

Фраксипарин в ургентной неврологии

М.М. Танамян, М.А. Домашенко, М.А. Пирадов

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) являются важнейшей медико-социальной проблемой, что обусловлено их высокой долей в заболеваемости и смертности населения, значительными показателями временных трудовых потерь и первичной инвалидности.

Основной причиной ишемических инсультов (ИИ), преобладающих в структуре ОНМК, является атеротромбоз, а ведущими лечебными стратегиями – реперфузия и нейропротекция. Под реперфузией понимают комплекс мероприятий, направленных на возможное восстановление кровоснабжения ишемизированной ткани, под нейропротекцией – воздействия, направленные на защиту ткани мозга от повреждающего влияния ишемического процесса.

Ведущее место среди антитромботических средств, используемых с целью реперфузии, занимают антикоагулянты – препараты, вмешивающиеся в каскад свертывания крови и препятствующие чрезмерному образованию сгустков фибрина. Антикоагулянты подразделяют на прямые и непрямые (пероральные). Антитромботический эффект прямых антикоагулянтов (гепарин, фраксипарин, эноксапарин и др.) связан с прямым действием на систему свертывания крови за счет образования неактивных комплексов со многими факторами гемостаза (рис. 1). Непрямые антикоагулянты (фенилин, неодикумарин, варфарин и др.) конкурентно ингибируют редуктазу витамина К, тем самым прекращая синтез витамин К-зависимых факторов свертывания крови. Эффективность антикоагулянтов, широко используемых в современной медицине с целью лечения и профилактики тромботических и тромбоэмболических заболеваний, доказана в мультицентровых исследованиях.

Среди прямых антикоагулянтов в последние годы широко применяются так называемые гепарины низкого молекулярного веса (ГНМВ), которые получают при деполимеризации обычного (нефракционированного) гепарина. При этом устраняются неблагоприятные эффекты последнего, в первую очередь гепаринрезистентность, но сохраняются антикоагулянтные свойства. ГНМВ, так же как и ге-

парин, являются непрямыми ингибиторами тромбина, так как для осуществления антикоагулянтной функции им необходим кофактор – антитромбин III (см. рис. 1). Комплекс гепарин–антитромбин III инактивирует несколько активированных факторов свертывания крови: тромбин (II), активированные факторы IX, X, XI и XII. Для ингибирования тромбина гепарин должен связаться и с антитромбином III, и с тромбином, причем для связи с тромбином молекула гепарина должна быть длиной не менее 18 сахарных остатков. Для ингибирования Ха-фактора также необходима связь гепарина с антитромбином III, но связи гепарина с Ха-фактором не нужно. Из этого следует, что длины короткой молекулы гепарина, имеющейся у ГНМВ, недостаточно для связи с тромбином, что и объясняет преимущественную активность анти-Ха-фактора у ГНМВ.

Существуют различные коммерческие препараты ГНМВ: надропарин (фраксипарин), дальтепарин (теделпарин, фрагмин), эноксапарин (клексан, ловенокс), тинзапарин (иннохеп), цертопарин, ревипарин (кливарин), логипарин, сандопарин, парнапарин, ардепарин и др. Различаясь по молекулярной массе, эти препараты отличаются по антикоагулянтной активности, что приводит к необходимости их стандартизации. Так, для международного стандарта ГНМВ активность против фактора Ха определена в 168 ЕД/мг, против фактора IIA – 68 ЕД/мг.

Уменьшение размеров молекулы способствовало появлению у ГНМВ ряда преимуществ по сравнению с нефракционированным гепарином:

- улучшение биодоступности препаратов после подкожной инъекции, которая составляет около 90% по сравнению с 15–20% у обычного гепарина;
- более предсказуемое и стабильное антикоагулянтное действие;
- отсутствие необходимости в регулярном лабораторном контроле доз вводимого препарата;
- устойчивость к подавляющему действию активированных тромбоцитов и отсутствие связывания с эндотелиальными клетками и плазменными белками, что обеспечивает больший период циркуляции в плазме и, соответственно, пролонгирование эффекта;
- большее сродство к фактору фон Виллебранда, что снижает частоту геморрагических осложнений;
- длительность действия и возможность подкожного введения 1–2 раза в сутки;
- выведение в основном почками;
- меньшая гепаринрезистентность.

