

ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ С ОСТРЫМИ НЕХИРУРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: ПОЗИЦИИ 2012 г.

И.С. Явелов

Лаборатория клинической кардиологии ФГБУН «НИИ физико-химической медицины» ФМБА России, г. Москва

Хотя возникновение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) – венозных 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 [11, 13, 14].

Наиболее востребованным практическим руководством при профилактике ВТЭО традиционно являются обновляемые раз в несколько

лет рекомендации Американской коллегии торакальных врачей [11, 13]. До недавнего времени это был документ, опубликованный в 2004 г. Именно он лежит в основе Российских клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений [18, 19]. В начале 2012 г. вышло очередное обновление рекомендаций Американской коллегии торакальных врачей, которое в настоящее время является наиболее современным из документов подобного рода [11]. Другие международные рекомендации, подготовленные в Европе известными специалистами в данной области (Согласованная международная позиция по профилактике и лечению ВТЭО), не обновлялись с 2006 г., и перспектива возобновления работы над этим документом представляется сомнительной [14].

В данном сообщении будут рассмотрены изменения в подходах к профилактике ВТЭО у больных, госпитализированных с острыми нехирургическими заболеваниями, предлагаемые в версии рекомендаций Американской коллегии торакальных врачей 2012 г. Внесенные изменения представляются достаточно существенными, и их принятие способно внести заметные коррективы в деятельность широкого круга практикующих врачей. При этом основанием для смены точки зрения обновленной группы экспертов по некоторым вопросам стало не столько накопление фактических данных, сколько новый взгляд

на оценку соотношения пользы и риска профилактики ВТЭО.

Подходы к оценке соотношения пользы и риска профилактики ВТЭО

При формировании суждений о соотношении пользы и риска профилактики ВТЭО принципиальным подходом экспертов, подготовивших обновленную версию рекомендаций Американской коллегии торакальных врачей, является учет в качестве желаемых и нежелательных последствий различных вмешательств только клинически выраженных ТГВ и/или ТЭЛА, с одной стороны, и важных для больного кровотечений – с другой. В основе такой позиции лежат сомнения в значимости бессимптомного ТГВ для дальнейшей судьбы конкретного больного [20]. Представляется, что наряду с явной привлекательностью (учет более «твердых», практически важных конечных точек) данный подход сопряжен со значительными трудностями. Так, в большинстве современных исследований по изучению эффективности и безопасности различных способов профилактики ВТЭО наряду с клинически выраженными событиями (ТГВ и/или ТЭЛА с симптомами, смерть от ТЭЛА) учитывались бессимптомные ТГВ, выявленные объективными методами диагностики (венография или/и компрессионная ультрасонография вен нижних конечностей), которые должны были использоваться через некоторое время после начала профилактики у всех включенных больных. При этом именно бессимптомные ВТЭО были наиболее частыми из неблагоприятных исходов. В целом клинически выраженные ВТЭО возникают относительно редко, и судить о влиянии на них различных профилактических вмешательств по результатам отдельных исследований в большинстве случаев не удается; для этого обычно требуется объединять результаты нескольких клинических испытаний. Поэтому, с одной стороны, отсутствие необходимого количества наблюдений в боль-

шинстве случаев не позволяет с уверенностью судить о влиянии профилактики на клинически выраженные ВТЭО, с другой – при таком подходе почти нет данных об относительной эффективности различных способов профилактики. Крупные кровотечения – также достаточно редкие события, и оценка их распространенности по результатам проведенных исследований тоже затруднительна. Кроме того, нет ясности, какие кровотечения стоит расценивать как имеющие значение для больного (в частности, указывают на отсутствие сведений о роли кровотечений из раны и кровоизлияний в сустав при крупных ортопедических вмешательствах).

В таких условиях констатацию соотношения пользы и риска различных способов профилактики ВТЭО нельзя избавить от значительной доли неопределенности, а интерпретацию накопленных данных – от субъективности. Так, для ориентировочного суждения о влиянии профилактики на клинически выраженные (наиболее значимые для больного) ВТЭО предлагают использовать 1 из 4-х подходов:

1) прямая оценка частоты ВТЭО с симптомами (смертельная и несмертельная ТЭЛА, ТГВ с симптомами) по результатам рандомизированных контролируемых исследований;

2) в качестве меры риска ВТЭО с симптомами без профилактики учет частоты этих событий в группах контроля в рандомизированных контролируемых исследованиях, а в качестве меры ожидаемого воздействия профилактики – данных о ее влиянии на бессимптомные ВТЭО или сумму бессимптомных и клинически выраженных ВТЭО (первичная конечная точка во многих контролируемых исследованиях);

3) подход, аналогичный предыдущему, но расчет ожидаемой частоты ВТЭО с симптомами без профилактики по результатам эпидемиологических наблюдений, в которых не использовалась венография или ультрасонография;

4) использование данных о частоте перехода бессимптомных ВТЭО в клинически выраженные.

Вместе с тем авторы подчеркивают, что каждый из представленных подходов имеет существенные ограничения и не может считаться достаточно надежным. При оценке соотношения пользы и риска различных режимов профилактики ВТЭО у больных, госпитализированных с острыми нехирургическими заболеваниями, эксперты, подготовившие рекомендации Американской коллегии торакальных врачей 2012 г, исходили из того, что ВТЭО с симптомами и крупные внемозговые кровотечения (среди которых наиболее часты желудочно-кишечные) имеют примерно одинаковое значение для больного, в то время как внутримозговые кровотечения примерно в 2,5 раз важнее ВТЭО с симптомами.

Определение необходимости профилактики ВТЭО у больных, госпитализированных с острыми 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 лиц 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% [21–24]. Поэтому первоначально необходимо определить, какова угроза возникновения ТГВ и ТЭЛА

у конкретного больного и, соответственно, насколько он нуждается в профилактике.

