

Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений у больных, госпитализированных с нехирургическими заболеваниями

И.С.Явелов

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова, Москва

В обзоре рассматриваются современные представления о подходах к профилактике тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочных артерий у больных, госпитализированных с нехирургическими заболеваниями. Представлены критерии отбора больных, нуждающихся в профилактике, основания для выбора метода профилактики и ее длительности.

Ключевые слова: венозные тромбозы, тромбоэмболические осложнения, нехирургические заболевания, профилактика.

Prevention of venous thromboembolism in hospitalized nonsurgical patients: what should be known to medical practitioner?

I.S.Yavelov

Russian National Research Medical University named by N.I.Pirogov, Moscow

Current approaches to prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in hospitalized nonsurgical patients are presented. Criteria for selection patients, choice of method and duration of prophylaxis are discussed.

Key words: venous thromboembolism, nonsurgical patients, prevention.

Хотя возникновение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) – венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) – в стационаре часто связывают с проведением хирургических вмешательств и наличием травм, более половины клинически выраженных случаев ТГВ нижних конечностей и ТЭЛА и до 80% смертей от ТЭЛА возникает у нехирургических больных [1–8]. Сам факт госпитализации с острым нехирургическим заболеванием сопряжен с 8-кратным увеличением

риска ВТЭО и ответственен примерно за четверть ВТЭО в популяции [9–11]. ТЭЛА является ведущей причиной внезапной смерти нехирургических больных в стационаре, причем во многих случаях диагноз устанавливается только при аутопсии [1, 4, 9, 12]. Последствия ТГВ и ТЭЛА достаточно серьезны как для больного, так и системы здравоохранения. Помимо угрозы смерти они включают инвалидизирующие проявления хронической легочной гипертензии, посттромбофлебитического синдрома, высокий риск рецидивов и необходимость длительного применения лечебных доз антикоагулянтов, что не всегда возможно, не во всех случаях эффективно и сопряжено с опасностью геморрагических осложнений [13–17]. Вместе с тем, при надлежащей организации работы большинство случаев ВТЭО можно предотвратить.

Определение необходимости профилактики ВТЭО у больных, госпитализированных с нехирургическими заболеваниями. Большинство больных, госпитализированных с острым нехирургическим заболеванием или обострением хронического нехирургического заболевания, имеют как минимум один из многочисленных признаков, наличие которых свидетельствует о повышенной вероятности ВТЭО (табл. 1) [13]. При этом с одной стороны, значимость отдельных предрасполагающих факторов неодинакова, с другой – в каждом конкретном случае возможны их разнообразные сочетания. Соответственно, данный контингент больных очень разнороден и включает пациентов с различным риском возникновения ВТЭО. Так, если при поголовном обследовании частота выявления ТГВ в нехирургическом стационаре составляет 10–26%, у отдельных категорий больных она намного выше и может достигать до 80% [18–21]. Поэтому первоначально необходимо определить, какова угроза возникновения ТГВ и ТЭЛА у конкретного больного и, соответственно, насколько он нуждается в профилактике.

По меньшей мере, с 2004 г. очевидно, что пользу от профилактики получают как минимум больные, госпитализированные с выраженной хронической сердечной недостаточностью или заболеванием легких с тяжелой дыхательной недостаточностью, а также больные, находящиеся на постельном режиме и имеющие как минимум один дополнительный (достаточно серьезный) клинический фактор риска ВТЭО (неизлеченное злокачественное новообразование, сепсис, острое неврологическое заболевание или воспаление кишечника) [13]. Необходимость профилактики ВТЭО у этих категорий больных представляется достаточно хорошо установленной, рекомендация осуществлять профилактику ВТЭО считается оправданной для большинства подобных больных в большинстве обстоятельств, а вероятность того, что дальнейшие исследования изменят сформировавшуюся убежденность, расценивается как очень низкая.

