

А.В. Фоныкин, Л.А. Гераскина
ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Москва

Факторы риска, диагностика, лечение и профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий при остром инсульте

Больные инсультом среди всех пациентов с соматическими заболеваниями подвержены одному из самых высоких рисков развития венозных тромбозов (ВТЭ). Доказанными факторами риска венозного тромбоза при инсульте являются длительная иммобилизация, пожилой возраст, ожирение, сахарный диабет, наследственные коагулопатии. Без медикаментозной профилактики у 75% обездвиженных больных течение инсульта осложняется тромбозом глубоких вен (ТГВ) и у 20% развивается тромбоэмболия легочной артерии. В настоящее время существуют механические, фармакологические и комбинированные стратегии профилактики ТГВ, которые могут значительно снизить частоту легочной эмболии. У пациентов с инсультом использование низкомолекулярных гепаринов (НМГ) уменьшает риск ТГВ без увеличения риска геморрагических осложнений. Использование новых пероральных антикоагулянтов при венозных тромбозах и ВТЭ у больных инсультом является равноценной альтернативой терапии НМГ. Лечение новыми пероральными антикоагулянтами с целью профилактики повторных ВТЭ эффективно и безопасно и может продолжаться до 1–2 лет.

Ключевые слова: венозный тромбоз; легочная тромбоэмболия; инсульт.

Контакты: Андрей Викторович Фоныкин fonyakin@mail.ru

Для ссылки: Фоныкин АВ, Гераскина ЛА. Факторы риска, диагностика, лечение и профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий при остром инсульте. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;(4):4–9.

Venous thromboses and thromboembolism in acute stroke: risk factors, diagnosis, treatment, and prevention

A.V. Fonyakin, L.A. Geraskina

Neurology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Stroke patients among all patients with somatic diseases are at one of the highest risks for venous thromboembolism (VTE). The proven risk factors for venous thrombosis in stroke are prolonged immobilization, elderly age, obesity, diabetes mellitus, and inherited coagulopathies. If no drug prevention is done, the course of stroke is complicated by deep vein thrombosis (DVT) in 75% of the immobilized patients and pulmonary thromboembolism develops in 20%. At present there are mechanical, pharmacological, and combined DVT prevention strategies that may considerably lower the rate of pulmonary embolism. In stroke patients, the use of low-molecular-weight heparins (LMWH) reduces the risk of DVT, without increasing the risk of hemorrhagic complications. Novel oral anticoagulants used to treat venous thrombosis and VTE in stroke patients are an equivalent alternative to LMWH therapy. Treatment with novel oral anticoagulants to prevent recurrent VTE is effective and safe and may be continued up to 1–2 years.

Key words: venous thrombosis; pulmonary thromboembolism; stroke.

Contact: Andrei Viktorovich Fonyakin fonyakin@mail.ru

For reference: Fonyakin AV, Geraskina LA. Venous thromboses and thromboembolism in acute stroke: risk factors, diagnosis, treatment, and prevention. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2013;(4):4–9.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2449>

Острый венозный тромбоз представляет собой распространенное и опасное заболевание. Согласно статистическим данным, его частота в общей популяции составляет около 160 на 100 тыс. населения [1]. На долю тромбозов вен нижних конечностей приходится до 95% случаев всех тромбозов в системе нижней полой вены. Острый венозный тромбоз прижизненно диагностируется всего у 19% больных [2]. В долгосрочной перспективе тромбоз глубоких вен (ТГВ) приводит к развитию посттромбофлебитической болезни, проявляющейся хронической венозной недостаточностью вплоть до развития трофических язв, и является основным источником эмболии легочных сосу-

дов. По последним статистическим данным, в США ежегодно в результате венозной тромбоэмболии умирает около 50 тыс. человек [3].

Больные инсультом подвержены одному из самых высоких рисков развития венозных тромбозов (ВТЭ) среди всех пациентов с соматическими заболеваниями. Клинические признаки ТГВ отмечаются в среднем у 12–15% больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения [4]. Без медикаментозной профилактики у 75% обездвиженных больных течение инсульта осложняется ТГВ и у 20% развивается тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА).

