



## ЛЕКЦИЯ

# Профилактика и лечение венозных тромбозных осложнений: что надо знать практикующему врачу

**И.С. Явелов**

Отдел клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» Минздрава РФ

Рассмотрены современные подходы к профилактике и лечению тромбоза глубоких вен и/или тромбоза легочных артерий. Особое внимание уделено особенностям антитромботической терапии в различных клинических ситуациях.

**Ключевые слова.** Тромбоз глубоких вен, тромбоз легочных артерий, профилактика, лечение.

**Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (1), 17-23.**

**В**енозные тромбозные осложнения – собирательное понятие, включающее патологические состояния, в основе которых лежит тромбоз венозных сосудов и обусловленные им тромбозы. К венозным тромбозным осложнениям относятся тромбоз подкожных вен, тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоз легочных артерий (ТЭЛА). Эмбоопасными являются флотирующие тромбы, которые в большинстве случаев локализуются в венах нижних конечностей.

### Профилактика ТГВ нижних конечностей и ТЭЛА у нехирургических больных

**Показания к профилактике.** Риск развития ТГВ нижних конечностей и ТЭЛА и, соответственно, необходимость в тромбопрофилактике оценивают на основании наличия определенных факторов риска венозного тромбоза [1-5].

Профилактику следует проводить как минимум у следующих категорий нехирургических больных: (1) госпитализированных с выраженной сердечной недостаточностью или тяжелым заболеванием легких и дыхательной недостаточностью, или (2) вынужденных соблюдать постельный режим и имеющих как минимум

один из следующих факторов риска венозного тромбоза: злокачественная опухоль, венозные тромбозные осложнения в анамнезе, сепсис, острое неврологическое заболевание, воспалительные заболевания кишечника. Дополнительным основанием для тромбопрофилактики служит возраст старше 40 лет. Для индивидуальной оценки риска тромбообразования у госпитализированных нехирургических больных используют шкалу Padua (табл. 1) [3]. На необходимость профилактики ТГВ нижних конечностей/ТЭЛА указывает сумма баллов  $\geq 4$ . Другая валидированная шкала, позволяющая отобрать пациентов с высоким риском возникновения ТГВ нижних конечностей и/или ТЭЛА, разработана на основании анализа базы данных регистра IMPROVE [6].

Рекомендации по профилактике венозного тромбоза и ТЭЛА у нехирургических больных вне стационара пока не разработаны.

**Методы профилактики.** Для профилактики венозных тромбозов и ТЭЛА применяют антикоагулянты. При высоком риске кровотечений, когда антикоагулянты противопоказаны, следует использовать механические способы профилактики – перемежающую пневматическую компрессию нижних конечностей или компрессионный трикотаж. При этом следует учитывать сомнительную эффективность последнего у отдельных категорий больных (в частности, при нарушении мозгового кровообращения). Использование эластических бинтов следует максимально ограничить, поскольку нарушение техники этой процедуры способствует возникновению венозного тромбоза. При исчезновении противопоказаний следует как можно быстрее начать лечение антикоагулянтами.

Медикаментозную профилактику ТГВ нижних конечностей продолжают по крайней мере 6 суток. Ее

Адрес: 101990 г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

**ТАБЛИЦА 1. Оценка риска ТГВ нижних конечностей/ТЭЛА у госпитализированных нехирургических больных: шкала Padua**

| Фактор риска  | Баллы |
|---|-------|
| Активное злокачественное новообразование (метастазы и/или химиотерапия/радиотерапия <6 месяцев назад)                                   | 3     |
| ТГВ и/или ТЭЛА в анамнезе   | 3     |
| Ограниченная подвижность (постельный режим с выходом в туалет $\geq 3$ суток)   | 3     |
| Известная тромбофилия (дефицит антитромбина, протеина С или S, фактор V Лейден, G20210A мутация протромбина, антифосфолипидный синдром) | 3     |
| Травма и/или операция $\leq 1$ месяца назад   | 2     |
| Возраст $\geq 70$ лет   | 1     |
| Сердечная и/или дыхательная недостаточность   | 1     |
| Инфаркт миокарда или ишемический инсульт  | 1     |
| Острая инфекция и/или ревматологическое заболевание   | 1     |
| Ожирение (индекс массы тела $>30$ кг/м <sup>2</sup> )   | 1     |
| Продолжение гормональной заместительной терапии или приема пероральных контрацептивов   | 1     |

обычно прекращают после восстановления двигательной активности, перед выпиской или через 3 недели после назначения антикоагулянтов. Есть основания полагать, что в ряде случаев оправдано продление профилактики вплоть до 1,5 месяцев, в том числе после выписки из стационара, однако целесообразность такого подхода у различных категорий больных продолжает уточняться.

