

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений при лимфоопролиферативных заболеваниях

Общие положения

Венозные тромбоэмболические осложнения – ВТЭО (тромбозы глубоких вен, ТГВ и тромбоэмболия легочной артерии, ТЭЛА) входят в число наиболее частых осложнений злокачественного процесса. По различным данным, частота ВТЭО у больных неходжкинскими лимфомами может достигать 6,5%, у больных лимфомой Ходжкина – 4,7%. В большинстве случаев ВТЭО развивается при агрессивном течении заболевания, а также при химиотерапии или после нее. Наиболее часто ВТЭО развиваются на фоне первичных лимфом ЦНС (59,5%), а также при первичной медиастинальной В-клеточной лимфоме.

Причинами гемостазиологических нарушений в онкогематологии являются гиперэкспрессия тканевого фактора, эндотелиоз, микрочастицы, специфический ингибитор фактора коагуляции, неспецифические ингибиторы коагуляции, нарушения микроциркуляции и реологии крови, лучевая и цитостатическая терапия, лейкоцитоз, катетеризация сосудов, инфекции, вторичный антифосфолипидный синдром, резистентность фактора V к активированному протеину C, «стандартные» для нехирургических пациентов факторы риска, опухолевый прокоагулянт, повышенная концентрация комплексов тромбоцитов с опухолевыми клетками, нейтрофилами, моноцитами и проангиогенные цитокины.

Общие подходы к профилактике ВТЭО при лимфомах

Общие подходы (принципы) к профилактике ВТЭО у пациентов с лимфомами:

1. у каждого больного должна быть оценена степень риска развития ВТЭО; у больных, получающих лекарственную противоопухолевую терапию следует учитывать дополнительные факторы риска ВТЭО;
2. профилактические мероприятия следует проводить у всех больных, относящихся к группам риска;
3. Профилактика ВТЭО является комплексом обязательных к выполнению взаимодополняющих друг друга мероприятий:
 - обеспечение максимально возможной активности мышц нижних конечностей пациентов, находящихся на длительном постельном режиме, местные процедуры, увеличивающие объемный поток крови через глубокие вены нижних конечностей (эластическая компрессия нижних конечностей, перемежающаяся пневмокомпрессия);
 - массаж, активные и пассивные нагрузки на верхние конечности, улучшающие циркуляцию крови в целом, стимулирующие антитромботическую активность эндотелия; механические способы профилактики (компрессионный трикотаж, перемежающаяся пневматическая компрессия, венозный насос для стопы) однозначно следует применять при наличии противопоказаний к использованию антикоагулянтов;
 - у больных с крайне высоким риском ВТЭО медикаментозная и механическая профилактика должны сочетаться;

- проведение лекарственной тромбопрофилактики прямыми (парентеральными и пероральными) и непрямыми антикоагулянтами;
 - наличие острого кровотечения является абсолютным противопоказанием к назначению препаратов антикоагулянтного, антитромботического и антиагрегантного действия;
 - установка кава-фильтра в нижней полой вене при повторных тромбоэмболиях легочной артерии на фоне применения адекватной схемы антикоагулянтной лекарственной профилактики;
 - у пациентов после оперативных вмешательств - максимальная и возможно более ранней активизация, включая методы пассивной нагрузки.
4. для выполнения тромбопрофилактики в амбулаторных условиях доза препаратов должна быть установлена (подобрана) на этапе стационарного лечения; лечащий врач в амбулаторных условиях должен выполнять предписания стационара по профилактике;
 5. проводить профилактику следует до тех пор, пока сохраняется высокий риск развития тромбоэмболии (пока сохраняются факторы риска ВТЭО и отсутствуют противопоказания, т.е. длительность профилактики достигать многих месяцев и даже лет).

Алгоритм стационарной профилактики

1. Сбор анамнеза и жалоб, визуальное исследование, пальпация

2. Оценка риска развития ВТЭО и/или рецидивов ВТЭО по шкалам Caprini и Khorana и номограмме Vienna.