Факторы риска и диагностика тромбоза глубоких вен

Доказанными факторами риска венозного тромбоза при инсульте являются иммобилизация, пожилой возраст, ожирение, сахарный диабет, ТГВ в анамнезе, наследственные коагулопатии. С возрастом значительно увеличиваются нарушения кровотока и венозный стаз, уменьшаются эластичность и тонус сосудистой стенки за счет структурных изменений, что усиливает тромбогенную дилатацию вен [5, 6]. Прогрессирующие функциональные изменения в системе гемостаза приводят к развитию претромботического состояния, проявляющегося повышением свертывающей активности крови и снижением фибринолиза. Перенесенный в прошлом венозный тромбоз в 3–4 раза увеличивает риск его повторного развития после инсульта [6]. У таких больных возрастает опасность ретромбоза после раннего прекращения антикоагулянтной терапии. В патогенезе рецидивирующего флеботромбоза ведущую роль также играет дефицит ингибиторов коагуляции (антитромбин III, протеин С).

Клинические проявления ТГВ складываются из комплекса симптомов, характеризующих внезапно возникшее нарушение венозного оттока при сохраненном притоке артериальной крови к конечности. Отек, цианоз конечности, распирающие боли, локальное повышение кожной температуры, переполнение подкожных вен, боли по ходу сосудистого пучка в той или иной степени наблюдаются при тромбозе любой локализации. Движения в суставах конечности и чувствительность практически не изменяются. Клинический диагноз в целом и топический диагноз в частности основываются на анализе симптомов, выраженность которых обусловлена расстройствами регионарной гемодинамики, что во многом зависит от локализации поражения [7].

Клиническая картина ТГВ голени в течение 1–2 сут часто бывает стертой. Общее состояние больных остается удовлетворительным, отмечаются незначительные боли в икроножных мышцах, усиливающиеся при движениях, небольшой отек нижней трети голени, болезненность икроножных мышц при пальпации. Одним из характерных признаков ТГВ голени являются боли в икроножных мышцах при тыльном сгибании стопы (симптом Хоманса) или при компрессии средней трети голени манжеткой сфигмоманометра, в которую медленно нагнетают воздух [1, 8].

При тромбозе, распространяющемся на бедренную вену, появляется отек бедра, который никогда не бывает значительным, если не блокируется устье глубокой вены бедра, имеющее богатую сеть анастомозов с поверхностными ветвями бедренной вены. Пальпация по ходу тромбированной вены болезненна. При сочетании тромбоза бедренной и подколенной вен иногда возникают отеки, боли, ограничение движений в коленном суставе. Распространение процесса на проксимальный отрезок бедренной вены (выше устья глубокой вены бедра) сопровождается увеличением объема всей пораженной ноги, усилением болей, цианозом кожных покровов.

При илеофemorальном тромбозе больных беспокоят боли по переднебугорочной поверхности бедра, в икроножных мышцах, паховой области. Конечность увеличивается в объеме, отек распространяется от стопы до паховой складки, иногда переходит на ягодицу. Окраска конечности варьирует от бледной до цианотичной. При пальпации определяется болезненность по ходу магистральных вен на бедре и

в паховой области. Через 3–4 дня от начала заболевания отек несколько уменьшается и появляется усиленный рисунок кожных вен, обусловленный затруднением оттока крови по глубоким венам [8].

Инструментальная диагностика ТГВ. Наиболее простым и безопасным методом обнаружения флеботромбозов является ультразвуковое дуплексное сканирование. С его помощью удается визуализировать просвет нижней полой, подвздошных, бедренных, подколенных вен и вен голени, уточнить степень сужения просвета вены, его тип (окклюзивный, неокклюзивный), определить протяженность тромба и его подвижность. Тромбированная вена становится ригидной, несжимаемой, ее диаметр увеличен, в просвете можно визуализировать внутрисосудистые включения (тромботические массы) [7, 8].

Тромбоз в венах может полностью перекрыть ток крови, и тромб плотно прижимается к венозной стенке. В этом случае он называется окклюзивным. При окклюзивном тромбозе кровотока в просвете вены отсутствует, при неокклюзивном тромбозе можно наблюдать, как контрастное вещество обтекает тромб по сохранившимся узким участкам просвета вены. Опасности отрыва тромба при этом нет. Если имеется головка тромба, свободно омываемая кровью с четырех сторон, тромбоз называется флотирующим. При флотирующем тромбе отмечается неполная его фиксация к стенке вены, заметны движения верхушки тромба в такт дыханию. Такой тромбоз крайне опасен развитием ТЭЛА.