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 классов 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-е суток, длительное положение сидя
• Возраст >40 лет (с увеличением риск растет; обычные градации >40, >60 и >75 лет)
• Неизлеченное 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 недель)

В рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей 2004 г. профилактика ВТЭО была предписана больным, госпитализированным с выраженной хронической сердечной недостаточностью или заболеванием легких с тяжелой дыхательной недостаточностью, а также больным, находящимся на постельном режиме и имеющим как минимум один дополнительный (достаточно серьезный) клинический фактор риска ВТЭО (неизлеченное злокачественное новообразование, сепсис, острое неврологическое заболевание или воспаление кишечника) [13]. При этом необходимость профилактики ВТЭО у данных категорий больных представлялась достаточно хорошо установленной, рекомендация осуществлять профилактику ВТЭО считалась оправданной для большинства подобных больных в большинстве обстоятельств, а вероятность того, что дальнейшие исследования изменят сформировавшуюся убежденность, расценивалась как очень низкая.

В рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей 2012 г. предпочтение отдано использованию моделей оценки риска (Risk Assessment Models – RAM), позволяющих выделить более широкий контингент больных, нуждающихся в профилактике ВТЭО [11]. При этом подчеркивается, что общим недостатком подобных моделей является отсутствие проспективной оценки «работоспособности» в клинических условиях, применимость только к категориям больных высокого риска, недостаточный срок наблюдения за больными, а также чрезмерная сложность, затрудняющая применение на практике.

В качестве предпочтительного подхода к отбору больных, нуждающихся в профилактике, предложено использовать индекс прогноза Padua (табл. 2), который, несмотря на имеющиеся недостатки (небольшое количество неблагоприятных исходов, недостаточная проверка на практике), представляется лучшим на сегодняшний день способом оценки риска ВТЭО у госпитализированных больных [11,

25]. Этот индекс 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 [25, 26]. Было показано, что при отсутствии профилактики частота ВТЭО с симптомами за 90 дней 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).

Таблица 2.

Оценка риска ВТЭО у госпитализированных нехирургических больных: шкала Padua [11, 25]

Фактор риска	Балл
Активный рак (метастазы и/или химиотерапия или радиотерапия <6 месяцев назад)	3
ВТЭО в анамнезе (за исключением 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 месяца 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 .

Кроме того, в качестве оснований для начала профилактики рассматривается соответствие критериям включения в исследования антикоагулянтов у больных, госпитализиро-

ванных с острым нехирургическим заболеванием: застойной сердечной недостаточностью, тяжелым заболеванием легких или острой инфекцией/воспалительным заболеванием, когда требуется иммобилизация и присутствует как минимум один дополнительный фактор риска (возраст старше 40 лет, неизлеченное злокачественное новообразование, ВТЭО в анамнезе или серьезная инфекция).

При принятии решения о медикаментозной профилактике ВТЭО необходимо учитывать противопоказания, к которым прежде всего относится неприемлемо высокий риск серьезных кровотечений. В рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей 2012 г. представлены результаты крупного регистра IMPROVE, в котором были определены независимые факторы риска (предикторы) крупных и клинически значимых некрупных кровотечений у госпитализированных нехирургических больных (табл. 3) [11, 27]. Вместе с тем отмечается сложность представленного подхода и отсутствие данных о его «работоспособности» на практике. В ожидании уточненных данных предлагается считать риск кровотечений чрезмерно высоким при наличии многочисленных или отдельных наиболее значимых факторов риска кровотечений (активной язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, кровотечения за 3 месяца до госпитализации и выраженной тромбоцитопении) [11].

Способы профилактики ВТЭО у больных, госпитализированных с острыми нехирургическими заболеваниями

Парентеральное введение антикоагулянтов

Наиболее действенным способом профилактики ВТЭО, эффективность которого наиболее хорошо установлена и многократно подтверждена, является парентеральное введение антикоагулянтов. По совокупным данным

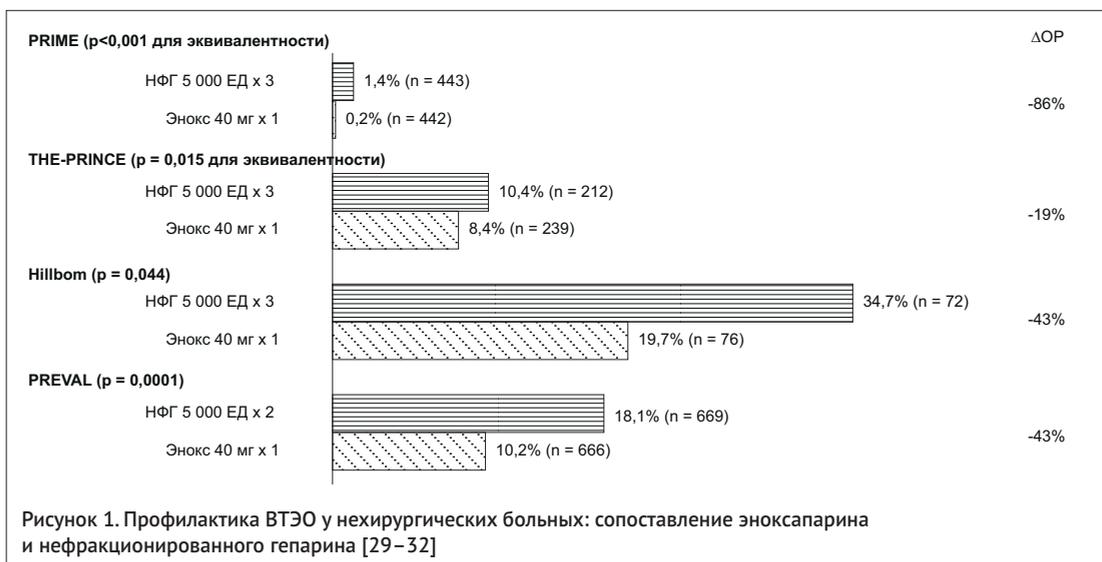
9 рандомизированных исследований, включавших 19958 нехирургических больных, парентеральное введение антикоагулянтов обеспечивает снижение относительного риска ТЭЛА с симптомами на 57%, смертельной ТЭЛА на 62%, ТГВ с клиническими проявлениями на 53% [28]. Аналогичный результат получен при мета-анализе, выполненном экспертами Американской коллегии торакальных врачей (достоверное снижение относительного риска ТГВ с симптомами на 53%, смертельной ТЭЛА на 59%) [11]. При учете ожидаемой частоты ВТЭО при отсутствии профилактики, согласно индексу Padua, на фоне парентерального введения антикоагулянтов у больных низкого риска ожидается предотвращение 1 случая ТГВ с симптомами на каждую 1 000 леченных, а у больных высокого риска – 34 таких случая. Соответственно, подчеркивается, что профилактика ВТЭО оправдана у больных более высокого риска, в то время как при низком риске опасность ВТЭО слишком мала, чтобы служить основанием для использования антикоагулянтов. Согласно проведенным клиническим исследованиям в целом существенного увеличения частоты крупных кровотечений не ожидается (их частота была небольшой и составляла в группах контроля 0,44%, при применении антикоагулянтов – 0,58%) [28].