Для профилактики ТГВ нижних конечностей и ТЭЛА у нехирургических больных применяют нефракционированный или низкомолекулярный гепарины или фондапаринукс натрия. Дозы антикоагулянтов указаны ниже.

1. Нефракционированный гепарин: подкожно в дозе 5000 ЕД 2 или 3 раза в сутки. Контроля активированного времени свертывания крови не требуется.

2. Далтепарин натрия: подкожно 5000 МЕ 1 раз в сутки.

3. Надропарин кальция при высоком риске ТГВ/ТЭЛА: подкожно в зависимости от массы тела – 3800 МЕ (0,4 мл) при массе тела до 70 кг или 5700 МЕ (0,6 мл) при массе тела более 70 кг.

4. Эноксапарин натрия: подкожно 4000 МЕ (40 мг) 1 раз в сутки.

5. Фондапаринукс натрия: подкожно 2,5 мг 1 раз в сутки.

Если по разным причинам требуются более высокие дозы препаратов этой группы, то дополнительное введение профилактических доз не требуется.

### Лечение венозного тромбоза и/или ТЭЛА

*Постинъекционный тромбоз подкожных вен верхних конечностей.* Назначают местное лечение (холод, препараты, содержащие гепарин или нестероидные противовоспалительные средства). При выраженном болевом синдроме возможен прием нестероидных противовоспалительных средств внутрь в течение 7-10 дней. Антикоагулянты целесообразно назначать только при прогрессировании тромбоза и угрозе его распространения на подключичную вену [1,7].

*Тромбоз поверхностных (подкожных) вен нижних конечностей.* Показано подкожное введение фондапаринукса натрия в дозе 2,5 мг 1 раз в сутки по крайней мере в течение 1,5 месяцев [1,7]. Возможно также применение профилактических или промежуточных (50-75% от лечебных) доз низкомолекулярных гепаринов.

*ТГВ нижних конечностей и ТЭЛА.* Основа лечения ТГВ и ТЭЛА – длительное применение достаточно высоких (лечебных) доз антикоагулянтов. Отдельным категориям больных показано введение фибринолитика [1,7-10]. В большинстве случаев для лечения ТГВ, в том числе флотирующего, достаточно назначения антикоагулянтов. Методы хирургической профилактики ТЭЛА (включая имплантацию кава-фильтра) следует рассматривать только при неэффективности адекватной антикоагулянтной терапии, на фоне которой происходит нарастание тромбоза с формированием эмболоопасного тромба, и при рецидивирующей ТЭЛА с высокой легочной гипертензией, а также в отдельных случаях очень распространенного эмболоопасного тромбоза бедренного и/или илеокавального сегментов. Тромболитическая терапия при остром проксимальном ТГВ, как правило, не требуется. Региональное введение фибринолитика можно рассматривать у больных без тяжелой соматической патологии, с низким риском кровотечений, длительностью заболевания не более 14 суток и окклюзией одного или двух анатомических сегментов. При имплантации кава-фильтра, хирургическом лечении ТГВ или тромболитической терапии требуется та же интенсивность и длительность антикоагулянтной терапии, как и в остальных случаях лечения ТГВ. При флотирующем тромбозе показано соблюдение постельного режима, в то время как при окклюдующем тромбозе ограничения двигательной активности не требуется. Целесообразность обязательного использования компрессионного трикотажа у больных с ТГВ нижних конечностей для профилактики посттромбофлебитической болезни в настоящее время подвергается сомнению; компрессионный трикотаж может быть полезным при наличии острых или хронических симптомов ТГВ.

