

Венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения у пациентов с геморрагическим инсультом

Д.м.н., проф. А.И. ХРИПУН¹, к.м.н., доц. А.Д. ПРЯМИКОВ^{1,2}, к.м.н., доц. А.Б. МИРОНКОВ^{1,2}, д.м.н., проф. С.Н. ШУРЫГИН², к.м.н. С.А. АСРАТЯН², К.М. ГОРШКОВ², М.В. АБАШИН¹, к.м.н. В.В. ЛАТОНОВ²

Venous thrombosis and thromboembolic complications in patients with hemorrhagic stroke

A.V. KHRIPUN, A.D. PRYAMIKOV, A.B. MIRONKOV, S.N. SHURIGIN, S.A. ASRATYAN, K.M. GORSHKOV, M.V. ABASHIN, V.V. LATONOV

¹Кафедра хирургии и эндоскопии ФУВ Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; ²Городская клиническая больница №12, Москва, Россия

Проанализированы результаты диагностики и профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) по геморрагическому типу. В исследование включен 101 пациент. Все больные разделены на две группы в зависимости от режимов антикоагулянтной профилактики: в 1-й группе ($n=61$) пациенты начали получать профилактические дозы прямых антикоагулянтов на 2–4-е сутки от момента возникновения гематомы — группа ранней гепаринопрофилактики; во 2-й группе ($n=40$) профилактику гепарином начинали на 5-е сутки и более от начала заболевания — группа поздней гепаринопрофилактики. Показано, что ранняя гепаринопрофилактика приводит к снижению частоты развития ВТЭО по сравнению с поздним началом введения профилактических доз гепарина: 18% против 32,5% ($p=0,04$). Тромбоэмболия легочной артерии в группе ранней гепаринопрофилактики послужила причиной смерти в 1,6% случаев, а у пациентов с поздним назначением прямых антикоагулянтов — в 7,5% ($p=0,05$). Повторных кровоизлияний в зоне первичной гематомы или признаков расширения ее объема на фоне гепаринопрофилактики не было ни у одного пациента. При раннем назначении гепаринопрофилактики отмечается тенденция к снижению общей летальности с 47,5 до 37,7% ($p=0,28$). Сделан вывод, что раннее назначение профилактических доз гепарина является эффективным и безопасным методом медикаментозной профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений у больных с внутримозговыми кровоизлияниями.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, венозные тромбоэмболические осложнения, тромбоэмболия легочной артерии, гепаринопрофилактика.

Results of diagnostics and prophylaxis for venous thromboembolic complications (VTEC) were analyzed in patients with hemorrhagic stroke. 101 patients were included in the study. All patients were divided into 2 groups depending on regiment of anticoagulant prophylaxis: patients from the I group ($n=61$) received prophylactic doses of direct anticoagulants since the 2–4 day from the moment of hematoma appearance (group of early prophylaxis); patients from the II group were treated with heparin since the 5 day or later after manifestation of disease (group of late prophylaxis). It is shown that early heparin prophylaxis decreases VTEC compared with late heparin prophylaxis: 18% vs 32.5% ($p=0.04$). Pulmonary embolism was the cause of death in 1.6% in the group of early heparin prophylaxis and in 7.5% in the group of late heparin prophylaxis ($p=0.05$). Recurrent hemorrhages in the zone of primary hematoma or expansion of its size were not observed in any patient. Total mortality had tendency to decrease in case of early heparin prophylaxis from 47.5% to 37.7% ($p=0.28$). It is drawn a conclusion that early heparin prophylaxis is effective and safe method of medical prophylaxis of venous thromboses and thromboembolic complications in patients with intracerebral bleedings.

Key words: acute stroke, venous thromboembolic complications, pulmonary embolism, heparin prophylaxis.

