

# Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений при ишемическом инсульте

В.А. Парфенов

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

**Резюме.** Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), объединяющих тромбоз вен голени и тромбоэмболию легочной артерии, представляет одно из эффективных направлений ведения больных ишемическим инсультом. Анализируются методы профилактики и факторы риска ВТЭО при ишемическом инсульте. Профилактика ВТЭО включает максимально раннюю активизацию больного инсультом, адекватное поступление жидкости в организм, лечебную гимнастику. В качестве лекарственных средств эффективно применение нефракционированного гепарина (НФГ) и низкомолекулярных гепаринов (НМГ). Представлены данные исследований по сравнению эффективности НФГ и НМГ при ишемическом инсульте. Отмечается, что эноксапарин превосходит НФГ в предупреждении ВТЭО. Экономические расчеты показывают, что применение НМГ вместо НФГ может снизить общую стоимость лечения больного ишемическим инсультом вследствие уменьшения затрат на лечение ВТЭО.

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

Ишемические инсульты составляют большинство (80-85%) всех инсультов, которые представляют вторую-третью по частоте причину смертности населения и первую по частоте причину инвалидности людей 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 ишемического инсульта должно проводиться в условиях специализированного отделения для лечения больных инсультом (отделение острых нарушений мозгового кровообращения, инсультный блок), поэтому во всех случаях его развития показана экстренная госпитализация больного в специализированное отделение.

В качестве эффективных направлений лечения ишемического инсульта в национальных и международных рекомендациях выделяются

следующие [6, 7]:

- тромболитическая терапия и другие методы восстановления кровотока (реперфузии);
- 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;
- лечение и профилактика сопутствующих неврологических нарушений - отека мозга, острой окклюзионной гидроцефалии; декомпрессивную краниотомию при злокачественной ишемии (обширный инфаркт в большом полушарии головного мозга) или обширном инфаркте мозжечка;
- профилактика венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО);
- реабилитационные мероприятия, направленные на восстановление утраченных дви-

гательных, речевых и других функций;

- индивидуальная вторичная профилактика.

В настоящее время показано, что лечение больного в специализированных отделениях, использующих эффективные методы терапии, приводит к снижению смертности от инсульта в среднем на 20%, инвалидизации на 30% [8]. Наиболее эффективный метод лечения – тромболитический – проводится относительно небольшой части больных (в нашей стране менее 1% больных), поэтому ведущую роль при ведении больного ишемическим инсультом имеют остальные методы терапии.

В нашей стране 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 ни одно из них не доказано в качестве эффективного у больных ишемическим инсультом при проведении больших плацебо контролируемых исследований. В современных национальных и международных рекомендациях по ведению больного ишемическим инсультом не показано применение нейропротективных средств [6, 7], в качестве перспективного лекарственного средства обсуждается преимущественно цитиколин [7].

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

**Венозные тромбозы и тромбоэмболии (ВТЭО).** К ВТЭО относят тромбоз подкожных и глубоких вен голени и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) – острую окклюзию тромбозом ствола, одной или нескольких ветвей легочной артерии. Тромбоз вен голени и ТЭЛА имеют много общего в патогенезе и подходах к лечению, поэтому их объединяют в рамках единого состояния – 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]. Значительная часть бессимптомно протекающих случаев ВТЭО может быть установлена по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) с высокой степенью разрешения для вен нижних конечностей и легких [10, 11].

Примерно у половины больных с ишемическим инсультом, сопровождающимся гемипарезом и вследствие этого обездвиженностью, развивается тромбоз глубоких вен нижних конечностей, если они не проводят профилактическую терапию антикоагулянтами. Эти данные получены сравнительно давно, когда при ведении больных ишемическим инсультом не использовались антитромботические средства [12]. Частота ТЭЛА достигала 10-20% в остром периоде ишемического инсульта [12]. Мета-анализ исследований, в которых изучалась 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, выраженную степень неврологических нарушений, длительный постельный режим, предшествующие эпизоды венозных тромбозов, ожирение, варикозные вены нижних конечностей [10]. Вероятность ВТЭО повышают снижение сократительной функции миокарда (застойная сердечная недостаточность), тяжелое заболевание легких (с острой или хронической дыхательной недостаточностью), постоянный катетер в центральной вене, воспалительное заболевание толстого кишечника, нефротический синдром, развитие пневмонии. К развитию ВТЭО предрасполагают врожденные и приобретенные нарушения в системе свертывания крови – тромбофилии, или гиперкоагуляционные состояния. К ним относятся резистентность к активированному протеину С (Лейденский фактор V), наличие разновидности протромбина 20210A, антифосфолипидные антитела (волчаночный антикоагулянт и антикардиолипиновое антитело), дефицит или дисфункция антипротромбина, протеина С, протеина S или кофактора гепарина II, дисфибриногенемия, сниженный уровень плазминогена или активаторов плазминогена, тромбоцитопения, вызванная гепарином; гипергомоцистеинемия; миелопролиферативные заболевания (полицилемия, первичный тромбоцитоз). Вероятность ВТЭО существенно повышается, если больной имеет несколько факторов риска их развития.