Выбор антитромботического лечения ТЭЛА зависит от риска смерти во время госпитализации или в ближайший месяц. Наиболее прогностически неблагоприятным считают возникновение шока или стойкой артериальной гипотонии (систолическое АД ниже 90 мм рт. ст. или его снижение  $\geq 40$  мм рт. ст. продолжительностью более 15 минут, не связанное с аритмией, гиповолемией или сепсисом). У больных с нормальным АД прогностическое значение имеют косвенные признаки высокого давления в легочной артерии – расширение и дисфункция правого желудочка по данным ультразвукового исследования сердца, расширение правого желудочка по данным компьютерной томографии, а также повышенный уровень в крови биомаркеров повреждения миокарда (сердечный тропонин) и/или дисфункции правого желудочка (мозговой натрийуретический пептид или NT-концевой фрагмент его предшественника). Вероятность смерти от всех причин в

**ТАБЛИЦА 2. Вероятность смерти при ТЭЛА в ближайшие 30 суток: индекс PESI**

|   | Число баллов          |                   |
|---|-----------------------|-------------------|
|   | Первоначальная версия | Упрощенная версия |
| Возраст                                       | Возраст в годах       | 1, если >80 лет   |
| Мужской пол                                   | 10                    | Не оценивается    |
| Злокачественная опухоль                       | 30                    | 1                 |
| Хроническая сердечная недостаточность         | 10                    | 1                 |
| Хроническое заболевание легких                | 10                    | 1                 |
| ЧСС ≥ 110 ударов в минуту                     | 20                    | 1                 |
| Систолическое АД < 100 мм рт. ст.             | 30                    | 1                 |
| ЧДД ≥ 30 в минуту                             | 20                    | Не оценивается    |
| Температура тела < 36°C                       | 20                    | Не оценивается    |
| Измененное сознание                           | 60                    | Не оценивается    |
| Насыщение артериальной крови кислородом < 90% | 20                    | 1                 |

Примечание: сумма баллов и смертность в ближайшие 30 суток. *Первоначальная версия*: класс I (≤65 баллов) – очень низкая ожидаемая смертность (0-1,6%), класс II (66-85 баллов) – низкая ожидаемая смертность (1,7-3,5%), класс III (86-105 баллов) – средняя ожидаемая смертность (3,2-7,1%), класс IV (106-125 баллов) – высокая ожидаемая смертность (4,0-11,4%), класс V (>125 баллов) – очень высокая ожидаемая смертность (10,0-24,5%). *Упрощенная версия*: 0 баллов – ожидаемая смертность 1,0% (95% ДИ 0-2,1%), ≥1 балла – ожидаемая смертность 10,9% (95% ДИ 8,5-13,2%). ЧСС - частота сердечных сокращений, ЧДД - частота дыхательных движений

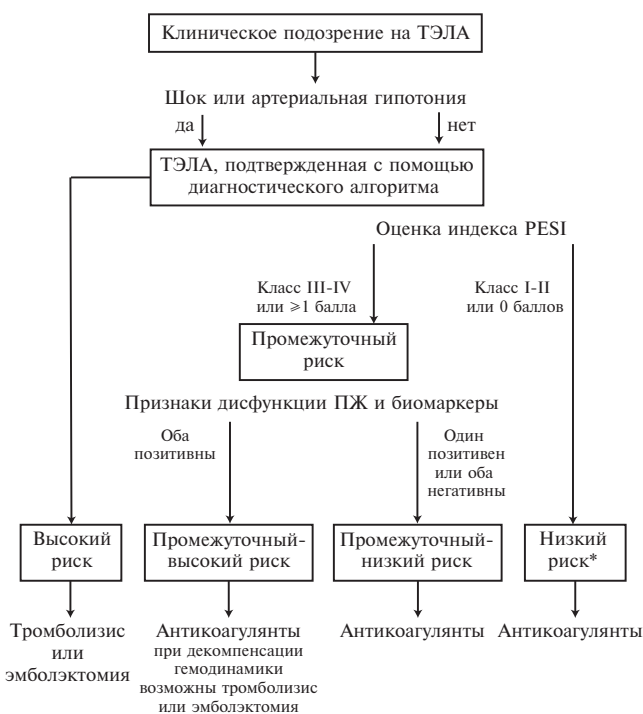
ближайший месяц позволяет оценить клинический индекс PESI (табл. 2) [8].

