

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЗЫ И ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЁГОЧНЫХ АРТЕРИЙ

Бокарев И.Н.², Люсов В.А.¹, Кириенко А.И.³, Попова Л.В.⁵, Яковлев В.Б.⁴, Таратухин Е.О.^{1*}

ГОУ ВПО РГМУ, кафедра госпитальной терапии №1¹, (зав. кафедрой – проф. В.А.Люсов) Москва; ГОУ ВПО ПМГМУ, кафедра госпитальной терапии №1 л/ф² (зав. кафедрой – акад. РАМН, проф. Ю.Н.Беленков), Москва; ГОУ ВПО РГМУ кафедра факультетской хирургии л/ф³ (зав. кафедрой – акад. РАН, проф. В.С.Савельев), Москва; НИИ нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко⁴ (директор – акад. РАН, проф. А.Н.Коновалов), Москва; ВАПИТГИПС им. А.А.Шмидта-Б.А.Кудряшова⁵ (президент – проф. И.Н.Бокарев), Москва.

Резюме

Представляемый текст является одним из вариантов обновлённых рекомендаций рабочей группы экспертов Всероссийского научного общества кардиологов, Всероссийской ассоциации по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов имени А.А.Шмидта-Б.А.Кудряшова (ВАПИТГИПС) и Ассоциации флебологов России. Прежний текст рекомендаций, ныне уточнённый и дополненный, был утверждён на совместном съезде ВАПИТГИПС и Ассоциации флебологов России в 2006 году.

Ключевые слова: тромбоз, тромбоэмболия, антикоагулянты, венозный тромбоз.

Понятие венозных тромбоэмболических осложнений (ВТО) включает в себя венозный тромбоз и тромбоэмболию лёгочных артерий (ТЭЛА). Между ними существует причинная связь: источником ТЭЛА, как правило, служит тромбоз в системе нижней полой вены. Очень часто тромбоз и эмболия протекают бессимптомно. В 75% случаев при венозных тромбозах нижних конечностей обнаруживают скрытую ТЭЛА, а в 80% случаев лёгочной эмболии находят не проявившиеся клинически венозные тромбозы. На секции ТЭЛА обнаруживают в 7,2-16% случаев, причём у 50-100 больных на 100000 населения в год именно она является причиной гибели. Имеющиеся данные позволяют утверждать, что почти у 25% населения мира в тот или иной период жизни возникают ВТО. По оценкам экспертов Ассоциации флебологов России, в нашей стране ежегодно венозный тромбоз возникает у 240 тысяч человек, у 100 тысяч из которых развивается ТЭЛА.

При инсультах и ортопедических вмешательствах тромбозы глубоких вен (ТГВ) развиваются более чем у половины пациентов. В условиях многопрофильного стационара ТЭЛА наблюдается у 15-20 из 1000 лечившихся пациентов; с ней связано 10% госпитальной летальности. При абдоминальных хирургических вмешательствах и операциях на грудной клетке ТГВ встречается у каждого третьего пациента. В терапевтических стационарах тромбозы вен возникают у 17% больных, а при инфаркте миокарда они выявляются в 22% случаев. ТЭЛА является причиной смерти у 2-5 женщин на каждые 1000 родов.

Диагностика венозных тромбоэмболических осложнений

Сложность проблемы ВТО обусловлена трудностями диагностики. Почти у половины больных в момент развития массивной жизнеугрожающей ТЭЛА клинические признаки тромбоза глубоких вен нижних конечностей отсутствуют.

К симптомам тромбоза глубоких вен относятся:

- спонтанная боль в области стопы и голени, усиливающаяся при ходьбе;
- появление боли в икроножных мышцах при тыльном сгибании стопы (симптом Хоманса), при переднезаднем сжатии голени (симптом Мозеса);
- болезненность при пальпации по ходу магистральных вен;
- наличие видимого отёка голени и стопы или выявление асимметрии окружности (более 1,5 см) голени и бёдер (окружность голени измеряют на расстоянии 10 см ниже коленной чашечки, а бедра – на 15-20 см выше).