Исследований по прямому сравнению эффективности и безопасности подкожного введения низкой (профилактической) дозы нефракционированного гепарина (5 000 ЕД) 2 или 3 раза в сутки у больных, госпитализированных с нехирургическими заболеваниями, проведено не было. На основании непрямого сопоставления в опубликованных ранее документах отдавали предпочтение 3-кратному введению препарата и высказывалось предположение, что при 2-кратных инъекциях можно ожидать некоторого снижения эффективности и несколько меньшей частоты кровотечений [13, 14]. В рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей 2012 г. был проведен мета-анализ 16 рандомизированных

контролируемых исследований, при котором при непрямом сопоставлении отмечена тенденция к более частому возникновению ТГВ, ТЭЛА, смерти и более редкому – крупных кровотечений при 2-кратном введении нефракционированного гепарина (относительные риски 1,56, 1,67, 1,17 и 0,89, соответственно) [11]. Однако границы доверительных интервалов для пользы и риска оказались очень широкими. Поэтому был сделан вывод, что у нехирургических больных при непрямом сопоставлении не найдено убедительных различий между 2- и 3-кратным подкожным введением низкой (профилактической) дозы нефракционированного гепарина. Отмечено также, что проведение сравнительных клинических исследований этих режимов в будущем маловероятно, поскольку для выявления существенного различия, которое если и существует, то представляется, без сомнения, небольшим, потребуется изучение очень большого числа больных. Соответственно, введение нефракционированного гепарина 2 раза в сутки, которое по сравнению с 3-кратными инъекциями лучше переносит-

ся, вероятнее, будет предпочтительно с точки зрения больного.

При мета-анализе 5 рандомизированных контролируемых исследований по сопоставлению низкой (профилактической) дозы нефракционированного гепарина и препаратов низкомолекулярного гепарина (эноксапарина, надропарина, цертопарина) у госпитализированных нехирургических больных существенных различий по влиянию на ТГВ, ТЭЛА, общую смертность и частоту иммунной тромбоцитопении выявлено не было (относительный риск 0,77, 1,0, 0,89 и 0,50, соответственно, при очень широких границах доверительного интервала) [11]. При этом относительный риск крупных кровотечений оказался существенно ниже при использовании низкомолекулярных гепаринов (0,48 при 95% границах доверительного интервала 0,24–0,99), что соответствовало предотвращению 5 таких событий на каждую 1 000 леченных. В целом был сделан вывод, что у данного контингента больных накопленные факты указывают на одинаковое воздействие нефракционированных и низкомолекулярных гепаринов на ВТЭО. При этом возможность



снижения частоты крупных кровотечений на низкомолекулярных гепаринах представляет собой небольшое преимущество из-за редкой встречаемости подобных событий. В итоге констатировано, что с учетом анализа клинических исходов и затрат опубликованные в настоящее время данные не дают достаточных оснований для поддержки выбора какого-либо из способов медикаментозной профилактики ВТЭО. Указывают, что было бы разумным делать выбор препарата на основании предпочтений больного, его приверженности к лечению, простоты назначения (например, 1 раз в сутки вместо 2- и 3-кратных инъекций), а также местных факторов, влияющих на стоимость профилактики.

Вместе с тем подчеркивается, что степень неточности имеющихся данных такова, что для отдельных видов лечения различие в эффективности и безопасности может быть более выраженным. Так, известен ряд рандомизированных исследований, в которых эноксапарин обеспечивал более выраженное снижение частоты ВТЭО по сравнению с нефракционированным гепарином, в особенности у больных с наиболее высоким риском возникновения подобных осложнений – в первые 2 недели после ишемического инсульта с параличом (исследования PREVENT и M. Hillboom и соавт.) (рис. 1) [29–32].

Представляется, что при фактической невозможности сопоставить эффективность и безопасность различных способов профилактики при учете наиболее клинически важных конечных точек разумно не пренебрегать информацией о воздействии вмешательств на бессимптомные ТГВ, поскольку связь их связь с возникновением ВТЭО с симптомами и формированием посттромботических осложнений все-таки существует (в особенности для проксимального ТГВ). Тем более что по современным представлениям антитромботическое лечение бессимптомных и клинически выраженных ВТЭО аналогично и основано на длительном применении достаточно высоких доз антикоагулянтов [33].

Механические методы профилактики

К механическим методам профилактики относятся чулки, обеспечивающие градуальное сдавление нижних конечностей (компрессионный трикотаж), перемежающуюся пневматическую компрессию нижних конечностей и венозный насос для стопы [11]. Их привлекательность состоит, прежде всего, в неспособности спровоцировать кровотечение, что может дать преимущество у больных с повышенным риском ВТЭО, которые не могут получать антикоагулянты из-за кровотечения или высокого риска кровотечения. Большинство исследований механической профилактики ВТЭО было выполнено у хирургических больных.