Венозные тромбозы и тромбоэмболии легочной артерии осложняют течение многих заболеваний, включая острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Внутримозговые кровоизлияния, по данным ряда авторов, развиваются примерно у 1 млн человек в мире ежегодно. Доля ОНМК по геморрагическому типу среди всех нарушений мозгового кровообращения колеблется от 14 до 40% [2, 6, 18, 22, 27], при этом смертность от этого заболевания достигает 42% в первый месяц от момента возникновения инсульта [5]. Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), по мнению большинства авторов, — одна из

основных причин смертности (от 3 до 50%) у пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями [5, 12, 21]. Частота развития тромбоза глубоких вен (ТГВ) в бассейне нижней полой вены у больных с геморрагическими инсультами наиболее высока, но сильно колеблется — от 17 до 75%, что во многом зависит от методики его диагностики [4, 9]. У пациентов с ОНМК по геморрагическому типу ТГВ возникают чаще, чем у больных с ишемическим инсультом [1, 9]. Наличие внутримозговой гематомы является независимым фактором риска развития тромбозов в системе нижней полой вены [9]. Возникновение венозных тромбозов у пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями

Характеристика	1-я группа (n=61)	2-я группа (n=40)	p
Мужчины/женщины	36 (59%) / 25 (41%)	21 (52,5%) / 19 (47,5%)	0,53/0,48
Средний возраст, годы	61,2±13,7	62,7±12,5	0,2
Локализация внутримозговой гематомы:			
супратенториальные	4 (6,5%)	5 (12,5%)	0,16
субтенториальные	9 (14,7%)	6 (15%)	0,95
субкортикальные	24 (39,4%)	20 (50%)	0,01
таламические	24 (39,4%)	9 (22,5%)	0,03
Объем внутримозговой гематомы, мл	26,5±22,1	26,1±19,5	0,74
Уровень сознания (шкала комы Глазго), баллы	11,3±3,9	10,9±4,2	0,38
Используемый гепарин:			
нефракционированный	27 (44,3%)	17 (42,5%)	0,85
низкомолекулярный	34 (55,7%)	23 (57,5%)	0,87
Хирургическое лечение:			
проводилось	12 (19,7%)	9 (22,5%)	0,66
не проводилось	49 (80,3%)	31 (77,5%)	0,82

зависит от многих факторов: наличия или отсутствия медикаментозной (в первую очередь антикоагулянтной) профилактики [5], возраста [7], пола [12], национальной принадлежности [3], перенесенного хирургического вмешательства [7, 8], патологии почек [7] и др. Сочетание факторов риска и предрасполагающих моментов (длительная иммобилизация, гормональная терапия, парезы конечностей) приводят к тому, что проблема профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у пациентов с внутримозговыми гематомами остается крайне актуальной. Кроме того, исследования, посвященные профилактике ВТЭО у пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями, дали противоречивые результаты [24, 28].

В данной статье проанализированы результаты диагностики и профилактики ВТЭО у пациентов с ОНМК по геморрагическому типу, оценена частота развития ВТЭО у больных этой группы в зависимости от сроков начала гепаринопрофилактики, проанализирована безопасность различных режимов профилактического назначения прямых антикоагулянтов.

Материал и методы

В период с октября 2010 г. по август 2011 г. в ГКБ №12 Москвы находился на лечении 101 пациент (57 (56,4%) мужчин и 44 (43,6%) женщины), средний возраст 63,7±13,1 года, с ОНМК по геморрагическому типу.

Ультразвуковое сканирование поверхностной и глубокой венозных систем нижних конечностей выполняли аппаратом LOGIQe («General Electric», США). Диагностику венозных тромбозов осуществляли на 2-е сутки поступления больного в стационар и повторяли каждые 7 дней. В случае хирургического вмешательства по поводу внутримозговых гематом исследование осуществляли в 1-е сутки после операции с последующим еженедельным контролем. При подозрении на ТЭЛА пациенту выполняли эхокардиографию аппаратом Acuson Supres (США) и вентилиционно-перфузионную скintiграфию легких при помощи гамма-камеры Philips Forte (США). Компьютерную томографию головного мозга проводили на

64-срезовом мультиспиральном компьютерном томографе Philips Brilliance 64 (Нидерланды).