Для достоверного диагноза необходимы результаты инструментальных методов исследования: дуплексного ультразвукового сканирования и флебографии. Признаки тромбоза при УЗИ – это увеличение диаметра вены, невозможность сдавить её при компрессии датчиком, повышенная эхогенность содержимого по сравнению с движущейся кровью, отсутствие кровотока в поражённом сосуде. Ультразвуковое ангиосканирование позволяет надёжно диагностировать ТГВ, однако без специальной подготовки кишечника не всегда удаётся визуализировать подвздошные и нижнюю полую вены. В таком случае рекомендуется проведение контрастной флебографии, в первую

Таблица 1
Шкала оценки клинической вероятности ТЭЛА
по Wells, 2004 [5,6]

Критерии оценки	
Критерий	Балл
Клинические симптомы и признаки тромбоза глубоких вен	+3
ТЭЛА – подозрение №1, другие диагнозы менее вероятны	+3
ЧСС > 100 в минуту	+1.5
Иммобилизация в предыдущие 3 дня или хирургические вмешательства предыдущие 4 недели	+1.5
ТЭЛА или тромбоз глубоких вен в анамнезе	+1.5
Кровохарканье	+1
Злокачественное новообразование	+1
Стратификация риска (вариант 1)	
Низкий риск: 1,3% в случае отрицательного Д-димера; 3% – при отсутствии данных Д-димера	1.0-1.5
Умеренный риск: 16,2% в случае отрицательного Д-димера	2.0-4.0
Риск выше среднего – 28%	4.5-6.0
Высокий риск – 40,6%	> 6.5
Стратификация риска (вариант 2)	
Низкий риск (15%)	0-2
Средний риск (29%)	2.5-6.0
Высокий риск (59%)	>6.5

очередь, для локализации проксимальной части тромба. При решении вопроса об имплантации кава-фильтра обязательной является ретроградная или окавография.

Клинические проявления ТЭЛА зависят от локализации эмболов, степени нарушения лёгочного кровотока и сопутствующих заболеваний. Клинические признаки, хотя и не специфичны, дают основание заподозрить заболевание и ориентировочно судить о локализации поражения. При эмболии **дистальных** ветвей лёгочных артерий у большинства больных появляются симптомы инфарктной пневмонии: резкие “плевральные” боли в груди, связанные с дыханием, одышка, кашель со скудной мокротой, лихорадка. Кровохарканье наблюдается лишь в 1/3 случаев. При объективном обследовании выявляются влажные хрипы, шум трения плевры. Следует учитывать, во-первых, что у 60% больных инфарктная пневмония не развивается (и тогда симптомы отсутствуют), а во-вторых, на формирование инфаркта необходимо 2-3 дня после эмболии. При наличии сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы дистальная эмболия может проявляться коллапсом и симптомами правожелудочковой недостаточности. При **массивной** ТЭЛА эмболы локализуются в лёгочном стволе или главных лёгочных артериях. Она обычно проявляется симптомами острой сердечно-лёгочной недостаточности: коллапсом, выраженной одышкой (без ортопноэ), тахикардией, болью за грудиной. В случае исключения из кровообращения более 60% артериального

русла лёгких, появляются увеличение печени, набухание шейных вен. При систолическом давлении в малом круге более 50 мм рт.ст. регистрируют акцент II тона над лёгочной артерией.

При подозрении на ТЭЛА обязательны исследования:

- электрокардиография
- эхокардиография
- рентгенография грудной клетки
- перфузионная (перфузионно-вентиляционная) скintiграфия лёгких или спиральная компьютерная томография или ангиопульмононография
- ультразвуковое исследование магистральных вен ног.

На **ЭКГ** наиболее типичными признаками являются появление Q в III отведении, глубокого S в I отведении и отрицательного T в III отведении (синдром МакГинн-Уайт), а также блокада правой ножки пучка Гиса. Возможно появление отрицательных симметричных зубцов T в отведениях $V_{1-3(4)}$; подъём ST в III, aVF, aVR и $V_{1-3(4)}$; смещение переходной зоны к левым грудным отведениям. Только у трети пациентов на ЭКГ отмечаются признаки перегрузки правых отделов сердца. У 20% больных с ТЭЛА изменения на ЭКГ отсутствуют.

На **рентгенограмме** можно выявить расширение верхней полой вены, увеличение правых отделов сердца, взбухание конуса лёгочной артерии, высокое стояние купола диафрагмы на стороне поражения, дисковидные ателектазы, плевральный выпот, – однако все эти симптомы малоспецифичны. Единственным характерным для ТЭЛА является симптом Вестермарка: расширение корня лёгкого и обеднение лёгочного рисунка в зоне поражения, но он наблюдается лишь в 5% случаев. Тем не менее, данные рентгенографии имеют значение для исключения пневмонии, пневмоторакса, инфаркта миокарда, перикардита.