Тромбоэмболия легочной артерии

ТЭЛА является серьезным и зачастую несвоевременным распознаваемым заболеванием у больных, перенесших инсульт [9]. Ошибки, возникающие при установлении диагноза ВТЭ, являются скорее правилом, а не исключением. Ситуация осложняется тем, что ТЭЛА далеко не всегда можно заподозрить и подтвердить, применение надежных диагностических методов требует много времени и финансовых затрат, в то время как тромбоэмболия во многих случаях развивается стремительно и может привести к летальному исходу [10].

ТЭЛА представляет собой окклюзию просвета основного ствола или ветвей легочной артерии частичками тромба, сформировавшегося в венах большого круга кровообращения или полостях правого сердца, которые переносятся в малый круг кровообращения с током крови. ТЭЛА — третий по распространенности вид патологии сердечно-сосудистой системы после ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта [11]. В 70–90% случаев причиной ТЭЛА является ТГВ, и в целом у половины пациентов с ТГВ нижних конечностей развиваются тромбоэмболические поражения легочных сосудов, чаще асимптомные [10, 12].

Около 70% случаев ТЭЛА связаны с наличием флотирующего тромба в глубоких венах илеофemorального сегмента [8]. Оторвавшись от венозной стенки у места образования, тромбы с током крови переносятся в легочную артерию. Важно подчеркнуть отсутствие дополнительных локальных клинических проявлений флотирующего тромба, так как в пораженной вене сохраняется кровоток [13]. Локализация тромбоэмболов в сосудистом русле легких во многом зависит от их размера. Обычно эмболы задерживаются в местах деления артерий, вызывая частичную или реже полную окклюзию дистальных ветвей [3].

Распространенность ТЭЛА, по данным аутопсий в неврологических стационарах, составляет примерно 12–15%, и этот показатель остается стабильным на протяжении по крайней мере последних 4 десятилетий [10, 14]. Более чем 90% больным, умершим от ТЭЛА, не был прижизненно поставлен правильный диагноз и соответственно не было назначено адекватное лечение. По данным Фремингемского исследования, на долю ТЭЛА приходится 15,6% всей внутригоспитальной летальности, причем количество хирургических больных составляет всего 18%, а 82% — это больные с терапевтической патологией [12]. У последних ТЭЛА наиболее часто развивается при инсульте (56%), инфаркте миокарда (22%), острых терапевтических заболеваниях (16%), новообразованиях (15%), а также в преклонном возрасте (9%) [15].

Эмболическое поражение главных легочных артерий (массивная тромбоземболия) проявляется внезапным коллапсом, выраженной одышкой, тахикардией, загрудинными болями. При осмотре можно обнаружить набухание и пульсацию яремных вен, акцент II тона на легочном стволе. Рентгенологическое исследование выявляет дилатацию правых отделов сердца, высокое стояние куполов диафрагмы, обеднение легочного рисунка. Электро- (ЭКГ) и эхокардиография позволяют обнаружить признаки острого легочного сердца [16]. Тромбоземболия периферических ветвей легочных артерий вызывает развитие инфарктной пневмонии, для которой характерны резкие плевральные боли, усиливающиеся при дыхании, кашель. Изменения на ЭКГ обычно отсутствуют, на обзорной рентгенограмме удается обнаружить характерную треугольную тень легочного инфаркта. Следует подчеркнуть, что для развития легочного инфаркта эмболической природы требуется не менее 5–7 дней. Поэтому перечисленные симптомы указывают не на момент тромбоземболии, а на время возникновения инфаркта легкого [16].

Профилактика и лечение венозных тромбозов и тромбоземболий

Несмотря на наличие большой доказательной базы данных о повышенном риске ТГВ у больных с острым инсультом, адекватные мероприятия по профилактике венозных тромбозов зачастую проводятся не в полной мере. Некоторые клиницисты продолжают воспринимать медикаментозную профилактику как достаточно рискованную меру, так как существует вероятность развития серьезного осложнения — кровотечения, включая внутримозговые кровоизлияния. Тем не менее профилактика и лечение венозных тромбозов в остром периоде инсульта представляют первоочередную проблему, не менее значимую, чем быстрая ревазкуляризация головного мозга, предупреждение раннего рецидивирования церебрального поражения, снижение летальности и степени инвалидизации [9].