В соответствии с национальным стандартом по профилактике тромбоэмболических синдромов, в применении антикоагулянтов во время стационарного лечения нуждаются пациенты в возрасте старше 40 лет, а также пациенты с ограниченной подвижностью. Рутинная профилактика медикаментозными средствами в процессе противоопухолевой терапии не рекомендуется. Вместе с тем существуют свидетельства высокого риска ВТЭО, при наличии которых профилактика целесообразна:

- активный опухолевый процесс;
- исходный тромбоцитоз ($>349 \times 10^9/\text{л}$ до начала лечения);
- использование стимуляторов эритропоэза;
- гемоглобин менее 100 г/л;
- лейкоцитоз более $11 \times 10^9/\text{л}$;
- индекс массы тела более $34 \text{ кг}/\text{м}^2$;
- ВТЭО в анамнезе;
- инфекция;
- высокий уровень D-димера.

Для выявления пациентов, требующих проведения профилактики ВТЭО, для своевременного назначения последней и индивидуализации профилактики ВТЭО рекомендуется использование шкал оценки риска развития ВТЭО. Для больных с лимфомами без ВТЭО в анамнезе с целью индивидуализации терапии и профилактики ВТЭО у конкретного пациента на фоне проводимой терапии рекомендуется производить две оценки, по шкалам Caprini и Khorana (расчет риска по

обеим шкалам возможен в сети интернет). Согласно оценке по этим шкалам, большинство пациентов с лимфомами относятся к группам высокого и крайне высокого риска. Для больных с лимфомами с эпизодами ВТЭО в анамнезе рекомендуется дополнительно производить оценку по номограмме Vienna.

Рекомендуется выполнять оценку риска развития ВТЭО и их рецидивов на момент первого обследования пациента, после каждого курса химиотерапии и не реже 1 раза в три месяца в течение периода ремиссии.

3. Лабораторная оценка состояния системы свертывания крови по показателям:

- Тканевой фактор;
- С-реактивный белок;
- D-димер (норма для исключения тромбообразования – до 500 нг/мл в возрасте до 50 лет, в дальнейшем норма определяется по формуле (возраст × 10) нг/мл; базовый уровень D-димера при отсутствии гиперкоагуляции должен составлять не более 300 нг/мл в молодом возрасте, в пожилом – не более 500 нг/мл; в случае выражения результата определения D-димера в единицах нгФЭЕ/мл показатели нормы удваиваются; показатель имеет отдельный диапазон нормальных значений при беременности;
- Фибриноген по Клауссу;
- Фактор Ха;
- Фактор XIII;
- Активность антитромбина III;
- Фибрин-мономер и/или Фрагменты протромбина 1+2;
- Соотношение активностей tPA/PAI-1;
- Количество тромбоцитов;
- Агрегация тромбоцитов в ответ на индуктор АДФ;
- Гемоглобин, гематокрит;
- Концентрация Ca^{++} ;
- АЧТВ;
- Протромбиновое время (выражение результата в виде МНО)

При наличии технической возможности желательно дополнять лабораторную оценку состояния системы свертывания крови одновременной записью тромбоэластограмм - без активатора и с активатором тканевой фактор.

Отбор пробы крови для исследования состояния системы гемостаза проводится строго натощак, без использования шприца и с распущенным жгутом, лучше использовать вакуумные пробирки.

Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или плазме проводится в случае терапии непрямыми антикоагулянтами с использованием методики со стандартизованным по индексу чувствительности тромбопластином. Протромбиновое время (ПВ) следует выражать в виде международного нормализующего отношения (МНО).

Высокий уровень D-димера (маркера тромбинемии) свидетельствует о возможном внутрисосудистом тромбообразовании и реактивной активации фибринолиза. Данный тест используют в комплексе исследований для подтверждения диагноза тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболии легочной артерии. При концентрации D-димера выше *порогового значения* рекомендуется выполнить оценку проходимости вен нижних конечностей, в т.ч. методами ультразвуковой доплерографии и дуплексного сканирования.

