулярных гепаринов (НМГ). Представлены результаты исследований, посвященных сравнению эффективности НФГ и НМГ при ишемическом инсульте. Отмечено, что эноксапарин превосходит НФГ в предупреждении ВТЭО. Экономические расчеты показывают, что применение НМГ вместо НФГ может привести к снижению общей стоимости лечения больного ишемическим инсультом вследствие сокращения затрат на терапию ВТЭО.

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

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов vladimirparfenov@mail.ru

Для ссылки: Парфенов В.А. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений при ишемическом инсульте. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;(3):49–54.

Prevention of venous thromboembolic events in ischemic stroke

V.A. Parfenov

Department of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia

The prevention of venous thromboembolic events (VTEEs) combining leg vein thrombosis and pulmonary thromboembolism is one of the effective areas in the management of patients with ischemic stroke. Methods for prevention of VTEEs and their risk factors in this disease are analyzed. The prevention of VTEEs involves maximally early activation of a patient with stroke, adequate fluid administration into the body, and therapeutic gymnastics. The use of unfractionated heparin (UFH) and low-molecular-weight heparins (LMWH) is effective as medications. The results of trials comparing the efficacy of UFH and LMWH in ischemic stroke are presented. Enoxaparin is noted to be superior to UFH in preventing VTEEs. The economic calculations show that the use of LMWH instead of UFH may lead to a reduction in the total cost of treatment for ischemic stroke due to the lower expenditures on therapy for VTEEs.

Key words: leg vein thrombosis, pulmonary thromboembolism, venous thromboembolic events, ischemic stroke, unfractionated heparin, low-molecular-weight heparins, enoxaparin.

Contact: Vladimir Anatolyevich Parfenov vladimirparfenov@mail.ru

For references [Parfenov V.A. Prevention of venous thromboembolic events in ischemic stroke. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2013;(3):49–54.]

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2341>

На долю ишемического инсульта приходится 80–85% всех инсультов, которые являются второй — третьей по частоте причиной смертности населения и первой по частоте причиной инвалидности лиц среднего и пожилого возраста [1–5]. Лечение ишемического инсульта — актуальная проблема не только медицины, но и всего современного общества.

Эффективные направления лечения ишемического инсульта

Лечение больного ишемическим инсультом должно проводиться в условиях специализированного отделения (отделение острых нарушений мозгового кровообращения, инсультный блок), поэтому во всех случаях развития инсульта показана экстренная госпитализация в такое отделение.

В национальных и международных рекомендациях в качестве эффективных направлений лечения ишемического инсульта выделены [6,7]:

- 1) тромболитическая терапия и другие методы восстановления кровотока (реперфузия);
- 2) базисная терапия, направленная 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 профилактика сопутствующих неврологических нарушений — отека мозга, острой окклю-

зионной гидроцефалии; декомпрессивная краниотомия при злокачественной ишемии (обширный инфаркт в большом полушарии головного мозга) или обширном инфаркте мозжечка;

- 4) профилактика венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО);
- 5) реабилитационные мероприятия для восстановления утраченных двигательных, речевых и других функций;
- 6) индивидуальная вторичная профилактика.

В настоящее время лечение больного в специализированных отделениях, в которых используют эффективные методы терапии, приводит к снижению смертности от инсульта в среднем на 20%, инвалидизации на — 30% [8]. Наиболее эффективный метод лечения — тромболитизис — применяют у относительно небольшой части больных (в нашей стране — менее 1%), поэтому ведущая роль при ишемическом инсульте отводится остальным методам терапии.

В России большое внимание уделяется нейропротективной терапии, направленной на защиту вещества головного мозга в период острой локальной ишемии [2–5]. В экспериментальных исследованиях на животных (модель искусственной ишемии головного мозга) получены данные об эффективности многих нейропротективных средств, однако в крупных плацебоконтролируемых исследованиях не доказана эффективность ни одного из них у больных ишемическим инсультом. Согласно современным национальным и международным рекомендациям по ведению больных ишемическим инсультом, применение нейропротективных средств не показано [6, 7], а в качестве перспективного лекарственного препарата обсуждается преимущественно цитиколин [7].

Большой интерес, проявляемый в нашей стране к нейропротективной терапии, в определенной степени снижает внимание неврологов к эффективным методам лечения ишемического инсульта, один из которых — профилактика ВТЭО.

