

В. А. Яворская, Ю. В. Фломин, А. В. Гребенюк, Л. В. Войнилович
Харьковская медицинская академия последипломного образования
(г. Харьков)

ПРИМЕНЕНИЕ ФРАКСИПАРИНА ПРИ СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Являясь причиной почти 2/3 всех смертей и 1/3 случаев инвалидности, сердечно-сосудистые и сосудисто-мозговые заболевания существенно сокращают продолжительность жизни населения Украины [4]. По официальной статистике МОЗ Украины в 2005 г. в стране насчитывалось более 3 млн больных с различными цереброваскулярными заболеваниями, что составляет 6,4 % всего населения, а инсульт был зарегистрирован у 119 000 украинцев [6]. Согласно прогнозам экспертов, в ближайшие 10 лет ожидается глобальный рост заболеваемости сосудистой патологией головного мозга, что связано с старением населения. Особенно значительное (более 20 %) увеличение числа заболевших и умерших ожидается в странах с низким доходом, где плохо контролируются факторы риска и уже сейчас отмечается более 70 % из 6 млн смертей от инсульта, регистрируемых в мире ежегодно [19, 60]. Учитывая большую медико-социальную значимость цереброваскулярных заболеваний, проблема оказания помощи больным данного профиля должна рассматриваться как общенациональная, с обсуждением и принятием решений на государственном уровне [3, 4, 18]. Прошедшая 22—24 марта 2006 г. под эгидой ВОЗ 2-я Хельсингборгская конференция в числе задач для стран Европы на 2006—2015 гг. определила 30-дневную летальность при острых сосудистых заболеваниях мозга менее 15 % и достижение независимости в быту через 90 дней от начала заболевания не менее чем у 70 % выживших.

На течение и исход цереброваскулярных заболеваний наряду с тяжестью повреждения мозга большое влияние оказывают осложнения [1, 60]. Осложнения возникают у 40—96 % больных с инсультом и связаны с худшим краткосрочным исходом [39]. Среди ранних преимущественно неврологических (внутричерепных), осложнений наиболее значение имеют рецидив инсульта, повышение внутричерепного давления и отекнабухание головного мозга с повреждением ствола. Ранние осложнения обычно вызывают смерть в первые несколько суток от начала заболевания. Большинство отсроченных осложнений являются не неврологическими, а системными. Наиболее частыми системными осложнениями являются дегидратация, гипертермия, пневмония и другие инфекции, тромбозы и тромбоэмболии, тяжелая артериальная гипертензия, декомпенсация сахарного диабета, острый коронарный синдром, сердечные аритмии, пролежни [2, 58]. Угроза развития как неврологических, так и системных осложнений высока уже на первой неделе заболевания, поэтому для улучшения прогноза больным необходимо рано начинать адекватные профилактические мероприятия [59].

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) и его последствия, объединяемые в международной литературе под названием венозный тромбоэмболизм (ВТЭ), являются одной из самых сложных и актуальных проблем современной клинической практики. Это связано с негативным влиянием

ВТЭ на исход основного заболевания, проявляющийся, главным образом, увеличением смертности и тяжести последствий [5, 10, 38, 40]. Поражения мозга сопряжены с высоким риском ВТЭ, который без профилактических мероприятий отмечается у 20—70 % пациентов с инсультами и у 15—40 % больных после краниотомий, причем в 3—39 % случаев развивается тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). Последствия ВТЭ варьируют от отсутствия клинических проявлений с последующим полным растворением кровяных сгустков (так происходит у большинства больных) до смерти (обычно вследствие ТЭЛА, которая нередко бывает первым клиническим проявлением ВТЭ) [28, 32, 37]. ТГВ чаще всего встречается в нижних конечностях, хотя может развиваться и в других частях тела (венозные синусы головного мозга, вены рук, сетчатки, кишечника). Большинство ТЭЛА являются следствием субклинических, преимущественно проксимальных, ТГВ [37]. Начальными симптомами ТЭЛА являются тахипное, боль в груди, тахикардия и нестабильность гемодинамики. Поскольку своевременно диагностируются не более 1/4 всех ТЭЛА, клиницисты должны быть очень внимательны к появлению указанных признаков [42].

Нефракционированный гепарин (НФГ), применяемый с 30-х годов прошлого века, и его производные продолжают играть главную роль при лечении тромбоэмболических осложнений [16]. В 60—70-е годы появились первые доказательства эффективности НФГ для профилактики и лечения ВТЭ и, в частности, ТЭЛА [8, 14]. Создание низкомолекулярных гепаринов (НМГ) открыло новую эпоху в борьбе с ВТЭ [52]. За последние десятилетия проведено множество исследований, доказавших, что НМГ в фиксированных дозах более удобны, безопасны и, как минимум, столь же эффективны, как и НФГ [33, 46]. Благодаря существенным преимуществам, НМГ в последнее время все больше вытесняют НФГ [7, 15, 26, 32]. Надропарин кальция со средним молекулярным весом 4500 Дальтон (Фраксипарин) был первым из НМГ, который завоевал доверие неврологов и нейрохирургов стран СНГ. Основываясь на многолетнем собственном опыте использования препарата и доступной нам литературе, мы в данной статье представляем основные аспекты применения Фраксипарина при поражениях мозга артериальной и венозной этиологии.