Проблема выявления других категорий госпитализированных нехирургических больных, нуждающихся в профилактике ВТЭО, пока не решена. Для этого предлагается использовать различные модели оценки риска (Risk Assessment Models – RAM), одна из которых приведена в Российских клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложне-

Сведения об авторе:

Явелов Игорь Семенович – д.м.н., РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Таблица 1. Основные факторы риска ТГВ и ТЭЛА у нехирургических больных [13]

Острое неврологическое заболевание с нарушенной подвижностью нижних конечностей
Тяжелое заболевание легких (особенно с дыхательной недостаточностью, при необходимости искусственной вентиляции легких)
Выраженная сократительная дисфункция миокарда (особенно с хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца)
Сепсис
Острая инфекция (пневмония и др.)
Артрит суставов нижних конечностей
Воспалительное заболевание толстого кишечника
Постельный режим или выраженное ограничение подвижности длительностью как минимум 3 сут, длительное положение сидя
Возраст >40 лет (с увеличением возраста риск растет; обычные градации >40, >60 и >75 лет)
Не излеченное злокачественное новообразование (мозга, аденокарцинома яичника, поджелудочной железы, толстой кишки, желудка, легких, простаты, почек) и его лечение (гормональные препараты, химиотерапия, рентгенотерапия)
ТГВ или ТЭЛА в анамнезе
Ожирение
Варикозное расширение вен нижних конечностей
Врожденные тромбофилии
Прием эстроген-содержащих оральных контрацептивов или гормональная заместительная терапия
Применение селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов
Нефротический синдром
Миелопролиферативные заболевания (лейкоз, полицитемия, тромбоцитоз)
Антифосфолипидный синдром
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
Тяжелая гипергомоцистеинемия
Иммунная тромбоцитопения, вызванная гепарином
Постоянный катетер в центральной вене
Беременность и послеродовой период (до 6 нед)

Таблица 2. Оценка риска ВТЭО у госпитализированных нехирургических больных: шкала Padua [11, 23]

Фактор риска	Балл
Активный рак (метастазы и/или химиотерапия или радиотерапия <6 мес назад)	3
ВТЭО в анамнезе (за исключение тромбоза поверхностных вен)	3
Ограниченная подвижность (постельный режим с выходом в туалет ≥ 3 дней) из-за ограничений, имеющихся у больного, или по предписанию врача	3
Известная тромбофилия (дефекты антитромбина, протеина С или S, фактор V Лейден, мутация протромбина G20210A, антифосфолипидный синдром)	3
Травма и/или операция ≤ 1 мес назад	2
Возраст ≥ 70 лет	1
Сердечная и/или дыхательная недостаточность	1
Инфаркт миокарда или ишемический инсульт	1
Острая инфекция и/или ревматологическое заболевание	1
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	1
Продолжение использования гормональной заместительной терапии или пероральных контрацептивов	1
Примечание. Риск ВТЭО высокий при сумме баллов ≥ 4	

ний [22]. Общим недостатком подобных моделей является их произвольное построение на основании суждения специалистов о значимости тех или иных факторов риска ВТЭО, отсутствие надлежащей оценки «работоспособности» в клинических условиях, а также зачастую достаточная сложность, затрудняющая применение на практике [11]. Тем не менее, до появления более точных алгоритмов принятия решения о необходимости профилактики ВТЭО у госпитализированных нехирургических больных эксперты Американской коллегии торакальных врачей предлагают использовать индекс прогноза Padua (табл. 2) [11, 23]. Он был эмпирически сконструирован на основе проверенной на практике модели N. Kucher, и его способность разделять пациентов на группы низкого и высокого риска оценена у 1180 госпитализированных нехирургических больных [23, 24]. Было показано, что

при отсутствии профилактики за 90 дней частота ВТЭО с симптомами среди больных, отнесенных к группе низкого риска, составила 0,3% (1 случай ТЭЛА и 1 сочетание ТГВ с ТЭЛА), в то время как при наличии ≥ 4 баллов по индексу Padua она достигала 11% (ТГВ у 6,7%, несмертельная ТЭЛА – у 3,9%, смертельная ТЭЛА – у 0,4% больных).

При принятии решения о медикаментозной профилактике ВТЭО необходимо учитывать противопоказания, к которым, прежде всего, относится неприемлемо высокий риск кровотечений. Так, в крупном регистре IMPROVE определены независимые факторы риска (предикторы) крупных и клинически значимых некрупных кровотечений у госпитализированных нехирургических больных (табл. 3) [11, 25]. Однако алгоритмов принятия индивидуального решения о том, при какой степени риска геморрагических осложнений (или соотношении