Также пациентам, имеющим в анамнезе эпизод острого венозного тромбоза или тромбоэмболию легочной артерии, а также при наличии симптомов поражения вен нижних конечностей, рекомендовано выполнение доплерографии или дуплексного сканирования (предпочтительно) вен для определения состояния венозной системы нижних конечностей, что позволит в дальнейшем оценить динамику процесса. При оценке проходимости вен нижних конечностей функциональные пробы без применения ультразвуковой техники малоинформативны.

Определение активности тромбоцитов с помощью агрегатометрии, индуцированной АДФ, дает информацию как о склонности к тромбообразованию, так и о снижении активности тромбоцитов. Достоверными результаты оптической агрегатометрии тромбоцитов являются только в случае их содержания не ниже 150 тыс/мкл; при меньшем содержании тромбоцитов исследование функциональной активности тромбоцитов недостоверно.

При выявлении повышенной агрегации тромбоцитов в ответ на АДФ желательно выполнение дополнительного определения sP-селектина, CD62 и CD63.

Рекомендуется выполнение лабораторной оценки состояния системы свертывания крови на момент первого обследования пациента, после каждого курса химиотерапии и не реже 1 раза в три месяца в течение периода ремиссии.

4. Антитромботическая профилактика

Этапность и определение продолжительности антитромботической профилактики

Антитромботическая профилактика предполагает три стадии:

- начальная – на срок до 7 дней - показана всем пациентам;
- длительная – на срок до 35 суток - показана всем пациентам с лимфомами;
- продленная – длительность определяется наличием действующих факторов риска развития ВТЭО.

Определение продолжительности антитромботической профилактики должно проводиться на основании оценки сохранения/прекращения действия факторов риска развития тромбоза. К таким факторам, в первую очередь, относятся активность основного заболевания (стадия лимфомы), химио- и лучевая терапия, ограничение подвижности пациента, наличие у него воспалительной активности инфекционного или неинфекционного генеза, дыхательной или сердечной недостаточности.

В случае неполного устранения провоцирующих тромбоз факторов и сохранения пациента в группе высокого риска развития ВТЭО, необходимо продолжение антитромботической профилактики.

В случае снижения степени риска ВТЭО и перехода пациента в группу умеренного или низкого риска развития ВТЭО, целесообразна предварительная оценка уровня маркеров тромбинемии и продуктов паракоагуляции в крови перед прекращением приема антитромботических препаратов, а также спустя 10-15 дней после их отмены. После прекращения применения антикоагулянтной поддержки у пациента с лимфомой, в т.ч. в стадии ремиссии основного заболевания, динамический контроль активности коагуляции целесообразен каждые 3-6 месяцев с целью своевременного возобновления антитромботической профилактики в случае рецидива высокой активности системы свертывания крови.

Выбор средств и методов на начальной стадии антитромботической профилактики

На начальной стадии антитромботической профилактики препаратами выбора являются низкомолекулярные гепарины (НМГ).

Препараты НМГ вводятся подкожно в лечебных или лечебно-профилактических дозах. Подкожное введение лекарств и растворов осуществляют в соответствии с алгоритмом введения антикоагулянтов.

Для больных с лимфомами, имеющих умеренный или высокий риск развития ВТЭО по шкале Caprini и по шкале Khorana, предлагается использование НМГ в дозах с учетом массы тела пациента (таблица 1).

Таблица 1

Объем вводимых доз НМГ в зависимости от уровня риска ВТЭО

	Масса тела пациента, кг	Надропарин кальция	Эноксапарин натрия	Дальтепарин кальция
Умеренный риск	<50	0,3 мл ежедневно	0,4 мл ежедневно	5 000 ЕД ежедневно
	50–90			
	>90			
Высокий риск	<50	0,4 мл ежедневно	0,6 мл ежедневно*	5 000 ЕД ежедневно
	50–90	0,6 мл ежедневно	0,8 мл ежедневно*	7 500 ЕД ежедневно
	>90		1 мл ежедневно*	10 000 ЕД ежедневно
	<50		1 мг/кг каждые 12 ч	100 ЕД/кг каждые 12 ч