Эластические чулки у госпитализированных нехирургических больных были изучены в 3 рандомизированных исследованиях (1 небольшом при инфаркте миокарда и 2 крупных при инсульте) [34–36]. При их объединенном анализе подтвердить или исключить положительное влияние на ТГВ с симптомами или ТЭЛА не представляется возможным. 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 [34, 35]. Соответственно, можно предполагать, что если компрессионный трикотаж все-таки решено использовать, то оправданна компрессия всей ноги, включая бедро [11]. У больных с инсультом применение эластических чулок повышало риск повреждения и изъязвления кожи, однако однозначно оценить воздействие этого метода профилактики на частоту ишемии или ампутации нижних конечностей не представляется возможным. Кроме того, не известно, до какой степени риск осложнений со стороны кожных покровов у больных, госпитализированных с инсультом, сопоставим с опасностью этих осложнений у больных,

госпитализированных с острыми терапевтическими заболеваниями.

Исследований перемежающейся пневматической компрессии и венозного насоса для стопы у госпитализированных нехирургических больных проведено не было. Мета-анализ результатов 22 исследований, выполненных преимущественно в хирургии, показал, что перемежающаяся пневматическая компрессия способствовала снижению риска ТГВ, однако из-за недостатка данных ее воздействие на частоту ТЭЛА и смерти оценить нельзя. 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 суток позволило заметно уменьшить частоту бессимптомного ТГВ по данным ультрасонографии (4,7 против 15,9%, соответственно) [37]. Сведений о частоте кожных осложнений данного вмешательства нет, но считают разумным предположить, что она аналогична компрессионному трикотажу.

В мета-анализе 16 исследований по сравнению механических методов профилактики при различных ортопедических и иных хирургических вмешательствах с низкой (профилактической) дозой нефракционированного или низкомолекулярного гепарина не удалось подтвердить или отвергнуть преимущество какого-либо из методов при учете ТГВ или ТЭЛА [38]. Наряду с этим использование механических методов было связано с достоверным снижением относительного риска постоперационных кровотечений на 53%. Анализ подгрупп показал, что низкомолекулярные гепарины могут быть эффективнее механических методов, однако риск кровотечений при их применении остается более высоким.

В целом, из-за неясности сопоставимости эффектов перемежающейся пневматической компрессии у хирургических и нехирургических больных, а также оценки только совокупности симптомных и бессимптомных ВТЭО

в проведенных исследованиях, в рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей 2012 г. значение этого способа профилактики снижено вплоть до класса 2 С (наиболее низкая градация; в основе утверждения лежит мнение экспертов).

У хирургических больных при сочетании парентерального введения антикоагулянтов и перемежающейся пневматической компрессии по сравнению с изолированной медикаментозной профилактикой ВТЭО имелась тенденция к снижению частоты ТГВ [11]. Аналогичная закономерность прослеживалась при применении компрессионного трикотажа, однако при этом возможно увеличение риска осложнений со стороны кожи, как это было отмечено у больных с инсультом, у которых он повышался в 4 раза.

Оценивая накопленные факты, эксперты Американской коллегии торакальных врачей указывают, что непрямые данные, полученные в основном на хирургических больных, предполагают, что эластические чулки с градуальным сдавлением могут быть умеренно эффективными в предотвращении бессимптомного ТГВ и, возможно, ТЭЛА у госпитализированных нехирургических больных. Данные, полученные преимущественно при инсульте, не поддерживают представления о пользе этого метода профилактики, который может быть связан с 5%-ной частотой повреждения кожных покровов. Среди его преимуществ – более низкая стоимость и простота применения. Перемежающаяся пневматическая компрессия снижала частоту ТГВ у хирургических больных, но не способствовала предотвращению ТЭЛА.

Указанные способы механической профилактики ВТЭО могут быть предпочтительнее отсутствия профилактики у больных с существенным риском ВТЭО и высоким риском кровотечений. Однако данные приведенного выше мета-анализа предполагают, что низкомолекулярный гепарин может быть эффективнее перемежающейся пневматической

компрессии, притом что риск крупных кровотечений у нехирургических больных ниже, чем в хирургии (0,4% по данным рандомизированных контролируемых исследований). Поэтому, когда опасность геморрагических осложнений временная, как только она уменьшится, рекомендуют начать вводить антикоагулянты, если еще сохраняется необходимость осуществлять профилактику ВТЭО [11]. В документе подчеркнуто, что при использовании механических способов профилактики необходимо уделять особое внимание строгому соблюдению методики их применения (правильный выбор размера, надлежащее наложение и обеспечение достаточно длительного функционирования применяемых устройств).

Антиагреганты

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. Имеющиеся факты, полученные на малом числе наблюдений, не исключают снижения частоты бессимптомных ТГВ на фоне приема антиагрегантов (относительный риск 0,65 при 95% границах доверительного интервала 0,45–0,94) и не позволяют ни подтвердить, ни отвергнуть положительное влияние на ТЭЛА (относительный риск 0,38 при 95% границах доверительного интервала 0,10–1,42) [39]. В крупном исследовании PEP применение ацетилсалициловой кислоты при ортопедических вмешательствах было сопряжено с увеличением риска кровотечений за пределами области оперативного вмешательства на 42% [40]. 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 мета-анализа антитромбоцитарных лекарственных средств у больных с высоким риском сосудистых осложнений атеросклероза и исследования по вторичной профилактике некардиоэмболического инсульта ESPS-2 [41, 42]. Однако очевидно, что эти данные имеют мало отношения к больным, госпитализированным с острым нехирургическим заболеванием. Известно, что частота кровотечений на ацетилсалициловой кислоте сопоставима с использованием лечебных доз антикоагулянтов (в частности, антагонистов витамина К при целевом МНО 2–3) [43]. 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 неоправданным. Также в этой особо угрожаемой ситуации нет оснований считать адекватной защитой от ВТЭО прием ацетилсалициловой кислоты по другим показаниям.