В настоящее время имеются механические, фармакологические и сочетанные стратегии профилактики ТГВ, которые могут значительно снизить частоту легочной эмболии. К механическим мерам профилактики относят раннюю активизацию пациента, использование чулок с градуированной компрессией, приспособления для перемежающейся пневматической компрессии, хирургические вмешательства. Фармакологические меры включают использование антитромботических средств и своевременную адекватную гидратацию с помощью изотонических солевых растворов. Все ме-

роприятия в конечном счете направлены на увеличение венозного кровотока, уменьшение венозного стаза, предотвращение формирования либо удаление тромба и снижение риска его попадания в систему легочной артерии [16, 17].

Лечебный компрессионный трикотаж. Компрессионный трикотаж удобен в применении, а его эффективность в отличие от эластичных бинтов изучена в ряде клинических испытаний. В настоящее время существуют 4 класса изделий из эластичного трикотажа в зависимости от степени компрессии. Подбор необходимых изделий из компрессионного трикотажа проводят под руководством врача, исходя из конкретной патологии пациента и его анатомических особенностей. Однако для больных с инсультом польза от применения чулок незначительна, тогда как вероятность вовремя не заметить повреждение кожных покровов, развитие пролежней, клинические признаки начинающегося флебита достаточно высока. Поэтому в повседневной практике применение компрессионных чулок не рекомендуется за исключением случаев длительной иммобилизации, наличия признаков ТГВ и противопоказаний к лечению антитромботическими средствами [18].

Ранняя мобилизация больного является важнейшим фактором профилактики венозных тромбозов. Сокращение скелетной мускулатуры нижних конечностей способствует продвижению крови в проксимальные отделы, препятствуя застою. При стойких двигательных расстройствах могут принести пользу регулярные пассивные сгибательно-разгибательные движения нижних конечностях в коленных и тазобедренных суставах, массаж. Использование средств роботизированной механотерапии (вертикализаторы, прикроватные велотренажеры) с первых суток инсульта также эффективно в профилактике ТГВ и тромбоземболических осложнений [17, 18].

Перемежающаяся пневматическая компрессия является самостоятельным методом профилактики ТГВ, особенно при наличии противопоказаний к антикоагулянтной терапии. В основе работы прибора для компрессии лежат контролируемая микропроцессором периодическая волнообразная подача сжатого воздуха в герметичные манжеты и его удаление. Циклическое изменение давления происходит последовательно от периферии к основанию конечности. Перемежающаяся компрессия действует на сосуды и окружающие ткани, обеспечивая уменьшение просвета сосудов, улучшение оттока венозной крови и лимфы. Вследствие этого улучшаются тканевой метаболизм и газообмен, гемодинамика, микроциркуляция, активизируется фибринолиз [17, 18].

Хирургические вмешательства при венозном тромбозе направлены на предотвращение массивной легочной эмболии и восстановление проходимости венозного русла, что достигается с помощью эндоваскулярных вмешательств, пликаций нижней полой вены, паллиативной тромбэктомии и перевязки магистральных вен [15, 16]. Для больных с острым инсультом наиболее приемлемы мининвазивные эндоваскулярные вмешательства (имплантация кава-фильтра и тромбэктомия), выполняемые чрескожным внутривенным доступом. Показанием для имплантации кава-фильтра служат повторяющиеся эпизоды ТЭЛА, флотирующий тромб илеокавального сегмента, невозможность или неэффективность антикоагулянтной терапии [8, 16].

Тромбоцитарные антиагреганты. По данным метаанализа ряда исследований, риск развития симптомной легоч-

ной эмболии на фоне антитромбоцитарной терапии снижается незначительно, поэтому такая терапия не является средством выбора в профилактике венозной тромбоэмболии за исключением наличия противопоказаний к приему антикоагулянтов [14].

Нефракционированный гепарин (НФГ). До появления низкомолекулярных гепаринов (НМГ) назначение НФГ в дозе 5000 МЕ 2 раза в сутки длительное время было стандартом медикаментозной профилактики ТГВ и ТЭЛА у пациентов с инсультом [8, 13]. Однако НФГ имеет ряд недостатков [8]:

- относительно низкая биодоступность;
- быстрая элиминация из организма;
- значительное число геморрагических осложнений (до 10%);
- необходимость тщательного лабораторного мониторинга системы свертывания.