Таблица 3. Независимые факторы риска крупных или клинически значимых некрупных кровотечений у 10866 госпитализированных нехирургических больных [11, 25]	
Фактор риска	Относительный риск
Активная язва желудка или 12-перстной кишки	4,15
Кровотечение за 3 месяца до госпитализации	3,64
Тромбоциты в крови $<50 \times 10^9/\text{л}$	3,37
Возраст ≥ 85 лет (по сравнению с возрастом <40)	2,96
Печеночная недостаточность (МНО $>1,5$)	2,18
Тяжелая почечная недостаточность (СКФ <30 мл/мин/1,73м ²)	2,14
Госпитализация в отделение интенсивной терапии	2,10
Катетер в центральной вене	1,85
Ревматоидное заболевание	1,78
Активный рак	1,78
Мужской пол	1,48

Таблица 4. Медикаментозная профилактика ВТЭО у нехирургических больных	
Препарат	Способ профилактики
Нефракционированный гепарин (низкая доза)	Подкожно 5000 МЕ 2–3 раза в сутки (контроля активированного частичного тромбопластинового времени не требуется)
Далтепарин	Подкожно 5000 МЕ 1 раз в сутки
Надропарин (больные высокого риска)	Подкожно: 0,4 мл при массе тела ≤ 70 кг; 0,6 мл при массе тела >70 кг
Эноксапарин	Подкожно 40 мг 1 раз в сутки
Фондапаринукс	Подкожно 2,5 мг 1 раз в сутки

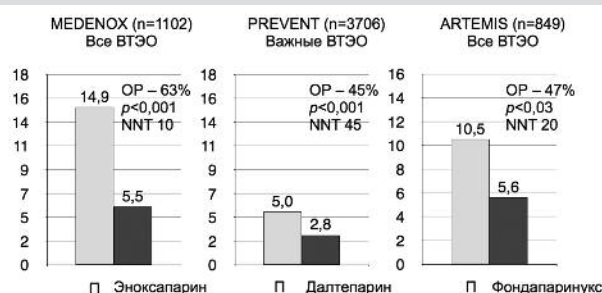
рисков тромбоза и кровотечения) разумно отказаться от медикаментозной профилактики ВТЭО, пока не разработано. Сложность создания таких предписаний во многом связано с тем, что факторы риска ВТЭО и кровотечений во многом совпадают. Соответственно, больные, больше всего нуждающиеся в профилактике ВТЭО, зачастую одновременно имеют достаточно высокий риск серьезных геморрагических осложнений. В ожидании более определенных данных, эксперты Американской коллегии торакальных врачей предлагают обращать особое внимание на присутствие многочисленных или отдельных наиболее значимых факторов риска кровотечения (активные язвы желудка или 12-перстной кишки, кровотечения за 3 мес до госпитализации и выраженная тромбоцитопения) [11].

Способы профилактики ВТЭО у больных, госпитализированных с нехирургическими заболеваниями

Наиболее действенным способом профилактики ВТЭО, эффективность которого наиболее хорошо установлена и многократно подтверждена, является парентеральное введение антикоагулянтов. По совокупным данным 9 рандомизированных исследований, включавших 19 958 нехирургических больных, парентеральное введение антикоагулянтов обеспечивает снижение относительного риска ТЭЛА с симптомами на 57%, смертельной ТЭЛА – на 62%, ТГВ с клиническими проявлениями – на 53% [26]. При этом в целом существенного увеличения частоты крупных кровотечений не ожидается (их частота была невелика и составляла в группах контроля