Фраксипарин при артериальном инфаркте мозга (ишемическом инсульте)

Антитромботические средства применяются при острых ишемических инсультах (ОИИ) уже многие годы, хотя до настоящего времени соотношение пользы и вреда от их назначения остается предметом дискуссий. В крупном исследовании International Stroke Trial (IST), 1997 было установлено, что при ОИИ результаты применения комбинации НФГ и аспирина не лучше, чем результаты монотерапии аспирином (преимущества от профилактики ранних рецидивов ОИИ нивелировались увеличением количества внутримозговых

кровозливання — ВМК). В то же время, при применении НФГ в течение 2-х недель после ОИИ в средних (12 500 ЕД п/к 2 раза в сутки), но не в низких (5 000 ЕД п/к 2 раза в сутки) дозах зафиксировано значимое снижение частоты ТЭЛА [35]. Согласно последнему Кокрановскому обзору, низкие дозы НФГ позволяют на 39 % снизить риск фатальных и нефатальных ТЭЛА (предотвратить 4 случая ТЭЛА на 1000 пациентов), хотя положительное влияние на исход заболевания в целом не установлено [48]. Значение НФГ как патогенетического лечения в особых клинических ситуациях (прогрессирующий ОИИ, кардиоэмболический ОИИ, ОИИ в вертебробазиллярном бассейне) пока не вполне понятно [9, 54]. Благодаря отличной переносимости и удобству применения, НМГ, и в частности Фраксипарин, широко используются при ОИИ в различных странах, хотя на сегодняшний день сохраняется потребность в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях. Мета-анализ исследований применения НМГ в лечении ОИИ, инфаркта миокарда и ВТЭ не выявил преимуществ НМГ при ОИИ [17]. Однако методология большинства исследований, вошедших в мета-анализ, с сегодняшних позиций кажется не вполне адекватной. Опубликованный позже Кокрановский обзор содержит заключение, что НМГ более эффективны, чем АСП, в профилактике ВТЭ при ОИИ [23]. В соответствии с последней редакцией Рекомендаций по антитромботической и тромболитической терапии при ОИИ (2004 г.), НМГ или АСП назначается в комбинации с аспирином с первых суток на срок не менее 14 дней или до полной мобилизации пациента [12]. Применение АСП или НМГ с целью профилактики ВТЭ после ОИИ в высшей степени рекомендуется Американской Инсультной Ассоциацией и Европейской Инсультной Инициативой [9, 54].

При длительной гепаринотерапии необходимо производить подсчет тромбоцитов не реже 1 раза в 3 дня. Тромбоцитопения может возникать у 1—30 % больных, получающих АСП. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) представляет собой уникальное гиперкоагуляционное состояние (иммуно-опосредованная реакция агрегации тромбоцитов), манифестирующее локальными и диссеминированными внутрисосудистыми тромбозами в артериях и венах. Диагностическими критериями ГИТ являются снижение числа тромбоцитов не менее чем на 50 % относительно исходного, подтверждение с помощью иммунологических исследований (определение АСП-ассоциированных антител) и регресс тромбоцитопении после отмены АСП. Важно своевременно распознать ГИТ, так как продолжение введения АСП резко повышает риск развития тромботических осложнений, приводящих к гангрене или смерти [57]. Частота ГИТ зависит от используемого гепарина (коровий АСП > свиной АСП > НМГ) и вида патологии (хирургическая > терапевтическая > акушерская). В среднем частота составляет 1—5 % при АСП и 0,1—1,3 % при НМГ [56]. Более низкая антигенная активность НМГ объясняется более короткими цепями полисахаридов и меньшим количеством сульфидных связей. Несмотря на значительно меньшую частоту ГИТ при применении НМГ, они обладают перекрестной активностью с АСП-зависимыми антителами, поэтому при развитии ГИТ НМГ не назначаются.

