

ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН И ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

ЕРЕМЕЕВ В.П.

2016 г.

Актуальность проблемы профилактики тромбозов глубоких вен и тромбозов

Вероятно, недооценка истинного уровня ТГВ и является результатом отсутствия четких критериев диагностики и низкой чувствительности применяемых на сегодняшний день методов диагностики. Это диктует необходимость выделения групп пациентов, имеющих повышенный риск развития ВТ и проведения адекватных мер профилактических мероприятий.

В табл. 1 представлены данные о распространенности ВТЭ (венозной тромбоземболии) у хирургических пациентов различных категорий.

Таблица 1. Распространенность ВТЭ у хирургических пациентов при отсутствии профилактики (по данным литературы)

Тип операции	Распространенность, в %
Протезирование коленного сустава	60–88
Протезирование тазобедренного сустава	29–68
Общехирургические операции по поводу злокачественных заболеваний	19–29
по повод не злокачественных заболеваний	30–35
Гинекологические операции	25–29
Урологические операции	14–22
	10–35

Факторы риска развития ТГВ

Таблица 2. Повышение риска тромбоза при наличии приобретенных факторов риска (по данным литературы)

Факторы риска	Кратность повышения риска
Хирургические вмешательства	6 раз
Злокачественные новообразования	7 раз
Острые инфекции	10 раз
Инсульт	18 раз
Застойная сердечная недостаточность	4 раза
Гипертония	2 раза
Ожирение	4 раза
Варикозное расширение вен	2,5 раза
Иммобилизация	11 раз
Беременность	4 раза
ТГВ в анамнезе	8 раз

Факторы риска развития ТГВ

В табл. 3 и 4 представлены факторы, обуславливающие гиперкоагуляцию и венозную застой.

Таблица 3. Факторы, способствующие гиперкоагуляции

- Возраст
- Наследственная или приобретенная тромбофилия
- Злокачественные заболевания
- Применение высоких доз эстрогенов
- Беременность
- Послеродовый период
- Повышение вязкости крови
- Воспалительные заболевания

Таблица 4. Факторы, способствующие возникновению венозного застоя

- Возраст
- Ожирение
- Иммобилизация (постельный режим более 4 дней)
- Гипсовая иммобилизация
- Варикозное расширение вен
- Травма

Методы профилактики ТГВ и ТЭЛА

Существует несколько основных методов профилактики ТГВ и ТЭЛА, и традиционно их принято разделять на **медикаментозные** и **немедикаментозные** (последние включают в себя также **хирургические методы**). Целесообразность выбора того или иного метода основывается на определении индивидуальной степени риска ВТ для каждого больного и отнесении его к **низкой, средней или высокой** категории риска тромбообразования.

Фармакологическая профилактика:

Антикоагулянты

Механическая:

Эластическая компрессия

Пережимающаяся компрессия

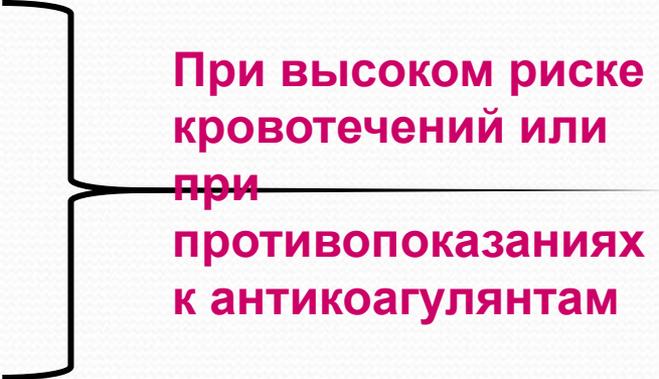
Хирургическая:

Кава-фильтр, операции на венах

Вторичная тромбопрофилактика:

Антагонисты витамина К – варфарин

Дезагреганты (аспирин, антагонисты АДФ)