Кроме того, несомненное преимущество ГНМВ перед обычным гепарином обусловлено низкой нейтрализацией

Научный центр неврологии РАМН.

Маринэ Мовсесовна Танамян – докт. мед. наук, ученый секретарь Центра, руководитель 1-го сосудистого отделения.

Максим Алексеевич Домашенко – канд. мед. наук, научный сотрудник 2-го неврологического отделения.

Михаил Александрович Пирадов – профессор, зам. директора по научной работе Центра, руководитель отделения реанимации и интенсивной терапии.

белками плазмы и меньшей частотой развития тромбоцитопений. В эксперименте в дополнение к антикоагулянтным обнаружены другие фармакологические эффекты ГНМВ – уменьшение высвобождения внутриклеточного Ca^{2+} , антиоксидантные, противовоспалительные и нейротрофические свойства, что свидетельствует о нейропротективной способности этих препаратов [1]. Это расширяет спектр их использования как с лечебной, так и с профилактической целью [2].

Одним из наиболее грозных осложнений у больных с длительной иммобилизацией (у обездвиженных больных) является развитие массивных тромбозов глубоких вен (рис. 2) [3]. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) замедляет процесс выздоровления и реабилитации после инсульта, а также является причиной жизнеугрожающего осложнения – тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Так, среди причин смерти от ИИ ТЭЛА составляет 10% [4]. Доказана высокая эффективность и безопасность ГНМВ в отношении профилактики ТГВ и ТЭЛА. Следует отметить, что большинство данных, подтверждающих эффективность антикоагулянтов для профилактики ТГВ, получено в клинических исследованиях по применению данных препаратов у разнородных групп пациентов, прикованных к постели [5, 6]. Тем не менее метаанализ данных продемонстрировал эффективность антикоагулянтов в профилактике ТГВ у пациентов с ИИ [7, 8]. Рядом клинических исследований (TOAST, SURYEX) доказана эффективность гепарина и ГНМВ в профилактике ТГВ у пациентов с ИИ [9, 10]. Так, в исследовании SURYEX, включавшем 1427 больных, показано, что профилактические применение ГНМВ в большей степени, чем использование обычного гепарина, снижает частоту развития тромбоза глубоких вен [10]. У больных с тромбозом глубоких вен подкожное введение фиксированной дозы ГНМВ превосходит по эффективности инфузионную терапию обычным гепарином, а также сопровождается значительным снижением частоты повторных венозных тромбоэмболий и кровотечений [11].

Следует также отметить, что профилактическое применение ГНМВ в несколько большей степени, чем обычный гепарин, снижает частоту развития тромбоза глубоких вен [10], а также сопровождается значительным снижением частоты повторных венозных тромбоэмболий и кровотечений. При этом риск серьезных геморрагических осложнений при применении профилактических доз гепаринов также относительно низок [12].

Одним из наиболее исследованных и хорошо зарекомендовавших себя, в том числе и в ангионеврологии, ГНМВ является надропарин (Фраксипарин), не уступающий по эффективности гепарину; при этом он значительно реже вызывает геморрагические осложнения. В двойном слепом рандомизированном исследовании FISS (Fraxiparin in Stroke Study, 1995), проведенном в Гонконге, 312 пациентов с ИИ в первые 48 ч заболевания были рандомизированы в три группы лечения: высокая (4100 анти-Ха-фактор