Информация о препарате	КЛЕКСАН (Санофи-авентис) эноксапарин натрия Раствор для инъекций, 1 мл (100 мг – 10000 анти-Ха МЕ) Низкомолекулярный гепарин со средней молекулярной массой около 4500 дальтон
ФАРМАКОДИНАМИКА В очищенной системе <i>in vitro</i> эноксапарин натрия обладает анти-Ха активностью (примерно 100 МЕ/мл) и низкой анти-IIa или антитромбиновой активностью (примерно 28 МЕ/мл). При использовании его в профилактических дозах, он незначительно изменяет активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), практически не оказывает воздействия на агрегацию тромбоцитов и на уровень связывания фибриногена с рецепторами тромбоцитов. Анти-IIa активность в плазме примерно в 10 раз ниже, чем анти-Ха активность. Средняя максимальная анти-IIa активность наблюдается примерно через 3–4 ч после п/к введения и достигает 0,13 МЕ/мл и 0,19 МЕ/мл после повторного введения 1 мг/кг (при 2-кратном введении) и 1,5 мг/кг (при однократном введении) соответственно. Средняя максимальная анти-Ха активность плазмы наблюдается через 3–5 ч после п/к введения препарата и составляет примерно 0,2; 0,4; 1,0 и 1,3 анти-Ха МЕ/мл после п/к введения 20, 40 мг или 1; 1,5 мг/кг соответственно.	ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ Профилактика венозных тромбозов и эмболий при хирургических вмешательствах, особенно при ортопедических и хирургических операциях; профилактика венозных тромбозов и эмболий у больных, находящихся на постельном режиме вследствие острых терапевтических заболеваний, включая острую сердечную недостаточность и декомпенсацию хронической сердечной недостаточности (III или IV класс NYHA), острую дыхательную недостаточность, а также при тяжелых острых инфекциях и острых ревматических заболеваниях в сочетании с одним из факторов риска венозного тромбообразования; лечение тромбоза глубоких вен с тромбозом легочной артерии или без нее; профилактика тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа (при длительности сеанса не более 4 часов); лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q в сочетании с ацетилсалициловой кислотой; лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов, подлежащих медикаментозному лечению или последующему чрескожному коронарному вмешательству. Разделы: Фармакокинетика, Особые указания, Противопоказания, Способ применения и дозы, Применение при беременности и кормлении грудью, Взаимодействие, Передозировка, Побочные действия.

Рис. 1. Профилактика ВТЭО у терапевтических больных: результаты наиболее современных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований [21, 27, 28]



Примечание. OP – относительный риск; NNT – число больных, у которых необходимо вводить антикоагулянт для предотвращения одного ВТЭО; П – плацебо.

0,44%, при использовании антикоагулянтов – 0,58%).

Способы использования антикоагулянтов с доказанной эффективностью представлены в табл. 4. При этом если ранее полагали, что от подкожного введения нефракционированного гепарина в дозе 5000 ЕД 3 раза в сутки по сравнению с его введением 2 раза в сутки можно ожидать, с одной стороны, несколько большей эффективности, с другой – несколько большей частоты кровотечений, в настоящее время существенных различий между этими режимами не видят [11, 13].

С определенностью судить об относительной эффективности и безопасности антикоагулянтов, рекомендованных для профилактики ВТЭО у нехирургических больных, не представляется возможным, поскольку в большинстве случаев их прямого сопоставления не проводилось. Отдельные препараты изучались на разных контингентах больных; при этом имелись заметные различия в критериях отбора, длительности периода наблюдения и особенностях оценки конечных точек. Тем не менее, при рассмотрении результатов крупных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований далтепарина, фондапаринукса и эноксапарина нельзя не заметить, что эноксапарин был изучен у больных с наиболее высоким риском ВТЭО (наибольшей частотой неблагоприятных исходов в группе плацебо) и в этой ситуации обеспечивал наиболее существенное снижение частоты ВТЭО (рис. 1) [21, 27, 28]. Профилактика осуществлялась на протяжении 6–14 сут в исследованиях MEDENOX и ARTEMIS или 14 сут в исследовании PREVENT. Оценка наличия ТГВ проводилась при окончании периода профилактики в исследованиях MEDENOX и ARTEMIS (в основном с помощью венографии) или 21-е сутки в исследовании PREVENT (с помощью компрессионной ультрасонографии). Известен также ряд рандомизированных исследований по сопоставлению эноксапарина и нефракционированного гепарина, в которых эноксапарин обеспечивал более выраженное снижение частоты ВТЭО, в особенности у больных с наиболее высоким риском возникновения подобных осложнений – в первые 2 нед после ишемического инсульта с параличом (исследования PREVENT и M.Hillboom и соавт.) (рис. 2) [29–32]. Эти результаты свидетельствуют в пользу большей эффективности низкомолекулярных гепаринов у больных с высоким риском ВТЭО. Кроме того, объединенный анализ ряда исследований указывает на меньшую частоту крупных кровотечений при использовании профилактических доз низко-

Рис. 2. Профилактика ВТЭО у нехирургических больных: сопоставление эноксапарина и нефракционированного гепарина [29–32]



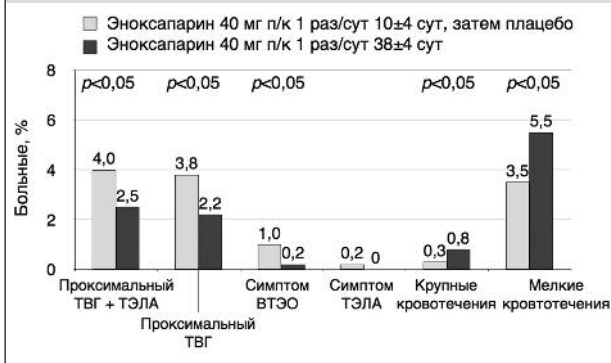
Примечание. НФГ – нефракционированный гепарин; OP – относительный риск; энокс – эноксапарин.