При ишемическом инсульте тромбоз вен нижних конечностей чаще развивается или преобладает в парализованной ноге. Он проявляется отеком, цианозом, распирающими болями, локальным повышением кожной температуры, переполнением подкожных вен,

болезненностью при пальпации [9, 10]. Нередко возникают небольшое повышение температуры тела, в анализе крови – небольшой нейтрофильный лейкоцитоз. Ультразвуковое дуплексное сканирование или МРТ позволяет диагностировать тромбоз вен нижних конечностей, уточнить его локализацию, определить протяженность тромба и его подвижность (флотирующий тромб).

Если тромбы из глубоких вен голени попадают в легочную артерию, обычно они фиксируются в местах деления сосудов легкого. Эмболия ствола и главных ветвей легочной артерии развивается почти в половине случаев, долевых и сегментарных – в 20%, мелких ветвей – в 30% случаев [9,10]. Примерно в половине случаев поражаются артерии обеих легких, но в разной степени выраженности.

Почти в половине случаев ТЭЛА у больных ишемическим инсультом протекает бессимптомно или с минимальными нарушениями, которым часто не придают существенного значения в остром периоде ишемического инсульта [9, 10]. Диагностика ТЭЛА у больных ишемическим инсультом с использованием МРТ легких показывает, что только 40% всех случаях ТЭЛА протекают с клинически явными симптомами [10].

ТЭЛА представляет третью по частоте причину смертности при ишемическом инсульте, уступая лишь поражению головного мозга и вторичным инфекционным осложнениям [14]. Молниеносное развитие ТЭЛА более чем в половине случаев приводит к смертельному исходу у больного инсультом, при этом большинство больных погибают в течение нескольких минут с момента ее возникновения [9, 10]. В случаях внезапной смерти больного ишемическим инсультом диагноз ТЭЛА нередко устанавливается только при аутопсии. Иногда только тщательное исследование легочных артерий в случаях внезапной смерти больного ишемическим инсультом 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 проявления хронической ишемической болезни сердца, ухудшение общего состояния [10]. Вследствие нарушения сознания или когнитивных функций больные часто не предъявляют жалоб, которые позволяют заподозрить ТЭЛА. Она чаще всего проявляется одышкой, которая усиливается при попытке больного инсультом сесть, что уменьшает приток крови к правым отделам сердца. При наличии блока кровотока в легком уменьшается наполнение левого желудочка, что 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, возникает тахикардия, нередко наблюдается диффузная потливость. В диагностике ТЭЛА помогают обнаруживаемые при ЭКГ изменения, свидетельствующие о перегрузке правого желудочка, а также изменения при рентгенологическом исследовании легких, результаты МРТ легких. В анализе крови обычно обнаруживают нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом вправо, появление продуктов деградации фибриногена, в частности D-димера фибрина.

**Профилактика ВТЭО** включает максимально раннюю активизацию больного инсультом, адекватное поступление жидкости в организм (гидратация), лечебную гимнастику в виде пассивных и активных движений в нижних конечностях (1-7, 9, 10).

В клинической практике широко используется бинтование эластическим бинтом голени или компрессионный лечебный трикотаж (гольфы, чулки). Давление, которое оказывает компрессионный трикотаж на ногу пациента, должно составлять 16-20 мм рт. ст. в лежачем положении больного. 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 методов остается не доказанной. Закончившееся недавно исследование не доказало эффективности внешних компрессирующих устройств (компрессирующие чулки, пневматические устройства на нижние конечности) для профилактики ВТЭО у больных ишемическим инсультом [15].

