

# Антикоагулянтная терапия в остром периоде ишемического инсульта

*А.В. Фоякин*

Инсульт – катастрофическое цереброваскулярное заболевание. Хорошо известно, что шанс полного восстановления функций после инсульта намного ниже, чем после другого частого сердечно-сосудистого заболевания – инфаркта миокарда. Даже без учета средств, необходимых для создания и функционирования полноценных реабилитационных служб, большое число госпитализаций и высокая зависимость многих пациентов, перенесших инсульт, от посторонней помощи свидетельствуют о том, что инсульт поглощает весьма существенную долю бюджета систем здравоохранения [1]. Летальность в остром периоде инсульта в России достигает 35%, увеличиваясь на 12–15% к концу первого года после перенесенного инсульта [2]. Так, смерть в ранние сроки после инсульта обычно бывает вызвана осложнением самого поражения мозга. Позже наиболее вероятной причиной смерти становятся вторичные осложнения: сердечно-сосудистые нарушения, тромбоэмболия легочной артерии, инфекции. Кроме того, пациенты, ранее перенесшие острое ишемическое нарушение мозгового кровообращения, в том числе транзиторную ишемическую атаку и/или малый инсульт (с полным восстановлением нарушенных функций), составляют категорию лиц с повышенным риском повторного инсульта [3].

Фундаментальные исследования патофизиологии острого ишемического инсульта определили основные направления современной терапевти-

ческой стратегии. Первостепенная задача лечения в острый период ишемического инсульта сводится к раннему проведению мероприятий, направленных на защиту мозга, реканализацию окклюзированной артерии, устранение соматических осложнений. Ведение больных с ишемическим инсультом в острый период включает стабилизацию и нормализацию функций жизненно важных органов и систем, восстановление утраченных неврологических функций, профилактику и лечение вторичных осложнений, включая тромбоз глубоких вен, легочные, желудочно-кишечные и мочевые нарушения, профилактику повторных нарушений мозгового кровообращения [4].

Одними из центральных звеньев патофизиологии ишемического инсульта, независимо от причин и механизмов его развития, являются нарушения в свертывающей системе крови с активацией процессов тромбообразования. К числу мест, наиболее часто оказывающихся источниками тромбов или подвергающихся тромботической окклюзии, относятся прецеребральные артерии, мелкие пенетрирующие артерии мозга, сердце и восходящие отделы дуги аорты. Атеротромбоз – генерализованный процесс, часто вовлекающий одновременно многие артериальные русла (мозговые, коронарные, периферические). Клинические исследования показали, что у 25–40% больных с ишемическим инсультом имеется сопутствующая ишемическая болезнь сердца, а инфаркт миокарда является у них ведущей причиной смерти в последующем. Атеротромбоз представляет собой динамический прогрессирующий процесс: атеросклеротическая бляшка проходит фазы, приводящие к нарастающему стенозу или разрыву и внутрисосу-

дистому тромбозу – общему механизму, лежащему в основе ишемического инсульта, нестабильной стенокардии и острого инфаркта миокарда [5]. Необструктивная бляшка с обширным воспалением (стимулированным окисленными липопротеидами в стенке сосуда), богатым липидами ядром и тонкой фиброзной покрышкой более расположена к изъязвлению и тромбозу, чем давнишнее обструктивное поражение с распространенной кальцификацией и толстой фиброзной покрышкой, состоящей из плотной коллагеновой ткани.

Дисбаланс в системе гемостаза выявляется при всех подтипах ишемического инсульта, вызывая гиперкоагуляцию с последующей дискоагуляцией вплоть до синдрома диссеминированного сосудистого свертывания, особенно при тяжелых формах острых нарушений мозгового кровообращения [1]. Можно выделить несколько механизмов активации системы гемостаза при ишемическом инсульте:

- активация внутрисосудистого свертывания крови через плазменные факторы контакта – XII и XI, а также клеточное звено гемостаза в ответ на атеротромботические изменения сосудов (так называемая фосфолипидная активация);
- агрегация клеток крови (“сладж”-синдром) в ответ на грубые изменения микроциркуляции в ишемизированной области мозга и интенсивное высвобождение клеточных тромбоцитарных факторов, АДФ, серотонина, вызывающих вторичные волны агрегации и адгезии, развитие множественного микротромбообразования, дополнительное усугубление микроциркуляции;
- тромбопластиновая активация, возникающая после формирования ин-

**Андрей Викторович Фоякин** – докт. мед. наук, руководитель лаборатории кардионеврологии Научного центра неврологии РАМН, Москва.