Алгоритм выбора антитромботического лечения ТЭЛА представлен на рис. 1. Начинать лечение ТГВ нижних конечностей и/или ТЭЛА можно с парентерального введения нефракционированного гепарина, низкомолекулярного гепарина или фондапаринукса натрия (рис. 2). В большинстве случаев целесообразно подкожное введение одного из низкомолекулярных

гепаринов или фондапаринукса натрия. Внутривенная инфузия нефракционированного гепарина предпочтительна, когда возможны проведение тромболитической терапии или хирургическое лечение, при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин), при наличии высокого риска серьезных кровотечений, а также у больных с выраженным ожирением. У стабильных больных при недоступности низкомолекулярных гепаринов, фондапаринукса натрия и невозможности наладить внутривенную инфузию нефракционированного гепарина возможно подкожное введение нефракционированного гепарина, дозы которого должны быть достаточно высокими, чтобы преодолеть низкую биодоступность препарата (табл. 3). Длительность парентерального введения антикоагулянтов составляет не менее 5 суток. В дальнейшем возможен переход на прием внутрь антагонистов витамина К или дабигатрана этексилата. Подбор дозы антагониста витамина К у стабильных больных начинают с первых суток лечения. Длительность совместного применения антагониста витамина К и парентерального антикоагулянта должна составлять как минимум 5 суток. Парентеральное введение лечебных доз антикоагулянтов может быть прекращено, когда при двух последовательных определениях с интервалом 1 сутки МНО будет не менее 2. Прием дабигатрана этексилата следует начать в течение 2 часов до очередной подкожной инъекции антикоагулянта или при прекращении инфузии нефракционированного гепарина.

Альтернативой парентеральным антикоагулянтам является пероральный прием достаточно высоких доз апиксабана или ривароксабана с первого дня лечения проксимального ТГВ и/или ТЭЛА или переход на эти лекарственные средства в первые 48 часов использования парентеральных антикоагулянтов.

Подходы с использованием апиксабана, дабигатрана этексилата и ривароксабана при проксимальном ТГВ и/или ТЭЛА сопоставимы по эффективности с подходом, когда первоначально антикоагулянты вводятся парентерально, а затем используются антагонисты вита-



**Рис. 1. Алгоритм выбора антитромботического лечения ТЭЛА в зависимости от риска смерти в ближайшие 30 суток [8].** \*больные с I-II классами по индексу PESI или нулевой суммой баллов по упрощенному индексу PESI, но с повышенным уровнем сердечных биомаркеров или признаками дисфункции правого желудочка при его визуализации должны быть отнесены к группе промежуточного-низкого риска смерти

|                         |  |   |
|-------------------------|--|---|
| Стандартный подход      | Парентерально НФГ, НМГ или фондапаринукс (лечебные дозы)   | Антагонисты витамина К (МНО 2-3)                      |
|                         | ≥5 суток (до подбора дозы АВК)                             | ≥3 мес  |
| Злокачественные опухоли | Подкожно НМГ (лечебные дозы)                               | Подкожно НМГ (лечебные дозы или 75-80% лечебной дозы) |
|                         | 1 мес  | ≥3-6 мес  |
| Новые подходы           | Парентерально НФГ, НМГ или фондапаринукс (лечебные дозы)   | Дабигатрана этексилат 150 мг два раза в сутки         |
|                         | ≥5 суток   | ≥3 мес  |
|                         | ± Парентерально НФГ, НМГ или фондапаринукс (лечебные дозы) | Апиксабан или ривароксабан                            |
|                         |  | ≥3 мес  |

**Рис. 2. Подходы к использованию антикоагулянтов при лечении ТГВ нижних конечностей и/или ТЭЛА.** Апиксабан: 10 мг два раза в сутки в течение 7 суток, затем 5 мг два раза в сутки; через 6 мес дозу снижают до 2,5 мг два раза в сутки. Ривароксабан: 15 мг два раза в сутки в течение 21 дня, затем по 20 мг один раз в сутки.