Лечебная дозировка	50–90	172 МЕ/кг 1 раз в сутки** или 86 ЕД/кг каждые 12 ч		
	>90			

* суточная дозировка может быть разделена на 2 приема

** для применения 1 раз в сутки может использоваться специальная форма надропарина кальция

Адекватность подбора разовой дозы НМГ после п/к введения выявляется по результатам теста «Определение анти-Ха активности», которая должна соответствовать через 3-4 ч:

- при лечебно-профилактической дозе НМГ – 0,2 - 0,4 МЕ/мл плазмы,
- при лечебной дозе НМГ при введении 2 р/сут – 0,5 – 1,0 МЕ/мл плазмы,
- при лечебной дозе НМГ при введении 1 р/сут – 1,0 – 2,0 МЕ/мл плазмы.

Поскольку пиковая анти-Ха активность через 4 часа после подкожного введения НМГ у онкологических пациентов практически в 2 раза ниже, чем у аналогичных по возрасту и весу пациентов без онкологического заболевания, а также учитывая способность опухолевых клеток к продукции гепариназы, исследование анти-Ха активности НМГ у онкологических пациентов для оценки достаточности антитромботической защиты считается перспективным при подборе дозы НМГ у пациентов, относящихся к группе высокого риска развития ВТЭО или у пациентов с тромбозом в анамнезе.

Мониторинг анти-Ха активности может оказаться полезным в случае рецидивирующего тромбоза, на фоне приема терапевтических доз НМГ или у пациентов с почечной недостаточностью.

Онкологические пациенты с нарушением почечной функции (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин) подвержены биоаккумуляции НМГ и, как следствие, более подвержены риску развития геморрагических осложнений. Пациентам с нарушением функции почек рекомендуется коррекция дозы НМГ и мониторинг анти-Ха активности.

Для пациентов с клинически значимой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) дозу НМГ корректируют таким образом, чтобы она соответствовала уровню анти-Ха $< 0,4$ МЕ 1 мл в период до следующей инъекции.

Для выявления возможного накопления НМГ после нескольких введений следует проанализировать анти-Ха активность через 4 часа после третьего введения, если НМГ вводится дважды в день, или через 4 часа после второго введения, если препарат вводится один раз в сутки.

Коррекция дозы НМГ у онкогематологических пациентов в связи с высоким риском кровотечений по причине тромбоцитопений заключается в двукратном снижении дозы при уровне тромбоцитов менее 50 тыс/мкл; временная отмена НМГ - при уровне тромбоцитов менее 20 тыс/мкл.

На начальной стадии антитромботической профилактики **в качестве альтернативы применению НМГ возможно рассматривать нефракционированный гепарин (НФГ)**. Показаниями к его применению вместо НМГ можно определить высокий риск развития кровотечения у пациента,

патологию печени и почек, необходимость проведения нейроаксиальной анестезии. В остальных случаях предпочтение следует отдавать НМГ.

Профилактическая доза НФГ составляет 5000 ЕД 2-3 раза в сутки, подкожно. На фоне применения НФГ, в отличие от НМГ, необходим регулярный (каждые 2-3 дня, начиная с 4-14 дня инъекций) контроль уровня тромбоцитов для исключения гепарит-индуцированной тромбоцитопении.

При подкожном введении НФГ контроль АЧТВ не проводится; определение АЧТВ необходимо при внутривенном введении лечебных доз НФГ, при этом оно должно удлиниться в 1,5-2,5 раза от исходного, в противном случае доза НФГ корректируется по стандартному алгоритму. Кровь на исследование забирается через 2 часа после введения НФГ, анализ должен быть выполнен в первые 2 часа после забора крови.

При исходной тромбоцитопении ниже $50 \times 10^9/\text{л}$ препараты гепарина не назначаются. При снижении исходно нормального уровня тромбоцитов вдвое или менее $100 \times 10^9/\text{л}$ препараты гепарина немедленно отменяют.