фаркта мозга вследствие попадания в кровоток тромбопластиноподобных и провоспалительных субстанций из некротизированной ткани.

Поскольку в развитии обструкции артерий при инсульте принимают участие механизмы тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, в лечении и вторичной профилактике инсульта может быть целесообразным применение как антикоагулянтов, так и антитромбоцитарных средств, и выбор основывается на патогенетическом индивидуальном механизме развития ишемического инсульта. В целом в отношении вторичной профилактики при кардиоэмболическом инсульте эффективнее применение антикоагулянтов, а при прочих подтипах ишемического инсульта – антитромбоцитарных средств. Однако в зависимости от конкретных обстоятельств (наличие противопоказаний, индивидуальная непереносимость) возможны и другие варианты в выборе направлений антитромботического лечения [6].

Одним из основных направлений в лечении больных с острым ишемическим инсультом стало парентеральное введение быстродействующих антикоагулянтов. По данным ряда исследований [7, 8] антикоагулянты предотвращают увеличение тромба и раннее рецидивирование эмболии, содействуют поддержанию кровоснабжения в ишемизированной области мозга посредством коллатералей. Тем не менее, несмотря на широкое применение антикоагулянтов, сохраняются противоречия и неопределенность в отношении неотложной антикоагулянтной терапии [6].

Антикоагулянты используются в лечении больных с ишемическим инсультом с 60-х годов прошлого столетия. Длительную историю применения имеет гепарин, который продолжает широко использоваться в ангионеврологической практике. Гепарин образует комплекс с антитромбином III, благодаря чему антитромботическая активность последнего возрастает в 1000 раз. Антикоагулянтное действие антитромбина III осуществляется посредством образования комплексов с

активными сериновыми протеазами каскада свертывания крови. Также установлено, что гепарин оказывает антитромботическое действие. Оптимальный путь введения гепарина – внутривенная инфузия, поскольку периодические инъекции не обеспечивают постоянства концентрации, а потому при таком способе применения чаще встречаются как недостаточная антитромботическая активность, так и геморрагические осложнения [9].

Благодаря применению гепарина повысилась эффективность лечебных мероприятий, снизилась летальность и частота возникновения осложнений, обусловленных тромбозом глубоких вен и тромбозом легочной артерии. К середине 1995 г. были выполнены более 10 рандомизированных контролируемых исследований эффективности и безопасности применения гепарина у пациентов с ишемическим инсультом [7, 10]. Важной особенностью нефракционированного гепарина в сравнении с гепаринами низкой молекулярной массы является меньшая продолжительность действия, управляемость антикоагулянтного действия при введении посредством продолжительной внутривенной инфузии и возможность обратимости антикоагулянтного действия введением протамина. Эти качества делают антикоагулянтное действие вводимого внутривенно гепарина управляемым, что в определенных ситуациях может быть важным достоинством (антикоагулянтная терапия в ходе хирургических вмешательств). Вместе с тем введение гепарина в терапевтических и максимальных дозах, особенности состава гепарина, его фармакокинетики и фармакодинамики обуславливают необходимость мониторинга его антикоагулянтного действия, для чего применяется определение активированного частичного тромбопластинового времени. При этом на фоне лечения описывалось возникновение тромбогеморрагических осложнений, в первую очередь – геморрагическая трансформация инфаркта мозга и внутримозговые кровоизлияния [9]. Большинство исследователей пришли

к выводу, что в геморрагической трансформации ишемического инсульта важную роль играет позднее назначение гепарина, одновременное назначение противовоспалительных средств, а также развитие тромбоцитопении и др. [10]. Более того, в ряде работ высказывается мнение, что традиционное лечение гепарином пациентов с ишемическим инсультом нельзя считать оправданным. Так, данные Международного исследования по ведению больных с инсультом и ряда других клинических исследований свидетельствуют, что высокий риск раннего кровоизлияния превышает положительный эффект в виде снижения частоты повторного инсульта [11, 12]. Полученные сведения не означают, что всем больным с ишемическим инсультом противопоказан гепарин. Авторы утверждают, что необходимо дальнейшее проведение исследований в целях определения показаний к применению гепарина. Среди негеморрагических осложнений гепаринотерапии следует отметить преходящую тромбоцитопению (у 25% пациентов, причем у 5% – тяжелой), а также парадоксальную тромбоэмболию вследствие вызванной гепарином агрегации тромбоцитов. Кроме того, у ряда больных не удается достичь желаемого антикоагулянтного эффекта, что вызвано гепаринорезистентностью вследствие различных причин.