Ранняя смерть (1–2-е сутки от начала заболевания) от явлений нарастающего отека и дислокации головного мозга наступила у 6 пациентов, ТГВ в эти сроки у всех был исключен и эти данные этих больных в анализ не включали.

Таким образом, в исследование вошли данные 101 пациента с внутримозговой гематомой различной локализации.

Хирургическое лечение выполнено 21 (20,8%) больному: краниотомия с удалением внутримозговой гематомы (n=7), в сочетании с наружным вентрикулярным дренированием (n=2) и установкой датчика внутричерепного давления (n=1), наружное вентрикулярное дренирование (n=8), установка датчика внутричерепного давления в сочетании с наружным вентрикулярным дренированием (n=3).

Все больные были разделены на две группы в зависимости от режимов антикоагулянтной профилактики: в 1-й группе (n=61) пациенты начали получать профилактические дозы прямых антикоагулянтов на 2–4-е сутки от момента возникновения гематомы — группа ранней гепаринопрофилактики; во 2-й группе (n=40) профилактику гепарином начинали на 5-е сутки и более от начала заболевания — группа поздней гепаринопрофилактики. Профилактику осуществляли нефракционированным гепарином в дозе 10 000 ед/сут или низкомолекулярным гепарином (надропарин кальция в дозе 2850 МЕ/сут). Эластическую компрессию нижних конечностей использовали в качестве механической профилактики ВТЭО в обеих группах. Сравнительные характеристики двух групп представлены в табл. 1.

Согласно представленным данным, по большинству характеристик обе группы были сопоставимы, за исключением того, что в 1-й группе статистически значимо чаще выявляли глубокие таламические кровоизлияния, а во 2-й — субкортикальные гематомы.

Основными оцениваемыми исходами в исследовании были развитие ТГВ нижних конечностей, ТЭЛА (фатальная и нефатальная), повторное внутримозговое кровоиз-

Таблица 2. Частота венозных тромбозов и повторных кровоизлияний в зависимости от режимов гепаринопрофилактики

Осложнение	1-я группа (n=61)	2-я группа (n=40)	p
Венозные тромбозы	11 (18%)	13 (32,5%)	0,04
ТЭЛА (фатальная)	1 (1,6%)	3 (7,5%)	0,05
ТЭЛА (нефатальная)	0	0	—
Повторное ВМК в зоне первичной гематомы	0	0	—
Повторное ВМК другой локализации	1 (1,6%)	2 (5%)	0,18

Примечание. ТЭЛА — тромбоз легочной артерии; ВМК — внутримозговое кровоизлияние.

лияние в зоне первичной гематомы и повторное кровоизлияние в другой области головного мозга.

Статистический анализ проведен при помощи пакета программ Microsoft Excel. Статистическая значимость различий оценивали с использованием критериев Стьюдента и χ^2 .

Результаты и обсуждение

Общая частота венозных тромбозов у 101 пациента с геморрагическим инсультом составила 23,8% (24 больных). Дистальные тромбозы развились у 20 (83,3%) пациентов, проксимальные — у 4 (16,7%). В большинстве случаев венозный тромбоз имел односторонний (70,8%, или 17 больных), реже двусторонний (29,2%, или 7 пациентов) характер. Наиболее часто тромбоз развивался в глубоких венах голени: суральных (n=17) и малоберцовых (n=3), реже в подколенной (n=1), бедренной (n=2) или подвздошной (n=1) вене. Преобладали окклюзирующие (83,3%) тромбозы, частота неокклюзирующих тромбозов составила 12,5%, лишь в 1 (4,2%) случае выявлен флотирующий тромб общей бедренной вены, исходящий из системы глубокой вены бедра.