Есть доказательства положительного влияния некоторых НМГ на исход ОИИ. Так, в двойном-слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, где у 312 больных сравнивались результаты вве-

дения Фраксипарина в высокой (4100 анти-фактор Ха МЕ 2 раза в сутки) или низкой (4100 анти-фактор Ха МЕ 1 раз в сутки) дозе с введением плацебо в течение 10 дней после ОИИ, были выявлены статистически значимые отличия между группами, которые свидетельствовали, что введение Фраксипарина, начатое в первые 48 часов, улучшает 6-месячный исход заболевания [36]. Такой результат имеет большое клиническое значение: необходимо назначить Фраксипарин всего 5 больным с ОИИ, чтобы 1 из них избежал смерти или тяжелой инвалидности. Итог исследования также позволяет предположить, что у Фраксипарина наряду со способностью предупреждать ВТЭ есть иные положительные свойства, уменьшающие смертность и зависимость от окружающих, в том числе за счет неизвестных пока путей. Один из возможных механизмов включает противодействие нарушениям микроциркуляции в зоне ишемической полутени [45].

В недавнем проспективном исследовании 40 пациентов были в первые 24 часа от начала ОИИ рандомизированы в группы 325 мг + плацебо или 325 мг аспирина + 4100 анти-фактор Ха МЕ Фраксипарина 1 раз в сутки [49]. Из числа участников исключались больные с признаками ВМК на исходной томограмме мозга, активной язвой желудка, травмой головы или геморрагическим инсультом за предшествующие 3 месяца, кровотечениями за предшествующие 3 недели или артериальной гипертензией выше 185/120 мм рт. ст. Фраксипарин вводили в течение 10 дней, после чего пациенты получали только аспирин. Сравнение после 4 недель лечения показало, что в группе комбинированной терапии независимости достигли 45 % больных, а в группе монотерапии аспирином — только 25 %. Более того, тяжелая инвалидность в силу минимального восстановления неврологического дефицита документирована у 45 % пациентов в группе плацебо и лишь у 15 % больных в группе Фраксипарина. В обоих случаях отличия были статистически значимыми. Серьезных побочных эффектов не было ни в одной из групп. При обсуждении полученных результатов авторы отметили, что Фраксипарин, помимо антитромботического действия (подавление активности факторов Ха и IIa в соотношении 3,5—3,7:1), по-видимому, обладает фибринолитической активностью (повышение уровня плазминогена и ингибиторов тканевого пути свертывания) и положительными гемореологическими эффектами (повышение текучести мембран тромбоцитов и частичное блокирование наружных клеточных рецепторов к тромбоцитам). Фраксипарин значительно безопаснее (меньше риск геморрагических осложнений и тромбоцитопений) АСП и имеет предсказуемое антикоагуляционное действие (в отличие от АСП не требуется постоянный мониторинг параметров гемостаза для коррекции дозы). Авторы обращают внимание на узкие временные рамки для начала лечения Фраксипарином, указывая слишком широкие пределы «терапевтического окна» как вероятную причину неудач других исследований. Таким образом, в данном исследовании показано, что Фраксипарин, назначенный в первые сутки ОИИ, значительно повышает вероятность успешного восстановления функций и снижает угрозу зависимости от посторонней помощи к концу острого периода заболевания.

Отдельное внимание заслуживает вопрос о сроках применения антикоагулянтов после тромболитика при ОИИ. Внутривенное введение рекомбинантного

тканевого активатора плазминогена (*rt-PA*) в первые 3 часа от начала появления симптомов является единственным специфическим лечением ОИИ с доказанной эффективностью [31]. Однако недостаточная реканализация и/или ранняя реокклюзия могут быть причиной плохого исхода после *rt-PA*. Данные транскраниальной доплерографии свидетельствуют, что реокклюзия наблюдается примерно у 25 % больных с ОИИ, получивших системную тромболитическую терапию, что является основной причиной ухудшения, наступившего после первоначального улучшения [13]. Применение НМГ или НФГ вслед за тромболитиком может снизить риск реокклюзии и/или повысить степень реканализации мозговой артерии при ОИИ, как это имеет место в случае коронарных сосудов при остром инфаркте миокарда [22, 34]. В то же время, раннее применение антитромботических средств при ОИИ увеличивает опасность ВМК. Чешские и американские неврологи недавно провели совместное пилотное исследование, в котором изучалась эффективность и безопасность назначения Фраксипарина (2850 анти-фактор Ха ME каждые 12 часов) сразу после окончания введения *rt-PA* (ранняя антикоагуляция, $N = 35$) по сравнению с введением через 24 часа после окончания тромболитика (стандартная антикоагуляция, $N = 25$) при ОИИ. Симптоматические ВМК возникли у 4 % пациентов группы стандартной и у 9 % больных группы ранней антикоагуляции. В то же время, по итогам 3 месяцев хороший исход (модифицированная шкала Рэнкина 0—1) отмечен у 36 % и 46 % больных соответственно. Таким образом, ранняя антикоагуляция Фраксипарином связана с большим риском ВМК, но при этом увеличивает шансы на хороший исход [43].