В остром периоде инсульта большинство больных для профилактики повторного инсульта принимают ацетилсалициловую кислоту (аспирин), что несколько снижает частоту развития ВТЭО [10]. Однако, как показывают результаты исследования тромбозов глубоких вен голени с помощью МРТ, это не предупреждает ВТЭО у большинства больных [10]. Обследование с использованием МРТ 112 больных ишемическим инсультом, принимавших аспирин, показало, что ВТЭО отмечаются у 40%, тромбоз глубоких вен - у 18%, ТЭЛА - у 12%, хотя они часто протекают бессимптомно или с минимальными клиническими проявлениями [10]. При наличии существенной инвалидности (менее 90 баллов индексу Бартелл), частота ВТЭО возрастает до 63%, тромбоз глубоких вен голени - до 30%, ТЭЛА - до 23%.

Наиболее эффективная лекарственная профилактика ВТЭО, включает парентеральное введение антикоагулянтов в виде обычного, нефракционированного гепарина (НФГ) или фракционированного, низкомолекулярного гепарина (НМГ), что отмечается в национальных и международных рекомендациях по ведению больного ишемическим инсультом [6, 7, 9]. НФГ используется подкожно в дозе 10000-15000 ЕД в сутки, которая вводится в 2-3 приема. НМГ применяются обычно 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 около 20 000 пациентов с ишемическим инсультом (НФГ, аспирин, пла-

цебо) показало, что частота смертельных исходов вследствие геморрагических церебральных осложнений составляет 0,3% у больных, леченных НФГ, и 0,2% у больных, которые не получали НФГ [16].

Противопоказания к применению НФГ и НМГ с целью профилактики ВТЭО при ишемическом инсульте встречаются относительно редко. К ним относят:

1) неконтролируемую высокую артериальную гипертензию (систолическое артериальное давление 200 мм рт. ст. и выше, диастолическое - 120 мм рт.ст. и выше);

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 в час (или 1250-1300 ЕД/час) с последующим подбором дозы по значениям активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), которое должно стать в 1,5-2,5 раза выше верхней границы нормы АЧТВ для конкретной лаборатории [9]. Возможно введение внутривенно болюсно 5000 ЕД НФГ и затем подкожно 450 ЕД/кг в сутки каждые 8 часов с подбором дозы под контролем АЧТВ. Аналогичная терапия проводится при развитии или подозрении на ТЭЛА. Можно использовать и НМГ. Эноксапарин (клексан) назначается в дозировке по 100 МЕ/кг 2 раза в сутки или 150 МЕ/кг 1 раз в сутки, далтепарин (фрагмин) - 100 МЕ/кг 2 раза в сутки или 200 МЕ/кг 1 раз в сутки, надропарин (фраксипарин) - 86 МЕ/кг 2 раза в сутки или 172 МЕ/кг 1 раз в сутки.

Для профилактики ВТЭО при ишемическом инсульте НФГ и НМГ назначают в течение 7-14 дней или более длительно, если больной остается обездвиженным и имеет высокий риск ВТЭО. Важно отметить, что проведение профилактики ВТЭО обходится почти в 2 раза дешевле, чем лечение последствий этой патологии.

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

У больных кардиоэмболическим инсультом после окончания применения НФГ или НМГ показано применение варфарина или других пероральных антикоагулянтов (апиксабан, дабигатран, ривораксабан) с целью длительной профилактики повторного ишемического инсульта и других сосудистых заболеваний [5].

В настоящее время в большинстве стран лекарственная профилактика ВТЭО широко используются в клинической практике. Проведенный в США анализ ведения 991 995 больных ишемическим инсультом показал, что эффективная профилактика ВТЭО используется в большинстве случаев (88,0%-91,4% в различных регионах) [17]. Широкое внедрение эффективной профилактики ВТЭО приводит к существенному снижению частоты ВТЭО. Анализ частоты ВТЭО в 1998-1999 годах и в 2006-2007 годах в США показывает существенное снижение тромбоза глубоких вен голени с 0,79% до 0,46%, ТЭЛА - с 0,27% до 0,1%, что объясняется эффективными методами профилактики ВТЭО в последние годы [18].