При высоком риске кровотечений или при противопоказаниях к антикоагулянтам

Немедикаментозная профилактика

Механическая профилактика

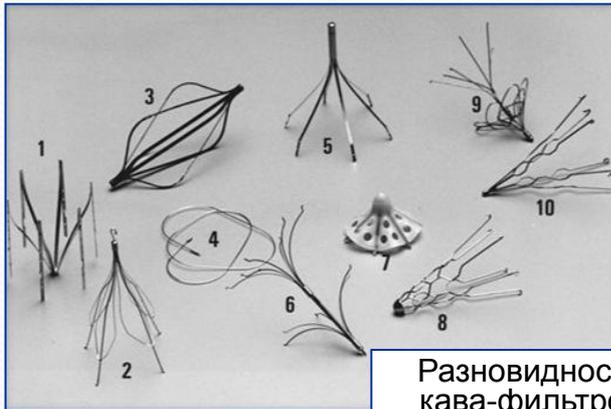
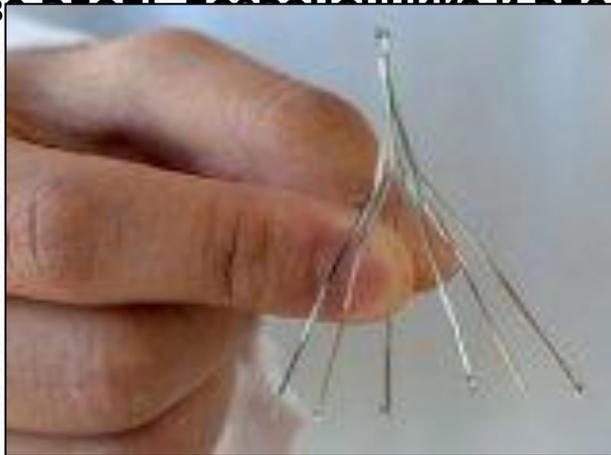
Ранний переход на амбулаторное лечение и отказ от длительной иммобилизации с целью стимуляции мышечного аппарата голени является самым простым и наиболее древним методом профилактики венозного застоя, и его, по возможности, нужно рекомендовать всем пациентам, у которых двигательная активность была существенно снижена вследствие оперативного вмешательства, инфаркта миокарда, инсульта и т.д.

Доказано, что механическая профилактика в виде эластического бинтования и возвышенного положения нижних конечностей, а также перемежающаяся пневматическая компрессия, позволяют значительно уменьшить венозный застой в покое.

Немедикаментозная профилактика

Имплантация кава-фильтра

Установка фильтра в нижнюю полую вену еще один вид механической профилактики. Нижняя полая вена – это крупная вена, проходящая в забрюшинном пространстве.



Разновидности кава-фильтров

Кава-фильтр представляет собой металлическое устройство, напоминающее зонтик. Этот фильтр устанавливают в полую вену для того, чтобы он задерживал тромбы, которые чаще всего образуются в венах нижних конечностей (ТГВ) и могут отрываться, перемещаясь по направлению к сердцу. Кава-фильтр задерживает тромбы, предотвращая ТЭЛА, то есть попадание тромбов в сердце и легочную артерию. Тромбоз глубоких вен кава-фильтр предотвратить не может. Это устройство применяется у некоторых пациентов с ТГВ, а также у пациентов с высоким риском ТГВ, которым нельзя назначать лекарственные препараты.

Медикаментозная профилактика ТГВ и ТЭЛА

Для проведения медикаментозной профилактики ТГВ и ТЭЛА используются несколько групп лекарственных препаратов, обладающих антикоагулянтной активностью. Это известно давно – во-первых, он усиливает эффект

1. Нефракционированный гепарин (НФГ)
анти тром- тромбина III – естественного антикоагулянта, инактивирующего факторы IIa, IXa и Xa; во-вторых, он обеспечивает подавление активности факторов V и VIII под действием **непариновые антикоагулянты** и некоторые другие.

Доказано, что подкожное введение НФГ в низких дозах с профилактической целью достаточно эффективно и не требует проведения интенсивного мониторинга лабораторных показателей. Однако у некоторых пациентов из группы высокого риска НФГ должен назначаться в дозах, обеспечивающих достижение терапевтического уровня активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) – по меньшей мере в 1,5 раза от контрольного уровня, и тогда его необходимо мониторировать.

При всей эффективности НФГ, к сожалению, трудно предсказать в плане антикоагуляционного действия и зависит от целого ряда факторов, таких как возраст, масса тела пациента, функциональное состояние почек и др., и обладает некоторыми побочными

Медикаментозная профилактика

2. Низкомолекулярные гепарины (НМГ)

НМГ, так же как и НФГ, являются катализаторами антитромбина III. Однако их антитромботическое действие **селективно и потому более предсказуемо**, чем у НФГ, и, главным образом, заключается в инактивации фактора Ха, что уменьшает риск выраженных кровотечений, которые, в принципе, могут возникнуть на фоне любой антитромботической терапии. Назначение НМГ в терапевтических дозах не требуют проведения строгого лабораторного мониторинга. Применение НМГ демонстрирует более благоприятный уровень безопасности и сопровождается меньшим риском побочных реакций, свойственных НФГ. Неслучайно в последние годы препараты из группы НМГ являются препаратами выбора как для профилактики, так и для лечения тромбоэмболических заболеваний.