Фраксипарин при церебральных венозных тромбозах

Поражения мозга, возникающие вследствие церебрального венозного тромбоза (ЦВТ) как разновидности ТГВ, составляют 1 % всех инсультов, но значительно менее известны большинству практических врачей, чем последствия поражения артерий [29]. В 1825 г. M. Ribes привлек внимание клиницистов к ситуации у 45-летнего мужчины, который умер после 6-месячного эпизода сильной головной боли, эпилептических приступов и делирия. Вскрытие выявило тромбоз верхнего сагиттального синуса (ВСС), левого бокового синуса и кортикальных вен в теменной доле мозга [47]. Это считается первым детальным описанием ЦВТ у человека. В дальнейшем сформировались представления о ЦВТ как о редком и тяжелом заболевании, клинически проявляющемся головной болью, отеком дисков зрительных нервов, судорожными припадками, очаговым неврологическим дефицитом и прогрессирующим нарушением сознания с летальным исходом. Морфологически часто выявлялись геморрагические инфаркты мозга, что считали противопоказанием для назначения антикоагулянтов. Тромб как таковой ничем не отличается при ЦВТ от любого другого венозного тромба, возникшего в организме. Когда он свежий, он содержит много эритроцитов и фибрина, но мало тромбоцитов. В процессе эволюции сгусток замещается фиброзной тканью и часто имеет признаки частичной реканализации. В формировании тромба при ЦВТ играют роль традиционные факторы: венозный стаз, сдвиги в сторону гиперкоагуляции и изменения в сосудистой стенке [20].

После внедрения в клиническую практику ангиографии, магнитно-резонансной томографии и магнит-

но-резонансной ангиографии стала возможной прижизненная верификация диагноза ЦВТ. Это привело к существенному изменению представлений о ЦВТ, так как многие случаи не вписывались в рамки классических описаний. Литература последних лет представила убедительные свидетельства того, что ЦВТ встречается значительно чаще, чем полагали ранее; спектр причин и клинических проявлений ЦВТ очень широк; исход болезни обычно благоприятный, а препаратами выбора для лечения ЦВТ являются НФГ и НМГ [20].

Ведущими манифестациями ЦВТ служат головная боль, эписиндром, ментальные и очаговые неврологические нарушения. Наиболее частым начальным симптомом является цефалгия (около 80—90 % случаев), не имеющая каких-то специфических черт. Диффузный прогрессирующий характер головной боли обуславливает дифференциальный диагноз ЦВТ с первичной сосудистой головной болью и субарахноидальным кровоизлиянием. Очень часто головная боль сочетается с отеком дисков зрительных нервов, очаговым дефицитом, несистемным головокружением, снижением внимания и судорожными приступами. Частота и выраженность отека дисков значительно варьируют. Наличие переходящих зрительных нарушений (скотомы, выпадение полей зрения) свидетельствует о тяжелом поражении дисков и угрозе зрению. Фокальные неврологические нарушения (дефицит или эпилептический приступ) встречаются как первый симптом у 15 %, а по ходу заболевания регистрируются более чем у половины больных. Самыми частыми видами очаговых симптомов являются двигательные и чувствительные расстройства в одной половине тела, зрительные нарушения, диплопия. ЦВТ дебютирует эпилептическим приступом у 12—15 % пациентов. По ходу заболевания судорожные приступы отмечаются примерно в 40 % случаев. Около половины приступов имеют характер очаговых, другие являются первично- или вторично-генерализованными. Фокальные приступы обычно ассоциируются с фокальным дефицитом, в то время как первично генерализованные чаще возникают при повышенном внутричерепном давлении. Эпилептические приступы наиболее типичны в детском возрасте (56 %) и у новорожденных (71 %). Угнетение сознания встречается у половины больных с ЦВТ, однако оно нетипично в дебюте заболевания. Более редкими симптомами ЦВТ служат мозжечковая атаксия, эмоционально-когнитивные расстройства и нарушения функции черепных нервов. Классические симптомы острого тромбоза кавернозного синуса включают отек конъюнктивы, экзофтальм и болезненную офтальмоплегия. При хроническом характере картина может быть стертой (медленно прогрессирующая энцефалопатия) и вызывать диагностические сложности. В отличие от артериальных инфарктов мозга начало ЦВТ в 50—80 % наблюдений было подострым (более 48 часов, но менее 30 дней) и лишь в 20—30 % случаев — острым (более 48 часов). В 10—20 % клинические проявления (обычно изолированная внутричерепная гипертензия) развивались более 30 дней. Лучшими методами диагностики ЦВТ являются мультимодальная МРТ и ангиография [20].