ТЭЛА осложнила течение основного заболевания у 4 (3,9%) пациентов. Развития повторного внутримозгового кровоизлияния в зоне первичной гематомы или расширения объема исходного кровоизлияния не отмечено ни у одного пациента. В другой области головного мозга повторное кровоизлияние возникло у 3 (2,9%) больных.

Распределение ВТЭО и повторных кровоизлияний среди двух групп приведено в табл. 2. Как видно, частота развития венозных тромбозов в группе ранней гепаринопрофилактики была ниже, чем во 2-й группе: 18% против 32,5%. Фатальная ТЭЛА развилась у 3 (7,5%) пациентов в группе с поздним началом гепаринопрофилактики, в то время как в 1-й группе летальность от ТЭЛА составила 1,6% (умер 1 больной).

В 1-й группе в одном случае у пациента с геморрагическим инсультом в левой теменно-височной доле (объем гематомы 22 см³), получавшего профилактику гепарином с 3-х суток от начала заболевания, развилось повторное кровоизлияние в ствол головного мозга, послужившее причиной смерти. Во 2-й группе у пациентки с гематомой левой теменно-височной области, получавшей гепарин с 5-х суток от начала заболевания, развилось кровоизлияние в правой теменной области, что потребовало временной отмены гепарина. Другой пациент из 2-й группы перенес повторное ОНМК по геморрагическому типу иной локализации на 4-й день от момента первого кровоизлия-

ния, в дальнейшем больному назначена профилактика гепарином, позже был диагностирован ТГВ голени и подколенной вены левой нижней конечности, что потребовало назначения лечебной дозы гепарина.

В нашей работе геморрагическое осложнение (носовое кровотечение) возникло у одной (0,9%) пациентки 75 лет с ОНМК по геморрагическому типу с прорывом в желудочковую систему. Больная поступила в состоянии комы II (4 балла по шкале комы Глазго), гепаринопрофилактику начала получать на 4-е сутки от момента кровоизлияния. ТГВ обеих голеней выявлен на 7-е сутки от начала заболевания, что потребовало назначения лечебной дозы (30 000 ед/сут) нефракционированного гепарина. Носовое кровотечение, развившееся на этом фоне и не потребовавшее хирургического лечения или переливания компонентов крови, было купировано консервативными мероприятиями: отмена гепарина с последующим его возобновлением в дозе 20 000 ед/сут. Пациентка умерла на 15-е сутки от момента инсульта на фоне явлений полиорганной недостаточности.

В 3 случаях произошло расширение объема первичного кровоизлияния на 2-е сутки от начала заболевания, однако все эти больные начали получать гепарин на 2—4-й день от данного момента. В последующем повторных кровотечений в зоне исходной гематомы ни у одного из 3 пациентов диагностировано не было.

Мы проанализировали летальность в зависимости от времени назначения гепарина в профилактических дозах. В 1-й группе умерли 37,7% больных (23 из 61), во 2-й группе — 47,5% (19 из 40). Статистически значимых различий между летальностью в 1-й и 2-й группах не было (p=0,28). Тем не менее наиболее важным, на наш взгляд, является то, что при раннем назначении гепарина в профилактических дозах наблюдается тенденция к снижению летальности.

Таким образом, по данным проведенного исследования, раннее назначение профилактических доз гепарина является эффективным и безопасным методом медикаментозной профилактики венозных тромбозов и тромбозов и тромбозов осложнений у больных с внутримозговыми кровоизлияниями.

Проблеме профилактики ВТЭО у пациентов с геморрагическим инсультом посвящено довольно большое количество работ [18, 21, 23, 25, 30].

Одна из основных нерешенных задач в вопросе медикаментозной профилактики заключается в сроках назначения гепарина от момента развития внутримозгового кровоизлияния. По мнению одних авторов, раннее назначение прямых антикоагулянтов может привести к росту

исходной гематомы головного мозга [16, 24], с другой стороны, поздняя гепаринопрофилактика приводит к высокой частоте венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений [10, 17].