В настоящее время на мировом фармацевтическом рынке присутствует около десятка различных НМГ, однако в Европе и России наибольшее распространение в клинической практике получили три препарата этой группы:

- **надропарин (Фраксипарин)**
- **далтепарин (Фрагмин)**
- **эноксапарин (Клексан)**

Механизм действия ОАК – производных кумарина – заключается в подавлении синтеза витамина К в печени. В результате витамин К-зависимые факторы свер-

Медикаментозная профилактика

тывания, включая протромбин (фактор II), фактор VII, фактор IX и X, образуются в некарбоксилированном виде со снижением коагуляционной активности.

Известно, что при проведении оральной антикоагулянтной терапии необходимо

мониторировать протромбиновое время, которое принято выражать в МНО

(международное нормализованное отношение). Данный тест необходимо

использовать при применении варфарина, поскольку те факторы свертывания, кото-

рые влияют на показатель МНО, являются витамин К-зависимыми (факторы I,

VII и X, но не V). Пациентам, получающим ОАК даже в профилактических

дозах, необходимо регулярно проводить мониторинг МНО, не только с целью

достижения эффективной концентрации антикоагулянта (для этого рекомендовано

поддерживать МНО в интервале 2,0–3,0), но и с целью снижения риска

кровотечения или ишемических осложнений, обусловленных труднопредсказуемым

эффектом производных кумарина.

При включении антагонистов витамина К в протокол профилактики ВТЭ

следует учитывать, что своего эффекта они достигают лишь на 4-й день от начала

4. Новые антитромботические препараты

В последние годы ведется активная разработка новых антитромботических препаратов, хотя бы отчасти лишенных отрицательных свойств гепарина и антагонистов витамина К. Одной из основных задач является поиск нового препарата с более высокой селективностью фармакологического действия. **Под селективностью следует понимать наличие более «точечного» и более предсказуемого влияния на коагуляционный каскад и как следствие улучшение эффективности при более благоприятном профиле безопасности.** НФГ, НМН и кумарины угнетают сразу несколько факторов свертывания на различных этапах коагуляционного каскада. Хотя, справедливости ради, следует отметить, что НМН в большей степени обладают анти-Ха-, нежели анти-IIa-активностью, что и обуславливает более предпочтительное отношение к ним (по сравнению с НФГ) среди специалистов. Новые же антикоагулянты действуют только на один фактор свертывания в той или иной точке коагуляционного каскада. К настоящему времени разработано несколько новых антикоагулянтов, которые либо уже применяются по тем или иным показаниям, либо находятся на последних стадиях исследования эффекти-

Медикаментозная профилактика

Медикаментозная профилактика

Прямые ингибиторы фактора Ха



Фондапаринукс – это чисто синтетический пента-сахарид, не содержащий, в отличие от гепаринов, никаких животных компонентов, известный под коммерческим названием Арикстра (Arixtra). Это первый препарат из нового класса селективных антитромботических агентов, утвержденный для клинического применения как в США, так и в Европе. Фондапаринукс обладает способностью селективно ингибировать фактор Ха. Нейтрализация этого фактора прерывает коагуляционный каскад и ингибирует как образование тромбина, так и формирование тромбов.

Медикаментозная профилактика

Первый таблетированный прямой ингибитор фактора Ха



Ривароксабан (Ксарелто) – новый пероральный антикоагулянт, являющийся прямым селективным ингибитором фактора Ха, обладающий высокой биодоступностью, при приеме внутрь и широким терапевтическим окном.

Показания к практическому применению Ксарелто:

Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения

Лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА

Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов, подвергающихся большому ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях

Медикаментозная профилактика

Прямые ингибиторы тромбина (ПИТ)



Прямые ингибиторы фрагмина – это вещества, обладающие способностью к угнетению тромбина, который является центральным звеном в системе гемостаза и играет основную роль в коагуляции, фибринолизе и активации тромбоцитов. Для парентерального введения во многих странах одобрены такие препараты, как гирудин, бивалирудин, лепирудин и агатробан. В настоящее время среди группы ПИТ наиболее широкое применение получил **дабигатран этаксилат (Прадакса)** – препарат для перорального применения.