мина К. При этом применение апиксабана, дабигатрана этексилата и ривароксабана сопряжено с меньшим риском крупных кровотечений. Апиксабан, дабигатрана этексилат и ривароксабан противопоказаны при тяжелой почечной недостаточности и не изучены при кли-

ренсе креатинина ниже 25 (апиксабан) или 30 мл/мин (дабигатрана этексилат, ривароксабан), проведении тромболитической терапии, хирургическом лечении ТГВ нижних конечностей и/или ТЭЛА, а также при установке кава-фильтра.

У больных со злокачественным новообразованием предпочтительно длительное (до 6 месяцев) лечение низкомолекулярным гепарином (подкожное введение лечебной дозы в первый месяц с возможностью ее последующего снижения до 75% от лечебной) [1,8,9,11]. При невозможности наладить лечение низкомолекулярным гепарином или непереносимости препаратов этой группы рекомендуются пероральные антикоагулянты [9,12]. Подход к выбору антикоагулянтов после 6-месячного введения низкомолекулярного гепарина у больных с сохраняющимся злокачественным новообразованием не ясен; по-видимому, при нежелании продолжать подкожные инъекции низкомолекулярного гепарина могут использоваться любые пероральные антикоагулянты.

Аналогичный подход к применению низкомолекулярного гепарина подходит для беременных; после родов могут применяться антагонисты витамина К.

Если нет высокого риска кровотечений, при ТЭЛА, сопровождающейся шоком или стойкой артериальной гипотонией, необходима тромболитическая терапия (табл. 4) [8,9]. Ее следует проводить как можно быстрее, хотя введение фибринолитика возможно в первые 2 недели от начала заболевания. В большинстве случаев

**ТАБЛИЦА 3. Дозы антикоагулянтов для лечения ТГВ нижних конечностей и/или ТЭЛА**

| Препарат                          | Доза  |
|-----------------------------------|---|
| Нефракционированный гепарин       | 1. Внутривенно болюсом 80 ЕД/кг (или 5000 ЕД) и инфузия с начальной скоростью 18 ЕД/кг/ч (или 1250-1300 ЕД/ч), затем подбор дозы по значениям АЧТВ. Цель – поддерживать АЧТВ в 1,5-2,5 раза выше верхней границы нормы для конкретной лаборатории (или значений анти-Ха активности от 0,35 до 0,7 ЕД/мл по данным амидолитического метода).<br>2. Внутривенно болюсом 5000 ЕД и подкожно 17500 ЕД (или 250 ЕД/кг), через 12 ч подкожно 17500 ЕД (или 250 ЕД/кг) 2 раза в сутки для поддержания значений АЧТВ по середине между инъекциями в 1,5-2,5 раза выше верхней границы нормы для конкретной лаборатории.<br>3. Подкожно 333 ЕД/кг, через 12 ч подкожно 250 ЕД/кг 2 раза в сутки без контроля АЧТВ. |
| Далтепарин натрия                 | 1. Подкожно 100 МЕ/кг 2 раза в сутки.<br>2. Подкожно 200 МЕ/кг (максимально 18000 МЕ) 1 раз в сутки.<br><i>Дозы для лечения больных со злокачественными новообразованиями после эпизода проксимального ТГВ/ТЭЛА:</i> подкожно 200 МЕ/кг (максимально 18000 МЕ) 1 раз в сутки в течение первого месяца, затем 150 МЕ/кг вплоть до 6 месяцев.   |
| Надропарин кальция                | 1. Подкожно 86 МЕ/кг 2 раза в сутки.<br>2. Подкожно 172 МЕ/кг (максимально 17100 МЕ) 1 раз в сутки.   |
| Эноксапарин натрия                | 1. Подкожно 100 МЕ (1 мг)/кг 2 раза в сутки.<br>2. Подкожно 150 МЕ (1,5 мг)/кг 1 раз в сутки.   |
| Фондапаринукс натрия              | Подкожно 1 раз в сутки 5 мг при массе тела до 50 кг; 7,5 мг при массе тела 50-100 кг; 10 мг при массе тела выше 100 кг.   |
| <i>Пероральные антикоагулянты</i> |   |
| Антагонисты витамина К            | Внутрь, подбор дозы с целью поддерживать МНО в диапазоне от 2 до 3.   |
| Апиксабан                         | Внутрь 10 мг 2 раза в сутки первые 7 суток, затем 5 мг 2 раза в сутки в течение 6 месяцев, затем 2,5 мг 2 раза в сутки.   |
| Дабигатрана этексилат             | Внутрь 150 мг 2 раза в сутки.   |
| Ривароксабан                      | Внутрь 15 мг 2 раза в сутки в течение 21 суток, затем 20 мг 1 раз в сутки.  |