Эхокардиография может подтвердить диагноз ТЭЛА и дифференцировать её с другими острыми заболеваниями сердца. На эхокардиограмме выявляются гипокинезия и дилатация правого желудочка; парадоксальное движение межжелудочковой перегородки; трикуспидальная регургитация; отсутствие или уменьшение респираторного спадения нижней полой вены; дилатация лёгочной артерии; признаки лёгочной гипертензии. Описан также признак сохранения подвижности верхушечного сегмента правого желудочка при наличии гипокинезии других его отделов.

Сцинтиграфия информативна в 87% случаев. Она демонстрирует дефекты перфузии эмболического генеза – с чёткой очерченностью, треугольной формой и расположением, соответствующим зоне кровоснабжения поражённого сосуда (доля, сегмент). При окклюзии мелких ветвей лёгочной артерии диагностическая ценность снижается.

Мультиспиральная КТ с контрастированием сосудов позволяет визуализировать тромбы в лёгочной артерии, а также изменения лёгких, обусловленные другими заболеваниями, проявляющимися дефектами перфузии или наполнения. Чувствительность этого метода высока при локализации эмболов в крупных лёгочных артериях и существенно снижается при поражении субсегментарных и более мелких артерий.

Ангиопульмонография признаётся “золотым стандартом” в диагностике ТЭЛА. Признаками эмболии при данном исследовании служат: ампутация сосуда или дефект наполнения в его просвете.

Лабораторный метод определения **Д-димера** используется для исключения ТЭЛА. Нормальный его уровень в плазме позволяет с точностью до 90% отвергнуть предположение о наличии ТЭЛА у больных с низкой или средней клинической вероятностью. При высокой клинической вероятности (табл. 1, 2) проводить его определение не имеет большого смысла.

Следует отметить, что визуализирующие методы диагностики должны применяться как можно раньше. Диагноз ТЭЛА устанавливают путём анализа результатов клинического, инструментального и лабораторного исследований. Тем не менее, при жизни диагноз правильно устанавливается только у 34% больных. В то же время, в 9% случаев имеет место её гипердиагностика.

Профилактика венозных тромбоэмболий

Около 50% больных с массивной ТЭЛА погибают в течение 30 минут от начала её возникновения. Это позволяет говорить о том, что ведущей должна быть профилактика ВТО. Каждый врач должен помнить о факторах риска венозных тромбоэмболий, а также о тромбофилиях, которые могут иметь место у пациента.

К факторам риска относятся:

- предшествующие ТГВ и ТЭЛА
- возраст более 60 лет
- хирургические вмешательства
- травмы
- иммобилизация более трёх дней
- ожирение
- приём эстрогенов (оральные контрацептивы)
- тромбоцитозы
- полицитемия
- беременность и роды
- дегидратация
- гепарин-индуцированная тромбоцитопения
- злокачественные опухоли
- цитостатическая терапия
- острые или хронические заболевания лёгких
- острые или хронические инфекционные заболевания

Таблица 2

Шкала исключения ТЭЛА по PERC (Pulmonary embolism rule-out criteria, 2008) [4]

Показатель	Балл
Возраст <50 лет	1
ЧСС <100 в минуту	1
SpO ₂ >94% в комнатном воздухе	1
Нет анамнеза ТЭЛА и ТГВ	1
В ближайшее время не было травм и операций	1
Нет кровохарканья	1
Не применялись пероральные контрацептивы	1
Нет признаков ТГВ	1
При сумме баллов, равной 7, вероятность ТЭЛА <8%, при сумме 8 – <2%	

- инсульт
 - инфаркт миокарда
 - декомпенсированная сердечная недостаточность
 - наркоз с миорелаксантами
 - тромбофилия
- Наиболее распространёнными тромбофилиями являются:

- резистентность фактора V к активированному протеину C (фактор V Leiden)
- гипергомоцистеинемия
- дефект протромбина (G 20210 A)
- дефект протеина C
- дефект протеина S
- дефект антитромбина III
- повышение уровня фактора фон Виллебранда
- повышение уровня фактора VIII
- антифосфолипидный синдром.

Тромбофилии выявляются методами генетического анализа, однако о возможном наличии склонности к развитию тромбоза можно предполагать в следующих ситуациях:

- анамнестические данные ТГВ и ТЭЛА у кровных родственников
- возникновение тромбозов без видимых причин (идиопатические тромбозы)
- развитие тромбозов во время ситуаций, обычно легко переносимых людьми: приём эстрогенов, беременность, длительные поездки и перелёты
- появление тромбозов у лиц моложе 40 лет
- сочетание артериальных и венозных тромбозов
- сочетание тромбоза с гибелью плода
- повторные выкидыши
- тромбозы необычных локализаций (вен мозга, мезентериальных вен)
- рецидивирующие тромбозы поверхностных вен
- образование некрозов кожи, вызванных приёмом кумаринов.