P. Gregory и соавт. (2003) указывают, что пациентам с геморрагическим инсультом обычно не назначают медикаментозную профилактику венозных тромбозов в связи с риском расширения исходной гематомы. По данным этих авторов, среди 1926 пациентов с ОНМК по геморрагическому типу венозный тромбоз выявлен лишь у 37 (1,9%) [9]. В работе японских авторов частота венозных тромбозов составила 21%, а ТЭЛА развилась только у одного пациента. Женский пол был определен как независимый фактор риска развития тромботических осложнений на фоне геморрагического инсульта [12]. В работе J. Goldstein и соавт. (2009), объединившей 988 пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями, 218 (22%) из которых принимали непрямые антикоагулянты, частота ВТЭО составила 7,2% [8]. Анализируя частоту ВТЭО в 3 группах пациентов (нетравматические субарахноидальные кровоизлияния, геморрагические инсульты и травматические гематомы), K. Kim и соавт. (2009) продемонстрировали низкую (2,9%) частоту венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Авторы указали на возраст старше 40 лет, парез конечности, наличие инфекционного процесса и длительное стояние центрального венозного катетера как на наиболее значимые факторы риска развития ВТЭО. При этом во всех 3 группах не получено ни в одном случае увеличения внутримозговой гематомы на фоне медикаментозной профилактики [14]. В работе T. Ogata и соавт. (2008) венозные тромбозы диагностированы у 40,2% пациентов с геморрагическим инсультом в течение первых 2 нед от начала заболевания. Независимыми факторами риска возникновения тромбозов, по данным авторов, явились оценка состояния пациента по шкале NIHSS (The National Institutes of Health Stroke Scale) и высокий уровень D-димера [19]. По данным E. Skaf и соавт. (2005), частота ВТЭО у больных с геморрагическим инсультом не уменьшилась за последние 25 лет и составляет 1,93%. Венозные тромбозы в исследовании диагностированы у 1,37%, а ТЭЛА — 0,68% больных [26]. D. Savić и соавт. [24] указали, что в течение первого месяца от момента инсульта частота фатальной ТЭЛА составляет 1—2%.

Среди всех ТГВ лишь 30% сопровождаются клиническими проявлениями, тогда как в остальных случаях тромбозы при инсультах протекают без симптоматики [24]. Наоборот, у каждого третьего пациента с внутримозговыми гематомами, по данным A. Zubkov и соавт. (2009), венозный тромбоз протекает бессимптомно [31].

Курс (от 5 до 10 дней) лечебной дозы низкомолекулярного гепарина с последующим 3-месячным назначением профилактических доз, по мнению J. Kelly и соавт. [13], также эффективен в профилактике ВТЭО, как и варфарин, и сопровождается низкой частотой геморрагических осложнений.

Профилактические дозы низкомолекулярного гепарина, по мнению L. Kappelle [11], можно назначать на 3—4-е сутки от момента кровоизлияния после инструментального подтверждения остановки внутричерепного кровотечения. Сравнив две группы пациентов, получавших профилактику гепарином (1-я группа) и только эластическую компрессию нижних конечностей (2-я груп-

па), C. O'Carroll и соавт. [18] не получили статистически значимых различий по частоте развития ВТЭО. Роста внутримозговой гематомы на 3, 7 и 21-е сутки в группе гепаринопрофилактики ни в одном случае не было, отмечено расширение кровоизлияния у 9 пациентов на 2-е сутки, при этом у 6 из них прогрессирование гематомы выявлено до начала гепаринопрофилактики.