Таким образом, использование стандартного гепарина связано с рядом проблем, основными из которых являются недостаточные эффективность и безопасность, необходимость постоянного контроля показателей коагулограммы, мониторингования активированного частичного тромбопластинового времени, подбор дозы и многократность введения в сутки. Повышению эффективности и безопасности лечения больных с ишемическим инсультом способствовало внедрение в практику низкомолекулярных гепаринов (НМГ).

Низкомолекулярные гепарины – препараты короткоцепочечных мукополисахаридов с молекулярной массой 4000–7000 дальтон. Их отличает

высокая биодоступность и более длительный период полувыведения: в 2–4 раза больше, чем у обычного гепарина. В отличие от обычного гепарина, НМГ с молекулярной массой 4000–5000 дальтон обладают преимущественно анти-Ха-факторной активностью, причем ингибируют даже те молекулы фактора Ха, которые успели связаться с поверхностью тромбоцитов. Преимуществами НМГ являются также меньшее связывание их с эндотелием сосудов и плазменными белками, что ведет к лучшей усвояемости этих препаратов и быстрой их всасываемости из подкожных жировых депо (после подкожного введения “усваивается” 90% НМГ и лишь 15–30% обычного гепарина); более длинный период полувыведения (возможно их подкожное введение 1–2 раза в сутки и более редкий лабораторный контроль); меньшая аффинность к фактору Виллебранда, что способствует уменьшению влияния этих гепаринов на клеточное звено гемостаза (тромбоциты) и значительному уменьшению риска развития “гепариновых тромбоцитопении/тромбоза”, а также лучшей прогнозируемости антикоагулянтных эффектов даже при использовании высоких доз препаратов.

Наиболее исследованным и хорошо зарекомендовавшим себя среди НМГ в ангионеврологии является надропарин кальция (Фраксипарин). Одно из первых испытаний этого препарата, проведенное в Гонконге, сравнивало две дозировки подкожного введения надропарина в течение 10 дней после ишемического инсульта [13]. Несмотря на отсутствие преимуществ антикоагулянтной терапии в течение первых 3 мес после начала лечения, в группе пациентов, получавших большие дозировки, обнаружено статистически достоверное уменьшение смертности по сравнению с контрольной когортой.

Сопоставлению эффективности надропарина и аспирина в остром периоде ишемического инсульта было посвящено исследование FISS (Fraxiparin in Stroke Study, 2005), где назначался надропарин или аспирин

в течение первых 10 сут с последующим переходом на аспирин в течение 6 мес (цит. по [14]). В конце наблюдения функциональное состояние пациентов, оценивавшееся по шкале Бартел, статистически между группами не различалось, однако суммарный процент выживших пациентов и пациентов, имевших 0–1 балл по модифицированной шкале Рэнкина, был выше в группе больных, получавших надропарин ( $p = 0,042$ ).

В небольшом сравнительном исследовании, проведенном в Индии с участием 40 пациентов в остром периоде ишемического инсульта, оценивали эффективность комбинированной терапии надропарином и аспирином и монотерапией аспирином (цит. по [14]). Были продемонстрированы преимущества комбинированной терапии, выразившиеся в большем количестве пациентов с полным восстановлением (40 и 25% соответственно,  $p = 0,05$ ) и меньшем числе больных с плохим функциональным исходом (15 и 50% соответственно,  $p < 0,02$ ).

Испытание других НМГ, к сожалению, не сопровождалось позитивными эффектами, а, напротив, был отмечен ряд серьезных геморрагических осложнений, включая субарахноидальные и внутримозговые кровоизлияния [6]. И только в одной группе пациентов с атеросклерозом магистральных артерий головы была обнаружена польза от лечения НМГ в отношении повторных инсультов [6]. Эта избирательность позитивного действия НМГ была подтверждена в более поздних исследованиях. Так, J.K. Lovett et al. (2004) показали, что риск раннего повторного инсульта был выше среди пациентов с тяжелым сосудистым церебральным атеросклерозом, а лечение пациентов с интракраниальными стенозами с помощью НМГ в наибольшей степени снижало риск повторного инсульта [15].