Профилактика ТГВ и ТЭЛА в общей хирургии

Риск развития ТГВ у пациентов общехирургического профиля варьирует в широких пределах в зависимости от типа оперативного вмешательства и наличия индивидуальных дополнительных факторов риска. Риск ТГВ может быть низким у пациентов, которым проводятся небольшие хирургические вмешательства, длящиеся менее 30 минут и не сопровождающиеся специфическими факторами риска, и очень высоким у пациентов старше 40 лет при операциях по поводу

Таблица 5. Частота развития ТЭЛА в зависимости от типа операции на брюшной полости (по данным литературы)

Локализация оперативного вмешательства	Количество пациентов, n	Частота, %
Толстая, прямая кишка	2099	1,81
Печень, поджелудочная железа	349	1,72
Желудок	1134	0,92
Тонкий кишечник	396	0,76
Лапаротомия	997	0,60
Желчевыводящие пути	3547	0,40
Грыжа	4590	0,28
Аппендикс (аппендэктомия)	3071	0,20
Анальная область	1730	0,00

Профилактика ТГВ и ТЭЛА в общей хирургии

Таблица 6. Рекомендации по профилактике ТГВ у пациентов общехирургического профиля

Общехирургические пациенты из группы низкого риска (см. табл. 5)	<ul style="list-style-type: none">■ Ранняя мобилизация■ Эластические чулки
Общехирургические пациенты из группы среднего риска (см. табл. 5)	<ul style="list-style-type: none">■ НМГ (см. табл. 10) или■ Низкие дозы НФГ каждые 12 ч
Общехирургические пациенты из группы высокого риска (см. табл. 5)	<ul style="list-style-type: none">■ НМГ (см. табл. 10) или■ Низкие дозы НФГ каждые 8 ч ■ Эластические чулки, или■ Переменная пневматическая компрессия
При повышенном риске кровотечений	<ul style="list-style-type: none">■ Эластические чулки, или■ Переменная пневматическая компрессия
Онкологические пациенты	<ul style="list-style-type: none">■ НМГ после выписки – 4 недели

Доказано, что назначение НФГ в низких дозах и НМГ является наиболее эффективным методом профилактики ВТ у пациентов общехирургического профиля.

Профилактика ТГВ и ТЭЛА в общей хирургии

НФГ вводится в дозе 5000 ЕД подкожно за 2 часа до операции и затем каждые 8 или 12

после операции в течение 10 дней.

НМГ при назначении с профилактической целью общехирургическим пациентам

обладают некоторыми преимуществами перед НФГ в низких дозах и реже приводят к кровотечениям.

Так, по данным некоторых авторов, НМГ снижают риск клинически выраженных тромбозных осложнений на 29% по сравнению с гепарином.

Наиболее убедительную эффективность по сравнению с НФГ продемонстрировал надропарин (Фраксипарин):

39% снижение риска бессимптомных, флегмографически зарегистрированных ТГВ по сравнению с НФГ и 68% снижение риска

клинически выраженных ТГВ/ТЭЛА по сравнению с НФГ.

Для профилактики ТГВ у больных после ортопедических вмешательств и полостных операций фондапаринукс назначают по 25 мг п/к каждые 24 ч, старт через 6-8 часов после операции.

8 часов после операции.

8 часов после операции.

8 часов после операции.

Профилактика ТГВ и ТЭЛА при проведении ортопедических операций

У пациентов после больших ортопедических операций при отсутствии профилактики значительно повышается риск тромбозов вен голени (40–80%), проксимального венозного тромбоза (10–20%) и фатальной тромбоэмболии. По данным многочисленных исследований было показано, что НМГ обладают максимальной (по сравнению со всеми доступными на сегодняшний день средствами) эффективностью и позволяют снизить риск развития ТГВ и ТЭЛА примерно на 70%, а селективный ингибитор фактора Ха фондапаринукс и вовсе на 81–91% в зависимости от типа операции.

Профилактика ТГВ и ТЭЛА в общей хирургии, ортопедии и у нехирургических пациентов

Таблица 7. Основные лекарственные препараты, применяющиеся для профилактики ТГВ (по данным литературы)