I. Kiphuth и соавт. [15] продемонстрировали, что назначение низкомолекулярных гепаринов 97 пациентам с внутримозговыми гематомами через 36 ч от момента заболевания ни в одном случае не сопровождалось развитием фатальной ТЭЛА. Ни у одного пациента не зафиксировано значимого (более 33%) прогрессирования объема исходной гематомы, лишь у 2 больных по данным компьютерной томографии имелось умеренное увеличение объема первичной гематомы на 22,4 и 20,9%. В ретроспективном анализе лечения 75 пациентов с внутримозговыми гематомами, проведенного D. Orken и соавт. (2009), профилактические дозы низкомолекулярного гепарина в первые 48 ч (1-я группа) или эластическая компрессия нижних конечностей (2-я группа) ни в одном случае не привели к расширению первичной гематомы, контроль за которой проводили на 3, 7 и 21-й день в обеих группах с помощью компьютерной томографии. Бессимптомные тромбозы развились у 4 (5,3%) пациентов (3 в группе гепаринопрофилактики и 1 в группе эластической компрессии; $p=1,0$). Раннее в первые 48 ч назначение профилактических доз низкомолекулярного гепарина не приводит к увеличению объема гематомы и должно быть рекомендовано, по мнению авторов, для предупреждения ВТЭО у пациентов с геморрагическим инсультом [20]. M. Paciaroni и соавт. [21] показали, что ранняя гепаринопрофилактика ассоциирована со статистически значимым снижением частоты ТЭЛА и статистически незначимым уменьшением летальности; увеличения объема первичной гематомы на фоне прямых антикоагулянтов также не было. Сравнивая группу, получавшую эноксипарин в дозе 20 мг/сут ($n=232$), с пациентами, которым антикоагулянты не назначались ($n=175$), S. Tetri и соавт. [28] получили следующие результаты: частота тромбозов и тромбоэмболических осложнений в группе с гепарином составила 3%, а в группе без медикаментозной профилактики — 2%. Значимый рост внутримозговой гематомы (33%) в группах зафиксирован в 9 и 7% соответственно. В работе M. Wasay и соавт. [29] также проведен сравнительный анализ профилактики ВТЭО у 458 пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями. Первая группа ($n=200$) получала нефракционированный гепарин в дозе 2500—5000 ед/сут в сочетании с эластической компрессией нижних конечностей, во второй группе ($n=258$) в качестве профилактики использовали только эластическую компрессию. Рандомизации не было. Венозный тромбоз развился у одного пациента в группе эластической компрессии и ни в одном случае в группе комбинированной профилактики ($p=0,18$). Увеличение объема первичной гематомы зафиксировано у одного больного в группе гепаринопрофилактики, не приведшее к летальному исходу. Системные геморрагические осложнения, несмотря на низкие дозы прямых антикоагулянтов, возникли у 7 (14%) пациентов, получавших гепарин. Общая летальность была выше в группе, не получавших медикаментозную профилактику: 20% против 12% ($p=0,02$). По данным других авторов, на-

значение профилактических доз гепарина не сопровождается увеличением летальности при внутримозговых кровоизлияниях.

По мнению М. Wasay и соавт. [29], двукратное введение 2500 или 5000 ед. гепарина у пациентов в острой фазе геморрагического инсульта является безопасной схемой профилактики ВТЭО. На безопасность антикоагулянтной профилактики указывают также Т. Wu и соавт. [30], которые анализировали результаты профилактики у 73 пациентов с внутримозговой гематомой с или без прорыва в желудочковую систему. Нефракционированный или низкомолекулярный гепарин назначали на 2–4-й день от начала заболевания. Всем пациентам измеряли объем внутримозговой гематомы до и после окончания применения прямых антикоагулянтов. Рост кровоизлияния отмечен лишь у 2 (2,7%) пациентов. В целом, по мнению авторов, подкожное введение гепарина не ассоциировано с ростом объема гематомы в головном мозге.