Венозные тромбоэмболические осложнения

К ВТЭО относят тромбоз подкожных и глубоких вен голени и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) — острую окклюзию тромбоэмболом ствола, одной или нескольких ветвей легочной артерии. Патогенез и подходы к лечению тромбоза вен голени и ТЭЛА имеют много общего, поэтому их объединяют в единое состояние — ВТЭО [9].

При ишемическом инсульте ВТЭО чаще всего вызваны тромбозом глубоких вен нижних конечностей, почти в половине случаев они протекают с невыраженной клинической картиной и поэтому не диагностируются [10, 11]. Во многих случаях бессимптомно протекающие ВТЭО могут быть выявлены при исследовании вен нижних конечностей и легких с помощью магнитно-резонансной (МРТ) высоко разрешения [10, 11].

В отсутствие профилактической терапии антикоагулянтами примерно у половины больных ишемическим инсультом, сопровождающимся гемипарезом и вследствие этого обездвиженностью, развивается тромбоз глубоких вен нижних конечностей. Эти данные получены сравнительно давно, когда при ведении таких пациентов не использовали антитромботические средства. Частота ТЭЛА в остром периоде ишемического инсульта достигала 10–20% [12]. Метаанализ исследований, в которых изучали эффективность

антитромботических средств при ишемическом инсульте, показывает, что при их использовании частота ТЭЛА снижается до 0,7% [13].

К факторам риска развития ВТЭО при ишемическом инсульте относят увеличение возраста больного, значительную степень неврологических нарушений, длительный постельный режим, предшествующие эпизоды венозных тромбоэмболий, ожирение, варикоз вен нижних конечностей [10]. Вероятность ВТЭО повышают снижение сократительной функции миокарда (застойная сердечная недостаточность), тяжелое заболевание легких (с острой или хронической дыхательной недостаточностью), присутствие постоянного катетера в центральной вене, воспалительное заболевание толстой кишки, нефротический синдром, пневмония. К развитию ВТЭО предрасполагают врожденные и приобретенные нарушения в системе свертывания крови — тромбофилии, или гиперкоагуляционные состояния. Они включают резистентность к активированному протеину С (фактор V Лейден), наличие разновидности протромбина 20210A, антифосфолипидных антител (волчаночный антикоагулянт и антикардиолипиновые антитела), дефицит или дисфункцию антипротромбина, протеина С, протеина S или кофактора гепарина II, дисфибриногемии, сниженный уровень плазминогена или активаторов плазминогена, тромбоцитопению, вызванную гепарином, гипергомоцистеинемию, миелопролиферативные заболевания (полицитемия, первичный тромбоцитоз). Вероятность ВТЭО существенно повышается, если больной подвержен действию нескольких факторов риска.

При ишемическом инсульте тромбоз вен нижних конечностей чаще развивается или преобладает в парализованной ноге. Он проявляется отеком, цианозом, распирающей болью, локальным повышением кожной температуры, переполнением подкожных вен, болезненностью при пальпации [9, 10]. Нередко наблюдается небольшое повышение температуры тела, в анализе крови — незначительный нейтрофильный лейкоцитоз. Ультразвуковое дуплексное сканирование или МРТ позволяют 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 развивается почти в половине случаев, долевых и сегментарных ветвей — в 20%, мелких ветвей — в 30% [9, 10]. Примерно у половины больных поражаются артерии обоих легких, но в разной степени.

Почти в половине случаев ТЭЛА у пациентов с ишемическим инсультом протекает бессимптомно или с минимальными нарушениями, которым часто не придают существенного значения в остром периоде болезни [9, 10]. Диагностика ТЭЛА у таких больных с использованием МРТ легких свидетельствует о том, что только в 40% случаев ТЭЛА наблюдаются клинически явные симптомы [10].

ТЭЛА является третьей по частоте причиной смерти при ишемическом инсульте, уступая лишь поражению головного мозга и вторичным инфекционным осложнениям [14]. Молниеносное развитие ТЭЛА у больных инсультом более чем в половине случаев приводит к смертельному исходу, при этом большинство пациентов погибают в течение нескольких минут с момента возникновения эмболии

[9, 10]. В случаях внезапной смерти больного ишемическим инсультом диагноз ТЭЛА нередко устанавливают только при аутопсии. Иногда лишь тщательное исследование легочных артерий в подобных ситуациях позволяет обнаружить тромбы или остаточные признаки перенесенной ТЭЛА [9, 10].

ТЭЛА вызывает «механическую» обструкцию сосудистого русла и гуморальные нарушения, обусловленные выбросом биологически активных веществ [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. 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 вызвать инфаркт легкого.