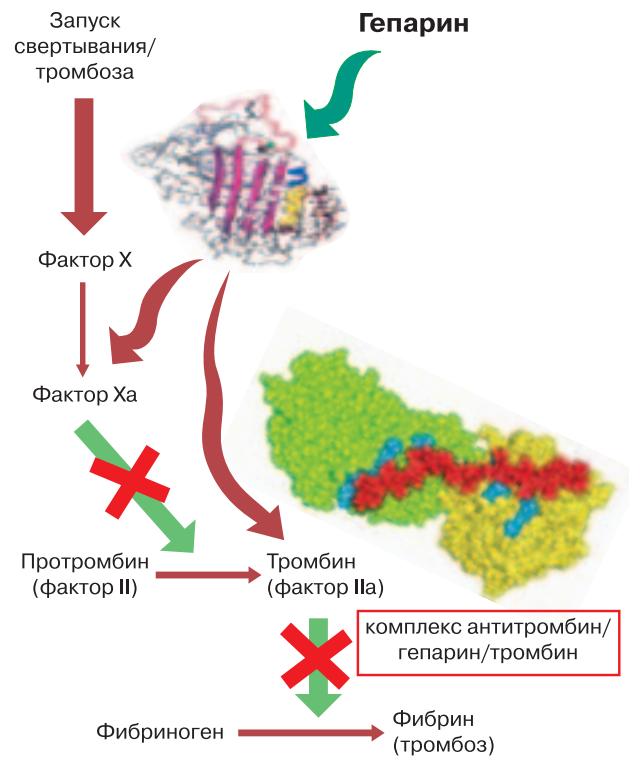


Рис. 1. Механизм действия гепарина.

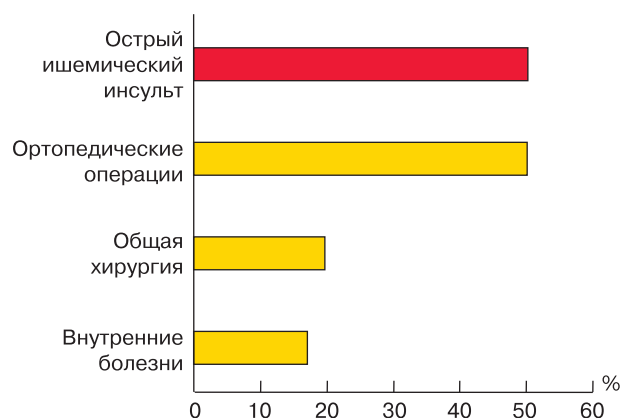


Рис. 2. Частота развития тромбозов глубоких вен у пациентов с различными заболеваниями.

МЕ дважды в сутки), низкая (4100 анти-Ха-фактор МЕ один раз в сутки) дозы надропарина и плацебо. Продолжительность антикоагулянтной терапии составила 10 сут. Несмотря на отсутствие преимуществ антикоагулянтной терапии в течение первых 3 мес после лечения, было показано статистически достоверное, дозозависимое уменьшение смертности и зависимости от окружающих спустя 6 мес после ИИ (65% в группе плацебо, 52% в группе пациентов, получавших ГНМВ в низкой дозе, и 45% в группе пациентов, получавших ГНМВ в высокой дозе) [13, 14].

Сравнению эффективности надропарина и аспирина в остром периоде ИИ (первые 48 ч заболевания) было по-

Таблица 1. Локализация ишемического поражения мозга (сосудистый бассейн) у обследованных больных

Бассейн	Процент больных
Правая средняя мозговая артерия	41,7
Левая средняя мозговая артерия	41,7
Вертебрально-базиллярная система	16,6

Таблица 2. Сопутствующая соматическая симптоматика у обследованных больных

Заболевание	Число больных	Процент больных
ИБС	65	90,3
в том числе		
инфаркт миокарда	5	6,9
постинфарктный кардиосклероз	24	33,3
Приобретенные пороки сердца	10	13,9
Мерцательная аритмия:	44	61,1
пароксизмальная форма	14	19,4
постоянная форма	30	41,7
Сахарный диабет 2-го типа	12	16,7
Пневмония	12	16,7
Облитерирующий эндартериит	5	6,9
Варикозная болезнь нижних конечностей	5	6,9
Посттромбофлебитический синдром	4	5,6
Хроническая почечная недостаточность	2	2,8
Эритремия	1	1,4