молекулярных гепаринов по сравнению с нефракционированным гепарином (снижение риска на 52%, что с учетом нечастой встречаемости подобных осложнений соответствовало предотвращению 5 неблагоприятных событий на каждую 1000 леченых) [11].

В случаях, когда применение антикоагулянтов представляется невозможным из-за неприемлемо высокого риска кровотечений или других противопоказаний, речь идет об использовании механических способов профилактики (эластический компрессионный трикотаж, перемежающаяся пневматическая компрессия нижних конечностей) [11]. При этом следует учитывать, что сведения об эффективности указанных способов профилактики ТГВ у нехирургических больных крайне ограничены, и рекомендации по их применению основаны преимущественно на экстраполяции результатов, полученных в хирургии. В целом доказательств эффективности компрессионного трикотажа нет, притом, что подобный подход увеличивает риск повреждения кожи и образования язв, по крайней мере, после инсульта. Результаты использования компрессионного трикотажа у больных с инсультом противоречивы: в одном исследовании компрессионные чулки, захватывающие бедро, не предупреждали ВТЭО, в другом – способствовали снижению частоты проксимального ТГВ по сравнению с компрессией голени до колена [33, 34]. Соответственно, можно предполагать, что если компрессионный трикотаж все-таки решено использовать, оправдана компрессия всей ноги, включая бедро [11]. В небольшом рандомизированном исследовании у 133 больных с геморрагическим инсультом применение перемежающейся пневматической компрессии в дополнение к эластическим чулкам с градуальным сдавлением нижних конечностей через 10 сут позволило заметно уменьшить частоту бессимптомного ТГВ, по данным ультрасонографии (4,7 против 15,9% соответственно) [35]. Чтобы добиться положительных результатов, при использовании механических способов профилактики важно строго следовать методике, не допускать заметных перерывов в компрессии, а также не откладывать активизацию больного.

С учетом существующих неясностей, как только исчезнут противопоказания (в частности, уменьшится опасность кровотечения), рекомендуют безотлагательно начать вводить антикоагулянты, если еще сохраняется необходимость осуществлять профилактику ВТЭО [11].

Рис. 3. Продленная профилактика ВТЭО у нехирургических больных: результаты рандомизированного исследования EXCLAIM (n=5963) [41]



Данные об эффективности антиагрегантов (преимущественно ацетилсалициловой кислоты) в профилактике ВТЭО у нехирургических больных крайне ограничены (9 клинических исследований, включавших в совокупности 555 больных), сведений о сопоставлении эффективности антиагрегантов и других способов профилактики нет. И хотя имеющиеся факты не исключают снижение частоты бессимптомных ТГВ на фоне приема антиагрегантов, обратной стороной медали является увеличение риска кровотечений. В этих условиях эксперты Американской коллегии торакальных врачей в настоящее время воздерживаются от каких-либо рекомендаций (в то время как 8 лет назад они однозначно не рекомендовали применение ацетилсалициловой кислоты как единственного способа профилактики ВТЭО) [11, 13].

На возможное защитное действие ацетилсалициловой кислоты в отношении клинически выраженных ВТЭО указывают результаты метаанализа антитромбоцитарных лекарственных средств у больных с высоким риском сосудистых осложнений атеросклероза и исследования по вторичной профилактике некардиоэмболического инсульта ESPS-2 [36, 37]. Однако очевидно, что эти данные имеют мало отношения к больным, госпитализированным с острым нехирургическим заболеванием. С другой стороны, известно, что частота кровотечений, связанная с применением ацетилсалициловой кислоты сопоставима с использованием лечебных доз антикоагулянтов (в частности, антагонистов витамина К при целевом МНО 2–3) [38]. Соответственно, несмотря на некоторую «либерализацию» отношения к ацетилсалициловой кислоте, наличие доступных способов медикаментозной профилактики с хорошо доказанным положительным эффектом и отсутствие преимуществ в безопасности делает ее использование для профилактики ВТЭО у нехирургических больных не оправданным. Также в этой особо угрожаемой ситуации нет оснований считать адекватной защитой от ВТЭО прием ацетилсалициловой кислоты по другим показаниям.