Важно отметить, что специфика профилактики ТГВ с помощью гепаринов у больных острым ишемическим инсультом определяется дополнительными факторами, отсутствующими при другой соматической патологии. Это, в частности, связано с риском геморрагической трансформации ишемического церебрального поражения. Вероятность подобного осложнения значительно возрастает у пациентов с большим по величине инфарктом мозга и высоким артериальным давлением. В этих случаях кровоизлияние в инфарктную зону может ухудшить состояние больного. Полагают, что при высоком риске геморрагических осложнений использование НМГ менее опасно и может быть предпочтительным [19].

Низкомолекулярные гепарины. В 80-е годы XX в. путем ферментативной или химической деполимеризации НФГ были созданы препараты с молекулярной массой <5400 Да, получившие общее название «низкомолекулярные гепарины». Хорошая биодоступность, отсутствие действия на весь коагуляционный каскад (в основном ингибирование фактора Ха), сокращение числа ежедневных инъекций, высокая терапевтическая эффективность и отсутствие необходимости в постоянном лабораторном контроле делают НМГ препаратами выбора. Применение НМГ в виде подкожных инъекций 1 или 2 раза в день очень удобно. Нет необходимости в контроле свертываемости крови, так как при учете массы тела пациента передозировки не бывает и, как следствие, они дают меньше осложнений.

Высокая эффективность НМГ в профилактике ТГВ у соматических больных была показана в трех крупных рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях: MEDENOX (Prophylaxis in MEDical Patients with ENOXaparin) [20], PREVENT (Prospective Evaluation of Dalteparin Efficacy for PREVENTion of VTE in Immobilized Patients Trial) [21] и ARTEMIS (ARixtra for ThromboEMBolism Prevention in a Medical Indications Study) [22]. В этих исследованиях изучали результативность применения 1 раз в день фиксированной низкой дозы двух НМГ — эноксапарина 40 мг (MEDENOX) и далтепарина 5000 МЕ (PREVENT), а пентасакарида фондапаринукса — 2,5 мг (ARTEMIS). Продemonстрированы эффективность и безопасность этих препаратов. Использование каждой из указанных схем лечения приводит к снижению числа случаев ТГВ почти вдвое по сравнению с плацебо, при этом не увеличивается частота геморрагических осложнений.

В 2007 г. были представлены результаты исследования PREVAIL, свидетельствующие о значительном снижении частоты ВТЭ при назначении эноксапарина по сравнению с НФГ у пациентов с острым ишемическим инсультом различной степени тяжести [23]. При этом достоверных различий в частоте клинически значимых кровотечений между группами эноксапарина и НФГ не обнаружено (1,3% против 0,7%, $p=0,20$).

В остром периоде геморрагического инсульта для профилактики ТГВ приоритет отдается механическим способам: устройствам, обеспечивающим перемежающуюся пневматическую наружную компрессию нижних конечностей, наряду с использованием эластичных чулок. Однако у иммобилизованных пациентов спустя 1–4 дня после развития геморрагического инсульта при отсутствии клинических и/или инструментальных признаков увеличения объема гематомы допускается начать подкожное введение низких доз НМГ [24].

Пероральные антикоагулянты. Стандартная терапия ТГВ и ВТЭ предусматривает первоначальное парентеральное применение НМГ/НФГ или фондапаринукса с переходом в последующем на пероральную терапию антагонистами витамина К (АВК) [8]. В настоящее время также имеются данные об эффективности и безопасности лечения острых венозных тромбозов и ТЭЛА у нехирургических больных с помощью новых пероральных антикоагулянтов: прямого перорального ингибитора тромбина дабигатрана этексилата и прямого ингибитора фактора Ха свертывания крови ривароксабана.

В двойном слепом рандомизированном исследовании RE-SONATE (2009) эффективности и безопасности дабигатрана этексилата (150 мг 2 раза в сутки) в сравнении с варфарином (международное нормализованное отношение — МНО 2,0–3,0) в ходе 6-месячного курса терапии острых ВТЭ после начальной терапии НМГ (5–10 дней) эффективность дабигатрана была эквивалентна таковой варфарина в профилактике повторных ВТЭ и случаев ВТЭ с летальным исходом [25]. В обеих группах отмечена сопоставимая частота больших кровотечений, а в группе дабигатрана — значимое снижение частоты больших, клинически значимых и любых кровотечений [25].