Статины

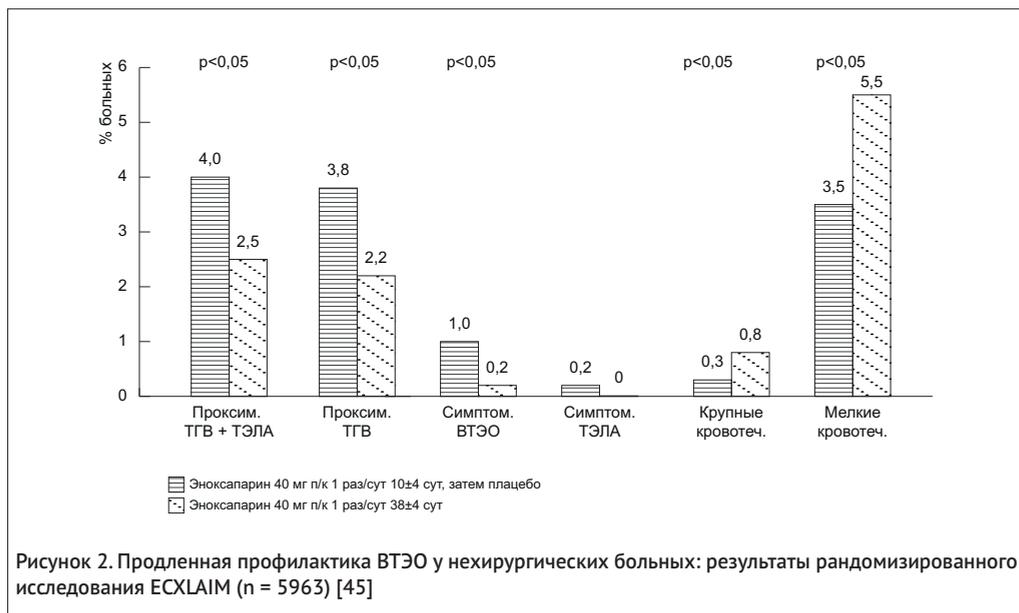
Риск ВТЭО на фоне использования статинов был оценен в 3 проспективных когортных исследованиях, 6 исследованиях, выполненных по принципу «случай-контроль», и 1 крупном рандомизированном контролируемом исследовании (JUPITER) [11]. Большинство данных свидетельствуют, что у получающих статины риск ВТЭО ниже. В этой связи эксперты Американской коллегии торакальных врачей указывают, что из-за малочисленности данных и доступности профилактических средств с лучшей установленной эффективностью давать рекомендации

по применению статинов с целью профилактики ВТЭО преждевременно. Кроме того, больные, включенные в исследования статинов, не относились к группе высокого риска ВТЭО и согласно современным представлениям не являлись кандидатами для проведения профилактики. Соответственно, здесь необходимы дальнейшие исследования.

Длительность профилактики ВТЭО у больных, госпитализированных с острыми нехирургическими заболеваниями

До 2006 г. рекомендованная длительность профилактики ВТЭО у нехирургических больных составляла 6–14 суток [13, 14]. С учетом подходов к профилактике в рандомизированных контролируемых исследованиях, в рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей 2012 г. признано разумным расширить эти рамки до 6–21 суток (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 недели, постепенно возвращаясь к исходному на протяжении ближайшего года [44]. При этом он оставался больше 1,5 как минимум 8 недель. При анализе медицинской документации у 1 897 больных в г. Ворчестере (США) оказалось, что 73,7% эпизодов ВТЭО возникает амбулаторно, а в 36,8% случаев это происходит после госпитализации по поводу нехирургического заболевания в предшествующие 3 месяца (из них две трети – в первый месяц после выписки) [45]. В исследовании MEDENOX при использовании эноксапарина или плацебо вплоть до 14 суток для профилактики ВТЭО, 8 случаев ВТЭО (8% от всех зарегистрированных ВТЭО) возникло с 15-х по 110-е сутки, из них 4 случая ТЭЛА со смертельным исходом [24]. Очевидно также, что у ряда больных факторы риска ВТЭО сохраняются на про-



тяжении достаточно длительного времени. При этом известно, что длительное (вплоть до 1 месяца) 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 суток рандомизировались к продолжению введения эноксапарина или переходу на плацебо на протяжении еще 28±4 суток [46]. 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. 2). 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 ис-

пользовании антикоагулянтов настораживает, тем более что среди них было 4 внутрисерепных, включая одно смертельное.

Результаты исследований новых пероральных антикоагулянтов (апиксабана и ривароксабана) для профилактики ВТЭО у больных, госпитализированных с острыми нехирургическими заболеваниями, оказались разочаровывающими [47].

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 суток 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; $p < 0,001$) [48]. Продление использования ривароксабана вплоть до 35±4 суток способствовало снижению частоты ВТЭО (4,4% против 5,7% у получавших эноксапарин в течение 6–14 суток; $p = 0,02$), но приводило к существенному увеличению частоты клинически значимых кровотечений (1,4% против 0,5% на плацебо с 11 до 35 суток; $p < 0,001$). 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 суток не имел преимущества по эффективности перед подкожным введением эноксапарина в дозе 40 мг 1 раз в сутки [49]. 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 продолженной 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.

Скрининг для выявления ТГВ нижних конечностей у больных, госпитализированных с острыми нехирургическими заболеваниями

У больных, госпитализированных с острыми нехирургическими заболеваниями, широкое использование ультразвукового исследования вен нижних конечностей для выявления бессимптомного ТГВ (скрининг) систематически не изучалось. Данные, полученные в травматологии и ортопедии, указывают, что такой подход не способствует снижению частоты клинически выраженных ВТЭО. У бессимптомных больных с относительно невысокой распространенностью ТГВ даже такой высокоспецифичный тест, как компрессионная

ультрасонография вен нижних конечностей, дает существенное количество ложноположительных результатов. Кроме того, наряду с отсутствием свидетельств пользы подобный подход сопряжен с дополнительными затратами и неудобствами.

