

УДК 616.831-005.4-036.11-085.273.53]-005.1

ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ОСТРОМ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ, СВЯЗАННЫЕ С АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИЕЙ

Ш. И. МАГАЛОВ, А. А. МУСАЕВА

*Азербайджанский медицинский университет, Баку,
Азербайджанская Республика*

Выявлено, что более низкий процент геморрагической трансформации и смертности при использовании фраксипарина по сравнению с гепарином дает основание рекомендовать фраксипарин в качестве антикоагулянтной терапии при ишемическом инсульте.

Ключевые слова: геморрагическая трансформация, ишемический инсульт, КТ, МРТ, антикоагулянтная

терапия, гепарин, фраксипарин.

Повсеместно растущая частота ишемического инсульта (ИИ), его «омоложение» и высокие показатели инвалидизации и смертности требуют поиска новых высокоэффективных методов лечения и реабилитации этого тяжелого заболевания [1].

В настоящее время в лечении ИИ наиболее эффективными являются тромболитическая и антикоагулянтная терапия. Однако опасность геморрагической трансформации (ГТ) при остром ИИ сдерживает их широкое применение. ГТ может развиваться как вследствие ранней неадекватной реперфузии, так и достаточно часто в результате антикоагулянтной или тромболитической терапии [2]. Развитие ГТ может протекать от асимптомного до значительно выраженного неврологического дефицита, который ассоциируется с тяжелым клиническим исходом, а также смертью.

Известно, что частота геморрагических осложнений в клинических исследованиях тромболитика при остром ИИ широко варьирует в зависимости от типа тромболитического агента, пути введения его и времени начала терапии [3, 4].

В течение первых суток после проведения тромболитика не рекомендуют применять антикоагулянты (гепарин) и антиагреганты (ацетилсалициловая кислота), а их последующее применение возможно после исключения ГТ при повторной компьютер-

ной томографии (КТ) через 24–36 ч [1]. Следует также отметить, что в настоящее время фибринолитические препараты I поколения (стрептокиназа, фибринолизин) для лечения ИИ не применяются, поскольку частота геморрагических осложнений приводит к достоверно более высоким показателям летальности по сравнению с плацебо. Из-за высокого риска внутричерепных кровоизлияний EUSI (European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management) исключила стрептокиназу из своих рекомендаций по лечению ИИ [5].

К середине 1995 г. было выполнено более 10 рандомизированных контролируемых исследований эффективности и безопасности применения гепарина у пациентов с ИИ. [6]. Установлено, что благодаря применению гепарина повысилась эффективность лечебных мероприятий, снизилась летальность, частота возникновения осложнений, обусловленных тромбозом глубоких вен и тромбоэмболией легочной артерии [7, 8]. Вместе с тем показано, что в ряде случаев возникали тромбогеморрагические осложнения, в первую очередь — трансформация инфаркта мозга во внутримозговое кровоизлияние [9]. Другие же исследователи считают, что традиционное лечение гепарином пациентов с ИИ нельзя считать оправданным [10]. Так, предварительные данные свидетельствуют, что высокий риск раннего кровоизлияния

превышает положительный эффект частоты повторной эмболии [11]. Более того, исход через 6 мес после инсульта был практически одинаков у больных, которых лечили гепарином, и у пациентов контрольной группы. Результаты клинических и компьютерно-томографических исследований больных свидетельствуют, что ГТ возникает с одинаковой частотой при лечении с включением антикоагулянтов и без них, т. е. антикоагуляция не повышает частоту ГТ кардиального происхождения. Поэтому в случае высокого риска повторной эмболии церебральных сосудов антикоагулянты следует применять при отсутствии ГТ. Безопаснее назначать низкомолекулярный гепарин: фраксипарин, фраксипарин или клексан. Антикоагуляцию не следует проводить в случаях крупноочаговых эмболических инфарктов, а также больным с ГТ, поскольку антикоагулянты могут увеличить степень кровоизлияния [12].

Таким образом, на сегодняшний день эффективность и безопасность применения антикоагулянтной терапии при остром ИИ является предметом дискуссий.

Целью нашего исследования явилось определение связи между применением антикоагулянтной терапии гепарином и фраксипарином и развитием геморрагической трансформации очага ишемии.