Оценка риска развития тромбоза глубоких вен и ТЭЛА представлена в табл. 3.

Таблица 3

**Оценка степени риска развития венозных тромбозных осложнений
(В.С.Савельев, И.Н.Бокарев и соавт.)**

Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
Хирургия		
- Малая операция* у лиц до 60 лет без ФР ВТО - Большая операция** у лиц до 40 лет без ФР ВТО	- Большая операция** в возрасте 40-60 лет без ФР тромбоза - Малая операция* в возрасте более 60 лет - Малая операция* в возрасте 40-60 лет при наличии в анамнезе ВТО или при приёме эстрогенов	- Ортопедические вмешательства на костях таза, бедре или коленном суставе - Множественная травма - Большая операция** в любом возрасте при наличии опухоли или ВТО в анамнезе или других факторов риска тромбоза - Повреждение спинного мозга
Обозначения: ФР – факторы риска, ВТО – венозные тромбозные осложнения; * – менее 30 минут, ** – более 30 минут.		
Акушерство		
- Возраст моложе 40 лет без ФР	- Старше 40 лет - Ожирение - Эндокринные нарушения (сахарный диабет)	- ТГВ/ТЭЛА в анамнезе - Тромбофилия (дефицит пр. С, S, АТIII; гомозиготный ф. V Leiden; антифосфолипидный синдром) - Кесарево сечение при наличии других ФР - Тромбофилия (любая) + роды
Терапия		
- “Лёгкие” терапевтические болезни в отсутствии ФР	- Вынужденная иммобилизация более 3-х дней - Недостаточность кровообращения без других ФР ВТО - Хроническая гемолитическая анемия без других ФР - Системные заболевания соединительной ткани без других ФР - Нефротический синдром	- Возраст старше 80 лет - Декомпенсированная СН - Инсульт - Инфаркт миокарда - ВТО в анамнезе - Злокачественные опухоли - Острые или хронические заболевания лёгких - Инфекционные заболевания - Сочетание нескольких ФР - Парезы и параличи нижних конечностей

В профилактике ВТО большую роль играют немедикаментозные (механические) мероприятия. Среди них основными являются:

– максимально ранняя активизация больных в послеоперационном периоде, при инфаркте миокарда, инсульте

– использование компрессионного лечебного трикотажа (гольфы, чулки, колготы) или бинтование эластическим бинтом голеней и бёдер перед операцией и после неё; ношение эластичных чулок при варикозном расширении вен

– перемежающаяся пневматическая компрессия специальными манжетами, наложенными на ноги при нарушении способности вставать и ходить (паралич, травма и др.)

Следует отметить, что механические методы профилактики используются при наличии абсолютных противопоказаний к антикоагулянтным препаратам. В частности, при кровотечении, при краниотомии или внутричерепном кровоизлиянии в прошедшие две недели, при наличии внутричерепных опухолей, при пролиферативной ретинопатии, при проведённых в последние 24 часа биопсиях в недоступных компрессии местах (в т.ч., при инфекционном эндокардите). Приоритет следует

отдавать механической тромбопрофилактике при анамнезе гепарин-индуцированной тромбоцитопении, при тромбоцитопении (менее 50 тыс. в мкл), при коагулопатиях (гемофилия, болезнь фон Виллебранда и др.).

Медикаментозная профилактика заключается в применении антикоагулянтов. Среди ситуаций, требующих тромбопрофилактики, выделяют “особые”, в частности: болезненное ожирение (ИМТ > 35 мг/м²), масса тела менее 45 кг, возраст более 80 лет, почечная недостаточность с СКФ менее 30 мл/мин. В этих случаях не рекомендуется применение нефракционированного гепарина, предпочтение отдаётся эноксапарину в дозе 30-40 мг на кв. метр поверхности тела. В хирургической клинике профилактика должна проводиться согласно данным **табл.4**.