Последствия ЦВТ очень вариабельны. Например, ЦВТ в боковом синусе часто не имеет никаких проявлений. Единственным осложнением тромбоза ВСС может быть отек прилегающих зон мозга, в то время как окклюзия церебральных вен, как правило, ведет к феномену, именуемому «венозный инфаркт

мозга». Такие инфаркты охватывают участок коры и прилежащего белого вещества и часто характеризуются геморрагической трансформацией, что объясняет нередко возникающие в дальнейшем субарахноидальные, субдуральные и внутримозговые кровоизлияния. Типичной находкой является обширный геморрагический инфаркт, локализующийся в верхней и внутренней зоне обеих гемисфер как результат тромбоза ВСС и впадающих в него вен. Данные МРТ указывают на то, что венозный инфаркт мозга отличается от артериального наличием значительного вазогенного и практически полным отсутствием цитотоксического отека ткани. Летальность в серии наблюдений варьировала от 6 до 38 %. Основные причины смерти включают первичное повреждение мозга, осложнения основного заболевания (сепсис, эндогенная интоксикация и др.), некупируемый эпилептический статус и ТЭЛА. Если пациент выживает, то перспективы восстановления неврологических функций у него гораздо лучше, чем в случаях артериальных инсультов, лишь 15—25 % больных имеют грубый остаточный дефицит. Рецидив ЦВТ возникает примерно у 10 % переболевших [20].

Основные лечебные вмешательства при ЦВТ направлены на устранение этиологических факторов и борьбу с гиперкоагуляцией. Хотя НФГ и его производные применяются во многих центрах для лечения ЦВТ многие годы, надежные доказательства безопасности и эффективности антикоагулянтов пока мало численны. Сложная тактическая дилемма возникает в случае сочетания обширного венозного инфаркта мозга с ВМК. С одной стороны, затруднение венозного оттока увеличивает циркуляторные нарушения и ишемию области мозга. С другой стороны, антикоагулянты могут вызвать увеличение объема гематомы и внутричерепное давление. Крупные серии наблюдений показывают, что риск осложнений антикоагулянтной терапии при ЦВТ значительно переоценивается и имеется достаточный опыт безопасного применения НФГ, и особенно НМГ, даже в случае геморрагических инфарктов [51]. Из 143 последовательных пациентов, получавших НФГ в стационарах Германии и Франции, умерли лишь 4 [55]. По сообщению Diaz et al. (1992 г.), проанализировавших 203 случая ЦВТ, среди больных, получавших НФГ, выжили 91 % против 36 % больных, которых лечили без НФГ [25]. Мета-анализ имеющихся исследований показал, что гепарины снижают абсолютный риск смерти на 14 %, смерти и зависимости в быту — на 15 %, относительный риск снижался на 70 % и 56 % соответственно [24]. Хотя количество наблюдений невелико, эти результаты имеют большое значение для клинической практики. Пока нет единого мнения в отношении оптимального режима антикоагуляции. Многие клиницисты считают средством выбора инфузию НФГ в начальной дозе 18 ЕД/кг/час с последующей коррекцией дозы для достижения целевого АЧТВ в 2—2,5 раза выше исходного. Однако такое лечение далеко не всегда возможно в силу технической сложности. Все больше специалистов применяют вместо НФГ НМГ в связи с лучшей фармакокинетикой, простотой применения и меньшим риском осложнений. На недавнем Объединенном Всемирном Конгрессе по инсульту (Кейптаун, ЮАР 26—29 октября 2006 г.) докладывались результаты прямого сопоставления клинических эффектов применения НФГ и НМГ (75 пациентов с ЦВТ были рандомизированы в группы инфузии НФГ 800—1000 МЕ в час или подкожных инъекций 100 анти-фактор Ха МЕ

НМГ на кг веса 2 раза в сутки в течение 7—10 дней). Исследователи заключили, что применение антикоагулянтов безопасно даже при наличии геморрагических инфарктов и имеет результатом снижение летальности ниже 10 %; применение НМГ столь же эффективно, как и НФГ, но более безопасно и удобно [44]. На 2—3 сутки гепаринотерапии назначают варфарин. Введение НФГ или НМГ постепенно прекращают после достижения МНО 2—3. Пероральные антикоагулянты обычно принимают 3—6 месяцев. В случае сохраняющейся склонности к гиперкоагуляции терапию продлевают. Лечение при ЦВТ также обычно включает антиконвульсанты (может быть назначено любое из основных противосудорожных средств) и снижение внутричерепного давления (стероиды, маннит, глицерол, декстраны, люмбальные пункции, шунтирование, хирургическая декомпрессия). Выбор из числа указанных вмешательств осуществляется на индивидуальной основе.