Следует помнить, что часть пациентов с лимфомами может проявить резистентность к терапии препаратами гепарина, наиболее частой причиной которой становится дефицит антитромбина III (АТ III) вследствие его увеличенного потребления, длительности гепаринотерапии и действия лекарственных препаратов.

Для коррекции дефицита АТ III возможно использование трансфузий свежезамороженной плазмы (СЗП) с гепарином из расчета 0,1 мл раствора гепарина (500 ЕД) на 100 мл СЗП с оценкой эффекта по данным лабораторного исследования, или применение концентрата АТ III в дозе, рассчитываемой как: доза АТ III, МЕ = $(100\% - \text{уровень активности АТ III пациента, \%}) \times \text{масса тела, кг} / 2$.

На начальной стадии антитромботической профилактики при выявлении у больного с лимфомой тромбоцитоза и/или повышенных значений агрегации тромбоцитов в ответ на АДФ возможно рассмотреть добавление в схему антитромботической профилактики **одного из препаратов антиагрегантного действия**. Однако, свидетельства их профилактической эффективности ограничены и не столь убедительны, как у антикоагулянтов. Кроме того, есть основания полагать, что ацетилсалициловая кислота не имеет преимуществ перед антикоагулянтами в безопасности. Поэтому, хотя применение ацетилсалициловой кислоты для профилактики ВТЭО может обсуждаться у отдельных больных, в большинстве случаев следует предпочесть антикоагулянты.

Выбор средств и методов на стадии длительной антитромботической профилактики.

На стадии длительной антитромботической профилактики (до 35 суток) **препаратами выбора являются низкомолекулярные гепарины (НМГ)** в дозах, подобранных индивидуально на начальной стадии антитромботической профилактики.

Препараты НМГ вводятся подкожно в лечебных или лечебно-профилактических дозах. Подкожное введение лекарств и растворов осуществляют в соответствии с алгоритмом введения антикоагулянтов. Назначение препаратов НМГ на стадии длительной антитромботической профилактики должно учитывать лучшую переносимость пациентами инъекций кальциевых солей НМГ.

На стадии длительной антитромботической профилактики (до 35 суток) в случае невозможности длительного применения инъекций **возможен перевод пациентов с парентеральных препаратов на пероральные антитромботические средства** – антагонисты витамина К₁ или прямые ингибиторы фактора Ха – с целью лечения ВТЭО и профилактики их рецидивов.

Перевод пациентов с парентеральных препаратов на пероральные антитромботические средства может производиться по следующему алгоритму:

- лечение пероральными антикоагулянтами должно быть начато за 0-2 часа до следующего планового введения парентерального антикоагулянта;
- замена введения очередной дозы парентерального препарата приемом дозы перорального антикоагулянта для НМГ и фондапаринукса – через 24 часа, для НФГ – через 8 часов (для ривароксабана – прием пероральной формы сразу после отмены нефракционированного гепарина).

Алгоритм профилактики непрямыми антикоагулянтами (антагонисты витамина К): профилактику непрямыми антикоагулянтами (антагонистами витамина К, в частности варфарином) начинают на фоне продолжающегося введения гепаринов. Одновременное применение препаратов должно продолжаться под контролем МНО (в пределах от 2,0 до 3,0; у лиц старше 65 лет и при онкологической патологии — от 1,5 до 1,8) и АЧТВ в течение 4-5 дней до отмены гепарина.

В случае необходимости перевода пациента с инъекций НМГ на длительный прием варфарина, рекомендуется в течение первых 4-5 дней приема варфарина продолжать инъекции НМГ в профилактической дозе во избежание тромботических осложнений вследствие угнетения активности протеина С антагонистом витамина К.

Доза варфарина корректируется по показателю МНО, в соответствии с инструкцией к препарату.

Терапию варфарином рекомендуется начинать с доз, которые в дальнейшем предполагаются как поддерживающие (суточная доза 2,5-5 мг). Препарат следует принимать один раз в день в фиксированное время после еды. Перед началом терапии определяют МНО. Первый контроль МНО следует проводить через 8-10 ч после начала приема препарата. На протяжении первой недели определение МНО рекомендуется проводить ежедневно. В дальнейшем лабораторный контроль проводят регулярно каждые 4-8 недель.