Клинические проявления ТЭЛА при ишемическом инсульте во многих случаях напоминают картину хронической ишемической болезни сердца, ухудшают общее состояние [10]. Вследствие нарушения сознания или когнитивных функций больные часто не предъявляют жалобы, которые позволили бы заподозрить ТЭЛА. Чаше всего ТЭЛА проявляется одышкой, которая усиливается при попытке больного сесть, что уменьшает приток крови к правым отделам сердца. При наличии блока кровотока в легком уменьшается наполнение левого желудочка, это способствует снижению минутного объема крови и падению артериального давления. 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, появляется тахикардия, нередко наблюдается диффузная потливость. Поставить диагноз ТЭЛА помогают изменения ЭКГ, свидетельствующие о перегрузке правого желудочка, изменения при рентгенологическом исследовании легких, а также результаты МРТ легких. В крови обычно обнаруживают нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом вправо, продукты деградации фибриногена, в частности D-димера фибрина.

Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений

Профилактика ВТЭО включает максимально раннюю активизацию больного инсультом, адекватное введение жидкости в организм (гидратация), лечебную гимнастику в виде пассивных и активных движений нижних конечностей [1–7, 9, 10].

В клинической практике широко используется бинтование голеней эластичным бинтом или компрессионный

лечебный трикотаж (гольфы, чулки). Давление компрессионного трикотажа на ногу должно составлять 16–20 мм рт. ст. в лежачем положении. Компрессионный трикотаж обычно используют в течение всего острого периода инсульта до восстановления подвижности больного в полном объеме. С помощью специальных устройств можно обеспечить перемежающуюся пневматическую компрессию манжетами, наложенными на ноги. Однако эффективность этих широко используемых средств остается недоказанной. В завершившемся недавно исследовании не установлена эффективность внешних компрессионных средств (компрессионные чулки, пневматические устройства для нижних конечностей) для профилактики ВТЭО при ишемическом инсульте [15].

В остром периоде инсульта большинству больных для профилактики повторного инсульта назначают ацетилсалициловую кислоту (аспирин), что несколько снижает частоту развития ВТЭО [10]. Однако, как свидетельствуют результаты исследования тромбозов глубоких вен голени с помощью МРТ, в большей части случаев это не предупреждает ВТЭО [10]. МРТ-исследование 112 больных ишемическим инсультом, принимавших аспирин, показало, что ВТЭО развились у 40% из них, тромбоз глубоких вен — у 18%, ТЭЛА — у 12%, хотя эти осложнения часто протекают бессимптомно или с минимальными клиническими проявлениями [10]. При наличии существенной инвалидизации (<90 баллов по индексу Бартел) частота ВТЭО возрастает до 63%, тромбоза глубоких вен голени — до 30%, ТЭЛА — до 23%.

Наиболее эффективная лекарственная профилактика ВТЭО включает парентеральное введение антикоагулянтов в виде обычного нефракционированного (НФГ) или фракционированного низкомолекулярного (НМГ) гепарина в соответствии с национальными и международными рекомендациями по ведению больных ишемическим инсультом [6, 7, 9]. НФГ вводят подкожно в дозе 10 000–15 000 ЕД/сут, которую делят на 2–3 приема. НМГ обычно применяются 1 раз в сутки: эноксапарин (клексан) — 40 мг/сут, далтепарин (фрагмин) — 2500–5000 МЕ, надропарин (фраксипарин) — 0,3–0,6 мл.

Применение НФГ незначительно увеличивает частоту развития внутричерепных кровоизлияний. Лечение примерно 20 000 пациентов с ишемическим инсультом (НФГ, аспирин, плацебо) показало, что частота смертельных исходов вследствие геморрагических церебральных осложнений составляет 0,3% у леченных НФГ и 0,2% в отсутствие такого лечения [16].

Противопоказания к применению НФГ и НМГ с целью профилактики ВТЭО при ишемическом инсульте относительно редки. К ним относят: 1) неконтролируемую высокую артериальную гипертензию (систолическое АД ≥ 200 мм рт. ст., диастолическое АД ≥ 120 мм рт. ст.); 2) кровотечение вследствие тромбоцитопении, гемофилии, печеночной и почечной недостаточности; 3) очаг ишемии более половины бассейна средней мозговой артерии; 4) активную пептическую язву, варикозное расширение вен пищевода, внутричерепную аневризму, пролиферативную ретинопатию, недавнюю биопсию органа, недавнюю травму или хирургическое вмешательство в области головы, орбиты, позвоночника, подтвержденное кровотечение в полости черепа или позвоночного канала; 5) наличие в анамнезе гепарин-индуцированной тромбоцитопении или тромбоза [1].