**Сравнительные исследования эффективности НФГ и НМГ для профилактики ВТЭО.** Для лечения и профилактики ВТЭО при различных заболеваниях длительное время используются НФГ. Эффективность и безопасность НФГ при ишемическом инсульте для профилактики ВТЭО была отмечена более 30 лет назад [19], что послужило широкому использованию НФГ в клинической практике. В качестве недостатков НФГ следует отметить низкую биологическую доступность при подкожном введении, серьезные различия в биологической активности различных партий НФГ, непредсказуемый ответ на введение стандартной дозы препарата. Все это создает проблемы при использовании НФГ у больного ишемическим инсультом, когда требуется быстрое достижение терапевтического эффекта [9].

НМГ в сравнении с НФГ отличаются более высокой биологической доступностью при подкожном введении. Их эффект более предсказуем, что делает возможным их использование у абсолютного большинства больных без лабораторного контроля. Назначение НМГ более простое (обычно один раз в сутки), при их применении реже возникает тромбоцитопения [9].

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

В одном относительно небольшом исследовании [20] 212 больных методом случайной выборки (рандомизации) получали в первые 48 часов с момента ишемического инсульта НФГ по 5000 ЕД 3 раза в сутки (106 больных) или эноксапарин по 40 мг в сутки (106 больных). Лечение продолжалось в течение 8-12 дней. За этот период отмечена тенденция ( $p=0,127$ ) к более низкой частоте основных сосудистых событий (смерть, тромбоз глубоких вен голени, ТЭЛА, внутричерепное кровоизлияние) в группе больных, леченных эноксапарином (37,7%), в сравнении 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 - 16,0% и 24,5%, внутричерепное кровоизлияние - 13,2% и 18,9%. Результаты проведенного исследования показали, что эноксапарин не уступает по эффективности и безопасности НФГ в отношении профилактики ВТЭО при ишемическом инсульте.

Проведенный 7 лет назад кохрановский 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 сравнивалась эффективность НМГ далтепарина и НФГ у 545 больных ишемическим инсультом [22]. В первые 24 часа с момента заболевания больные стали получать лечение далтепарином (272 больных) по 3000 МН 1 раз в сутки или НФГ (273 больных) 5000 ЕД 3 раза в сутки. Лечение продолжалось в течение 12-16 дней. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей, ТЭЛА или смерть вследствие ВТЭО развились в 7,0% в группе больных, леченных далтепарином, и в 9,7% случаев в группе больных, получавших НФГ, что показало, что далтепарин не уступает НФГ в профилактике ВТЭО ( $p=0,0011$ ). Большие кровотечения развивались в группе больных, леченных далтепарином, не чаще (1,1%), чем в группе больных, получавших НФГ (1,8%).

Наиболее большим исследованием по сравнительной эффективности НМГ и НФГ стало PREVAIL [23]. В этом исследовании 1762 больных, которые были обездвижены в первые 48 часов с момента ишемического инсульта, стали получать случайным образом (методом рандо-

мизации) 40 мг эноксапарина один раз в сутки или 5000 ЕД НФГ 2 раза в сутки (каждые 12 часов) в течение 10 дней. Степень неврологического дефицита оценивалась в баллах по шкале тяжести инсульта национального института здоровья США (NIHSS), выделялись тяжелый (14 баллов и более по NIHSS) и менее тяжелый (менее 14 баллов NIHSS) инсульт. В качестве первичной точки эффективности лечения эноксапарином и НФГ выбрана суммарная частота клинически явных и бессимптомных венозных тромбозов, ТЭЛА и смертельных случаев ТЭЛА. Первичной точкой безопасности лечения служили случаи клинически явных внутричерепных кровоизлияний, больших внечерепных кровоизлияний и все летальные исходы.

Результаты исследования PREVAİL показали, что при использовании эноксапарина на 43% в сравнении с НФГ ( $p=0.0001$ ) снижается частота ВТЭО (суммарная частота клинически явных и бессимптомных венозных тромбозов, ТЭЛА и смертельных случаев ТЭЛА). Преимущество эноксапарина над НФГ отмечено как у больных с тяжелым, так и с не очень тяжелым инсультом. Частота всех случаев кровоизлияний составила 8% как в группе эноксапарина, так и в группе и НФГ. Частота клинически явных внутричерепных кровоизлияний в обеих группах составила около 1%. Частота больших внечерепных кровоизлияний была несколько выше ( $p=0,015$ ) в группе пациентов, принимавших эноксапарин (1%), чем у пациентов, леченных НФГ (0%).