Тяжелобольные (находящиеся в блоках интенсивной терапии)

Способов индивидуальной оценки риска ВТЭО для больных, находящихся в блоках интенсивной терапии, не разработано. Нет исследований, показавших, что скрининг с использованием компрессионной ультрасонографии нижних конечностей и последующее лечение выявленных бессимптомных ТГВ способно предотвратить клинически выраженные ВТЭО [11]. Больные, находящиеся в блоках интенсивной терапии, имеют повышенный риск кровотечений, однако данные о возможностях прогнозирования этих осложнений немногочисленны. По совокупным результатам небольших клинических исследований использование низкомолекулярного гепарина и нефракционированного гепарина в дозе 5 000 ЕД 2 раза в сутки в сравнении с плацебо сопряжено с равной эффективностью в снижении риска ТГВ. Наиболее крупное рандомизированное плацебо-контролируемое сравнительное исследование PROTECT, включавшее 3 754 больных, не позволяет ни подтвердить, ни отвергнуть различия в частоте бессимптомного проксимального ТГВ нижних конечностей при подкожном введении далтепарина в дозе 5 000 МЕ 1 раз в сутки или нефракционированного гепарина в дозе 5 000 ЕД 2 раза в сутки и свидетельствует о достоверно более низкой частоте ТЭЛА с симптомами у больных, получавших далтепарин (снижение относительного риска на 42%) [50]. Анализируя результаты этого клинического испытания, эксперты Американской коллегии торакальных врачей указывают, с одной стороны, на небольшое численное преимуще-

ство далтепарина (предотвращение 8 случаев ТЭЛА на каждую 1 000 леченных, различие между группами в 16 таких событий), а также подходы к ведению больных, отличные от повседневной врачебной практики (рутинная компрессионная ультрасонография вен нижних конечностей при включении в исследование). Поэтому в отсутствие свидетельств, полученных в других клинических исследованиях, а также данных о соотношении стоимости и эффективности было принято решение не отдавать предпочтение низкомолекулярному гепарину в рекомендациях по профилактике ВТЭО у тяжелобольных.

Исследований по сопоставлению механических способов профилактики ВТЭО и плацебо, а также сочетанию медикаментозной и механической профилактики у нехирургических тяжелобольных проведено не было. Свидетельства большей эффективности в профилактике симптомных и бессимптомных ВТЭО при сочетании медикаментозной и перемежающейся пневматической компрессии нижних конечностей в блоке интенсивной терапии имеются только для больных хирургического профиля [51].

Профилактика ВТЭО у больных, госпитализированных с острыми нехирургическими заболеваниями: рекомендации Американской коллегии торакальных врачей 2012 г.

1. У остро заболевших госпитализированных нехирургических больных с повышенным риском тромбоза (согласно индексу Padua) мы рекомендуем профилактику с использованием антикоагулянтов: низкомолекулярный гепарин, низкую дозу нефракционированного гепарина 2 раза в сутки, низкую дозу нефракционированного гепарина 3 раза в сутки или фондапаринукс (класс 1 В).

Примечание. Выбор конкретного антикоагулянта для медикаментозной профилактики должен основываться на предпочтении боль-

ного, его приверженности к лечению, простоте использования (например, 1 раз в сутки против 2-и 3-кратного введения), а также местных особенностей, влияющих на стоимость (например, цена различных препаратов в формулярах различных лечебных учреждений).

2. Для остро заболевших госпитализированных нехирургических больных с низким риском тромбоза (согласно индексу Padua) мы не рекомендуем использование фармакологической или механической профилактики (класс 1 В).

3. Для остро заболевших госпитализированных нехирургических больных с кровотечением или высоким риском кровотечения (табл. 3) мы не рекомендуем профилактику антикоагулянтами (класс 1 В).

Таблица 3.
Независимые факторы риска крупных или клинически значимых некрупных кровотечений у 10 866 госпитализированных нехирургических больных [11, 27]

Фактор риска	Относительный риск
Активная язва желудка или двенадцатиперстной кишки	4,15
Кровотечение за 3 месяца до госпитализации	3,64
Тромбоциты в крови $<50 \times 10^9 / л$	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/1,73 м 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

4. Для остро заболевших госпитализированных нехирургических больных с повышенным риском тромбоза и кровотечением или высоким риском крупного кровотечения

ОПЫТ И ДОВЕРИЕ ВСЕГО МИРА В ОДНОМ АНТИКОАГУЛЯНТЕ

Клексан® – многофункциональный анти тромботик биологического происхождения

- С обширной доказательной базой¹
- С большим спектром показаний для широкого круга пациентов²
- Выбран врачами всего мира для лечения более чем 350 миллионов пациентов³