Если при ишемическом инсульте развивается тромбоз глубоких вен голени, показано введение НФГ внутривенно болюсно в дозе 5000 ЕД с начальной скоростью 18 ЕД/кг/ч (или 1250–1300 ЕД/ч) с последующим подбором дозы по значениям активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), которое должно в 1,5–2,5 раза превысить верхнюю границу нормы АЧТВ для конкретной лаборатории [9]. Возможно введение внутривенно болюсно 5000 ЕД НФГ и затем подкожно 450 ЕД/кг/сут каждые 8 ч с подбором дозы под контролем АЧТВ. Аналогичная терапия проводится при развитии ТЭЛА или подозрении на нее. Можно использовать и НМГ. Эноксапарин (клексан) назначают в дозе 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.

Для профилактики ВТЭО при ишемическом инсульте НФГ и НМГ назначают на 7–14 дней и более, если больной остается обездвиженным и имеет высокий риск ВТЭО. Важно отметить, что профилактика ВТЭО обходится почти в 2 раза дешевле, чем лечение их последствий.

НФГ и НМГ можно применять в сочетании с аспирином, который назначают для профилактики повторного ишемического инсульта (предупреждение артериального тромбоза церебральных артерий) в суточной дозе <150–300 мг в остром периоде заболевания.

Больным кардиоэмболическим инсультом после окончания курса лечения НФГ или НМГ показан варфарин или другие пероральные антикоагулянты (апиксабан, дабигатран, ривароксабан) для длительной профилактики повторного ишемического инсульта и других сосудистых заболеваний [5].

В настоящее время в большинстве стран широко применяется лекарственная профилактика ВТЭО. Проведенный в разных регионах США анализ ведения 991 995 больных ишемическим инсультом показал, что эффективная профилактика ВТЭО используется в 88,0–91,4% случаев [17] и позволяет существенно снизить частоту ВТЭО. Анализ распространенности ВТЭО в 1998–1999 гг. и 2006–2007 гг. в США свидетельствует о существенном снижении частоты тромбоза глубоких вен голени с 0,79 до 0,46%, ТЭЛА – с 0,27 до 0,11%, что объясняется эффективной профилактикой ВТЭО в последние годы [18].

Сравнительные исследования эффективности нефракционированного и низкомолекулярных гепаринов для профилактики венозных тромбозов и эмболических осложнений

Для лечения и профилактики ВТЭО на фоне различных заболеваний длительное время используют НФГ. Эффективность и безопасность НФГ при ишемическом инсульте для профилактики ВТЭО была отмечена более 30 лет назад [19], что способствовало его широкому внедрению в клиническую практику. В качестве недостатков НФГ следует отметить низкую биологическую доступность при подкожном введении, существенные различия в биологической активности различных партий препарата, непредсказуемый ответ на введение стандартной дозы. Это создает проблемы при использовании НФГ у больного ишемическим инсультом, когда требуется быстрое достижение эффекта [9].

НМГ отличаются от НФГ более высокой биологической доступностью при подкожном введении. Их эффект более предсказуем, что делает возможным применение НМГ у абсолютного большинства больных без лабораторного контроля. Лечение НМГ более простое (обычно их назначают 1 раз в сутки), при этом реже развивается тромбоцитопения [9].

Эффективность и безопасность НМГ и НФГ для профилактики ВТЭО у больных ишемическим инсультом оценивали в нескольких рандомизированных многоцентровых исследованиях.

В одном относительно небольшом исследовании [20] 212 больных методом случайной выборки (рандомизации) в первые 48 ч с момента возникновения ишемического инсульта получали НФГ по 5000 ЕД 3 раза в сутки (n=106) или эноксапарин по 40 мг/сут (n=106). Лечение продолжалось 8–12 дней. За этот период отмечена тенденция (p=0,127) к снижению частоты основных сосудистых событий (смерть, тромбоз глубоких вен голени, ТЭЛА, внутричерепное кровоизлияние) в группе больных, леченных эноксапарином (37,7%), по сравнению с группой больных, получавших НФГ (49,1%). В частности, ТЭЛА развилась у 1,8% больных, леченных эноксапарином, и у 3,8% больных, получавших НФГ, соответственно тромбоз глубоких вен голени – у 16 и 24,5%, внутричерепное кровоизлияние – у 13,2 и 18,9%. Результаты исследования показали, что эноксапарин как средство профилактики ВТЭО при ишемическом инсульте не уступает по эффективности и безопасности НФГ.