В рандомизированных сравнительных исследованиях EINSTEIN — Acute DVT study (2010) и EINSTEIN — Acute PE study (2012) у терапевтических пациентов с острым проксимальным ТГВ с симптомами ТЭЛА или без них сравнивали эффективность и безопасность двух режимов антикоагулянтной терапии [26, 27]. В одной группе больные принимали ривароксабан перорально по 15 мг 2 раза в сутки в течение 3 нед с последующим переходом на 20 мг 1 раз в сутки. В другой группе больных лечили эноксапарином в дозе 1 мг/кг массы тела подкожно дважды в день одновременно с назначением АВК (варфарин или синкумар). После достижения целевых значений МНО (2–3) введение эноксапарина прекращали. Продолжительность терапии в обеих группах составила 3–12 мес. Установлены сопоставимые эффективность и безопасность указанных режимов лечения.

Таким образом, пероральный прием дабигатрана и ривароксабана можно считать новым эффективным методом лечения острого ТГВ, а также неотложной и продолжительной терапии ТЭЛА у пациентов с ишемическим инсультом.

Вероятность рецидива ВТЭ остается повышенной на протяжении многих лет. Для уменьшения риска отдаленных

рецидивов ВТЭ показано длительное использование антикоагулянтов, из которых средством выбора долгое время служили АВК (варфарин, аценокумарол) [8]. Вместе с тем продолженное лечение АВК сопряжено с массой неудобств, связанных с необходимостью частого лабораторного мониторинга крови, перманентного титрования дозы АВК, нежелательными взаимодействиями с другими лекарственными препаратами или пищевыми продуктами, сохраняющимся повышенным риском геморрагических осложнений, наличием противопоказаний [9]. Поэтому у многих пациентов с инсультом, перенесших ВТЭ, срок использования антикоагулянтов обычно ограничивают 6 мес. В связи с этим интерес представляют результаты рандомизированных контролируемых исследований, предусматривающие продолжение приема антикоагулянтов в отдаленном периоде ТГВ и ВТЭ у нехирургических больных. В испытании EINSTEIN – Continued treatment study (2010) по профилактике повторных ВТЭ у нехирургических больных оценивали эффективность и безопасность пролонгированного лечения ривароксабаном 20 мг/сут в течение 6–12 мес после окончания длительного курса (до 12 мес) терапии пероральными антикоагулянтами. Было установлено, что по сравнению с плацебо продолженная терапия приводила к снижению относительного риска рецидива ВТЭ на 82% ($p < 0,001$) при сходном профиле безопасности [26].

В свою очередь пролонгация до 18 мес приема пероральных антикоагулянтов в рамках продолженного исследования RE-SONATE продемонстрировала сопоставимую эффективность и меньший риск кровотечений при лечении дабигатраном (150 мг 2 раза в день) по сравнению с варфарином (МНО 2–3). При этом по сравнению с группой плацебо на фоне терапии дабигатраном отмечен существенно

более низкий риск ВТЭ, однако частота геморрагических осложнений была выше [28].

Таким образом, новые пероральные антикоагулянты могут значительно улучшить, сделать безопасной и доступной вторичную профилактику ВТЭ у больных, перенесших инсульт. Необходимо отметить, что АВК и новые пероральные антикоагулянты, особенно при больших инфарктах мозга, следует назначать по крайней мере спустя 2–3 нед после развития инсульта, так как в ранние сроки существует повышенный риск внутримозговых геморрагических осложнений.