Начальная доза для пациентов, которые ранее не применяли варфарин, составляет 5 мг/сут (2 таб.) в течение первых 4 дней. На 5-й день лечения определяется МНО и, в соответствии с этим

показателем, назначается поддерживающая доза препарата. Обычно поддерживающая доза препарата составляет 2,5-7,5 мг/сут (1-3 таб.).

Для пациентов, которые ранее применяли варфарин, рекомендуемая стартовая доза составляет двойную дозу известной поддерживающей дозы препарата и назначается в течение первых 2-х дней. Затем лечение продолжают с помощью известной поддерживающей дозы. На 5-й день лечения проводят контроль МНО и коррекцию дозы в соответствии с этим показателем.

Перед началом применения варфарина рекомендуется фармакогенетическое исследование для выявления особенностей восприимчивости пациента к препарату.

У пациентов с высоким риском кровотечений (3 и более баллов по шкале HAS-BLED) начальная доза варфарина может быть выбрана на основе результатов фармакогенетического тестирования (генотипирование по CYP2C9 и VKORC1) в соответствии с инструкцией по медицинскому применению.

Алгоритм профилактики прямыми ингибиторами фактора Ха предполагает назначение ривароксабана в дозе 15 мг 2 раза в сутки во время еды в первые 3 недели, затем ривароксабан назначается в дозе 20 мг 1 раз в сутки во время еды. Доза ривароксабана должны быть скорректирована у пациентов с нарушенной выделительной функцией почек. Особенности состояния и терапии пациентов с лимфомами предполагают индивидуализацию дозы, подбираемой на основе определения анти-ф.Ха-активности с использованием специальных калибраторов и контролей.

Следует помнить, что тесты «протромбиновое время» и АЧТВ не отражают истинной концентрации и эффект НОАК.

В настоящее время исследуется возможность перевода пациентов с приема пероральных антикоагулянтов к парентеральному введению антикоагулянтов по следующему алгоритму:

- для дабигатрана этексилата или ривароксабана необходимо выждать 24 часа с приема последней дозы и ввести парентеральный антикоагулянт;
- для апиксабана – выждать 12 часов с приема последней дозы и ввести парентеральный антикоагулянт.

Выбор средств и методов на стадии продленной антитромботической профилактики

Рекомендации АССР 2016 предлагают использовать новые пероральные антикоагулянты у онкологических пациентов в качестве альтернативы низкомолекулярному гепарину в случае невозможности длительного применения инъекций. Кроме того, у онкологических пациентов, завершивших курс терапии НМГ в течении 3-6 месяцев, в случае необходимости продленной терапии могут рассматриваться новые пероральные антикоагулянты.

На данной стадии также возможен перевод пациентов с непрямых антикоагулянтов (антагонистов витамина К, в частности варфарина) на прямые пероральные антикоагулянты по следующему алгоритму:

- лечение антагонистами витамина К (варфарин) необходимо отменить;
- оценить остаточный эффект антагонистов К (варфарина), путем контроля МНО;
- лечение прямыми пероральными антикоагулянтами необходимо начать, когда МНО составит $\leq 2,5$.

При сохранении таких факторов риска, как иммобилизация, гнойная инфекция, длительная катетеризация центральных сосудов, химиотерапия, сахарный диабет, остающаяся злокачественная опухоль, тромбофилии (исключая дефицит антитромбина III), целесообразно продлить антикоагулянтную профилактику. В этом случае дополнительным аргументом может служить сохранение тромбинемии (высокий уровень растворимых фибринмономерных комплексов и D-димера в крови), а также признаки замедления кровотока в глубоких венах нижних конечностей или таза при ультразвуковом исследовании. Завершение профилактического курса проводится индивидуально с учетом динамики факторов риска и тромбинемии.

Пролонгация проводится прямыми (парентеральные и оральные) антикоагулянтами в указанных выше дозах либо непрямыми антикоагулянтами (антагонисты витамина К).