Проведенный 7 лет назад Кокрановский анализ всех исследований, посвященных применению НФГ и НМГ, показал, что НМГ более эффективно, чем НФГ, снижают частоту ВТЭО при ишемическом инсульте [21].

В более позднем исследовании сравнивали эффективность НМГ далтепарина и НФГ у 545 больных ишемическим инсультом [22]. В первые 24 ч после начала заболевания больные получали далтепарин (n=272) по 3000 МЕ 1 раз в сутки или НФГ (n=273) 5000 ЕД 3 раза в сутки. Лечение продолжалось 12–16 дней. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей, ТЭЛА или смерть вследствие ВТЭО зарегистрированы у 7% больных, леченных далтепарином, и у 9,7% больных, получавших НФГ, т. е. далтепарин как средство профилактики ВТЭО не уступал по эффективности НФГ (p=0,0011). Большие кровотечения развивались у больных, леченных далтепарином, не чаще (1,1%), чем у получавших НФГ (1,8%).

Наиболее крупным исследованием сравнительной эффективности НМГ и НФГ стало PREVAIL [23]. В этом исследовании 1762 больных, которые были обездвиженными в первые 48 ч с момента возникновения ишемического инсульта, случайным образом (методом рандомизации) получали 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 США (NIHSS), выделяли тяжелый (≥ 14 баллов) и менее тяжелый (<14 баллов) инсульт. В качестве первичной точки эффективности лечения эноксапарином и НФГ выбрана суммарная частота клинически явных и бессимптомных венозных тромбозов, ТЭЛА и смертельных исходов ТЭЛА. Первичной точкой безопасности лечения были случаи клинически явных внутричерепных кровоизлияний, больших внечерепных кровоизлияний и все летальные исходы.

Результаты исследования PREVAIL показали, что при использовании эноксапарина на 43% по сравнению с НФГ ($p=0,0001$) снижается частота ВТЭО (суммарная частота клинически явных и бессимптомных венозных тромбозов, ТЭЛА и смертельных исходов ТЭЛА). Преимущество эноксапарина перед НФГ отмечено у больных как с тяжелым, так и с не очень тяжелым инсультом. Частота всех случаев кровоизлияний составила 8% как в группе эноксапарина, так и в группе НФГ. Частота клинически явных внутричерепных кровоизлияний в обеих группах — около 1%. Частота больших внечерепных кровоизлияний была несколько выше ($p=0,015$) в группе пациентов, принимавших эноксапарин (1%), чем среди пациентов, леченных НФГ (0%).

Как свидетельствовали результаты последующего анализа динамики неврологических нарушений в исследовании PREVAIL, небольшое увеличение частоты внутричерепных кровоизлияний при использовании эноксапарина не приводило к повышению степени неврологических нарушений и инвалидности по сравнению с использованием НФГ [24]. В группах больных, получавших эноксапарин или НФГ, наблюдался постепенный и одинаковый по выраженности регресс неврологических нарушений.

Таким образом, исследование PREVAIL показало превосходство эноксапарина над НФГ в виде снижения частоты ВТЭО при ишемическом инсульте. Ведущие эксперты по ведению больных ишемическим инсультом указывают на необходимость дальнейших исследований, в которых может быть показано преимущество НМГ перед НФГ в виде снижения смертности и инвалидности на 90-й день после возникновения инсульта [25]. При этом эксперты подчеркивают низкую смертность (12% к 90-му дню после начала заболевания) больных, включенных в исследование PREVAIL, а также безопасность комбинации эноксапарина с антитромбоцитарными средствами в остром периоде ишемического инсульта.

Экономические аспекты применения низкомолекулярных и нефракционированного гепаринов

Проведено несколько исследований, посвященных сравнению затрат на лечение НМГ и НФГ у больных ишемическим инсультом [26]. В целом в остром периоде инсульта стоимость лечения 1 больного НМГ выше, чем НФГ. Однако при использовании НМГ уменьшается частота ВТЭО, что может привести к снижению общей стоимости лечения.

В нескольких исследованиях в США показано, что общие расходы на лечение больного ишемическим инсультом при использовании НМГ ниже, чем при применении

НФГ [27]. В одном из таких исследований провели аналитический расчет стоимости лечения 10 000 больных ишемическим инсультом в течение 2 лет с акцентом на ВТЭО [28]. В этой модели частота ВТЭО достигала 6,8% при лечении эноксапарином, 7,9% при использовании НФГ и 17,9% без лечения. В течение 2 лет смертность составила 16,7% в группе эноксапарина и 17% в группе НФГ, а частота больших кровотечений — 0,7% в группе эноксапарина, 1,2% в группе НФГ и 0,6% в группе не получавших лечения. Стоимость лечения 1 пациента эноксапарином — 1264 долл. США, НФГ — 1585 долл., при отсутствии лечения затраты оказались более значительными — 2245 долл.

В другом исследовании [29] проведен анализ стоимости лечения 153 552 больных, получавших НМГ или НФГ в остром периоде ишемического инсульта. Средняя стоимость применения НМГ у 1 пациента составила 803 ± 993 долл. (среднее значение $\pm$ среднее квадратичное отклонение), НФГ — 617 ± 2701 долл., однако общая стоимость лечения 1 пациента в группе, получавшей НМГ, равнялась 8608 ± 7190 долл. и была ниже, чем в группе леченных НФГ, — 8911 ± 8291 долл.

Проанализирована стоимость профилактики ВТЭО у 1 больного ишемическим инсультом по данным исследования PREVAIL [27]. При применении эноксапарина этот показатель составил 1758 долл., что существенно ниже, чем при использовании НМГ, — 2854 долл. Затраты на лечение эноксапарином достигали 260 долл., что больше, чем при лечении НМГ, — 59 долл., однако при сопоставлении общей стоимости (затраты на лечение клинических осложнений и на лекарственные препараты) сохранялось существенное превосходство эноксапарина (снижение стоимости лечения на 895 долл.).

Полученные данные обосновывают экономическую целесообразность широкого применения эноксапарина вместо НФГ в остром периоде ишемического инсульта для профилактики ВТЭО.

Таким образом, профилактика ВТЭО — одно из эффективных направлений лечения в остром периоде ишемического инсульта. У таких больных, имеющих высокий риск ВТЭО, их профилактику следует начинать в 1-е сутки заболевания. НМГ имеют преимущество перед НФГ, так как они более существенно снижают риск ВТЭО, чем НФГ, при этом не происходит значительного увеличения частоты внутричерепных кровоизлияний и не требуется лабораторного контроля. Экономические расчеты показывают, что благодаря применению эноксапарина вместо НФГ может быть снижена общая стоимость лечения вследствие сокращения затрат на терапию ВТЭО.

ЛИТЕРАТУРА

1. Варлоу ЧП, Деннис МС, ван Гейн Ж и др. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных. Пер. с англ. Санкт-Петербург; 1998. 629 с.
2. Дамулин ИВ, Парфенов ВА, Скоромец АА, Яхно НН. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Под ред. Яхно НН. Москва: Медицина; 2005. 1: с. 232–303.
3. [Damulin IV, Parfenov VA, Skoromets AA, Yakhno NN. Narusheniya krovoobrashcheniya v golovnom i spinnom mozge. V kn.: Bolezni nervnoy sistemy. Rukovodstvo dlya vrachey. Pod red. Yakhno NN. Moskva: Meditsina; 2005. 1: p. 232–303.]
4. [Insult: diagnostika, lechenie i profilaktika. Pod red. Suslinoy ZA, Piradova MA. Moskva: MEDpress-inform; 2008. 288 с.]
5. [Skvortsova VI, Gubskiy LV, Stakhovskaya LV i dr. Ishemicheskii insult. V kn.: Nevrologiya, natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Guseva TB, Konovalova AI, Skvortsovoy VI. Moskva: GEOTAP-Media; 2009. с. 592–615.]
6. [Skvortsova VI, Gubskiy LV, Stakhovskaya LV i dr. Ishemicheskii insult. V kn.: Nevrologiya, natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Guseva TB, Konovalova AI, Skvortsovoy VI. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 288 p.]
7. [Skvortsova VI, Gubskiy LV, Stakhovskaya LV i dr. Ishemicheskii insult. V kn.: Nevrologiya, natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Guseva TB, Konovalova AI, Skvortsovoy VI. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 288 p.]
8. [Skvortsova VI, Gubskiy LV, Stakhovskaya LV i dr. Ishemicheskii insult. V kn.: Nevrologiya, natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Guseva TB, Konovalova AI, Skvortsovoy VI. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 288 p.]
9. [Skvortsova VI, Gubskiy LV, Stakhovskaya LV i dr. Ishemicheskii insult. V kn.: Nevrologiya, natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Guseva TB, Konovalova AI, Skvortsovoy VI. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 288 p.]
10. [Skvortsova VI, Gubskiy LV, Stakhovskaya LV i dr. Ishemicheskii insult. V kn.: Nevrologiya, natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Guseva TB, Konovalova AI, Skvortsovoy VI. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 288 p.]
11. [Skvortsova VI, Gubskiy LV, Stakhovskaya LV i dr. Ishemicheskii insult. V kn.: Nevrologiya, natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Guseva TB, Konovalova AI, Skvortsovoy VI. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 288 p.]
12. [Skvortsova VI, Gubskiy LV, Stakhovskaya LV i dr. Ishemicheskii insult. V kn.: Nevrologiya, natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Guseva TB, Konovalova AI, Skvortsovoy VI. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 288 p.]
13. [Skvortsova VI, Gubskiy LV, Stakhovskaya LV i dr. Ishemicheskii insult. V kn.: Nevrologiya, natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Guseva TB, Konovalova AI, Skvortsovoy VI. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 288 p.]
14. [Skvortsova VI, Gubskiy LV, Stakhovskaya LV i dr. Ishemicheskii insult. V kn.: Nevrologiya, natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Guseva TB, Konovalova AI, Skvortsovoy VI. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 288 p.]
15. [Skvortsova VI, Gubskiy LV, Stakhovskaya LV i dr. Ishemicheskii insult. V kn.: Nevrologiya, natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Guseva TB, Konovalova AI, Skvortsovoy VI. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 288 p.]
16. [Skvortsova VI, Gubskiy LV, Stakhovskaya LV i dr. Ishemicheskii insult. V kn.: Nevrologiya, natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Guseva TB, Konovalova AI, Skvortsovoy VI. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 288 p.]
17. [Skvortsova VI, Gubskiy LV, Stakhovskaya LV i dr. Ishemicheskii insult. V kn.: Nevrologiya, natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Guseva TB, Konovalova AI, Skvortsovoy VI. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 288 p.]
18. [Skvortsova VI, Gubskiy LV, Stakhovskaya LV i dr. Ishemicheskii insult. V kn.: Nevrologiya, natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Guseva TB, Konovalova AI, Skvortsovoy VI. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 288 p.]
19. [Skvortsova VI, Gubskiy LV, Stakhovskaya LV i dr. Ishemicheskii insult. V kn.: Nevrologiya, natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Guseva TB, Konovalova AI, Skvortsovoy VI. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 288 p.]
20. [Skvortsova VI, Gubskiy LV, Stakhovskaya LV i dr. Ishemicheskii insult. V kn.: Nevrologiya, natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Guseva TB, Konovalova AI, Skvortsovoy VI. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 288 p.]
21. [Skvortsova VI, Gubskiy LV, Stakhovskaya LV i dr. Ishemicheskii insult. V kn.: Nevrologiya, natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Guseva TB, Konovalova AI, Skvortsovoy VI. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 288 p.]
22. [Skvortsova VI, Gubskiy LV, Stakhovskaya LV i dr. Ishemicheskii insult. V kn.: Nevrologiya, natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Guseva TB, Konovalova AI, Skvortsovoy VI. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 288 p.]
23. [Skvortsova VI, Gubskiy LV, Stakhovskaya LV i dr. Ishemicheskii insult. V kn.: Nevrologiya, natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Guseva TB, Konovalova AI, Skvortsovoy VI. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 288 p.]
24. [Skvortsova VI, Gubskiy LV, Stakhovskaya LV i dr. Ishemicheskii insult. V kn.: Nevrologiya, natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Guseva TB, Konovalova AI, Skvortsovoy VI. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 288 p.]
25. [Skvortsova VI, Gubskiy LV, Stakhovskaya LV i dr. Ishemicheskii insult. V kn.: Nevrologiya, natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Guseva TB, Konovalova AI, Skvortsovoy VI. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 288 p.]
26. [Skvortsova VI, Gubskiy LV, Stakhovskaya LV i dr. Ishemicheskii insult. V kn.: Nevrologiya, natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Guseva TB, Konovalova AI, Skvortsovoy VI. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 288 p.]
27. [Skvortsova VI, Gubskiy LV, Stakhovskaya LV i dr. Ishemicheskii insult. V kn.: Nevrologiya, natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Guseva TB, Konovalova AI, Skvortsovoy VI. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 288 p.]
28. [Skvortsova VI, Gubskiy LV, Stakhovskaya LV i dr. Ishemicheskii insult. V kn.: Nevrologiya, natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Guseva TB, Konovalova AI, Skvortsovoy VI. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 288 p.]
29. [Skvortsova VI, Gubskiy LV, Stakhovskaya LV i dr. Ishemicheskii insult. V kn.: Nevrologiya, natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Guseva TB, Konovalova AI, Skvortsovoy VI. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 288 p.]

- GEOTAR-Media; 2009. p. 592–615.]
5. Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. Москва: МИА; 2012. 288 с. [Parfenov VA, Khasanova DR. Ishemicheskiy insul't. Moscow: MIA; 2012. 288 p.]
 6. Adams HP, del Zoppo GJ, Alberts MJ 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;38(5):1655–711. DOI:10.1161%2FSTROKEAHA.107.181486. Epub 2007 Apr 12.
 7. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457–507. DOI: 10.1159/000131083. Epub 2008 May 6.
 8. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2007;(4):CD000197.
 9. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозмболических осложнений. *Флебология*. 2010;4(2–1):2–37. [Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozhneniy. *Flebologiya*. 2010;4(2–1):2–37.]
 10. Kelly J, Rudd A, Lewis RR et al. Venous thromboembolism after acute ischemic stroke a prospective study using magnetic resonance direct thrombus imaging. *Stroke*. 2004;35(10):2320–6. DOI: 10.1161%2F01.STR.0000140741.13279.4f. Epub 2004 Aug 19.
 11. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):454S–545S. DOI: 10.1378/chest.08–0658.
 12. Warlow C, Ogston D, Douglas AS. Deep venous thrombosis of the legs after strokes. Part I – incidence and predisposing factors. *BMJ*. 1976;1(6019):1178–81. DOI: 10.1136%2Fbmj.1.6019.1178.
 13. Berge E, Sandercock P. Anticoagulants versus antiplatelet agents for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(4):CD003242.
 14. Harvey RL, Lovell LL, Belanger N, Roth EJ. The effectiveness of anticoagulant and antiplatelet agents in preventing venous thromboembolism during stroke rehabilitation: a historical cohort study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85(7):1070–5. DOI:10.1016%2Fj.apmr.2003.09.012.
 15. Dennis M, Sandercock PA, 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 multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9679):1958–65. DOI: 10.1016/S0140–6736(09)60941–7. Epub 2009 May 26.
 16. 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;349(9065):1569–81.
 17. Allen NB, Kaltenbach L, Goldstein LB et al. Regional Variation in Recommended Treatments for Ischemic Stroke and TIA: Get With the Guidelines—Stroke 2003–2010. *Stroke*. 2012;43(7):1858–64. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.652305. Epub 2012 May 15.
 18. Tong X, Kuklina EV, Gillespie C, George MG. Medical complications among hospitalizations for ischemic stroke in the United States from 1998 to 2007. *Stroke*. 2010;41(5):980–6. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.578674. Epub 2010 Mar 4.
 19. McCarthy ST, Turner JJ, Robertson D et al. Low-dose heparin as a prophylaxis against deep-vein thrombosis after acute stroke. *Lancet*. 1977;2(8042):800–1.
 20. Hillbom M, Erila 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;106(2):84–92. DOI: 10.1034%2Fj.1600–0404.2002.01215.x.
 21. Sandercock P, Counsell C, Stobbs SL. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD000119. DOI: 10.1002%2F14651858.CD000119.pub2.
 22. Diener HC, Ringelstein EB, 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;37(1):139–44. Epub 2005 Nov 23.
 23. Sherman DG, Albers GW, 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;369(9570):1347–55.
 24. Kase CS, Albers GW, 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;40(11):3532–40. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.555003. Epub 2009 Aug 20.
 25. Muir KV. The PREVAIL trial and low-molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism. *Stroke*. 2008;39:2174–6. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.509588. Epub 2008 Apr 24.
 26. 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;7(3):176–82. DOI: 10.1002/jhm.968. Epub 2011 Nov 4.
 27. Pineo G, Lin G, Annemans L. The economic impact of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in acute ischemic stroke patients. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2012;4:99–107. DOI: 10.2147/CEOR.S30857. Epub 2012 Apr 23.
 28. Deitelzweig SB, Becker R, Lin J, Benner J. Comparison of the two-year outcomes and costs of prophylaxis in medical patients at risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2008;100(5):810–20. DOI: 10.1160%2FTH08-04-0248.
 29. Burleigh E, Wang C, Foster D et al. Thromboprophylaxis in medically ill patients at risk for venous thromboembolism. *Am J Health Syst Pharm*. 2006;63(20 Suppl 6):S23–29. DOI: 10.2146%2Fajhp060390.