Группа препаратов	Название	Дозы *
Нефракционированный гепарин (НФГ)	Гепарин	<ul style="list-style-type: none"> • Общая хирургия: 5000 ЕД п/к каждые 8-24 ч • Ортопедические операции: подбор доза по АЧТВ (в среднем 1,5 раза от нормальных показателей) • Нехирургические пациенты: 5000 ЕД п/к каждые 12 ч
Низкомолекулярные гепарины (НМГ)	Надропарин (Фраксипарин)	<ul style="list-style-type: none"> • Общая хирургия: 2850 МЕ (0,3 мл) п/к каждые 24 ч • Ортопедические операции: 38 МЕ/кг к/к каждые 24 ч в течение 3 суток после операции, затем 57 МЕ/кг п/к каждые 24 ч • Нехирургические пациенты: 2850 МЕ (0,3 мл) п/к каждые 24 ч
	Эноксапарин (Клексан)	<ul style="list-style-type: none"> • Общая хирургия: 4000 МЕ (40 мг) п/к каждые 24 ч • Ортопедические операции: 4000 МЕ (40 мг) п/к каждые 24 ч (Европа) или 3000 МЕ (30 мг) п/к каждые 12 ч (США) • Нехирургические пациенты: 4000 МЕ п/к каждые 24 ч
	Далтепарин (Фрагмин)	<ul style="list-style-type: none"> • Общая хирургия: 2500-5000 МЕ п/к каждые 24 ч • Ортопедические операции: 5000 МЕ п/к каждые 24 ч • Нехирургические пациенты: 5000 МЕ п/к каждые 24 ч
	Тинзапарин	<ul style="list-style-type: none"> • Общая хирургия: 3500 МЕ п/к каждые 24 ч • Ортопедические операции: 50-75 МЕ/кг п/к каждые 24 ч
Кумарин	Варфарин	Стартовая доза 5-10 мг каждые 24 ч – со дня операции или на следующий день, затем – подбор дозы по МНО с соответствующим ионитированием
Прямой ингибитор фактора Xa	Фондапаринукс	Большие ортопедические операции и полостная хирургия: 2,5 мг каждые 24 ч в форме п/к инъекции

Профилактика ТГВ и ТЭЛА при проведении ортопедических операций

Таблица 8. Рекомендации по профилактике ТГВ после больших ортопедических операций (по данным литературы)

Операция	Рекомендации
Протезирование тазобедренного и протезирование коленного сустава	<ul style="list-style-type: none">■ Фондапаринукс 2,5 мг подкожно каждые 24 ч, стар через 6–8 ч после операции, <u>или</u>■ НМГ(см. табл. 10 – дозы), старт за 12 ч до операции или через 12– 24 часа после операции, или■ Варфарин в индивидуально подобранной дозе, или■ Комбинированная профилактика с применением эластических чулок или переменной пневматической компрессии, <u>или</u>■ Дабигатран этаксилат (Прадакса) – 220 мг 1 раз в сутки (2 капс. по 110 мг), старт через 1–4 часа после операции с приема дозы 110 мг, с последующим увеличением до 220 мг. Длительность лечения в течение 1–28–35 дней.■ Ривароксабан (Ксарелто) назначают по 10 мг 1 р/сутки, старт через 6–10 часов после операции при условии достигнутого гемостаза. Длительность – после ПКС в течение 2 недель, после ПТЗ – в течение 5 недель.
Оперативное лечение переломов бедра	<ul style="list-style-type: none">■ Фондапаринукс 2,5 мг подкожно каждые 24 ч, стар через 6–8 ч после операции, <u>или</u>■ НМГ(см. табл. 9 – дозы), старт за 12 ч до операции или через 12–24 часов после операции, <u>или</u>■ Варфарин в индивидуально подобранной дозе (см. табл. 9 – дозы)

Длительная профилактика после госпитализации

В ряде исследований показано, что некоторые пациенты нуждаются в увеличении сроков проведения профилактики венозных тромбозов и тромбоемболий после выписки из стационара. Так, у онкологических пациентов, которым проводятся хирургически вмешательства, риск развития ВТ очень высок и, кроме того, могут отмечаться отсроченные эпизоды ТГВ и ТЭЛА, в том числе и фатальной. Необходимость проведения более длительной профилактики обусловлена, главным образом, поздней и не всегда достаточной мобилизации пациента после выписки из стационара и сохранением прокоагулянтной активности. Подобный подход к хирургическим пациентам можно сравнить с рекомендациями по длительной профилактике у пациентов после ортопедических вмешательств, особенно на бедре и колене.

Хирургическим пациентам с очень высоким риском целесообразно продлевать профилактику до 30-40 дней после операции или даже дольше. Данный профилактический подход позволяет снизить общую частоту ТГВ и частоту проксимальных ТГВ по меньшей мере на 50% без увеличения риска кровотечений.

Пациенты с ТГВ или ТЭЛА в анамнезе, а также пациенты с наследственными тромбофилиями могут потребовать еще более длительной профилактики.