В терапевтической клинике рекомендуется профилактическая терапия малыми дозами нефракционированного гепарина пациентам с высоким риском развития ВТО, в частности, при декомпенсированной сердечной недостаточности, при тяжёлых острых и хронических воспалительных заболеваниях, при наличии двух и более факторов риска. В условиях реанимации в каждом случае необходимо провести оценку риска развития ТГВ и ТЭЛА. При среднем

Таблица 4

Фармакологическая профилактика венозных тромбоэмболий [2]

Общая хирургия, гинекология, урология							
	Дальтепарин	Эноксапарин	Фондапари- нукс	НФГ	Варфарин	Аспирин	Длительность терапии
Лапароскопия или амбулаторная хирургия, без ФР	не рекомендовано						
Лапароскопия или амбулаторная хирургия, с ФР	2.500 Ед за 1-2 часа до операции, затем каждые 24 ч.	40 мг за 1-2 часа до операции, затем каждые 24 ч.	-	5.000 Ед каждые 12 часов после операции	-	-	до выписки
В случае анамнеза тромбозов, злокач. опухолей и других ФР	5.000 Ед за 1-2 часа до операции, затем каждые 24 ч.	40 мг за 2 часа до операции, затем каждые 24 ч.	-	5.000 Ед каждые 8 часов после операции	-	-	до 4 недель после выписки
Госпитализация нехирургическая, а также ожоги							
Без ФР	не рекомендовано						
С ФР	5.000 Ед каждые 24 ч.	40 мг каждые 24 ч.	2.5 мг каждые 24 ч.	5.000 Ед каждые 8-12 ч	Если уже принимает, достаточно	Если принимает, недостаточно – добавить антикоагулянты	до выписки
Ортопедия							
Перелом бедра	5.000 Ед каждые 24 ч, начиная через 12 ч после операции	30 мг каждые 12 ч, начиная через 12 ч. после операции	2.5 мг каждые 24 ч, начиная через 8 ч. после операции	-	МНО 2.5, начиная в день операции, до операции не рекомендуется	Отдельно – не рекомендовано	10-35 дней после операции
Артроскопия с наличием ФР	5.000 Ед каждые 24 ч начиная через 12 ч после операции	40 мг каждые 24 ч начиная через 12 ч после операции	-	-	-	-	7-14 дней

риске рекомендуются профилактические дозы нефракционированного гепарина или низкомолекулярных гепаринов, при высоком риске – в сочетании с компрессионным трикотажем.

При беременности и родах в случае высокого риска ВТО профилактика проводится вне зависимости от способа родоразрешения. Используются низкомолекулярные гепарины. В послеродовом периоде пациенткам с любой формой тромбофилии необходимо назначить оральные антикоагулянты в течение 4-6 недель.

При использовании оральных контрацептивов и гормональной заместительной терапии (ЗГТ) – их применение необходимо прекратить за 6 недель до планируемого хирургического вмешательства. До назначения ЗГТ пациентку целесообразно обследовать на наличие тромбофилии.

При авиаперелётах длительностью более 6 часов с целью профилактики ВТО необходимо:

- проводить адекватную гидратацию

- регулярно делать физические упражнения для нижних конечностей

- избегать приёма снотворных и алкоголя

- не использовать сдавливающую одежду

- при наличии факторов риска тромбозов (особенно тромбофилий) в полёте использовать эластичные чулки с давлением 15-30 мм рт.ст., а также профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов
- не использовать аспирин как средство профилактики ВТО.

Лечение ТЭЛА и ТГВ

Основной целью лечения ТЭЛА является нормализация перфузии лёгких и предотвращение хронической постэмболической лёгочной гипертензии. Восстановление проводимости лёгочных артерий осуществляется методом эмболэктомии или консервативно.

При немассивной ТЭЛА проводится гепаринотерапия, предпочтение отдаётся низкомолекулярным