Последующий анализ динамики неврологических нарушений в исследовании PREVAİL показал, что небольшое увеличение частоты внутричерепных кровоизлияний при использовании эноксапарина не приводит к нарастанию степени неврологических нарушений и инвалидности в сравнении с использованием НФГ [24]. В группах больных, получавших эноксапарин или НФГ, наблюдался постепенный и одинаковый по выраженности регресс неврологических нарушений.

Таким образом, исследование PREVAİL показало преимущество эноксапарина над НФГ в виде снижения частоты развития ВТЭО при ишемическом инсульте. Ведущие эксперты по ведению больных ишемическим инсультом отмечают необходимость дальнейших исследований, в которых может быть показано преимущество НМГ над НФГ в виде снижения смертности и инвалидности на 90 день с момента инсульта [25]. При этом эксперты подчеркивают низкую смертность (12% к 90 дню с момента заболевания) у больных, включенных в исследование PREVAİL, а также безопасность

комбинации эноксапарина с антитромбоцитарными средствами в остром периоде ишемического инсульта.

**Экономические аспекты применения НМГ и НФГ.** В настоящее время проведены несколько исследований по сравнению стоимости лечения НМГ и НФГ у больных ишемическим инсультом [26]. В целом стоимость лечения НМГ выше, чем НФГ, в остром периоде ишемического инсульта на одного больного. Однако при использовании НМГ уменьшается число ВТЭО, что может привести к снижению общей стоимости лечения больного.

В нескольких исследованиях, проведенных в США, показано, что общая стоимость лечения больного ишемическим инсультом при использовании НМГ ниже, чем при применении НФГ [27].

В одном из таких исследований использован аналитический расчет стоимости лечения 10 000 больных ишемическим инсультом в течение 2 лет с акцентом на ВТЭО [28]. В этой модели частота ВТЭО составила 6,8% при лечении эноксапарином, 7,9% при использовании НФГ и 17,9% при отсутствии лечения. В течение двух лет смертность составила 16,7% в группе эноксапарина и 17,0% в группе НФГ, а частота больших кровотечений 0,7% - в группе эноксапарина, 1,2% в группе НФГ и 0,6% в группе без лечения. В этой модели стоимость лечения эноксапарином на одного пациента составила 1264 доллара США, НФГ - 1585 долларов, при отсутствии лечения была наиболее значительной - 2245 долларов.

В другом исследовании [29] проведен анализ стоимости лечения в остром периоде ишемического инсульта 153 552 больных, получавших НМГ или НФГ. Средняя стоимость применения НМГ на одного пациента составила  $803 \pm 993$  доллара (среднее значение  $\pm$  среднее квадратичное отклонение), стоимость использования НФГ была несколько ниже -  $617 \pm 2701$  долларов, однако общая стоимость лечения пациента в группе, получавших НМГ, составила  $8608 \pm 7190$  долларов и была ниже чем, в группе пациентов, леченных НФГ -  $8911 \pm 8291$  долларов.

Проведен анализ стоимости лечения больного ишемическим инсультом с целью профилактики ВТЭО по данным исследования PREVAİL [27]. При лечении эноксапарином стоимость лечения возникших клинических осложнений составила 1758 долларов, что было существенно ниже, чем при лечении НМГ - 2854 доллара. Затраты на применение эноксапарина составили 260 долларов, что было выше, чем на использование НМГ - 59 долларов, однако при сопоставлении общей

стоимости (затраты на лечение клинических осложнений и на лекарственные препараты) остается существенное преимущество использования эноксапарина (снижение стоимости лечения на 895 долларов при использовании эноксапарина).

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

Таким образом, профилактика ВТЭО представляет одно из эффективных направлений лечения в остром периоде ишемического инсульта. У больных ишемическим инсультом, имеющих высокий риск ВТЭО, следует начинать их профилактику в первые сутки заболевания. НМГ имеют предпочтение перед НФГ, потому что они более существенно снижают риск ВТЭО, чем НФГ, и при этом не приводят к значительному увеличению частоты внутривенных кровоизлияний, не требуют лабораторного контроля. Экономические расчеты показывают, что применение эноксапарина вместо НФГ может привести к снижению общей стоимости лечения вследствие снижения затрат на лечение вызванных ВТЭО осложнений.