Длительность профилактики ВТЭО у больных, госпитализированных с нехирургическими заболеваниями

Наиболее хорошо изученная длительность введения антикоагулянтов для профилактики ВТЭО у нехирургических больных составляет 6–14 сут. Вместе с тем, с учетом всех накопленных доказательств, в настоящее время рекомендуют расширить эти рамки до 6–21 сут и осуществлять профилактические мероприятия до восстановления полной двигательной активности или выписки больного (в зависимости от того, что наступит раньше) [11].

Однако в ряде случаев и этого может оказаться недостаточно. Так, при анализе национальной базы данных Великобритании методом «случай–контроль» было обнаружено, что после инфекции мочевого тракта риск выявления ТГВ или ТЭЛА повышен в 2 раза и остается таковым как минимум 4 нед, постепенно возвращаясь к исходному на протяжении ближайшего года [39]. При этом он оставался больше 1,5 как минимум 8 нед. При анализе медицинской документации у 1897 больных в городе Ворчестер (США) оказалось, что 73,7% эпизодов ВТЭО возникает амбулаторно, и в 36,8% случаев это происходит после госпитализации по поводу нехирургического заболевания в предшествующие 3 мес (из них две трети – в первый месяц после выписки) [40]. Очевидно также, что у ряда больных факторы риска ВТЭО сохраняются на протяжении достаточно длительного времени. При этом известно, что длительное (вплоть до 1 мес) использование антикоагулянтов приносит пользу хирургическим больным с высоким риском ВТЭО (после протезирования тазобедренного сустава, операций при переломе бедренной кости, крупных операциях в брюшной полости и в малом тазу при злокачественных новообразованиях) [11]. Все это стало основанием к изучению целесообразности продления использования антикоагулянтов у больных, госпитализированных с острыми нехирургическими заболеваниями.

Единственным парентеральным антикоагулянтом, изученным при длительной профилактике ВТЭО у нехирургических больных, является эноксапарин. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании EXCLAIM больные в возрасте как минимум 40 лет, госпитализированные с острыми нехирургическими заболеваниями и сильно ограниченной подвижностью (постельный режим или сидячее положение) после обязательного введения эноксапарина в дозе 40 мг 1 раз в сутки на протяжении 10±4 сут рандомизировались к продолжению введения эноксапарина или переходу на плацебо на протяжении еще 28±4 сут [41]. Продление профилактики привело к уменьшению частоты возникновения клинически важных ВТЭО (по окончании исследования проводился поиск ТГВ с использованием компрессионной ультрасонографии или венографии) ценой увеличения риска крупных кровотечений (рис. 3). В целом польза перевешивала неблагоприятные последствия продления профилактики (было предотвращено больше ВТЭО, чем спровоцировано крупных кровотечений), что в основном имело отношение к больным старше 75 лет, женщинам, а также лицам с наиболее выраженным ограничением подвижности (постельный режим или положение сидя без выхода в туалет). Вместе с тем, возможность спровоцировать крупные кровотечения при продленном использовании антикоагулянтов настораживает, тем более что среди них было 4 внутричерепных, включая одно смертельное.

Результаты исследований новых пероральных антикоагулянтов (апиксабана и ривароксабана) для профилактики ВТЭО у больных, госпитализированных с острыми нехирургическими заболеваниями, оказались разочаровывающими [42]. Так, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании MAGELLAN, включавшем 8101 больного, пероральный прием ривароксабана в дозе 10 мг 1 раз в сутки в первые 6–14 сут не уступал по эффективности подкожному введению эноксапарина в дозе 40 мг 1 раз в сутки, но характеризовался более частым возникновением крупных и клинически значимых некрупных кровотечений (2,8 против