Лабораторный контроль антикоагулянтной терапии

Начало терапии препаратами группы гепарина	
<p>1. Нефракционированный гепарин</p> <ul style="list-style-type: none"> Начальная доза: 80 Ед/кг болюс, 18 Ед/кг в час инфузия Контроль согласно номограмме Рашке (нормальное значение х...): АЧТВ < x1,2 → 80 Ед/кг болюс, увеличить инфузию на 4 Ед/кг в час АЧТВ < x1,2-1,5 → 40 Ед/кг болюс, увеличить инфузию на 2 Ед/кг в час АЧТВ = x1,5-2,3 → не изменять скорость введения АЧТВ > x2,3 → снизить скорость инфузии на 2 Ед/кг в час АЧТВ > x3 → прекратить инфузию на 1 час, снизить скорость на 3 Ед/кг в час <p>2. Низкомолекулярные гепарины (контроль коэффициента ингибирования Ха)</p> <ul style="list-style-type: none"> Эноксапарин (Клексан) – 1 мг/кг x 2 раза в день или 1,5 мг/кг x 1 раз в день Дальтепарин (Фрагмин) – 100 Ед/кг x 2 раза в день или 200 Ед/кг x 1 раз в день Надропарин (Фраксипарин) Масса пациента менее 50 кг – 4100 Ед x 2 р.д. Масса пациента 51-70 кг – 6150 Ед x 2 р.д. Масса пациента более 71 кг – 9200 Ед x 2 р.д. <p>3. Фондапаринукс (Арикстра)</p> <ul style="list-style-type: none"> Масса пациента менее 50 кг – 5 мг/сутки Масса пациента 51-100 кг – 7,5 мг/сутки Масса пациента более 101 кг – 10 мг/сутки <p>При лечении непрямыми ингибиторами тромбина необходимо учитывать синтетическую функцию печени. При подозрении на её снижение или при неэффективности повышения дозы гепарина – контроль антитромбина крови и при его недостатке – применение препарата антитромбина.</p>	
Переход на терапию варфарином – начинать как можно раньше	
<p>Начало терапии варфарином</p> <p>День 1</p> <ul style="list-style-type: none"> При МНО <1,4 и отсутствии факторов повышенной чувствительности – 5 мг При наличии повышенной чувствительности – 2,5 мг <p>День 2</p> <ul style="list-style-type: none"> При МНО <1,8 – 5 мг При МНО 1,8-2,0 – 1 мг При МНО >2,0 – пропуск дозы <p>День 3</p> <ul style="list-style-type: none"> При МНО <2,0 – 5 мг При МНО 2,0-2,5 – 4 мг При МНО 2,6-2,9 – 3 мг При МНО 3,0-3,2 – 2 мг При МНО 3,3-3,5 – 1 мг При МНО >3,5 – пропуск дозы <p>День 4</p> <ul style="list-style-type: none"> При МНО <1,4 – 10 мг При МНО 1,4-1,5 – 7 мг При МНО 1,6-1,7 – 6 мг При МНО 1,8-1,9 – 5 мг При МНО 2,0-2,3 – 4 мг При МНО 2,4-3,0 – 3 мг При МНО 3,1-3,2 – 2 мг При МНО 3,3-3,5 – 1 мг При МНО >3,5 – пропуск дозы 	<p>Контроль дозировки варфарины (при отсутствии риска кровотечения):</p> <ul style="list-style-type: none"> При МНО ≥10,1 – отмена варфарины до снижения МНО до 3,0 При МНО 7,1-10,0 – пропуск прёма 2 дня, снижение дозы на 25% или на 1 мг в день в течение 1 недели, контроль МНО через неделю При МНО 4,6-7,0 – снижение дозы на 15% или на 1 мг в день в течение 5 дней, контроль МНО через 5-7 дней При МНО 3,1-4,5 – снижение дозы на 10% или на 1 мг в день в течение 3 дней, контроль МНО через 3-5 дней При МНО 2,0-3,0 – дозу не менять; при первичном подборе дозы – контроль через 3 дня, затем через 5 дней; при стабилизации контроль дозы ежемесячно При МНО 1,5-1,9 – увеличение дозы на 10% или на 1 мг в день в течение 3 дней, контроль МНО через 3-5 дней При МНО ≤1,5 – увеличение дозы на 15% или на 1 мг в день в течение 5 дней, контроль МНО через 5-7 дней. <p>При необходимости реверсии действия варфарины</p> <ul style="list-style-type: none"> при МНО >9,0 и риске кровотечения – вит. К до 5 мг перорально или 1 мг в/в, контроль МНО через 6-12 ч, при МНО >9,0 и высоком риске кровотечения или клинически незначимом кровотечении – вит. К 1 мг в/в, применение Протромплекс 600 в/в медленно или инфузия до 200-800 МЕ, контроль МНО через 6-12 ч, при любом повышенном МНО и клинически значимом кровотечении – витамин К 5-10 мг в/в, Протромплекс 600 в/в медленно или свежемороженая плазма, контроль МНО каждые 40-60 минут до остановки кровотечения.

гепарином (НМГ). Лечение нефракционированным гепарином (НФГ) проводится в дозе 5000-10000 Ед внутривенно струйно, а затем в виде инфузии 15 Ед/кг/ч. Доза НМГ зависит от массы тела пациента: дальтепарин 100 МЕ/кг x 2 раза или 200 МЕ/кг x 1 раз в день подкожно; надропарин – 86 МЕ/кг x 2 раза или 172 МЕ/кг x 1 раз в день подкожно; эноксапарин – 1 мг/кг x 2 раза в день подкожно. Продолжительность гепаринотерапии – 5-7 дней. Параллельно назначаются пероральные антагонисты витамина К с уров-

нем МНО 2-3. При высокой клинической вероятности ТЭЛА терапию начинают ещё до получения данных инструментальных методов.