В прошлом году опубликованы данные сравнительного рандомизированного исследования надропарина и аспирина, назначенных в первые 48 ч от развития инсульта больным с окклюзирующей патологией крупных артерий

головы [16]. Раздельное лечение 603 пациентов продолжалось 10 дней с последующим переводом всех больных на аспирин и наблюдением за ними в течение 6 мес. Было обнаружено, что число пациентов с хорошим исходом заболевания спустя 6 мес (индекс Бартел  $\geq 85$ ) при лечении НМГ составило 73%, а при лечении аспирином – 69% (абсолютный риск редукции 4%; 95% ДИ от –5 до 13). В то же время число пациентов, леченых надропарином и имевших 0–1 балл по модифицированной шкале Рэнкина, превышало аналогичное число в сравниваемой группе (отношение пропорций 1,55, 95% ДИ от 1,02 до 2,35). Геморрагическая трансформация инфаркта мозга и другие серьезные осложнения были сходными в обеих группах. Таким образом, результаты исследования лишней раз подчеркивали безопасность использования надропарина в остром периоде ишемического инсульта, а также преимущество перед аспирином в отношении пациентов с выраженным атеросклерозом магистральных артерий головы и интракраниальных артерий.

Относительно специфических показаний применения НМГ в остром периоде инсульта можно отметить несколько позиций. Так, у больных с кардиоэмболическим инсультом и большим инфарктом мозга или неконтролируемой АГ оральные (непрямые) антикоагулянты даже при наличии показаний к их применению должны назначаться не ранее чем через 2–3 нед после ишемического инсульта. Это обусловлено высоким риском такого осложнения, как кровоизлияние в мозг. Поэтому в ближайшие 2–3 нед от момента развития инсульта таким пациентам необходимо назначать прямые антикоагулянты, более безопасно – НМГ.

Кроме того, НМГ могут быть эффективной мерой профилактики последующей артериальной эмболии в условиях диссекции (расслоения внутренней оболочки) сонных и позвоночных артерий, которые в настоящее время рассматриваются как нередкая причина развития инсульта, особенно среди лиц молодого возраста. Цель

терапии при диссекции и ишемическом инсульте заключается в предотвращении развития повторного инсульта и обеспечении восстановления поврежденной сосудистой стенки. НМГ может ускорить растворение пристеночного тромба, таким образом способствуя обратному развитию диссекции и восстановлению просвета сосуда [17]. Риск возникновения геморрагических мозговых осложнений, связанных с применением гепарина, относительно низок (<5%).

Еще одним показанием к назначению НМГ служит развитие инсульта у больных с установленной врожденной тромбофилией. Одним из вариантов тромбофилического состояния является антифосфолипидный синдром, сопровождающийся венозными и артериальными тромбозами в различных органах, а также выкидышами. Эта категория больных должна быть прицельно обследована на предмет выявления тромбоза глубоких вен, который является показанием к назначению краткосрочной и длительной терапии антикоагулянтами. У пациентов с анамнезом повторных тромботических эпизодов также необходимо рассматривать вопрос о длительном назначении антикоагулянтов [18].

Как было сказано выше, тромботические процессы могут поражать не только артериальную систему мозга, но и венозную. Тромбоз венозных синусов мозга является нечастым диагнозом в силу сложности его диагностики, хотя считается, что в той или иной степени венозные тромбозы наблюдаются при инсульте почти в 75% случаев. Подтвердить диагноз может магнитно-резонансная венография. В небольшом исследовании (20 человек) сравнивали лечебный эффект надропарина и плацебо [19]. В результате было доказано явное превосходство гепаринотерапии ( $p < 0,01$ ): 8 из 10 пациентов, получавших надропарин, полностью выздоровели, у оставшихся 2 больных сохранился очень незначительный неврологический дефицит. В то же время в группе плацебо только 1 пациент полностью выздоровел, а 3 умерло. В другом, более позд-

нем, рандомизированном исследовании 59 пациентов с синус-тромбозом получали терапию надропарином или плацебо, и также было продемонстрировано преимущество активного лечения прямым антикоагулянтом [20]. Результаты этих исследований, а также данные практики свидетельствуют о том, что НМГ безопасны и эффективны при тромбозе синусов мозга. Антикоагулянтная терапия рекомендована, даже если пациент имеет геморрагические венозные инфаркты. По истечении острого периода инсульта оправдано продолжение антикоагулянтной терапии оральными антикоагулянтами в течение 3–6 мес с последующим переходом на антиагреганты.