Примечание: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

**ТАБЛИЦА 4. Системная тромболитическая терапия при ТЭЛА**

| Препарат   | Доза  |
|--|---|
| <i>Фибринолитики</i>   |   |
| Стрептокиназа  | 1. Внутривенно 250000 ЕД за 30 минут, затем инфузия 100000 ЕД в час 12-24 ч<br>2. Внутривенно 1500000 ЕД за 2 ч   |
| Урокиназа  | 1. Внутривенно 4400 ЕД/кг за 10 минут, затем инфузия 4400 ЕД/кг в час 12-24 ч<br>2. Внутривенно 3000000 ЕД за 2 ч   |
| Алтеплаза  | 1. Внутривенно болюсом 10 мг, затем инфузия 90 мг за 2 часа<br>2. Внутривенно 0,6 мг/кг (максимально 50 мг) за 15 мин   |
| <i>Парентеральные антикоагулянты при тромболитической терапии</i>      |   |
| Если внутривенная инфузия НФГ начата до тромболитической терапии       | При применении стрептокиназы или урокиназы остановить инфузию НФГ и начать вводить фибринолитик, не дожидаясь значений АЧТВ.  |
| Если до тромболитической терапии вводился фондапаринукс натрия или НМГ | Во время тромболитической терапии фондапаринукс натрия или НМГ не вводить.  |
| НФГ во время тромболитической терапии                                  | Если инфузия НФГ продолжается, корректировать дозу по АЧТВ.   |
| НФГ после тромболитической терапии                                     | Когда инфузия НФГ была прервана или не начиналась:<br>- если АЧТВ после тромболитической терапии увеличено <2,5 раз от верхней границы нормы, возобновить инфузию без болюса с той же скоростью, что до тромболитической терапии;<br>- если АЧТВ увеличено ≥2,5 раз от верхней границы нормы, определять его повторно каждые 4 часа, пока не уменьшится до <2,5.<br><br>Если тромболитическая терапия проводится между инъекциями НМГ, которые выполнялись 2 раза в сутки:<br>- начать инфузию НФГ без болюса через 12 ч от последней инъекции НМГ.<br><br>Если тромболитическая терапия проводится между инъекциями НМГ или фондапаринукса натрия, которые выполнялись 1 раз в сутки:<br>- начать инфузию НФГ без болюса через 24 ч от последней инъекции НМГ или фондапаринукса натрия. |
| Переход с внутривенной инфузии НФГ на НМГ или фондапаринукс натрия     | Через несколько часов после окончания тромболитической терапии, если нет кровотечений, возможен переход на НМГ или фондапаринукс натрия (как правило, в ближайшие 48 ч)   |

Примечание: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, НФГ – нефракционированный гепарин, НМГ – низкомолекулярный гепарин

предпочтительно внутривенное введение фибринолитика (системная тромболитическая терапия). Селективное введение непосредственно в область тромбоза легочных артерий, часто сочетаемое с различными методиками чрескожной фрагментации или удаления тромба, привлекает возможностью уменьшить дозу фибринолитиков и снизить риск кровотечений; клиническое значение этих подходов продолжает уточняться. Данных в пользу целесообразности предварительной имплантации кава-фильтра нет.

Применение эндоваскулярных и хирургических вмешательств для снижения давления в легочной артерии при ТЭЛА с шоком или стойкой артериальной гипотонией может быть оправданным при наличии противопоказаний к тромболитической терапии (табл. 5), ее неэффективности, а также в тех случаях, когда пациент может умереть быстрее, чем проявится эффект системной тромболитической терапии (в ближайшие часы). Важным условием инвазивного лечения ТЭЛА является наличие необходимых ресурсов и опыта.