священо исследование FISS-tris (Fraxiparin in Stroke Study, 2005), охватившее 599 пациентов с двигательным дефицитом. Пациентам назначался надропарин (0,4 мг подкожно 2 раза в сутки) или аспирин (160 мг в сутки) в течение первых 10 сут с последующим переходом на аспирин (80–325 мг в сутки) в течение 6 мес. Спустя полгода после ИИ функциональный исход пациентов, оцененный по шкале Barthel, статистически не отличался между двумя группами (в группе, получавшей надропарин – 87,4, в группе, получавшей аспирин – 83,8). При этом суммарный процент выживших пациентов и пациентов, имевших 0–1 балл по модифицированной шкале Rankin, был выше в группе пациентов, получавших надропарин (54% по сравнению с 44% при аспиринотерапии; $p = 0,042$).

В небольшом исследовании, проведенном в Индии, на 40 пациентах в остром периоде ИИ (первые 24 ч от развития симптоматики) исследовалась комбинированная терапия надропарин (4100 анти-Ха-фактор МЕ один раз в сутки) и аспирином (325 мг в сутки) по сравнению с монотерапией аспирином (325 мг в сутки). Были продемонстрированы преимущества комбинированной терапии, выражавшиеся в большем проценте пациентов с полным восстановлением (40 и 25%, $p = 0,05$) и меньшем проценте пациентов с плохим функциональным исходом (15 и 50%, $p = 0,02$). С другой стороны в исследовании, проведенном A. Chamorro et al., не было показано преимуществ

терапии надропарин и, более того, частота серьезных геморрагических осложнений повышалась с увеличением дозы ГНМВ [15].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и безопасности Фраксипарина у больных с тяжелыми и среднетяжелыми ишемическими инсультами.

Характеристика больных и методов исследования

В отделении реанимации и интенсивной терапии и блоке интенсивной терапии отделения острых нарушений мозгового кровообращения Научного центра неврологии РАМН наблюдалось 72 пациента с ОНМК по ишемическому типу с тяжелым и среднетяжелым течением, которым был показан постельный режим. Верификация характера заболевания и его ишемического генеза проводилась у всех больных по унифицированной схеме обследования (неврологический и терапевтический осмотр, ЭКГ, ЭхоКГ, дуплексное сканирование магистральных артерий головы, рентгеновская КТ и/или МРТ головного мозга, лабораторное исследование крови, в том числе показателей гемореологии и гемостаза).

Средний возраст обследованных мужчин и женщин составил $68,16 \pm 11,1$ года. Все больные были госпитализированы в острейшем периоде инсульта (1–4-е сутки с момента развития клинических признаков). В 63,9% случаев ишемический инсульт был первичным, а в остальных 36,1% – повторным. Основным сосудистым процессом, приведшим к развитию нарушения мозгового кровообращения, был атеросклероз в сочетании с артериальной гипертензией. Степень вовлечения того или иного сосудистого бассейна с развитием инфарктов мозга (по данным КТ головного мозга) представлена в табл. 1.

Механизмы развития нарушения мозгового кровообращения у обследованных были различными, но в подавляющем числе наблюдений имели место атеротромботические и кардиоэмболические инсульты (в 52,8 и 41,7% случаев соответственно). В неврологическом статусе отмечались общемозговая симптоматика (у 40,3% больных) в виде снижения уровня бодрствования, проявления психомоторного возбуждения, головной боли, а также очаговые симптомы, обусловленные стволовой (16,6%) или полушарной (83,4%) локализацией ишемического повреждения мозга. Следует особо подчеркнуть, что у 84,7% больных имелись выраженные парезы, существенно ограничивающие их двигательную активность.

Сопутствующая соматическая патология (табл. 2), тяжесть состояния, связанная с высоким риском развития тромбоза глубоких вен и/или тромбоэмболии у лежачих больных, предопределили включение в схему лечения наряду со стандартной сосудистой и метаболической терапией Фраксипарина в дозе 0,3 мл подкожно 2 раза в сутки в течение 14 дней.