Проведено исследование 47 больных ИИ, находящихся на лечении в медицинском клиническом центре г. Баку.

В зависимости от препарата, применяемого в качестве антикоагулянтной терапии, все больные были разделены на две группы: I группа ($n = 21$) — больные, принимавшие гепарин в дозе 5000 ЕД два раза в день подкожно, II группа ($n = 26$) — пациенты, принимавшие фраксипарин в дозе 0,3 мл 2 раза в день подкожно.

ГТ выявляли проведением КТ-исследования при поступлении больных в стационар на 4–7-й день, а также в более поздние сроки (21-й день или 1-й месяц от начала инсульта) в случаях ухудшения состояния больных. Классификация ГТ проводилась в соответствии с ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study) и базировалась на радиологических признаках очага ишемии [13] (таблица).

ГТ в зависимости от наличия или отсутствия клинически зафиксированного ухудшения состояния пациента подразделяли на симптомные или асимптомные. Симптомный характер кровоизлияния устанавливали по определению NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) — это любое кровоизлияние, зафиксированное на снимках КТ, связанное с ухудшением во времени клинического состояния пациента, у которого отсутствовало кровоизлияние при первоначальной

терапии при ишемическом инсульте.

Литература

1. Скворцова В. И., Вольнский Ю. Д., Шамалов Н. А. Новые технологии реперфузионной терапии ишеми-

чальном компьютерно-томографическом сканировании [14]. Оценка функционального состояния больных проводилась по шкале Бартела (ШБ), согласно которой 85–100 баллов оцениваются как полная независимость, 60–84 — независимость, 40–59 — частичная зависимость, а 0–39 — как полная зависимость.

Классификация ГТ по ECASS

Тип ГТ	Характеристика ГТ
ГИ1	Петехиальная геморрагия в зоне ишемии
ГИ2	Сливные петехии
ПГ1	Сгусток очевиден и кровотечение ограничено, < 33% зоны инфаркта
ПГ2	Отмечается большее кровотечение, > 33% зоны инфаркта, которое обычно сопровождается масс-эффектом, может располагаться как в зоне ишемии, так и дистальнее ее

Примечание. ГИ — геморрагический инфаркт, ПГ — паренхиматозная гематома.

В результате исследований нами было выявлено, что антикоагулянтная терапия гепарином сопровождается более высокой частотой ГТ у больных ИИ по сравнению с терапией фраксипарином. Так, частота ГТ в I группе составила 33,3%, а во II группе — 15,3%. В исследованиях Дарий В. И. и соавт. [15] частота церебральных геморрагических осложнений при использовании гепарина составила 33,0%, а при применении низкомолекулярных гепаринов частота церебральных геморрагий была примерно в два раза меньше.

При оценке функционального состояния больных на 21-й день заболевания процент полностью зависимых пациентов по ШБ при использовании фраксипарина был несколько ниже по сравнению с гепаринотерапией (26,9% и 28,6%, соответственно), однако эта разница не оказалась достоверной. Полученные данные согласуются с приводимыми в литературе [16].

Показатель смертности в группе больных, подвергшихся гепаринотерапии, составил 9,5%, а при использовании фраксипарина — 7,7%. Как видно, использование фраксипарина сопровождалось более низкими показателями смертности у больных ИИ. Полученные нами результаты согласуются с литературными данными [6, 17, 18].

Таким образом, более низкий процент геморрагической трансформации и более низкие показатели смертности при терапии фраксипарином по сравнению с гепарином дают основание рекомендовать фраксипарин в качестве антикоагулянтной

ческого инсульта // Качество жизни. Медицина.— 2006.— № 2.— С. 44–50.