Список литературы

1. Виленский Б. С. Осложнения инсульта: профилактика и лечение. — СПб.: Фолиант, 2000. — 128 с.
2. Дарий В. И. Клинические особенности интрацеребрально осложненного мозгового инсульта. В кн.: Диагностика, лечение и профилактика мозговых инсультов (Метод. пособ. для врачей-неврологов, врачей-интернистов и студентов мед. вузов). — Запорожье: Запорож. гос. мед. ун-т, 2006. — С. 94—104
3. Зозуля Ю. П., Волошин П. В., Мищенко Т. С. та ін. Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із гострими порушеннями мозкового кровообігу (Метод. реком.). — К., 2005. — 63 с.
4. Постанова Кабінету Міністрів України «Про затвердження Державної програми запобігання та лікування серцево-судинних та судинно-мозкових захворювань на 2006—2010 роки» // Офіційний вісник України. — 2006. — № 22. — С. 101—108
5. Український національний консенсус. Артеріальні, венозні тромбози та тромбоемболії. Профілактика та лікування / Відп. за вип. В. Ю. Лішевська. — К.: ЗАТ Віпол, 2006. — 72 с.
6. Цереброваскулярная патология в контексте диагностики, лечения и реабилитации (по матер. I Нац. конгресса «Инсульт и сосудисто-мозговые заболевания») // Здоров'я України. — 2006. — № 19 (152).
7. Яворская В. А., Фломин Ю. В., Дьолог Н. В. и др. Венозный тромбоземболлизм в неврологии и нейрохирургии: оценка риска, возможности профилактики и лечения // Украинский медицинский часопис. — 2005. — № 3 (47). — С. 42—53
8. A multicentre trial: prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin // Lancet. — 1975. — Vol. 2. — P. 45—51.
9. Adams H. P., Adams R. J., Brott T. et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: a scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association // Stroke. — 2003. — Vol. 34, № 4. — P. 1056 — 1083.
10. Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P. et al. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 339. — P. 80—85.
11. Agnelli G. Current issues in anticoagulation // Pathophysiol. Haemost Thromb. — 2005. — Vol. 34 (Suppl. 1). — P. 2—9.
12. Albers G. W., Amarenco P., Easton J. D. et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke (the 7th ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy) // Chest. — 2004. — Vol. 126 (Suppl. 3). — S. 483—5512.
13. Alexandrov A. V., Grotta J. C. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator // Neurology. — 2002. — Vol. 59. — P. 862—867.
14. Barritt D. W., Jordan S. G. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial // Lancet. — 1960. — Vol. 1. — P. 1309—1312.
15. Bergqvist D. Low-molecular-weight heparin for the prevention of postoperative venous thromboembolism after abdominal surgery: a review // Current Opinion in Pulmonary Medicine. — 2005. — Vol. 11. — P. 392—397
16. Bick R. L., Frenkel E. P., Walenga J., Fareed J., Hoppensteadt D. A. Unfractionated heparin, low molecular weight heparins, and pentasaccharide: basic mechanism of actions, pharmacology, and clinical use // Hematol Oncol Clin North Am. — 2005. — Vol. 19. — P. 1—51.