В заключение необходимо отметить, что одним из наиболее грозных осложнений у больных с длительной иммобилизацией являются венозные тромбозы. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей замедляет процесс реабилитации после инсульта и является причиной тромбоза легочной артерии, смерть от которой в остром периоде инсульта составляет около 10% среди прочих причин. Метаанализ результатов ряда исследований продемонстрировал эффективность прямых антикоагулянтов в профилактике тромбозов глубоких вен и тромбоземболических осложнений у пациентов с острым ишемическим инсультом. Более того, профилактическое применение НМГ в большей степени, чем использование нефракционированного гепарина, снижало частоту развития тромбозов глубоких вен [21]. Подкожное введение НМГ превосходило по эффективности инфузионную терапию гепарином, а также сопровождалось значительным снижением частоты кровотечений. Данные преимущества и безопасность использования НМГ отражены в последнем руководстве АНА/ASA по раннему ведению больных с ишемическим инсультом [6], что позволило убедительно рекомендовать их для лечения иммобилизованных пациентов с целью предупреждения тромбозов глубоких вен (класс I, уровень доказательств А).

Таким образом, антикоагулянты прямого действия широко востребованы для лечения больных с острым ишемическим инсультом. Эффективность и безопасность этого лечения максимальны при использовании прежде всего НМГ. Их своевременное назначение, последующий переход к применению тромбоцитарных антиагрегантов и/или непрямых (оральных) антикоагулянтов способствуют предотвращению тромботических осложнений, повторных нарушений мозгового кровообращения и улучшает прогноз больных, перенесших инсульт.

### Список литературы

1. Суслина З.А. и др. Сосудистые заболевания головного мозга. М., 2006.
2. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / Под. ред. Суслиной З.А., Пирадова М.А. М., 2008.
3. Ворлоу Ч.П. и др. Инсульт: Практическое руководство для ведения больных. СПб., 1998.
4. Stroke Unit Trialists' Collaboration // Br. Med. J. 1997. V. 314. P. 1151.
5. Goldszmidt A.J., Caplan L.R. Stroke Essentials. Michigan, 2003.
6. Adams H.P. et al. // Stroke. 2007. V. 38. P. 1655.
7. Kay R. et al. // N. Engl. J. Med. 1995. V. 14. P. 1587.
8. Diener H.C. et al. // Stroke. 2001. V. 32. P. 22.
9. Мищенко Т.С. // Укр. мед. часопис. 2000. № 6. С. 38.
10. Ворлоу Ч.П. // Журн. неврол. псих. им. С.С. Корсакова. 1999. № 2. С. 47.
11. International Stroke Trial Collaborative Group // Lancet. 1997. V. 349. P. 1569.
12. Berge E. et al. // Lancet. 2000. V. 349. P. 1641.
13. Kay R. et al. // N. Engl. J. Med. 1995. V. 333. P. 1588.
14. Танашян М.М. и др. // Consilium Medicum. Прилож. "Неврология". 2008. № 1. С. 32.
15. Lovett J.K. et al. // Neurology. 2004. V. 62. P. 569.
16. Wong K.S. et al. // Lancet Neurol. 2007. V. 6. P. 407.
17. Jacobs A. et al. // J. Neurol. Sci. 1997. V. 147. P. 27.
18. Levine S.R. et al. // Ann. Neurol. 1995. V. 38. P. 119.
19. Einhaupl K.M. et al. // Lancet. 1991. V. 338. P. 597.
20. de Bruijn S.F., Stam J. // Stroke. 1999. V. 30. P. 484.
21. Gould M.K. et al. // Ann. Intern. Med. 1999. V. 130. P. 789. ●

Статья подготовлена при поддержке компании GlaxoSmithKline