При тромболитической терапии и инвазивном лечении ТЭЛА требуется та же интенсивность и длительность антикоагулянтной терапии, как и в остальных случаях лечения ТГВ и/или ТЭЛА.

Если имеются признаки достаточно тяжелой ТЭЛА (большая сумма баллов по индексу PESI в сочетании с

признаками дисфункции правого желудочка и повышенным уровнем в крови сердечного тропонина и/или мозгового натрийуретического пептида), но АД еще не снизилось, немедленная тромболитическая терапия, как правило, не показана. Такие больные нуждаются в тщательном наблюдении, поскольку их состояние может внезапно ухудшиться, а при возникновении артериальной гипотонии может потребоваться тромболитическая терапия [8].

Симптоматическое лечение ТЭЛА включает купирование возбуждения и удушья, коррекцию гипоксемии, инотропную поддержку правого желудочка и устранение артериальной гипотонии. У больных с низким сердечным индексом и нормальным АД может быть полезным внутривенное введение до 500 мл жидкости. Возможна также внутривенная инфузия добутамина и/или допамина, а при выраженной артериальной гипотонии – норэпинефрина.

Минимальная длительность антикоагулянтной терапии после эпизода ТГВ нижних конечностей и/или ТЭЛА составляет 3 месяца. Для оценки целесообразности более длительного применения антикоагулянтов следует учитывать наличие или отсутствие явного провоцирующего фактора, частоту возникновения ТГВ и/или ТЭЛА (первый или повторный эпизод), сохранение факторов риска рецидива, распространенность



**ТАБЛИЦА 5. Противопоказания к тромболитической терапии при ТЭЛА**

|   |
|---|
| <i>Абсолютные:</i> *  |
| - геморрагический инсульт или инсульт неизвестной этиологии в анамнезе;               |
| - ишемический инсульт в предшествующие 6 месяцев;                                     |
| - повреждение или новообразование центральной нервной системы;                        |
| - крупная травма или повреждение головы в предшествующие 3 недели;                    |
| - операция в предшествующие 10-14 дней;   |
| - желудочно-кишечное кровотечение в предшествующий месяц;                             |
| - известный риск кровотечения.  |
| <i>Относительные:</i>   |
| - преходящее нарушение мозгового кровообращения в предшествующие 6 месяцев;           |
| - прием антагонистов витамина К;  |
| - беременность и 1 неделя после родов;  |
| - пункция сосудов, не поддающихся прижатию;   |
| - травматичная реанимация;  |
| - рефрактерная артериальная гипертония (систолическое АД выше 180 мм рт. ст.);        |
| - тяжелое заболевание печени;   |
| - инфекционный эндокардит;  |
| - активная пептическая язва;  |
| - введение стрептокиназы более 5 суток назад (если ее планируется применять повторно) |

Примечание: \* у больных с ТЭЛА, представляющей непосредственную угрозу жизни, абсолютные противопоказания можно рассматривать как относительные

ТГВ, возможность поддерживать стабильный уровень антикоагуляции и опасность кровотечений (табл. 6). При длительном применении антикоагулянтов соотношение пользы и риска следует переоценивать как минимум ежегодно.

Если рецидив ТГВ и/или ТЭЛА возникает на фоне приема терапевтической дозы антикоагулянтов (МНО в диапазоне 2-3 при приеме антагониста витамина К, регулярном приеме апиксабана, дабигатрана этексилата или ривароксабана), возможен временный переход на подкожное введение лечебной дозы низкомолекулярного гепарина (обычно как минимум на 1 месяц) [9]. При этом необходимо убедиться, что речь действительно

идет о рецидиве ТГВ/ТЭЛА и отсутствуют новые факторы риска рецидива (в частности, злокачественное новообразование). Если рецидив ТГВ и/или ТЭЛА развился на фоне длительного регулярного подкожного введения лечебной дозы низкомолекулярного гепарина, следует увеличить дозу препарата на четверть или на треть.