17. Bijsterveld N. R., Hettiarachchi R., Peters R., Prins M. H., Levi M., Buller H. R. Low-molecular-weight heparins in venous and arterial thrombotic disease // *Thromb&Haemost.* — 1999. — Vol. 82 (Suppl 1). — P. 139—147.
18. Bogousslavsky J., Hennerici M. G., Kaste M. et al. The Mannheim Declaration of stroke in Eastern Europe // *Cerebrovasc. Dis.* — 2004. — Vol. 18. — P. 248.
19. Bonita R., Mendis S., Truelsen T. et al. The Global Stroke Initiative // *Lancet Neurol.* — 2004. — Vol. 3, № 7. — P. 391—393.
20. Bousser M-G, Barnett HJM. Cerebral venous thrombosis. In: Mohr JP, Choi DW, Grotta JC, Weir B, Wolf PA (eds). *Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management.* — 4th ed. — Philadelphia: Churchill Livingstone, 2004. — P. 301—325.
21. Browd S. R., Ragel B. T., Davis G. E. et al. Prophylaxis for deep vein thrombosis in neurosurgery: a review of the literature // *Neurosurg Focus.* — 2004. — Vol. 17, № 4. — E1.
22. Burke S. E., Lubbers N. L., Nelson R. A., Henkin J. Recombinant pro-urokinase requires heparin for optimal clot lysis and restoration of blood flow in a canine femoral artery thrombosis model // *Thrombosis and Haemostasis.* — 1993. — Vol. 69. — P. 375—380.
23. Counsell C., Sandercock P. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke (Cochrane Review) // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2002; 2: CD000024.
24. De Bruijn S. F., Stam J. for the Cerebral Venous Thrombosis Study Group: randomized placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis // *Stroke.* — 1999. — Vol. 30. — P. 484.
25. Diaz J. M., Schiffman J. S., Urban E. S., Maccario M. Superior sagittal sinus thrombosis and pulmonary embolism: a syndrome rediscovered // *Acta Neurol. Scand.* — 1992. — Vol. 86. — P. 390.
26. Eikelboom J. W., Hankey G. J. Low molecular weight heparins and heparinoids // *MJA.* — 2002. — Vol. 177. — P. 379—383.
27. Frim DM, Barker FG II, Poletti CE, Hamilton AJ. Postoperative low-dose heparin decreases thromboembolic complications in neurosurgical patients // *Neurosurgery.* — 1992. — Vol. 30. — P. 830—833.
28. Geerts W. H., Pineo G., Heit J. et al. Prevention of venous thromboembolism. The 7th ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy // *Chest.* — 2004. — Vol. 126 (Suppl. 3). — P. 338S—400S.
29. Georgiadis D., Schwab S., Hacke W. Critical Care of the patient with stroke. In: Mohr J. P., Choi D. W., Grotta J. C., Weir B., Wolf P. A. (eds). *Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management.* — 4th ed. — Philadelphia: Churchill Livingstone, 2004. — P. 987—1054.
30. Haas S. European consensus statement on the prevention of venous thromboembolism: European Consensus Conference, Windsor, U. K., November, 1991 // *Blood Coagul Fibrinolysis.* — 1993. — Vol. 4 (Suppl 1). — S5—S10.
31. Hacke W., Donnan G., Fieschi C. et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials // *Lancet.* — 2004. — Vol. 363. — P. 768—774.
32. 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, N2. — P. 84—92.
33. Holzheimer R. G. Low-molecular-weight heparin (LMWH) in the treatment of thrombosis // *Eur. J. Med. Res.* — 2004. — Vol. 9, № 4. — P. 225—239.
34. Hsia J., Kleiman N., Aguirre F., Chaitman B. R., Roberts R., Ross A. M. Heparin-induced prolongation of partial thromboplastin time after thrombolysis: relation to coronary artery patency. HART Investigators // *Journal of the American College of Cardiology.* — 1992. — Vol. 20. — P. 31—35.
35. International Stroke Trial Collaborative Group: The international Stroke Trial (IST): A randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both or neither among 19,435 patients with acute ischemic stroke // *Lancet.* — 1997. — Vol. 349 — P. 1569—1581.
36. Kay R., Wong K. S., YU YL. et al. Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333. — P. 1588—1593.
37. 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—2325.
38. Kyrle P. A., Eichinger S. Deep vein thrombosis // *Lancet.* — 2005. — Vol. 365. — P. 1163—1174.
39. Langhorne P., Stott D. J., Robertson L. et al. Medical complications after stroke: a multicenter study // *Stroke.* — 2000. — Vol. 31, № 6. — P. 1223—1229.
40. Leizorovicz A., Mismetti P. Preventing venous thromboembolism in medical patients // *Circulation.* — 2004. — Vol. 110 (Suppl. IV). — P. IV-13—IV-19.
41. Maddineni J., Walenga J. M., Jeske W. P. et al. Product individuality of commercially available low-molecular-weight heparins and their generic versions: therapeutic implications // *Clinical and Applied Thrombosis&Hemostasis.* — 2006. — Vol. 12, № 3. — P. 267—276.
42. Merli G. J. Pulmonary embolism in medical patients: improved diagnosis and the role of low-molecular-weight heparin in prevention and treatment // *J. Thromb. Thrombolysis.* — 2004. — Vol. 18, № 2. — P. 117—125.
43. Mikulík R., Dufek M., Goldemund D., Reif M. A pilot study on systemic thrombolysis followed by low molecular weight heparin in ischemic stroke // *European Journal of Neurology.* — 2006. — Vol. 13. — P. 1106—1111.
44. Modi M., Prabhakar S., Pandey A. K. et al. A study of comparison of unfractionated vs. low molecular weight heparin in cerebral venous sinus thrombosis // *International Journal of stroke.* — 2006. — Vol. 1 (Suppl 1). — P. 40.
45. Okada Y., Copeland B. R., Fitridge R. et al. Fibrin contributes to microvascular obstructions and parenchymal changes during early focal cerebral ischemia and reperfusion // *Stroke.* — 1994. — Vol. 25. — P. 1847—1854.
46. Prandoni P., Carnovali M., Marchiori A. for the Galilei Investigators: Subcutaneous adjusted-dose unfractionated heparin vs fixed-dose low-molecular-weight heparin in the initial treatment of venous thromboembolism // *Arch. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 164. — P. 1077—1083.
47. Ribes M. F. Des recherches faites sur la phlébite // *Revue Medicale Francaise et Etrangere et Journal de Clinique de l'Hotel-Dieu et de la Charite de Paris.* — 1825. — Vol. 3. — P. 5.
48. Sandercock P., Gubitz G., Counsell C. Anticoagulants for acute ischemic stroke (Cochrane Review) // *The Cochrane Library.* Issue 3, 2004. Chichester, UK: Update Software, 2004.
49. Sarma G. R., Roy A. K. Nadroparin plus aspirin versus aspirin alone in the treatment of acute ischemic stroke // *Neurol. India.* — 2003. — Vol. 51. — P. 208—210.
50. Simonneau G., Laporte S., Mismetti P. et al. on behalf of the FX140 Study investigators. A randomized study comparing the efficacy and safety of nadroparin 2850 IU (0,3 mL) vs. enoxaparin 4000 IU (40 mg) in the prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery for cancer // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* — 2006. — Vol. 4. — P. 1693—1700.
51. Stam J., De Bruijn S. F., DeVeber G. Anticoagulation for cerebral sinus thrombosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; (4): CD002005.
52. Sunar H., Huseyinova G., Canbaz S. et al. The effect of nadroparin on coagulation mechanisms: ultrastructural analysis // *Blood Coagulation and Fibrinolysis.* — 2003. — Vol. 14. — P. 703—706.
53. Tackling the global burden of stroke // *Lancet Neurol.* — 2005. — Vol. 4. — P. 689.
54. The European Stroke Initiative Executive Committee and EUSI Writing Committee. European Stroke Initiative Recommendations: Update 2003 // *Cerebrovascular Diseases.* — 2003. — Vol. 16. — P. 311—337.
55. Villringer A., Bousser M. G., Einhaupl K. M. Cerebral sinus venous thrombosis. In: Hacke W (ed.) *Neurocritical Care*, vol. 1. — Berlin: Springer-Verlag, 1994. — P. 654.
56. Walenga J. M., Frenkel E. P., Bick R. L. Heparin-induced thrombocytopenia, paradoxical thromboembolism, and other adverse effects of heparin-type therapy // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* — 2003. — Vol. 17. — P. 259—282.
57. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // *Chest* 2004. — Vol. 126 (suppl). — 311S—317S.
58. Warlow C. P., Dennis M. S., van Gijn J et al. *Stroke: a practical guide to management.* — 2nd ed. — Oxford and Northampton: Blackwell Science, 2002. — P. 418—419.
59. Weimar C., Roth M. P., Zillesen G. et al. Complications following acute ischemic stroke // *Eur. Neurol.* — 2002. — Vol. 48, № 3. — P. 133—140.
60. Wong K. S. for the Asian Acute Stroke Advisory Panel. Risk factors for early death in acute ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: a prospective hospital-based study in Asia // *Stroke.* — 1999. — Vol. 30, № 11. — P. 2326—2330.