### Список использованной литературы

1. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных // Ч.П. Варлоу, М.С. Деннис, Ж. ван Гейн и др. Пер. с англ. - СПб, 1998 - 629 с.
2. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Под ред. Н.Н. Яхно. М.: Медицина, 2005. - Т.1. - С. 232-303.
3. Инсульт: диагностика, лечение и профилактика. Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. - М., МЕДпресс-информ. - 2008.
4. Скворцова В.И., Губский Л.В., Стаховская Л.В. и др. Ишемический инсульт. В книге «Неврология, национальное руководство». Под редакцией Е.И. Гусева, А.И. Коновалова, В.И. Скворцовой. Москва "ГЭОТАР-МЕДИА". - 2009. - С. 592-615.
5. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. - М., МИА, 2012 - 288 с.
6. Adams H.P., del Zoppo Jr.G., Alberts M.J. et al. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/ American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists // Stroke. - 2007. - V.38. - P. 1655-1711.
7. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack // Cerebrovasc Dis. - 2008; 25:457-507.
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 тромботических осложнений. Флебология. 2010; 4 (1, выпуск 2): 1-37.
10. 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; 35: 2320-2326.
11. Kearon C., Kahn S.R., Agnelli G. et al. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). // Chest. 2008; 133: 454S-545S.
12. Warlow C., Ogston D., Douglas A.S. Deep venous thrombosis of the legs after strokes. Part I - incidence and predisposing factors. // BMJ. 1976; 1: 1178-1181.
13. Berge E., Sandercock P. Anticoagulants versus antiplatelet agents for acute ischaemic stroke. // Cochrane Database Syst Rev. - 2002. 4: CD003242
14. Harvey R.L., Lovell L.L., Belanger N., Roth E.J. The effectiveness of anticoagulant and antiplatelet agents in preventing venous thromboembolism during stroke rehabilitation: a historical cohort study. // Arch Phys Med Rehabil. 2004; 85: 1070-1075.
15. Dennis M., Sandercock P.A., Reid J. et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. // Lancet. 2009; 373: 1958-1965.
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: 1569-1581.
17. Allen N.B., Kaltenbach L., Goldstein L.B. et al. Regional Variation in Recommended Treatments for Ischemic Stroke and TIA: Get With the Guidelines-Stroke 2003-2010 // Stroke. 2012;43: 1858-1864.
18. Tong X., Kuklina E.V., Gillespie C., George M.G. Medical complications among hospitalizations for ischemic stroke in the United States from 1998 to 2007. // Stroke. 2010;41: 980-986.
19. McCarthy S.T., Turner J.J., Robertson D., Hawkey C.J., Macey D.J. Low-dose heparin as a prophylaxis against deep-vein thrombosis after acute stroke. // Lancet. 1977; 2: 800-801.
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: 84-92.
21. Sandercock P., Counsell C., Stobbs S.L. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke. // Cochrane Database Syst Rev. 2005.2: CD000119.
22. Diener H.C., Ringelstein E.B., von Kummer R. et al. PROTECT Trial Group. Prophylaxis of thrombotic and embolic events in acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the PROTECT Trial. // Stroke. 2006; 37: 139-144.
23. Sherman D.G., Albers G.W., Bladin C. et al. PREVAIL Investigators. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the PREvention of Venous thromboembolism after Acute Ischaemic Stroke (PREVAIL study): an open-label randomised comparison. // Lancet. 2007; 369: 1347-1355.
24. Kase C.S., Albers G.W., Bladin C. et al. Neurological Outcomes in Patients With Ischemic Stroke Receiving Enoxaparin or Heparin for Venous Thromboembolism Prophylaxis: Subanalysis of the Prevention of VTE After Acute Ischemic Stroke With LMWH (PREVAIL) Study // Stroke. 2009;40: 3532-3540.
25. Fisher M., Lees K. The PREVAIL Trial and Low-Molecular Weight Heparin for Prevention of Venous Thromboembolism // Stroke. 2008; 39: 2174-2176.
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: 176-182.
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 // ClinicoEconomics and Outcomes Research 2012;4: 99-107.
28. Deitelzweig S.B., 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: 810-820.
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-S29.

(Надійшла до редакції 14.01.2014 р.)