Таблица 2

Время последнего приема новых пероральных антикоагулянтов перед плановыми хирургическими вмешательствами в зависимости от функции почек и риска кровотечений во время операции

Клиренс креатинина	Дабигатрана этексилат		Апиксабан		Ривароксабан	
	Риск кровотечений					
	Низкий	Высокий	Низкий	Высокий	Низкий	Высокий
≥80 мл/мин	≥24 ч	≥48 ч	≥24 ч	≥48 ч	≥24 ч	≥48 ч
50–80 мл/мин	≥36 ч	≥72 ч	≥24 ч	≥48 ч	≥24 ч	≥48 ч
30–50 мл/мин	≥48 ч	≥96	≥24 ч	≥48 ч	≥24 ч	≥48 ч
15–30 мл/мин	Противопоказан		≥36 ч	≥48 ч	≥36 ч	≥48 ч
<15 мл/мин	Противопоказан		Противопоказан		Противопоказан	
Если нет существенного риска кровотечений и/или возможен адекватный местный гемостаз – выполнять вмешательство в период наиболее низкой концентрации препарата в крови (через 12–24 ч после приема последней дозы)						

5. Эластическая компрессия нижних конечностей, другие средства компрессионной терапии и лечебная физкультура применяются в зависимости от тяжести состояния.

6. Показанием для постановки венозного фильтра является неэффективность или невозможность проведения антикоагулянтной терапии у больных с тромбозами глубоких вен нижних конечностей в следующих случаях (уровень доказанности эффективности В):

- рецидивирующая тромбоэмболия легочной артерии, несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию;
- наличие противопоказаний к антикоагулянтной терапии;
- осложнения антикоагулянтной терапии, делающие невозможным дальнейшую гипокоагуляцию;
- невозможность достигнуть или поддерживать лечебный антикоагулянтный эффект.

Иных показаний для установки венозного фильтра при профилактики тромбоэмболии легочной артерии нет (уровень доказанности эффективности А). Предпочтительна установка съемных венозных фильтров.

7. Геморрагические осложнения

Для оценки риска развития кровотечений у пациентов на фоне применения антикоагулянтной терапии и профилактики мы рекомендуем использовать шкалу HAS-BLED и шкалу Российских клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений.

Высокому риску кровотечения соответствует ≥ 3 баллов по шкале HAS-BLED и ≥ 7 баллов по шкале Российских клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО).

Высокий риск геморрагических осложнений при применении антикоагулянтов не должен быть причиной прекращения их применения, но должен являться показанием к регулярному контролю и коррекции терапии, а также возможному применению меньших доз.

Также большое количество баллов по данным шкалам требует коррекции потенциально обратимых факторов риска кровотечений, например артериальной гипертензии.

Рисунок 1

Алгоритм принятия решений при кровотечениях у пациентов, получающих антикоагулянты



Здесь: КПК - концентрат факторов протромбинового комплекса; СЗП - свежезамороженная плазма; rFVIIa – препарат рекомбинантного VIIa фактора.

Примечания к алгоритму: *оценка кровотечения должна также включать локализацию; [#]временное или постоянное прекращение должно всегда учитывать баланс между риском кровотечения и риском тромбоза/тромбоэмболических событий вызванных прекращением лечения; [‡]отсроченный эффект КПК, концентрат факторов протромбинового комплекса; СЗП, свежезамороженная плазма; rFVIIa - рекомбинантный VIIa фактор.

В исследованиях показано, что надропарин кальция в дозе 0,3 мл в сутки имеет сравнимую эффективность с 0,4 мл эноксапарина натрия при этом риск массивных кровотечений на 37% ниже при введении надропарина кальция.

В период, когда антикоагулянты противопоказаны, мы рекомендуем использовать механические способы профилактики (перемежающаяся пневматическая компрессия нижних конечностей, компрессионный трикотаж).

Решение о возможности и/или возобновлении медикаментозной профилактики ВТЭО должно приниматься на основании оценки соотношения ожидаемой пользы и возможного риска у каждого конкретного больного.