Надійшла до редакції 06.02.2007 р.

*В. А. Яворська, Ю. В. Фломін,
А. В. Гребенюк, Л. В. Войнилович*

Застосування Фраксипарину при судинних захворюваннях головного мозку

Харківська медична академія післядипломної освіти (Харків)

Стаття є оглядом сучасної літератури щодо застосування низькомолекулярного гепарину Фраксипарин у пацієнтів з різними судинними захворюваннями головного мозку. Частота тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з інсультами складає 20—70 %, причому 3—39 % з них — це тромбоемболії, тому проблема, безсумнівно, актуальна. Автори цитують опубліковані останнім часом американські та європейські рекомендації і дані кохрановських оглядів щодо лікування інсультів, докладно описують переваги фраксипарину над нефракціонованим гепарином. Дані детальні схеми застосування фраксипарину в інсультних хворих. Початок застосування фраксипарину в дозі 4100 анти-фактор Ха ME одноразово на день покращує 6-місячний прогноз захворювання. Лікування фраксипарином знижує частоту інвалідизації хворих з інсультом з 45 % до 15 %. Аналізуються результати багатоцентрових рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень. Описано також лікування низькомолекулярними гепаринами церебральних судинних тромбозів, рівноцінне за ефективністю, але з перевагою за безпекою та зручністю застосування перед гепаринотерапією.

*V. A. Yavors'ka, Yu. V. Flomin,
A. V. Grebenyuk, L. V. Vojnilovich*

Fraxiparine application in vascular brain disorders

*Kharkiv medical Academy of Postgraduate Education
(Kharkiv)*

The article is a current literature review devoted to the low-molecular weight heparin Fraxiparine application in patients with different vascular brain disorders. Thromboembolic complications take place in 20—70 % patients with insults, and 3—39 % of them is pulmonary emboli's, so this problem is very actual. Authors elucidate the new American and European Guidelines, Cochrane's reviews of Insult treatment, describe in detail the preferences of Fraxiparine comparatively with non-fractionated heparin. The detailed schemes of Fraxiparine application in insult patients are given. The beginning of treatment with Fraxiparine in first 48 hours after insult (4100 anti-factor Xa IU once per day) improves the 6-month prognosis. The treatment with Fraxiparine diminishes the frequency of invalidization of insult patients from 45 % to 15 %. The results of multi-centered, randomized, double-blind placebo-controlled trials are analyzed. The treatment with low-molecular weight heparins in cerebral vascular thromboses is described also: it has the same effectiveness, but more safe and convenient than the heparinotherapy.