Все перечисленные работы свидетельствуют о крайне противоречивых данных литературы относительно частоты развития ВТЭО и безопасности проведения медикаментозной профилактики у пациентов данной категории. Анализируя работы, посвященные профилактике ВТЭО у пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями, можно констатировать, что строгие рекомендации в отношении режимов/схем гепаринопрофилактики у больных с ОНМК по геморрагическому типу отсутствуют, поэтому

оценка эффективности применения антикоагулянтов в профилактике венозных тромбозов и тромбоемболических осложнений при геморрагическом инсульте обуславливает необходимость дополнительных исследований [1, 13, 28].

Выводы

1. Общая частота ВТЭО у пациентов с ОНМК по геморрагическому типу составила: венозные тромбозы — 23,8%, ТЭЛА — 3,9%.

2. Ранняя гепаринопрофилактика (на 2–4-е сутки от момента кровоизлияния) приводит к снижению ВТЭО в сравнении с поздним (на 5-е сутки и далее) началом введения профилактических доз гепарина: 18% против 32,5% ($p=0,04$).

3. ТЭЛА в группе ранней гепаринопрофилактики послужила причиной смерти в 1,6% случаев, а у пациентов с поздним назначением прямых антикоагулянтов — 7,5% ($p=0,05$).

4. Повторных кровоизлияний в зоне первичной гематомы или признаков расширения ее объема на фоне гепаринопрофилактики не было ни у одного пациента.

6. При раннем (на 2–4-е сутки от момента кровоизлияния) назначении гепаринопрофилактики отмечается тенденция к снижению общей летальности с 47,5 до 37,7% ($p=0,28$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Andre C., de Freitas G.R., Fukujima M.M. Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism following stroke: a systematic review of published articles. *Eur J Neurol* 2007; 14: 1: 21–32.
2. Bembek J., Karlinski M., Kobayashi A. et al. Early stroke-related deep venous thrombosis: risk factors and influence on outcome. *J Thromb Thrombol* 2011; 32: 1: 96–102.
3. Christensen M.C., Dawson J., Vincent C. Risk of thromboembolic complications after intracerebral hemorrhage according to ethnicity. *Adv Ther* 2008; 25: 9: 831–841.
4. Fraser D.G., Moody A.R., Morgan P.S. et al. Diagnosis of lower-limb deep venous thrombosis: a prospective blinded study of magnetic resonance direct thrombus imaging. *Ann Intern Med* 2002; 136: 2: 89–98.
5. Gabriel R. de Freitas, Nagayama M. Deep venous thrombosis after intracerebral hemorrhage, gender and ethnicity: a challenge for therapeutic approaches. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27: 320–321.
6. George M.G., Tong X., McGruder H. et al. Paul coverdell national acute stroke registry surveillance—four states, 2005–2007. *MMWR Surveill Summ* 2009; 6: 58: 7: 1–23.
7. Ghanim A.J., Daskalakis C., Eschelman D.J. et al. A five-year, retrospective, comparison review of survival in neurosurgical patients diagnosed with venous thromboembolism and treated with either inferior vena cava filters or anticoagulants. *J Thromb Thrombol* 2007; 24: 3: 247–254.
8. Goldstein J.N., Fazen L.E., Wendell L. et al. Risk of thromboembolism following acute intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2009; 10: 1: 28–34.
9. Gregory P.C., Kuhlemeier K.V. Prevalence of venous thromboembolism in acute hemorrhagic and thromboembolic stroke. *Am J Phys Med Rehabil* 2003; 82: 5: 364–369.
10. Iorio A., Agnelli G. Low-molecular-weight and unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2000; 160: 15: 2327–2332.
11. Kappelle L.J. Preventing deep vein thrombosis after stroke: strategies and recommendations. *Curr Treat Options Neurol* 2011; 13: 6: 629–635.
12. Kawase K., Okazaki S., Toyoda K. et al. Sex difference in the prevalence of deep-vein thrombosis in Japanese patients with acute intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27: 4: 313–319.
13. Kelly J., Hunt B.J., Lewis R.R. et al. Anticoagulation or inferior vena cava filter placement for patients with primary intracerebral hemorrhage developing venous thromboembolism? *Stroke* 2003; 34: 12: 2999–3005.
14. Kim K.S., Brophy G.M. Symptomatic venous thromboembolism: incidence and risk factors in patients with spontaneous or traumatic intracranial hemorrhage. *Neurocrit Care* 2009; 11: 1: 28–33.
15. Kipthuth I.C., Köhrmann M., Huttner H.B. et al. The safety and usefulness of low molecular weight heparins and unfractionated heparins in patients with acute stroke. *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8: 5: 585–597.
16. Kipthuth I.C., Staykov D., Köhrmann M. et al. Early administration of low molecular weight heparin after spontaneous intracerebral hemorrhage. A safety analysis. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27: 2: 146–150.
17. Lederte F.A., Zylla D., MacDonald R. et al. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients and those with stroke: a background review for an American college of physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2011; 155: 602–615.
18. O'Carroll C.B., Capampangan D.J., Aguilar M.I. et al. What is the effect of low-molecular weight heparin for venous thromboembo-