2. Predictors of hemorrhagic transformation occurring spontaneously and on anticoagulants in patients with acute

- ischemic stroke / A. V. Alexandrov, S. E. Black, L. E. Ehrlich et al. // *Stroke*.— 1997.— Vol. 28.— P. 1198–1202.
3. Cerebral hemorrhage after intra-arterial thrombolysis for ischemic stroke: the PROACT II trial / C. S. Kase, A. J. Furlan, L. R. Wechsler et al. // *Neurology*.— 2001.— Vol. 57.— P. 1603–1610.
 4. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with rt-PA / V. Larrue, R. von Kummer, A. Muller, E. Bluhmki // *Stroke*.— 2001.— Vol. 32.— P. 438–441.
 5. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management — Update 2003 // *Cerebrovasc. Dis.*— 2003.— Vol. 16.— P. 311–337.
 6. Low-molecular-Weight Heparin for the Treatment of Acute Ischemic Stroke / R. Kay, Ka Sing Wong, Yuk Ling Yu et al. // *The New England. J. Med.*— 1995.— Vol. 333.— № 24.— P. 1588–1594.
 7. Low-molecular weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis: a cost-effectiveness analysis // M. K. Gould, A. D. Dembitzer, G. D. Sanders et al. // *Ann. Intern. Med.*— 1999.— Vol. 130.— P. 789–799.
 8. *Counsell C, Sandercock P.* Low molecular weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischemic stroke (Cochrane review) // *Stroke*.— 2002.— Vol. 33 (7).— P. 1925–1926.
 9. *Мищенко С. Т.* Антитромботическая терапия у больных с мозговым инсультом // *Укр. мед. часопис*.— 2000.— № 6 (20).— С. 38–42.
 10. *Уорлоу Ч.* Влияние результатов рандомизированных исследований на тактику ведения больных с острым инсультом // *Журнал неврол. и псих.*— 1999.— № 2.— С. 47–50.
 11. 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.— Vol. 349 (9065).— P. 1569–1581.
 12. Hemorrhagic transformation in cardioembolic cerebral infarction / C. R. Hornig, T. Bauer, C. Simon et al. // *Stroke*.— 1993.— Vol. 24.— P. 465–468.
 13. Neurological deterioration in acute ischemic stroke: potential factors in the European Cooperative Stroke Study (ECASS) I // D. Davalos A. Toni, F. Iweins, E. Lesaffre et al. // *Stroke*.— 1999.— Vol. 30.— P. 2631–2636.
 14. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke // *Stroke*.— 1997.— Vol. 28.— P. 2109–2118.
 15. Особенности антикоагулянтной терапии больных с мозговым полушарным ишемическим инсультом / В. И. Дарий, Н. И. Бодня, Н. В. Березовская и др. // *Международ. невролог. журнал*.— 2005.— № 4.— С. 20–24.
 16. *Chamorro A.* Heparin in acute ischemic stroke: the case for a new clinical trial // *Cerebrovasc Dis.*— 1999.— 9 (Suppl. 3).— P. 16–23.
 17. *Sandercock P., Counsell C., Kamal A. K.* Anticoagulants for Acute Ischemic Stroke // *Stroke*.— 2009.— Vol. 40.— 483 p.
 18. *Hommel M.* FISS bis Investigators Group. Fraxiparine in ischemic stroke study (FISS bis) // *Cerebrovasc. Dis.*— 1998.— 8 (Suppl. 4).— P.

ЦЕРЕБРАЛЬНІ ГЕМОРАГІЧНІ УСКЛАДНЕННЯ ПРИ ГОСТРОМУ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ, ЩО ПОВ'ЯЗАНІ З АНТИКОАГУЛЯНТНОЮ ТЕРАПІЄЮ

Ш. І. МАГАЛОВ, А. А. МУСАЄВА

Виявлено, що більш низький відсоток геморагічної трансформації та смертності при використанні фраксипарина порівняно з гепарином дає підставу рекомендувати фраксипарин як антикоагулянтну терапію при ішемічному інсульті.

Ключові слова: геморагічна трансформація, ішемічний інсульт, КТ, МРТ, антикоагулянтна терапія, гепарин, фраксипарин.

CEREBRAL HEMORRHAGIC COMPLICATIONS OF ACUTE ISCHEMIC STROKE ASSOCIATED WITH ANTICOAGULANT THERAPY

SH. I. MAGALOV, A. A. MUSAYEVA

It was revealed that lower percentage of hemorrhagic transformation and mortality administration Fraxiparine vs. heparin allowed to recommend Fraxiparine as anticoagulant therapy for ischemic stroke.

Key words: hemorrhagic transformation, ischemic stroke, CT, MRI, anticoagulant therapy, Heparin, Fraxiparine.

Поступила 30.10.2009