1,2% у получавших эноксапарин соответственно; $p < 0,001$) [43]. Продление использования ривароксабана вплоть до 35 ± 4 сут способствовало снижению частоты ВТЭО (4,4 против 5,7% у получавших эноксапарин в течение 6–14 сут; $p = 0,02$), но приводило к существенному увеличению частоты клинически значимых кровотечений (1,4 против 0,5% на плацебо с 11 до 35 сут; $p < 0,001$). При этом в абсолютном выражении польза и риск оказались сопоставимы. Соответственно, проблемы с безопасностью ставят под вопрос перспективы использования ривароксабана в профилактике ВТЭО у нехирургических больных.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ADOPT, включавшем 6528 больных, пероральный прием апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в течение 30 сут не имел преимуществ по эффективности перед подкожным введением эноксапарина в дозе 40 мг 1 раз в сутки [44]. При этом длительное использование ривароксабана было сопряжено с более частым возникновением крупных кровотечений (0,47 против 0,19% у получавших эноксапарин; $p = 0,04$).

В целом представляется, что помимо особенностей конкретных препаратов и «удачности» выбора их доз важнейшее значение в итогах проведенного изучения сыграло сохраняющееся незнание, какие контингенты нехирургических больных нуждаются в продленной профилактике ВТЭО и в каких случаях ожидаемое снижение риска тромбоэмболических осложнений перевешивает увеличение частоты кровотечений при длительном применении антикоагулянтов. Соответственно, у больных, госпитализированных с острым нехирургическим заболеванием, в настоящее время предлагают не прибегать к продлению профилактики дольше периода ограничения подвижности или пребывания в стационаре [11]. Очевидно, если обстоятельства способствуют принятию такого решения (например, длительная госпитализация у больных с выраженным ограничением подвижности и сохраняющимися факторами риска ВТЭО), необходим тщательный анализ соотношения возможной пользы (опасности ВТЭО при отсутствии профилактики) и риска (опасности спровоцировать крупное кровотечение и его ожидаемых последствий) у каждого конкретного больного.

Заключение

В настоящее время очевидно, что частоту возникновения тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболии легочной артерии у больных, госпитализированных с нехирургическими заболеваниями, можно существенно уменьшить. Для этого необходимо поголовно оценивать риск подобных осложнений в кратчайшие сроки после поступления в стационар, избегать неоправданного продления постельного режима и широко использовать современные методы профилактики, среди которых наиболее эффективно парентеральное введение антикоагулянтов.

Литература

- Goldhaber S.Z., Savage D.D., Garison R.J. et al. Risk factors for pulmonary embolism: the Farmingham Study. *Am J Med.* 1983; 74: 1023–1028.
- Sandler D.A., Martin J.F. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med.* 1989; 82: 203–205.
- Lindblad B., Sternby N.H., Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *Brit Med J.* 1991; 302:709–711.
- Anderson F.A., Wheeler H.B., Goldberg R.J., et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester DVT Study. *Arch Intern Med.* 1991; 151: 933–938.
- Bouthier J. The venous thrombotic risk in nonsurgical patients. *Drugs.* 1996; 52 (Suppl): 16–29.
- Baglin T.P., White K., Charles A. Fatal pulmonary embolism in hospitalised medical patients. *J Clin Pathol.* 1997; 50: 609–610.
- Goldhaber S.Z., Dunn K., MacDougall R.C. et al. New onset of venous thromboembolism among hospitalized patients at Brigham and Women's Hospital is caused more often by prophylaxis failure than by withholding treatment. *Chest.* 2000; 118:1680–1684.
- Alikhan R., Peters F., Wilmott R., et al. Epidemiology of fatal pulmonary embolism in non-surgical patients. *Blood.* 2002; 100: 276a.
- Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N., et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 809–815.
- Heit J.A., O'Fallon W.M., Petterson T.M., et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 1245–1248.
- Kahn S.R., Lim W., Dunn A.S., et al. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141 (Suppl.): e195S–e226S.
- Anderson F.A., Wheeler H.B. Venous thromboembolism. Risk factors and prophylaxis. *Clin Chest Med.* 1995; 16: 235–251.
- Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A., et al. Prevention of Venous Thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004; 126: 338S–400S.
- Nicolaides A.N., Fareed J., Kakkar A.K., et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol.* 2006; 25: 101–161.
- Kahn S., Ginsberg J.S. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 17–26.
- Pengo V., Lensing A.V., Prins M.H. et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2257–2264.
- Palareti G., Cosmi B. Predicting the risk of recurrence of venous thromboembolism. *Curr Opin Hematol.* 2004; 11: 192–197.
- Belch J.J., Lowe G.D., Ward A.G., et al. Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. *Scott Med J.* 1981; 26: 115–117.
- Cade J.F. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med.* 1982; 10: 448–450.
- Hirsh D.R., Ingenito E.P., Goldhaber S.Z. Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. *JAMA.* 1995; 274: 335–337.
- Samama M.M., Cohen A.T., Darmon J.-Y. et al., for the MEDENOX Study Group. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med.* 1999; 341: 783–800.
- Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. *Флебология.* 2010; 4: 1: 2: 1–37.
- Barbar S., Noventa F., Rosetto V. et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *Thromb Haemost.* 2010; 8: 2450–2457.
- Kucher N., Koo S., Quiroz R., et al. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med.* 2005; 352: 969–977.
- Decousus H., Tapson V.F., Bergmann J.F. et al. IMPROVE Investigators. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest.* 2011; 139: 69–79.
- Dentali F., Douketis J.D., Gianni M., et al. Meta-analysis: Anticoagulant Prophylaxis to Prevent Symptomatic Venous Thromboembolism in Hospitalized Medical Patients. *Ann Intern Med.* 2007; 146: 278–288.