При длительной вторичной профилактике неспровоцированного проксимального ТГВ нижних конечностей и/или ТЭЛА и индивидуальной непереносимости всех антикоагулянтов, а также если больной не хочет продолжать антикоагулянтную терапию, вместо отказа от антитромботического лечения можно рассмотреть прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 100 мг 1 раз в сутки [8,9]. Однако ацетилсалициловая кислота заметно уступает антикоагулянтам по эффективности и не имеет преимуществ по безопасности, поэтому ее нельзя рассматривать как альтернативу антикоагулянтам у больных, нуждающихся в длительной вторичной профилактике ТГВ и/или ТЭЛА.

*ТГВ верхних конечностей.* Подходы к применению антикоагулянтов аналогичны таковым при ТГВ нижних конечностей. Апиксабан, дабигатрана этексилат и ривароксабан при ТГВ верхних конечностей не изучены. В отдельных случаях при вовлечении подмышечных и более проксимальных участков венозного русла возможно проведение тромболитической терапии. При этом интенсивность и длительность антикоагулянтной терапии должны быть такими же, как у больных, не подвергавшихся тромболитическому лечению.

1. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. (координаторы). Флебология 2015;9(4, выпуск 2):3-52.
2. Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии. Российские клинические рекомендации. Травматология и ортопедия России 2012;63(приложение 1):1-24.
3. Kahn S, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141 (Suppl):e195S-e226S.
4. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141 (Suppl):e227S-77S.
5. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed:

**ТАБЛИЦА 6. Длительность применения антикоагулянтов после ТГВ нижних конечностей и/или ТЭЛА**

| Клинические обстоятельства возникновения тромбоза                         | Длительность применения антикоагулянтов   |
|---|---|
| Первый эпизод, обратимый фактор риска (хирургический или нехирургический) | 3 месяца; в отдельных случаях (например, при обширном проксимальном ТГВ нижних конечностей) целесообразно продлить до 6 месяцев   |
| Повторный эпизод  | Неопределенно долго (у большинства пожизненно); при высоком риске кровотечений – по крайней мере 3 месяца   |
| Постоянный кава-фильтр  | Неопределенно долго   |
| Первый неспровоцированный эпизод  | Как минимум 3 месяца или длительно (без определенной даты прекращения)*, когда был эпизод проксимального ТГВ нижних конечностей** и/или ТЭЛА, риск кровотечений приемлемый и поддерживается стабильный уровень антикоагуляции |

Примечание: \* основания для продления использования антикоагулянтов после первого неспровоцированного эпизода проксимального ТГВ нижних конечностей и/или ТЭЛА – тромбофилия с наиболее высоким риском рецидива венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (антифосфолипидный синдром, дефицит протеинов С или S, а также, возможно, гомозиготы по фактору V Лейден или мутации протромбина G20210A, двойные гетерозиготы по фактору V Лейден и мутации протромбина G20210A), плохая реканализация проксимальных сегментов глубокого венозного русла через 3 месяца, сохранение дисфункции правого желудочка при выписке из стационара, повышенный уровень Д-димера на фоне использования антикоагулянтов, повышение уровня Д-димера через 1 месяц после отмены антикоагулянтов; \*\* тромбоз, локализованный в подколенной и более проксимальных участках глубоких вен нижней конечности

- American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141 (Suppl):e278S–325S.
6. Spyropoulos AC, Anderson FA, FitzGerald G, et al.; for the IMPROVE Investigators. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest* 2011;140:706–14.
  7. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl):e419S–94S.
  8. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC 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). Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2014;35:3033–69.
  9. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:315–52.
  10. Smythe MA, Priziola J, Dobesh PP, et al. Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:165–86.
  11. Khorana AA, Carrier M, Garcia DA, Lee AYY. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:81–91.
  12. Watson HG, Keeling DM, Laffan M, et al on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis. *Brit J Haematol* 2015;170:640–8.

## What should practitioner know about prevention and treatment for venous thromboembolism

### I.S. Yavelov

Current approaches to prevention and treatment of venous thromboembolism with particular attention to antithrombotic therapy in different clinical situations are presented.

**Key words.** *Deep vein thrombosis, pulmonary embolism, prevention, treatment.*

**Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (1), 17-23.**