- lism prophylaxis compared with mechanical methods, on the occurrence of hemorrhagic and venous thromboembolic complications in patients with intracerebral hemorrhage? A critically appraised topic. *Neurologist* 2011; 17: 4: 232—235.
19. *Ogata T., Yasaka M., Wakugawa Y. et al.* Deep venous thrombosis after acute intracerebral hemorrhage. *J Neurol Sci* 2008; 272: 1—2: 83—86.
 20. *Orken D.N., Kenangil G., Ozkurt H. et al.* Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurologist* 2009; 15: 6: 329—331.
 21. *Paciaroni M., Agnelli G., Venti M. et al.* Efficacy and safety of anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism in patients with acute cerebral hemorrhage: a meta-analysis of controlled studies. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 5: 893—898.
 22. *Qureshi A.I., Tuhrim S., Broderick J.P. et al.* Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2001; 344: 1450—1460.
 23. *Robinson M.T., Rabinstein A.A., Meschia J.F.* Safety of recombinant activated factor VII in patients with warfarin-associated hemorrhages of the central nervous system. *Stroke* 2010; 41: 7: 1459—1463.
 24. *Savić D., Savić L.* Vein thromboembolism prevention in stroke patients. *Med Pregl* 2010; 63: 3—4: 220—226.
 25. *Scales D.C., Riva-Cambrin J., Wells D.* Prophylactic anticoagulation to prevent venous thromboembolism in traumatic intracranial hemorrhage: a decision analysis. *Crit Care* 2010; 14: 2: 72.
 26. *Skaf E., Stein P.D., Beemath A. et al.* Venous thromboembolism in patients with ischemic and hemorrhagic stroke. *Am J Cardiol* 2005; 96: 12: 1731—1733.
 27. *Somarouthu B., Yeddula K., Wicky S. et al.* Long-term safety and effectiveness of inferior vena cava filters in patients with stroke. *J Neurointerv Surg* 2011; 3: 2: 141—146.
 28. *Tetri S., Hakala J., Juvela S. et al.* Safety of low-dose subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after primary intracerebral haemorrhage. *Thromb Res* 2008; 123: 2: 206—212.
 29. *Wasay M., Khan S., Zaki K.S. et al.* A non-randomized study of safety and efficacy of heparin for DVT prophylaxis in intracerebral haemorrhage. *J Pak Med Ass* 2008; 58: 7: 362—364.
 30. *Wu T.C., Kasam M., Harun N. et al.* Pharmacological deep vein thrombosis prophylaxis does not lead to hematoma expansion in intracerebral hemorrhage with intraventricular extension. *Stroke* 2011; 42: 3: 705—709.
 31. *Zubkov A.Y., Wijdicks E.F.* Deep venous thrombosis prophylaxis in cerebral hemorrhage. *Rev Neurol Dis* 2009; 6: 1: 21—25.

Поступила 13.03.12