Тромболизис должен проводиться всем пациентам с массивной ТЭЛА и выраженными гемодинамическими расстройствами в случае низкого риска кровотечения. Стрептокиназа вводится внутривенно 250000 Ед за 10 минут, затем в течение 18-72 часов проводят её инфузию со скоростью 100000 Ед/ч. Альтеплазу назначают в дозе 100 мг, которую вводят

Таблица 6

Взаимодействие варфарина

Пищевое взаимодействие	
Шпинат, салат, турнепс, капуста, мангольд, петрушка, брюссельская капуста, зелень репы, салат-латук, брокколи, лук, авокадо, водоросли ламинария, соевые бобы, соевый сыр тофу, соевое молоко, зелень амаранта, масло канола, лист шайо, кориандр (кинза), огуречная кожура, цикорий, плоды киви, мята, зеленая горчица, оливковое масло, горох, фисташки, красные морские водоросли, листья чая (но не чай-напиток), кресс-салат и др.	
Лекарственное взаимодействие	
Повышают эффективность: Существенно – амиодарон, анаболические стероиды, ципрофлоксацин, макролиды, метронидазол, норфлоксацин, НПВС, парацетамол более 4 мг в неделю, фенитоин в начале терапии, бисептол, тамоксифен Умеренно – амоксициллин, даназол, дисульфирам, фибраты, 5-фторурацил, гатифлоксацин, имидазолы- кетоконазол и др., триазолы – флуконазол, итраконазол, лефлуномид, моксифлоксацин, ингибиторы протонной помпы, хинидин и хинин, СИОЗС – сертралин, флуоксетин, пароксетин; амитриптиллин, трамадол. Слабо – цефалоспорины, изониазид, ранитидин, статины, тетрациклины, тироксин, ванкомицин БЕЗРЕЦЕПТУРНЫЕ СРЕДСТВА: клюква, ангелика китайская, чеснок, гинкго, хондроитин и гликозаминогликаны, экстракт папайя, тан-жень, оксикардин, витамин E	
Снижают эффективность: Существенно – фенобарбитал, рифампицин, зверобой. Умеренно – аминоклутетимид, антигиперлипидные препараты, азатиоприн, меркаптопурин, холестирамин, диклоксациллин Слабо – карбамазепин, циклоспорин, гризеофульвин, фенитоин при длительной терапии, сукральфат БЕЗРЕЦЕПТУРНЫЕ СРЕДСТВА: женьшень	
Гены, изменяющие активность варфарина	
VKORC1-1639/3673 CYP4F2 V433M GGCX rs11676382	CYP2C9*2 CYP2C9*3 CYP2C9*5,6

на протяжении 2 часов. После окончания тромболизиса проводится гепаринотерапия с переходом на оральные антикоагулянты.

Профилактика ТЭЛА состоит в лечении текущего ТГВ. Лечение подтверждённого ТГВ проводят подкожными введениями низкомолекулярного гепарина, а также внутривенным или подкожным введением НФГ в терапевтических дозах. Лечение оральными антикоагулянтами начинают параллельно. Продолжительность лечения гепаринами составляет в среднем 5-7 дней.

При наличии злокачественного новообразования показано назначение НМГ в профилактической дозе, которое должно продолжаться, пока не будет достигнуто избавление от опухоли или же – в течение оставшейся жизни пациента.

Тромболизис при ТГВ применяется редко – только в случаях сегментарного поражения с развитием венозной гангрены при длительности заболевания не более 5 суток. Введение тромболитика осуществляют только селективно, дозировка такая же, как при лечении ТЭЛА. Хирургическое лечение острого тромбоза вен показано при угрозе развития вторичной гангрены и неэффективности тромболизиса. В ряде случаев оперативные вмешательства служат предотвращением массивной ТЭЛА.

При лечении антикоагулянтами необходим лабораторный контроль (табл.5). При применении НФГ проводится контроль активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), который должен увеличиться в 1,5-2 раза по сравнению с исходным. Последний необходимо определять через каждые 4-6

часов после болюсного введения начальной дозы гепарина. При увеличенном АЧТВ (менее чем в 1,5 раза) скорость введения гепарина увеличивают на 25%, а при превышении АЧТВ более 2-х раз, скорость уменьшают на 25%. Следует контролировать уровень тромбоцитов крови, особенно на 5-10 день после начала гепаринотерапии (а при использовании гепарина в последние 3 месяца – в первые 1-5 дней). Контроль АЧТВ при использовании НМГ не обязателен.