Заключение

Острый период инсульта ассоциируется с высоким риском ТГВ и ТЭЛА, что предполагает необходимость механических и фармакологических воздействий, включая антитромботическую терапию. Подкожное введение НМГ пациентам с инсультом показано прежде всего при высоком риске венозных тромбозов и ТЭЛА (ожирение, сахарный диабет, длительная иммобилизация, коагулопатия, ТГВ в анамнезе). При наличии противопоказаний к приему антитромботических препаратов используют устройства, обеспечивающие перемежающуюся пневматическую наружную компрессию нижних конечностей, и компрессионные чулки, а также методы ранней мобилизации пациента, включая роботизированную механотерапию. Применение новых пероральных антикоагулянтов при венозных тромбозах и ВТЭ у больных инсультом служит равноценной альтернативой терапии НМГ и АВК. Длительное лечение новыми пероральными антикоагулянтами после ТГВ или ВТЭ с целью профилактики повторных венозных осложнений эффективно и безопасно и может продолжаться до 1–2 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савельев ВС. Флебология. Москва: Медицина; 2001. 657 с. [Savel'ev VS. Flebologiya. Moscow: Meditsina; 2001. 657 p.]
2. Hirsch DR, Ingenito EP, Goldhaber SZ. Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. JAMA. 1995;274(4):335–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1995.03530040063042>.
3. Dutta TK, Venugopal V. Venous thromboembolism: the intricacies. J Postgrad Med. 2009;55(1):54–66.
4. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. Thorax. 2003;58(6):470–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.58.6.470>.
5. Ferrari E, Baudouy M, Cerboni P et al. Clinical epidemiology of venous thromboembolic disease. Results of a French Multicentre Registry. Eur Heart J. 1997;18(4):685–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015316>.
6. Kearon C, Salzman EW, Hirsh J. Epidemiology, pathogenesis, and natural history of venous thrombosis. George JN, editor. In: Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. P. 1153–77.
7. Segal JB, Eng J, Tamariz LJ, Bass EB. Review of the evidence on diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Ann Fam Med. 2007;5(1):63–73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1370/afm.648>.
8. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Москва: Медиа Сфера; 2010. 56 с. [Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozhneniy. Moscow: Media Sfera; 2010. 56 p.]
9. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attacks 2008. Cerebrovasc Dis. 2008;25(5):457–507. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000131083>.
10. Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? J R Soc Med. 1989;82(4):203–5.
11. Гагарина НВ, Сеницын ВЕ, Веселова ТН, Терновой СК. Современные методы диагностики тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии. Кардиология. 2003;(5):77–81. [Gagarina NV, Sinitsin VE, Veselova TN, Ternovoy SK. Current methods of diagnosis of pulmonary embolism. Kardiologiya. 2003;(5):77–81.]
12. Roy PM, Colombet I, Durieux P et al. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. BMJ 2005;331(7511):259. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.331.7511.259>.
13. Яковлев ВВ, Яковлева МВ. Тромбоз легочной артерии: патофизиология, диагностика, лечебная тактика. Врачебный консилиум. 2005;7(6):493–9. [Yakovlev VB, Yakovleva MV. Tromboemboliya legochnoy arterii: patofiziologiya, diagnostika, lechebnaya taktika. Vrachebnyy konsilium. 2005;7(6):493–9.]
14. Snow V, Qaseem A, Barry P et al.; Joint American Academy of Family Physicians /American College of Physicians Panel on Deep Venous Thrombosis/Pulmonary Embolism. Current diagnosis of venous thromboembolism in primary care: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2007;146(6):454–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-146-3-200702060-00149>.
15. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S et al.; ESC Committee for Practice Guidelines

- (CPG). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008;29(18):2276–315. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehn310>.
16. Кириенко АИ, Панченко ЕП, Андрияш-кин ВВ. Венозный тромбоз в практике терапевта и хирурга. Москва: Планида; 2012. 336 с. [Kirienko AI, Panchenko EP, Andriyashkin VV. Venozyyny tromboz v praktike terapevta i khirurgu. Moscow: Planida; 2012. 336 p.]
17. Kamphuisen PW, Agnelli G, Sebastianelli M. Prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke. *J Thromb Haemost*. 2005;3(6):1187–94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01443.x>.
18. Mazzone C, Chiodo GF, Sandercock P et al. Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD001922.
19. Sandercock TS, Collins R, Counsell C et al.; 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;349:1569–81. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)04011-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(97)04011-7).
20. Alikhan R, Cohen AT, Combe S et al.; MEDENOX Study. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDE-NOX Study. *Arch Intern Med*. 2004;164(9):963–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.164.9.963>.
21. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG et al.; PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*. 2004;110(7):874–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000138928.83266.24>. Epub 2004 Aug 2.
22. Cohen AT, Gallus AS, Lassen MR et al. Fondaparinux vs placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients (ARTEMIS). *J Thromb Haemost*. 2003;1 (Suppl 1):2046.
23. Sherman DG, Albers GW, Bladin C et al. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomized comparison. *Lancet*. 2007;369(957):1347–55. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60633-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60633-3).
24. Morgenstern LB, Hemphill JC, Becker K et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2010;41(9):2108–29. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STR.0b013e3181ec611b>.
25. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2342–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0906598>.
26. Benersachs R, Berkowitz SD, Brenner SD et al.; EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2499–510. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1007903>.
27. Beller HR, Prins MH, Lensin LL et al.; EINSTEIN-PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1287–97. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1113572>.
28. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. Extended use of dabigatran, warfarin or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368(8):709–18. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1113697>.