27. Leizorovicz A., Cohen A.T., Turpie A.G.G., et al. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Dalteparin for the Prevention of Venous Thromboembolism in Acutely ill Medical Patients. *Circulation* 2004; 110: 874–879.
28. Cohen A.T., Davidson B.L., Gallus A.S., et al., for the ARTEMIS Investigators. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomized placebo controlled trial. *BMJ*. 2006; 332: 325–329.
29. Lechler E., Scharamm W., Flosbach C.W. The venous thrombotic risk in non-surgical patients: epidemiological data and efficacy/safety profile of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin). The Prime Study Group. *Haemostasis*. 1996; 26 (Suppl. 2): 49–56.
30. Kleber F.X., Witt C., Vogel G. et al. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am Heart J*. 2003; 145: 614–621.
31. Hillbom M., Eriola T., Sotaniemi K. et al. Enoxaparin vs heparin for prevention of deep-vein thrombosis in acute ischaemic stroke: a randomized, double-blind study. *Acta Neurol Scand*. 2002; 106: 84–92.
32. Sherman D.G., Albers G.W., Bladin C. et al., on behalf of the PREVAIL Investigators. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet*. 2007; 369: 1347–1355.
33. Dennis M., Sandercock P.A., Reid J., et al., CLOTS Trials Collaboration. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. *Lancet*. 2009; 373: 1958–1965.
34. CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trial Collaboration. Thigh-length versus below-knee stockings for deep venous thrombosis prophylaxis after stroke: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010; 153: 553–562.
35. Lacut K., Bressollette L., Le Gal G., et al. Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2005; 65: 865–869.
36. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009; 373: 1849–1860.
37. ESPS 2 Group. European stroke prevention study. *J Neurol Sci*. 1996; 143: 1–13.
38. Hansen M.L., Sørensen R., Clausen M.T. et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2010; 170: 1433–1441.
39. Smeeth L., Cook C., Thomas S. et al. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet*. 2006; 367: 1075–1079.
40. Spencer F.A., Lessard D., Emery C. et al. Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med*. 2007; 167: 1471–1475.
41. Hull R.D., Schellong S.M., Tapson V.F., et al., for the EXCLAIM (Extended Prophylaxis for Venous ThromboEmbolism in Acutely ill Medical Patients With Prolonged Immobilization) study. Extended-Duration Venous Thromboembolism Prophylaxis in Acutely ill Medical Patients With Recently Reduced Mobility. A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2010; 153: 8–18.
42. Ageno W., Spyropoulos A.C., Turpie A.G.G. Role of new anticoagulants for the prevention of venous thromboembolism after major orthopaedic surgery and in hospitalized acutely ill medical patients. *Thromb Haemost*. 2012; 107: 1027–1034.
43. Cohen A.T., Spiro T.E., Buller H.R. et al. Rivaroxaban compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. American College of Cardiology Congress 60th Annual Scientific Session. New Orleans, USA, 2–5 April 2011; Oral presentation.
44. Goldhaber S.Z., Leizorovicz A., Kakkar A.K., et al., for the ADOPT Trial Investigators. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis in Medically ill Patients. *N Engl J Med*. 2011; 365: 2167–2177.