Параметры гемореологии и гемостаза исследовали до лечения и на 14-е сутки введения Фраксипарина.

Результаты и обсуждение

К концу острого периода заболевания отмечалась положительная динамика как общемозговой, так и очаговой симптоматики (рис. 3). Двигательные нарушения регрессировали (от появления минимальных движений при исходной гемиплегии до полного восстановления объема движений и мышечной силы) у 57 из 61 пациента, улучшилась речь (от появления минимальной речевой активности до полного восстановления речи) у 17 из 31 пациента, уменьшились координаторные (у 7 из 17 пациентов) и чувствительные (у 7 из 38) нарушения, а также исходная дисфагия – вплоть до восстановления глотания (у 8 из 10 пациентов).

В целом значительное улучшение наблюдалось в 19,4% случаев, улучшение в виде некоторого регресса очаговой неврологической симптоматики – в 69,4%; у 11,2% больных положительной динамики не отмечено. Повторных тромбозмобилических эпизодов, геморрагических осложнений за время наблюдения не выявлено. Не зарегистрировано развития новой или обострения имевшейся у некоторых больных венозной недостаточности, при этом у 2 больных отмечено уменьшение субъективной симптоматики (жалобы на боли в ногах). Улучшению клинической картины заболевания соответствовало улучшение гемостатических характеристик: уменьшение агрегационной способности тромбоцитов под влиянием различных индукторов агрегации, уровня фибриногена, фибринолитической активности крови (табл. 3), а также нормализация гемодинамических параметров.

Повторная МРТ головного мозга, которую выполняли в конце острого периода, показала стабилизацию размеров ишемического очага на фоне терапии, а у 9 пациентов – уменьшение размеров очага измененного МР-сигнала (инфаркта мозга). Последнее наблюдение соответствует данным литературы о возможных дополнительных нейропротекторных свойствах Фраксипарина (антиоксидантный эффект, уменьшение внутриклеточного выброса ионов кальция в ответ на острую ишемию, противовоспалительный и нейротрофический эффекты) [12, 16]. Ни в одном из на-

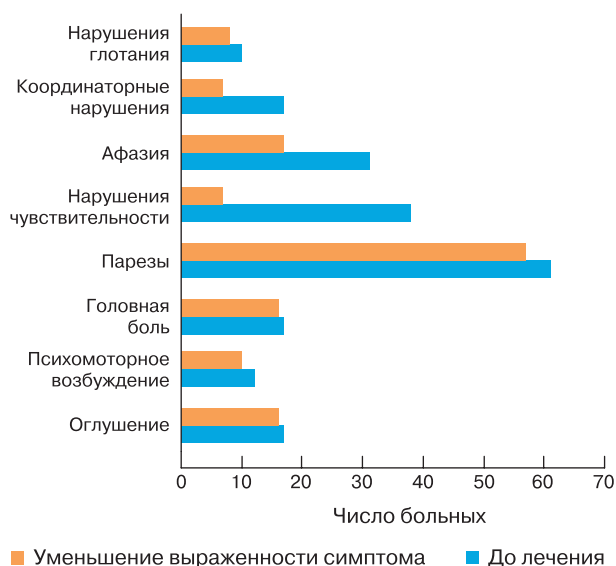


Рис. 3. Динамика неврологической симптоматики у обследованных больных.

блюдений не отмечено геморрагической трансформации инфаркта мозга.

Таким образом, проведенное исследование подтвердило целесообразность и эффективность включения Фраксипарина в комплексную терапию ишемического инсульта, особенно у больных с ограниченной двигательной активностью. К концу острого периода положительная динамика, заключающаяся в регрессе неврологической симптоматики на фоне терапии, сочеталась с улучшением исходно нарушенных гемостатических и гемореологических показателей, нормализацией гемодинамических параметров, стабилизацией и/или уменьшением размеров ишемического очага. Накопленный мировой опыт и собственные данные дают основание рекомендовать широкое применение Фраксипарина в ангионеврологии, прежде всего у лежачих больных с ОНМК и соматической патологией, угрожающей развитием тромбозов и тромбозмобили, с целью их предупреждения.