Использование непрямых (пероральных) антикоагулянтов контролируется при помощи международного нормализованного отношения (МНО). Данный показатель должен быть в пределах 2.0-3.0 и поддерживаться на таком уровне в течение всего периода терапии (табл. 5, 6). В начале лечения МНО определяется каждые 2 дня, затем – по достижении целевого значения – каждую неделю в течение месяца, и далее – ежемесячно в случае стабильного уровня. Следует учитывать широкий генетический полиморфизм ферментов, участвующих в метаболизме варфарина, а также влияние на его действие пищевых продуктов.

После эпизода тромбоза глубоких вен нижних конечностей необходимо ношение эластичных чулок в течение двух лет. Давление, создаваемое чулками на уровне голени, должно составлять 30-40 мм рт.ст.

Продолжительность профилактического применения оральные антикоагулянтов определяется:

- первый эпизод ВТО, возникший на фоне устранимых и преходящих факторов риска – 3-6 месяцев
- первый эпизод идиопатического ТГВ – не менее 6-12 месяцев

– первый эпизод ВТО при наличии антифосфолипидного синдрома или сочетания нескольких тромбофилий – не менее 12 месяцев (желательно – пожизненно)

– первый эпизод ВТО при наличии тромбофилий – 6-12 месяцев

– несколько эпизодов ВТО – пожизненно.

Установка постоянного кава-фильтра осуществляется только при:

– повторных тромбозах вен нижних конечностей и/или рецидивирующей ТЭЛА, возникающих несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию, и при наличии противопоказаний к назначению антикоагулянтов.

Установка съёмного кава-фильтра используется при:

– флотирующих тромбах больших размеров в подвздошных и нижней полой венах

– одновременно с хирургической эмболэктомией

Кава-фильтр устанавливают тотчас ниже уровня впадения почечных вен, чтобы избежать осложнений в случае его окклюзии. Абсолютных противопоказаний к имплантации кава-фильтра не существует. Относительными противопоказаниями являются тяжёлая некорректируемая коагулопатия и септицемия.

Литература

1. Савельев В.С., Бокарев И.Н. и соавт. Венозные тромбозы и тромбоэмболия лёгочных артерий (рекомендации по профилактике, диагностике и лечению). Разработаны рабочей группой экспертов ВАПИТГИПС им. А.А.Шмидта и Б.А.Кудряшова и Ассоциации флебологов России // Ярославль, 2006.
2. Health Care guideline: Venous Thromboembolism prophylaxis, 5th Ed. // ICSI, American Association on surgery, 2008.
3. Kline JA, et al. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected PE // J Thromb Haemost, 2004;2:1247-55.
4. Kline JA, et al. Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule-out criteria // J Thromb Haemost, 2008; 6:772-80.
5. Wells PS, et al. Excluding PE at the bedside with diagnostic imaging: management of patients with suspected embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer // Ann Intern Med, 2001; 135(2):98-107.
6. Wolf SJ et al. Prospective validation of Wells Criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism // Ann Emerg Med., 2004; 44(5):503-10.
7. Torbicki A. Pulmonary thromboembolic disease – clinical management of acute and chronic disease//Rev Resp Cardiol. 2010; 63:832-849.
8. Schellhaab A et al. The diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism. Deutsches Arztebl Int. 2010; 107:589-595.
9. Ryu HM et al. Electrocardiography patterns and the role of the ECG score for risk stratification in acute pulmonary embolism// Korean Circ J. 2010; 40:499-506.
10. James AH. Pregnancy-associated thrombosis. Hematology, 2009; 1:277-286.
11. Hirsh J et al. Parenteral anticoagulants: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (8th ed.)// Chest, 2008; 133:141-159.

Abstract

This document is an updated and extended version of the clinical guidelines by the Expert Committee of the Society of Cardiology of the Russian Federation, the Schmidt-Kudryashov All-Russian Association of Thrombosis, Haemorrhage, and Vascular Pathology, and the Russian Flebologists' Association. The previous version was approved in 2006, at the joint meeting of the Schmidt-Kudryashov All-Russian Association of Thrombosis, Haemorrhage, and Vascular Pathology, and the Russian Flebologists' Association.

Key words: Thrombosis, pulmonary embolism, anticoagulants, venous thrombosis.

Поступила 26/07 – 2011

© Коллектив авторов, 2011
E-mail: cardio03@list.ru

[Бокарев И.Н. – профессор, д.м.н., Люсов В.А. – профессор, д.м.н., заведующий кафедрой, Кириенко А.И. – акад. РАМН, профессор, д.м.н., Попова Л.В. – к.м.н., отв. секретарь, Яковлев В.Б. – профессор, д.м.н., Таратухин Е.О. (*контактное лицо) – к.м.н., ассистент кафедры].