КЛЕКСАН®
эноксапарин натрия

Доказанная и предсказуемая защита

Краткая инструкция по препарату Клексан®

Торговое название и лекарственная форма: Клексан® (эноксапарин натрия) выпускается в виде заполненных шприцев, содержащих 20 мг; 40 мг; 60 мг; 80 мг; 100 мг эноксапарина натрия. **Фармакотерапевтическая группа:** антикоагулянтное средство прямого действия. **Показания к применению:** профилактика венозных тромбозов и эмболий при ортопедических и общехирургических 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 венозных тромбозов; лечение тромбоза глубоких вен с тромбозом поверхностной артерии или без нее; профилактика тромбозов в системе экстракраниального кровообращения во время гемодиализа (при длительности сеанса не более 4х 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, подпадающих под медицинское наблюдение или последующему хирургическому вмешательству. **Способ применения и дозы:** Клексан® вводится глубоко подкожно! Препарат нельзя вводить внутримышечно! Профилактика венозных тромбозов и эмболий при хирургических вмешательствах: при умеренном риске развития тромбозов и эмболий – 20–40 мг 1 раз в сутки за 2 часа до хирургического вмешательства, при высоком риске – 40 мг 1 раз в сутки за 12 часов до хирургического вмешательства, или 30 мг 2 раза в сутки через 12–24 часа после операции. Длительность лечения в среднем – 7–10 дней. Профилактика венозных тромбозов и эмболий у больных с острыми терапевтическими заболеваниями, находящихся на постельном режиме: 40 мг 1 раз в сутки в течение 6–14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен с тромбозом поверхностной артерии или без нее: 1,5 мг/кг массы тела 1 раз в сутки или 1 мг/кг массы тела 2 раза в сутки. Длительность лечения в среднем – 10 дней. Профилактика тромбозов в системе экстракраниального кровообращения во время гемодиализа: 1 мг/кг массы тела в артериальный участок шунта в начале сеанса гемодиализа. При высоком риске кровотечения дозу следует снизить до 0,5 мг/кг массы тела при двойном сосудистом доступе или 0,75 мг – при одноканальном. Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q: 1 мг/кг массы тела каждые 12 часов в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в течение 2–8 дней (до стабилизации клинического состояния больного). Лечение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST: лечение начинают с внутривенного болюсного введения Клексана® в дозе 30 мг, а затем (в предельно 15 минут) проводят подкожное введение в дозе 1 мг/кг (первые 2 инъекции – максимально по 100 мг Клексана®). Все последующие подкожные дозы вводятся каждые 12 часов из расчета 1 мг/кг массы тела. При комбинации с любыми тромболитиками Клексан® должен вводиться в интервале от 15 мин до начала тромболитической терапии до 30 мин после нее. Сразу после выявления острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST должен одновременно начинаться прием ацетилсалициловой кислоты в течение не менее 30 дней (если нет противопоказаний). Рекомендуемая продолжительность лечения – 9 дней, или по волея пациента из стационара, если период госпитализации менее 8 дней (подробно см. полную инструкцию по препарату). У лиц 75 лет и старше с ОКС с подъемом сегмента ST не применяется первоначальное болюсное введение, вводится подкожно в дозе 0,75 мг/кг каждые 12 часов (первые 2 инъекции – максимально по 75 мг Клексана®). Все последующие дозы – каждые 12 часов из расчета 0,75 мг/кг массы тела. Пациенты пожилого возраста: снижения дозы Клексана® не требуется, если отсутствует нарушение функции почек, за исключением лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Пациенты с почечной недостаточностью: при легком и умеренном нарушении функции почек коррекция дозы не требуется. При тяжелом нарушении функции почек рекомендована коррекция дозы (см. полную инструкцию по применению). Пациенты с печеночной недостаточностью: соблюдать осторожность (см. полную инструкцию по применению). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к эноксапарину натрия, гепарину или его производным, включая другие низкомолекулярные гепарины и соединения, при которых имеется высокий риск развития кровотечения; угрожающий аборт; дефицит коагуляционного фактора или диссеминированная ангина; возраст (за исключением хирургического вмешательства), геморрагический инсульт, неконтролируемое кровотечение, тяжелая эноксапарин- или гепарининдуцированная тромбоцитопения; беременные с искусственными клапанами сердца; возраст до 18 лет. **С осторожностью использовать** при: нарушении гемостаза; тяжелых васкулитах; язвенно-язвенных поражениях желудочно-кишечного тракта; недавно перенесенном ишемическом инсульте; неконтролируемом тяжелой артериальной гипертензии; диабетической или геморрагической ретинопатии; тяжелом сахарном диабете; недавно перенесенной или предполагаемой неврологической или офтальмологической операции; проведении спинномозговой или эпидуральной анестезии, спинномозговой пункции (недавно перенесенной); недавних родах; энцефалите багнетарном (острый или подострый); перикардите или перикардиальном выпоте; почечной и/или печеночной недостаточности; внутримозговой контрастиции; тяжелой травме (особенно центральной нервной системы), открытых ранах на больших поверхностях; одновременном приеме гепарина, фибринолитиков на систему гемостаза. **Важные указания:** рекомендован регулярный контроль количества тромбоцитов до и во время лечения Клексаном®, а также регулярное наблюдение, особенно за пациентами старше 80 лет и при назначении препарата в дозах, превышающих указанные. У женщин с массой тела менее 45 кг и мужчин с массой тела менее 57 кг возможен повышенный риск развития кровотечения. **С особой осторожностью Клексан® следует назначать** больным, в анамнезе которых имеется сведения о тромбоцитопении, вызванной гепарином. При наличии подтвержденного значительного снижения количества тромбоцитов (на 30–50% по сравнению с исходным показателем) необходимо немедленно отменить Клексаном® и перевести больного на другое терапевтическое средство (см. полную инструкцию по применению). Для снижения риска кровотечения из спинномозгового канала при эпидуральной или спинномозговой анестезии необходимо учитывать фармакокинетический профиль препарата (см. полную инструкцию по применению). **Преклонная коронарная ангиопластика:** см. полную инструкцию по применению. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Клексан® нельзя смешивать с другими препаратами. В сочетании с салицилатами системного действия, ацетилсалициловой кислотой, нестероидными противовоспалительными средствами, диуретиками, системными глюкокортикостероидами, тиазидными и калийсберегающими диуретиками, тромболитиками или антиагрегантами, другими антитромботическими препаратами – возможно возрастание риска развития кровотечения. **Беременность и лактация:** Клексаном® не следует применять во время беременности за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода. Следует прекратить грудное вскармливание во время лечения матери Клексаном®. **Побочные эффекты:** кровотечения; кровотечение; боль; гематомы (в том числе забрюшинные, внутривенные и нейротоксические) и легкое местное раздражение в месте инъекции. Возможны незначительная, проходящая, бессимптомная тромбоцитопения, а также обратное и бессимптомное увеличение активности печеночных трансаминаз (подробно см. полную инструкцию по применению). **Передозировка:** антикоагулянтные эффекты можно нейтрализовать путем медленной внутривенной инфузии протамина сульфата. 1 мг протамина сульфата нейтрализует антикоагулянтный эффект 1 мг Клексана® (см. полную инструкцию). **Анти-Xa активность Клексана® полностью нейтрализовать нельзя** (максимально на 60%).

Регистрационный номер: П № 014482/01. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

RUEN012605-14

1. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?search=SearchDrugDetails_Last accessed 4/03/2011. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Клексан®, Регистрационный номер: П № 014482/01. 3. http://en.sanofi.com/products/other_products/other_products.aspx accessed 20.12.2011, IMS 2010.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция), 125009, Москва, ул. Тверская, д. 22.
Тел.: (495) 721 14 00, факс: (495) 721 14 11, www.sanofi-aventis.ru

SANOFI

мы предполагаем оптимальное использование механических методов профилактики – компрессионные чулки с градуальным сдавливанием (класс 2 С) или перемежающуюся пневматическую компрессию нижних конечностей (класс 2 С) вместо отсутствия профилактики. Когда риск кровотечения уменьшится, в случае сохранения опасности ВТЭО мы предполагаем, что механическая профилактика будет заменена на медикаментозную (класс 2 В).

Примечание. Больные, особенно неприемлющие возможность кожных осложнений, стоимость и необходимость клинического мониторинга при использовании компрессионных чулок с градуальным сдавливанием и перемежающейся пневматической компрессией нижних конечностей, возможно, откажутся от механической профилактики.

5. У остро заболевших госпитализированных нехирургических больных, получающих первоначальный курс медикаментозной профилактики, мы предполагаем не продлевать ее длительность дольше периода иммобилизации или первоначального пребывания в стационаре (класс 2 В).

6. У тяжелобольных (находящихся в блоках интенсивной терапии) мы предполагаем отказ от рутинного скрининга для выявления ТГВ (класс 2 С).

7. У тяжелобольных (находящихся в блоках интенсивной терапии) мы предполагаем использование профилактики с применением низкомолекулярного гепарина или низкой дозы нефракционированного гепарина вместо отсутствия профилактики (класс 2 С).

8. Для тяжелобольных (находящихся в блоках интенсивной терапии) с кровотечением или высоким риском крупного кровотечения мы предполагаем оптимальное использование механических методов профилактики – компрессионные чулки с градуальным сдавливанием (класс 2 С) или перемежающуюся пневматическую компрессию нижних конечностей (класс 2 С), пока не уменьшится риск кровотечения, вместо отсутствия механической профилактики. Когда риск кровотечения уменьшится, мы предполагаем, что механическая профилактика будет заменена на медикаментозную (класс 2 С).

Заключение

В обновленных рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей 2012 г. по профилактике венозных тромбоэмболических осложнений у больных, госпитализированных с острыми нехирургическими заболеваниями, содержится ряд новых положений, включающих уточнение подходов к отбору больных, нуждающихся в профилактике, расширение сроков профилактического введения антикоагулянтов, а также переосмысление роли различных подходов к профилактике. Последнее во многом основано на представлении о целесообразности учитывать только осложнения, имеющие несомненное клиническое значение (венозные тромбоэмболические осложнения с симптомами, крупные кровотечения). Вместе с тем подобный подход представляется не бесспорным и из-за недостатка фактического материала сопряженным с существенной долей неопределенности и субъективности.

Литература

1. *Goldhaber SZ, Savage D.D, Garison RJ, et al.* Risk factors for pulmonary embolism: the Farmingham Study. *Am J Med* 1983; 74:1023–1028.
2. *Sandler DA, 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.
3. *Lindblad B, Sternby N.H., Bergqvist D.* Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *Brit Med J* 1991; 302:709–711.
4. *Anderson FA, 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.
5. *Bouthier J.* The venous thrombotic risk in nonsurgical patients. *Drugs* 1996; 52 (suppl):16–29.

6. *Baglin TP, White K, Charles A.* Fatal pulmonary embolism in hospitalised medical patients. *J Clin Pathol* 1997; 50:609–610.
7. *Goldhaber SZ, 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.
8. *Alikhan R, Peters F, Wilmott R, et al.* Epidemiology of fatal pulmonary embolism in non-surgical patients. *Blood* 2002; 100: 276a.
9. *Heit JA, Silverstein MD, 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.
10. *Heit JA, O'Fallon WM, 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.
11. *Kahn SR, Lim W, Dunn AS., 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.
12. *Anderson FA, Wheeler H.B.* Venous thromboembolism. Risk factors and prophylaxis. *Clin Chest Med* 1995; 16: 235–251.
13. *Geerts WH, Pineo GF, Heit JA., et al.* Prevention of Venous Thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 338S–400S.
14. *Nicolaidis AN, 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.
15. *Kahn S, Ginsberg J.S.* Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. *Arch Intern Med* 2004; 164: 17–26.
16. *Pengo V, Lensing AV, Prins MH., et al.* Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257–2264.
17. *Palareti G, Cosmi B.* Predicting the risk of recurrence of venous thromboembolism. *Curr Opin Hematol* 2004; 11: 192–197.
18. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. *Флебология* 2010; 4 (№ 1, выпуск 2): 1–37.
19. *Явелов И.С.* Венозный тромбоз и тромбоэмболия легочной артерии: профилактика, диагностика и лечение (часть 1). Атеротромбоз (приложение к журналу «Качественная клиническая практика») 2009; № 2 (3): 30–47.
20. *Guyatt G.H., Eikelboom J.W., Gould M.K., et al.* Approach to Outcome Measurement in the Prevention of Thrombosis in Surgical and Medical Patients. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.* *Chest* 2012; 141 (Suppl): e185S–e194S.
21. *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.
22. *Cade J.F.* High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 1982; 10: 448–450.
23. *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.
24. *Samama M.M., Coben 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.
25. *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.
26. *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.
27. *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.

28. *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.

29. *Lecler 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., Erila 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. *Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J., 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–494S.

34. *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.

35. 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.

36. *Kierkegaard A, Norgren L.* Graduated compression stockings in the prevention of deep vein thrombosis in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993; 14: 1365–1368.

37. *Lacut K., Bressollette L., Le Gal G., et al.* Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2005; 65: 865–869.

38. *Eppsteiner R.W., Shin J.J., Johnson J., van Dam R.M.* Mechanical compression versus subcutaneous heparin therapy in postoperative and posttrauma patients: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg* 2010; 34: 10–19.

39. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy – III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994; 308: 235–246.

40. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000; 355: 1295–1302.

41. 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.

42. ESPS 2 Group. European stroke prevention study. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1–13.

43. *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.

44. *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.

45. *Spencer FA, Lessard D, Emery C, et al.* Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1471–1475.
46. *Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, 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.
47. *Agno W, Spyropoulos AC, Turpie AG.* 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.
48. *Cohen AT, Spiro TE, Buller HR, 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.
49. *Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, et al.*, for the ADOPT Trial Investigators. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis in Medically ill Patients. *N Engl J Med* 2011; 365: 2167–2177.
50. The PROTECT Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med* 2011; 364: 1305–1314.
51. *Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, et al.* Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (4): CD005258.