Таблица 3. Показатели гемореологии и гемостаза у обследованных больных (n = 30)

Показатель	До лечения		После лечения	
	медиана	квартили	медиана	квартили
Агрегация тромбоцитов под влиянием АДФ, %	54	31–69	49	26–60
Агрегация тромбоцитов под влиянием адреналина, %	54	48–70	43	30–58
Вязкость крови (сПз), измеренная для скорости сдвига 10 с ⁻¹	4,3	3,8–4,7	4,0	3,5–4,1
10 ⁻⁴ с ⁻¹	7,7	6,4–8,8	7,1	6,2–8,4
Фибриноген, г/л	5,1	4,4–7,1	4,5	3,9–5,5
Фибринолитическая активность плазмы, %	19	16–21	16	12–17
Тромбиновое время, с	18	16–20	17	15–19
Гематокрит, %	45	40–52	45	38–50
Ретракция кровяного сгустка, %	45	37–57	44	35–53
Протромбин, %	82,9	75–88	84	79–94
АЧТВ, с	41	36–45	40	38–40

Список литературы

1. Stutzmann J.M. et al. // CNS Drug Rev. 2002. V. 8. P. 1.
2. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. // Кардиология. 1995. № 10. С. 86.
3. Kelly J. et al. // Stroke. 2004. V. 35. P. 2320.
4. Wijdicks E.F., Scott J.P. // Mayo Clin. Proc. 1997. V. 72. P. 297.
5. Gould M.K. et al. // Ann. Intern. Med. 1999. V. 130. P. 789.
6. Hyers T.M. et al. // Chest. 1998. V. 114. Suppl. P. 561S.
7. Sandercock P.A. et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1993. V. 56. P. 17.
8. Counsell C., Sandercock P. // Stroke. 2002. V. 33. P. 1925.
9. Turpie A.G. // Semin. Thromb. Hemost. 1997. V. 23. P. 155.
10. Verhaeghe R. // Eur. J. Surg. 1994. V. 571. P. 35.
11. Antiplatelet Trialists' Collaboration // Br. Med. J. 1994. V. 308. P. 235.
12. Kamphuisen P.W. et al. // J. Thromb. Haemost. 2005. V. 3. P. 1187.
13. Kay R. et al. // N. Engl. J. Med. 1995. V. 333. P. 1588.
14. Coull B. et al. // Stroke. 2002. V. 33. P. 1934.
15. Chamorro A. // Cerebrovasc. Dis. 1999. V. 9. Suppl. 3. P. 16.
16. Wakita M. et al. // Angiology. 2002. V. 53. P. 551. ●

Статья опубликована при финансовой поддержке компании "ГлаксоСмитКляйн"

Книги Издательского холдинга "АТМОСФЕРА"

Очерки ангионеврологии / Под ред. З.А. Суслиной



Настоящее руководство подготовлено коллективом сотрудников Научного центра неврологии РАМН – ведущих специалистов страны в области цереброваскулярных заболеваний. Представлено современное состояние ангионеврологии как самостоятельного раздела клинической неврологии и нейронаук, дана исчерпывающая информация о фундаментальных (патофизиология, патоморфология, молекулярная генетика) и клинических аспектах нарушений мозгового кровообращения, а также обобщен собственный многолетний опыт авторов по наиболее актуальным проблемам эпидемиологии, диагностики, лечения, реабилитации и профилактики сосудистых заболеваний головного мозга. Руководство подытоживает развитие ангионеврологии в XX столетии, представляет ее сегодняшний уровень и перспективы на ближайшие годы. Особое внимание уделено новейшим медицинским технологиям (нейро- и ангиовизуализация, гемореология, ангиохирургия и реабилитация, ДНК-диагностика и др.). 368 с., ил.

Для неврологов, кардиологов, нейрохирургов, реабилитологов, специалистов в области функциональной и лучевой диагностики, а также врачей других специальностей, интересующихся проблемами сосудистой патологии мозга.

Всю дополнительную информацию можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru