

# ПРИКАЗ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

14 февраля 2011 г. № 150

## Об утверждении некоторых клинических протоколов

На основании Закона Республики Беларусь от 18 июня 1993 года «О здравоохранении» в редакции Закона Республики Беларусь от 20 июня 2008 года, Положения о Министерстве здравоохранения Республики Беларусь, утвержденного постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 23 августа 2000 г. № 1331, ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Утвердить:

клинический протокол лечения и профилактики венозной тромбоэмболии согласно приложению к настоящему приказу.

2. Начальникам управлений здравоохранения областных исполнительных комитетов, председателю комитета по здравоохранению Минского городского исполнительного комитета, руководителям государственных организаций здравоохранения, подчиненных Министерству здравоохранения Республики Беларусь, обеспечить проведение диагностики, лечение и профилактику заболеваний в соответствии с клиническими протоколами, указанными в пункте 1 настоящего приказа.

3. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на первого заместителя Министра Ходжаева В.А.

Министр

В.И.Жарко

Приложение  
к приказу  
Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь  
14.02.2011 № 150

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ лечения и профилактики венозной тромбоэмболии

### ГЛАВА 1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1. Клинический протокол лечения и профилактики венозной тромбоэмболии (далее – ВТЭ) предназначен для оказания медицинской помощи населению в амбулаторных и стационарных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения Республики Беларусь с целью предупреждения венозной тромбоэмболии.

Возрастная категория: взрослое население Республики Беларусь.

Наименование нозологической формы заболевания:

(шифр по МКБ-10):

Венозная тромбоэмболия (артериальный или венозный тромбоз, тромбоэмболия легочной артерии) (I26).

1.1. Тромбоз глубоких вен (далее – ТГВ) нижних конечностей и связанная с ним тромбоэмболия легочной артерии (далее – ТЭЛА) объединены единым понятием синдрома венозной тромбоэмболии.

Массивная ТЭЛА (поражение ствола и главных легочных артерий) представляют одну из основных причин внезапной смерти пациентов в стационарах различного профиля. В случае благоприятного исхода острой и массивной тромбоэмболии, хроническая гипертензия легочного круга кровообращения и прогрессирующая сердечно-легочная недостаточность определяют результаты лечения и исход основного



заболевания. Нарастающий тромбоз глубоких вен нижних конечностей и вен таза, варикозная и посттромбофлебитическая болезнь с хронической венозной недостаточностью, трофические расстройства кожи и мягких тканей могут ограничивать возможности пациента вести активный образ жизни, и способствуют сокращению продолжительности самой жизни.

Тромбоэмболия легочной артерии в отдельных случаях может развиваться во время оперативного лечения или в раннем послеоперационном периоде. Клинические проявления тромботических осложнений регистрируют в связи с расширением двигательной активности пациента после его перевода из отделения реанимации, или после выписки из стационара.

Дыхательная недостаточность или пневмония неизвестной этиологии составляют симптомокомплекс, заставляющий пациентов обратиться за амбулаторной медицинской помощью спустя несколько месяцев или лет после ситуации, спровоцировавшей тромбоз. Данное обстоятельство требует от врача повышенного внимания к такому пациенту и проведения мероприятий, направленных на своевременное выявление тромбоэмболических осложнений, особенно у пациентов с сопутствующей кардиоваскулярной патологией

Необходимость соблюдения строгого постельного режима в течение длительного времени для восстановления нормальной двигательной активности после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, клинических проявлений недостаточности кровообращения у соматических пациентов также способствуют тромбозу глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии.

Среди многообразия причин, предрасполагающих к тромбоэмболическим осложнениям, выделяют факторы риска, обусловленные оперативным вмешательством и связанные с состоянием пациента. Наиболее часто тромбоз глубоких вен ног осложняет обширные или продолжительные хирургические вмешательства на нижних конечностях. К таким операциям относят эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава, ампутацию бедра, остеосинтез и репозицию костных фрагментов после перелома длинных трубчатых костей. Тяжелая черепно-мозговая травма, сочетанная травма с переломом костей таза, повреждение позвоночника и спинного мозга также сопровождаются тромбообразованием в связи с длительной иммобилизацией.

## **ГЛАВА 2 ФАКТОРЫ РИСКА ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ**

2. Развитию тромботических осложнений способствуют продолжительные и обширные хирургические вмешательства по поводу опухолей паренхиматозных органов брюшной или грудной полости. Риск развития ВТЭ среди оперированных пациентов может быть в дальнейшем стратифицирован в зависимости от возраста пациентов, типа или анатомической области хирургического вмешательства, наличия активного злокачественного процесса, а также типа анестезии во время операции. У пациентов в возрасте 65 лет и выше риск развития ВТЭ значительно возрастает. Высокий риск тромбоэмболических осложнений сопровождает нейрохирургические вмешательства, особой осторожности требуют вмешательства на органах грудной брюшной полости, органах малого таза у онкологических пациентов, при трансплантации почки или других органов, а так же инвазивные процедуры у пациентов кардиохирургического профиля. Осложненная аппендэктомия, холецистэктомия, резекция желудка или кишечника, гастрэктомия, панкреатэктомия, колонэктомия представляют наиболее частые хирургические вмешательства в общей абдоминальной хирургии, сопровождающиеся в послеоперационном периоде тромботическими осложнениями.

Роды, аборт, кесарево сечение, ампутация матки, чреспузырная или трансуретральная аденомэктомия также могут спровоцировать интраоперационный тромбоз, а также

тромботические осложнения в раннем, позднем или отдаленном послеоперационном периодах у пациентов акушерско-гинекологического или урологического профиля.

Продолжительные (более 45 минут) и обширные хирургические вмешательства, выполняемые под общим обезболиванием, существенно повышают вероятность тромбозов. Не менее значимая роль в развитии тромбозов у пациентов с неконтролируемым «хирургическим» кровотечением принадлежит массивной гемостатической терапии, направленной на устранение коагулопатии.

Хирургические вмешательства при повреждениях и заболеваниях опорно-двигательного аппарата являются наиболее травматичными. Воздействие на организм пациента хирургической агрессии и анестезии, большая интра- и послеоперационная кровопотеря, массивная инфузионная терапия, применение костного цемента приводят к существенным сдвигам в состоянии различных функциональных систем, деятельность которых направлена на поддержание гомеостаза, в том числе и системы гемостаза.

Существенное влияние на вероятность тромбоэмболических осложнений оказывают факторы риска, обусловленные как индивидуальными особенностями пациента, так и характером послеоперационных осложнений.

2.1. Перечень факторов риска, обусловленных состоянием пациента, включает:  
 проявления синдрома венозной тромбоэмболии в анамнезе (ТЭЛА и/или ТГВ);  
 различные проявления варикозного расширения вен;  
 возраст старше 40 лет;  
 избыточная масса тела;  
 лечение эстрогенами;  
 клинические проявления органной недостаточности у пациентов с системными заболеваниями;  
 состояния, связанные с ограничением двигательной активности и курение.

Послеоперационные осложнения или различные соматические заболевания, сопровождающиеся дегидратацией, эритремией, тромбоцитозом, клиникой системного воспалительного ответа на повреждение, в том числе с развитием тяжелого сепсиса, инициируют гиперкоагуляционные изменения системы плазменного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

Диссеминированно внутрисосудистое свертывание крови, осложняя клинические проявления основного заболевания, непосредственно приводит к развитию тромбоза. Существенно увеличивают риск развития тромбоэмболии врожденная предрасположенность к тромбозам (тромбофилия). Риск венозной тромбоэмболии резко возрастает на фоне генетических нарушений, таких как появление резистентного к протеину С фактора V Лейден, врожденный дефицит протеина С, протеина S, антитромбина III, снижение синтеза метилентетрагидрофолат редуктазы с формированием гипергомоцистеинемии, а так же антифосфолипидный синдром.

2.2. Факторы риска тромбоэмболических осложнений (в порядке значимости):  
 травма, в том числе и операционная;  
 злокачественные новообразования;  
 длительная (3 дня и более) вынужденная иммобилизация, в том числе миоплегия, связанная с проведением анестезии;  
 ранее перенесенные эпизоды венозной тромбоэмболии;  
 возраст старше 40 лет;  
 беременность и ранний послеродовой период у пациентов с экстрагенитальной патологией;  
 применение оральных контрацептивов или заместительная гормональная терапия;  
 гнойно-воспалительные заболевания и сепсис;  
 нефротический синдром;  
 ожирение;  
 сахарный диабет;

синдром позиционного сдавления, локальное сдавление сосудов;  
субкомпенсированная или декомпенсированная сердечная или дыхательная недостаточность;

хронические обструктивные заболевания легких;  
инфаркт миокарда;  
инсульт;  
стойкая легочная гипертензия;  
длительный дегенеративно-дистрофический процесс;  
варикозная болезнь;  
курение.

2.3. Тромбофилические состояния, способствующие развитию тромбоза глубоких вен:

дисфибриногенемия;  
дефицит и аномалии плазминогена;  
сниженный уровень или нарушение высвобождения активатора плазминогена;  
антифосфолипидный синдром;  
мутация гена, ответственного за синтез фактора V, резистентного к протеину C;  
дефицит антитромбина III;  
дефицит протеина S или протеина C;  
мутация G20210A гена, ответственного за синтез протромбина;  
гипергомоцистеинемия;  
сниженный уровень плазминогена;  
повышенный уровень ингибитора активатора плазминогена.

Оценку риска развития тромбоза глубоких вен и/или ТЭЛА проводят накануне хирургического вмешательства, независимо от его продолжительности, вида анестезии и квалификации врача-хирурга. Пациента относят к группе риска возникновения венозных тромбозов в зависимости от наличия у пациента факторов риска, связанных с видом оперативного вмешательства и его состоянием.

### **ГЛАВА 3 ГРУППЫ РИСКА И ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ**

3. Классификация групп риска тромбоэмболических осложнений включает: группу низкого, среднего, высокого и очень высокого риска (таблица 1).

3.1. Группу пациентов хирургического профиля с низкой степенью риска развития тромботических осложнений составляют молодые люди в возрасте до 40 лет без клинических проявлений органной недостаточности и неосложненным ранним послеоперационным периодом после выполнения небольших по объему хирургических вмешательств на мягких тканях продолжительностью до 45 минут, в том числе для выполнения которых не требуется общего обезболивания.

Таблица 1

#### **Оценка выраженности степени риска и способ профилактики**

Частота ТГВ*	Уровень риска	Способ профилактики <sup>1</sup>
Менее 10 %	Низкий	Медикаментозная профилактика не показана; необходима ранняя активизация пациента
10–20 %	Умеренный или средний	НФГ 5000 ЕД через 8–12 часов; НМГ в соответствии с рекомендацией производителя; компрессионный трикотаж или пневмокомпрессия
20–40 %	Высокий	НФГ 5000 ЕД через 8 часов;

		НМГ в соответствии с рекомендацией производителя; компрессионный трикотаж или пневмокомпрессия
40–80 %	Очень высокий	НФГ 5000 ЕД через 8 часов; НМГ в соответствии с рекомендацией производителя; компрессионный трикотаж или пневмокомпрессия + гепарин/НМГ

Примечание. НФГ – нефракционированный гепарин; НМГ – низкомолекулярный гепарин.

Вероятность тромбоза глубоких вен голени в дистальных отделах не более 2 %, поверхностных и глубоких вен в илиокавальном или подколеннобедренном сегменте (проксимальные отделы) минимальна, а фатальная тромбоэмболия легочной артерии отмечена в 0,002 % наблюдений. Пациенты данной группы не нуждаются в превентивных мероприятиях с использованием антикоагулянтов или антиагрегантов, достаточно неспецифической профилактики путем раннего повышения двигательной активности.

3.2. Группу пациентов средней степени риска развития тромбоэмболических осложнений составляют больные в возрасте от 40 до 60 лет без клинических признаков органной недостаточности и дополнительных факторов, способных усугубить послеоперационный период, при условии продолжительности оперативного вмешательства не более 45 минут (аппендэктомия, грыжесечение, роды, аборт, трансуретральная аденомэктомия). К группе средней степени риска следует отнести пациентов с отягощающим фоном в возрасте до 40 лет, перенесших обширную или продолжительную (более 45 минут) операцию. Существует реальная вероятность тромбоза дистальных (10–20 %) и проксимальных отделов поверхностных или глубоких вен нижних конечностей, и тромбоэмболии легочной артерии с фатальным исходом в 0,1–0,4 % наблюдений.

Пациентам данной группы показана специфическая профилактика тромботических осложнений, включая подкожное введение нефракционированного гепарина в малых дозах (5000 ЕД через 8 или 12 часов) или низкомолекулярного гепарина (НМГ). Применение НМГ в малых дозах с целью профилактики тромботических осложнений предусматривает их подкожное введение: первую подкожную инъекцию дальтепарина натрия 2500 МЕ выполняют за 2 часа до операции, а в последующие дни вводят каждое утро подкожно по 2500 МЕ, соответственно; надропарин кальция вводят по 2850 МЕ 1 раз в сутки, первая подкожная инъекция за 2–4 часа до операции, а в последующие дни 2850 МЕ 1 раз в день подкожно; эноксапарин натрия, – первая подкожная инъекция 20 мг за 2–4 часа до операции, в последующие дни 20 мг 1 раз в день подкожно.

3.3. Высокая степень риска развития тромбоэмболических осложнений свойственна всем пациентам в возрасте старше 60 лет. Кроме того, к данной группе относят пациентов в возрасте от 40 до 60 лет с признаками органной недостаточности, которым предстоит обширная или продолжительная полостная операция (холецистэктомия, резекция желудка или кишечника, осложненная аппендэктомия, кесарево сечение, ампутация матки, остеосинтез костей голени). Инфаркт миокарда, ишемический инсульт или хроническая обструктивная болезнь легких в анамнезе представляют дополнительный отягощающий фон. Данную группу характеризует высокая вероятность развития тромботических осложнений: тромбоз дистальных (20–40 %) и проксимальных отделов (4–8 %) вен нижних конечностей, а также возможное появление клинических признаков тромбоэмболии легочной артерии в 2–4 % наблюдений с вероятным фатальным исходом в 0,4–1,0 % случаев.

Для пациентов группы высокого риска тромботических осложнений показана обязательная профилактика гепарином в малых дозах (5000 ЕД через 8 часов) или подкожное введение низкомолекулярного гепарина (НМГ).

Дальтепарин натрия вводят подкожно в дозе 5000 МЕ за 12 часов до операции, в последующие дни по 5000 МЕ 1 раз каждое утро. Допустимо первое введение 2500 МЕ за 1–2 часа перед операцией и 2500 МЕ подкожно через 8–12 часов, но не ранее чем через 4

часа после завершения операции, в последующие дни вводят 1 раз в сутки 5000 МЕ дальтепарина.

Надропарин кальция для ситуаций с повышенным тромбогенным риском вводят подкожно за 2–4 часа до операции в дозе 2850 МЕ (0,3 мл), а после операции 1 раз в сутки в той же дозе.

Эноксапарин натрия в дозе 40 мг вводят 1 раз в сутки. Первая подкожная инъекция за 12 часов до предстоящей операции, в последующие дни препарат вводят подкожно в дозе 40 мг 1 раз в день каждое утро.

3.4. Очень высокая степень риска тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде у пациентов в возрасте старше 40 лет с признаками тромбоза, на фоне сопутствующего или основного онко-гематологического заболевания, антифосфолипидного синдрома или иной клинической ситуации, проявляющейся гиперкоагуляционным статусом.

К данной группе относят пациентов, нуждающихся в расширенных вмешательствах (холецистэктомия, резекция желудка или кишечника, осложненная аппендэктомия, кесарево сечение, ампутация матки, остеосинтез костей голени) или обширных ортопедических операциях и продолжительной иммобилизации, включая имплантацию тазобедренного сустава и операции на позвоночнике, все больные с множественными переломами или комбинированной травмой, повреждением костей таза и тазовых органов. Имеется очень высокая вероятность тромбоза проксимальных и дистальных отделов глубоких и поверхностных (40–80 %) вен нижних конечностей, центральных вен и тромбоза легочной артерии (4–10 %). Вероятность летального исхода от тромбоэмболических осложнений составляет 1–5 %.

Обязательная, продленная профилактика тромботических эпизодов или ТЭЛА как перед хирургическим вмешательством, так и/или в послеоперационном периоде предусматривает высокоинтенсивную терапию антикоагулянтами непрямого действия или подкожное введение низкомолекулярного гепарина.

Дальтепарин натрия вводят подкожно за 12 часов до операции в дозе 5000 МЕ, в последующие дни вводят по 5000 МЕ дальтепарина каждый вечер. Допустимо первое введение 2500 МЕ за 1–2 часа перед операцией и 2500 МЕ подкожно через 8–12 часов, но не ранее чем через 4 часа после завершения операции, в последующие дни вводят 1 раз в сутки 5000 МЕ дальтепарина.

Надропарин кальция для ситуаций с повышенным тромбогенным риском вводят подкожно за 12 часов до операции, через 12 часов после операции и далее 1 раз в сутки. Доза зависит от массы тела. Первые 3 дня при массе тела пациента до 50 кг вводят по 1900 МЕ, от 50 до 69 кг – 2850 МЕ (0,3 мл), для пациентов с массой тела 70 кг и более – по 3800 МЕ (0,4 мл).

С четвертого дня послеоперационного периода при массе тела пациента до 50 кг – 1900 МЕ, от 50 до 69 кг – по 3800 МЕ (0,4 мл) и для пациентов с массой тела 70 кг и более – по 5700 МЕ (0,6 мл).

Эноксапарин натрия с целью профилактики тромботических осложнений в группе высокого риска предусматривает подкожное введение препарата в количестве 40 мг 1 раз в сутки.

Новым препаратом для профилактики и лечения тромбозов и тромбозов является Фондапаринукс натрия. Рекомендованная доза Фондапаринукса при ортопедической и полостной хирургии составляет 2,5 мг 1 раз в день после операции, в виде подкожной инъекции. При всех видах операций первую дозу вводят не ранее, чем через 6 часов после завершения операции, при условии состоятельного гемостаза.

В случаях функциональной недостаточности естественных антикоагулянтов протеина С и Антитромбина III, регистрируемой по степени торможения генерации тромбина, для профилактики тромботических осложнений показаны прямые ингибиторы тромбина, предназначенные для приема внутрь. Дабигатран этексилат – прямой

ингибитор тромбина, предназначен для приема внутрь, ингибирует активированный фактор II, тромбинзависимое превращение фибриногена в фибрин, тромбин зависимую активацию тромбоцитов.

Для нейтрализации коагулологического эффекта препарата Фондапаринукс натрия и препарата Дабигатран этексилат антидота не существует. Это обстоятельство требует особой осторожности в случаях применения данных препаратов у пациентов с клиренсом креатинина 30–50 мл/мин и менее.

## ГЛАВА 4 ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

4. Профилактика синдрома венозной тромбоземболии:  
неспецифическая;  
специфическая.

Неспецифическая (физическая) профилактика синдрома венозной тромбоземболии показана всем пациентам, независимо от группы риска. Устранение венозного стаза, развивающегося в результате ограничения либо полного выключения функции мышечно-венозной «помпы» голени у пациентов, находящихся на постельном режиме (инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения, травма опорно-двигательного аппарата, хирургическое вмешательство, послеоперационный период) – одно из наиболее важных, патогенетически обоснованных направлений в предупреждении тромбоземболических осложнений.

Неспецифические мероприятия профилактики венозных тромбозов: методы физического воздействия, направленные на устранение застоя крови и повышения эффективности периферического кровообращения. Во время операции неспецифическая профилактика включает использование компрессионного трикотажа и дозированную или перемежающуюся пневмокомпрессию. В случае необходимости перед операцией и в обязательном порядке в послеоперационном периоде среди мероприятий данной группы показаны: раннее повышение двигательной активности пациента, массаж, лечебная физкультура и дыхательная гимнастика, пассивное сгибание стоп, применение эластичных бинтов, ношение чулок дозированной компрессии, перемежающаяся пневматическая компрессия голеней, а также поддержание нормальной волемии, коррекция водно-электролитных расстройств, устранение ацидоза, анемии, сдержанное отношение к заместительной гемостатической терапии препаратами и компонентами крови.

Во время выполнения плановых хирургических вмешательств оправдано использование эластичного трикотажа в виде эластичных чулок с дозированной компрессией. Правильное применение компрессионного трикотажа (чулок) требует его специального подбора с учетом окружности голеней и бедер больного. Продолжительность применения определяется временем, необходимым для полной активизации больного (критерий для прекращения использования трикотажа – продолжительность самостоятельной пешей прогулки не менее 3 часов в день). Использование компрессионного трикотажа или дозированной пневмокомпрессии в качестве монокомпонентной альтернативы фармакологической профилактике венозных тромбозов оправдано только для пациентов, нуждающихся в хирургическом лечении переломов бедра. Бинтование ног с использованием эластичного бинта по своей эффективности значительно уступает ношению эластичного трикотажа с дозированной степенью компрессии.

По своей безопасности механическая компрессия мышц нижних конечностей превосходит любой из фармакологических методов предупреждения тромбоза глубоких вен, включая применение низкомолекулярных гепаринов, так как при его использовании практически не меняется коагуляционный потенциал крови. Происходит повышение фибринолитической активности крови.

Противопоказаниями к проведению механической компрессии мышц являются:  
выраженные отеки ног;  
трофические расстройства и повреждения кожи;  
переломы и травмы нижних конечностей.

Специфическая профилактика венозных тромбоэмболических осложнений (далее – ВТЭО) показана пациентам средней (или умеренной) высокой и очень высокой степени риска.

Применяются препараты, обладающие свойством предотвращения тромбообразования: нефракционированный гепарин (далее – НФГ), низкомолекулярные гепарины (дальтепарин, надропарин, эноксапарин), ингибитор Ха-фактора (фондапаринукс), а так же таблетированные антикоагулянты непрямого действия (варфарин и его аналоги), прямые ингибиторы тромбина (дабигатран этексилат). Доминирующее значение играют низкомолекулярный гепарин (далее – НМГ). Они являются разными лекарственными препаратами, обладающими индивидуальными фармакокинетическими характеристиками и не взаимозаменяемы.

Период, когда необходимо начинать профилактику флеботромбоза.

Операционный стресс и гиповолемия, возникающие даже при адекватном анестезиологическом обеспечении, способствуют значительной активации процесса свертывания крови, что инициирует тромбообразование во время операции или в первые часы послеоперационного периода. Профилактика тромбоэмболических осложнений, ограниченная введением антикоагулянтов перед операцией, и отказ от введения антикоагулянтов в раннем послеоперационном периоде создают предпосылку ТЭЛА.

Рекомендовано начинать профилактику тромбозов за 2–4 часа до оперативного вмешательства при умеренной степени риска возникновения тромбоза или за 12 часов и через 12 часов после операции с высокой степенью риска возникновения ТЭО.

При уверенности врача-хирурга в тщательности хирургического гемостаза и в том, что в первые часы после операции нет кровотечения, возможно первое введение низкомолекулярного гепарина через 6 часов после завершения операции.

Длительность профилактики тромбоэмболических осложнений определяется индивидуально, в зависимости от длительности периода действия факторов риска. Риск развития тромбоза глубоких вен и ТЭЛА после выполнения общехирургических вмешательств (общая хирургия, урология, гинекология) сохраняется в среднем 5–10 дней (до 14 дней), а после онкологических и ортопедических операций (эндопротезирования крупных суставов, вмешательств при повреждении бедренного сегмента), риск развития тромбоза сохраняется на протяжении 30–45 суток.

Соответственно проведение профилактических мероприятий должно осуществляться на протяжении всего периода действия факторов риска, особенно таких, как иммобилизация или вынужденная необходимость соблюдения постельного режима.

#### **4.1. Профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов хирургического профиля**

##### **4.1.1. Общая хирургия**

###### **4.1.1.1. Группа низкого риска.**

Пациентам моложе 40 лет без дополнительных отягощающих факторов после непродолжительных хирургических вмешательств, наряду с повышенной двигательной активностью, показана неспецифическая профилактика тромботических осложнений.

Неспецифическая профилактика:

использование компрессионного трикотажа во время операции;  
дозированная или перемежающаяся пневмокомпрессия в раннем послеоперационном периоде.

###### **4.1.1.2. Группа умеренного или среднего риска.**



Пациентам в возрасте 60 лет и старше, без дополнительных отягощающих факторов, после выполнения непродолжительных оперативных вмешательств, наряду с неспецифической профилактикой тромбоза глубоких вен ног, показаны малые дозы нефракционированного или низкомолекулярного гепарина. К данной группе также относят пациентов в возрасте старше 40 лет, после выполнения продолжительных вмешательств.

Неспецифическая профилактика:

использование компрессионного трикотажа во время операции;  
дозированная или перемежающаяся пневмокомпрессия в раннем послеоперационном периоде.

Неспецифическую профилактику дополняют малые дозы (согласно разделу глава 3 пункт 1.2) нефракционированного или НМГ.

В случае выполнения оперативных вмешательств, сопряженных с повышенным риском интраоперационных или послеоперационных геморрагических осложнений, показана только неспецифическая профилактика тромбоэмболии с использованием эластичных чулок, дозированной механической или перемежающейся пневмокомпрессии.

#### 4.1.1.3. Группа высокого риска.

Пациентам, имеющим сочетание двух и более факторов риска, показано профилактическое назначение перед операцией и в после операционном периоде малых доз нефракционированного или низкомолекулярного гепарина в комбинации с мерами неспецифической профилактики.

Перед операцией пациентам вводят подкожно с интервалом 8–12 часов 5000 ЕД нефракционированного гепарина (натриевую соль). Вместо нефракционированного гепарина возможно использование низкомолекулярного гепарина.

Дальтепарин натрия вводят подкожно перед операцией в дозе 5000 МЕ 1 раз в сутки или 2500 МЕ 2 раза в сутки, последнее подкожное введение перед операцией выполняют за 12 часов, в послеоперационном периоде возобновляют введение препарата через 8–12 часов при условии отсутствия кровотечения. Допустимо первое введение дальтепарина в дозе 2500 МЕ за 1–2 часа перед операцией и 2500 МЕ подкожно через 8–12 часов, но не ранее чем через 4 часа после завершения операции, в последующие дни вводят 1 раз в сутки 5000 МЕ дальтепарина.

Надропарин кальция 0,3 мл (2850 МЕ) вводят подкожно за 2–4 часа до предстоящей хирургической операции. В последующие дни при всех видах оперативных вмешательств 2850 МЕ надропарина вводят 1 раз в сутки.

Эноксапарин натрия перед операцией вводят подкожно в дозе 40 мг. Последнее введение препарата перед операцией не позже, чем за 12 часов, первое введение после операции при отсутствии кровотечения выполняют через 12–24 часа, последующие дни препарат вводят 1 раз в сутки в одно и тоже время.

В случае развития послеоперационных геморрагических осложнений обязательно уточнение природы кровотечения путем сопоставления изменений гемостаза в динамике.

Отдельным пациентам, с вынужденным длительным ограничением двигательной активности в послеоперационном периоде показана профилактика тромбоэмболических осложнений путем использования антикоагулянтов непрямого действия с контролируемым повышением Международного нормализованного отношения (далее – МНО), в диапазоне 2,0–3,0.

Назначают варфарин в стартовой дозе 5 мг в сутки (при этом предполагаемая недельная доза составляет 35 мг). На фоне гепаринотерапии через 96 часов от начала приема варфарина регистрируют протромбиновое время и международное нормализованное отношение (МНО). При величине МНО менее 1,5 (или более 3,5) предполагаемую недельную, а, следовательно, и суточную дозу повышают (или уменьшают) на 20 %. Следующий контроль протромбинового времени выполняют через 4–5 дней после коррекции. Если величина МНО в диапазоне от 1,5 до 2,0 (или 3,5–2,5), то

предполагаемую недельную, а, следовательно, и суточную дозу повышают (или уменьшают) на 10%. После достижения уровня МНО, превышающего 2,0 – гепарин,отменяют.

#### 4.1.2. Урология

##### 4.1.2.1. Группа низкого риска.

Для пациентов, перенесших трансуретральные или другие непродолжительные урологические процедуры малого риска, в том числе выполненные в амбулаторных условиях, необходимо сохранять раннюю двигательную активность или неспецифические меры профилактики тромбоэмболических осложнений.

##### 4.1.2.2. Группа умеренного или среднего риска.

Пациентам, перенесшим продолжительные или обширные полостные урологические вмешательства, показана неспецифическая профилактика тромбоэмболических осложнений путем интраоперационного использования компрессионного трикотажа в сочетании с послеоперационным проведением дозированной механической или перемежающейся пневмокомпрессии. Вместо неспецифической профилактики допустимо применение малых доз (согласно разделу глава 3 пункт 1.2) нефракционированного или низкомолекулярного гепарина.

##### 4.1.2.3. Группа высокого риска.

Пациентам высокого риска рекомендовано интраоперационное применение компрессионного трикотажа, с (или без) дополнительной перемежающейся пневмокомпрессии в послеоперационном периоде, в сочетании с назначением малых доз (согласно разделу глава 3 пункт 1.2) нефракционированного или низкомолекулярного гепарина с первых суток послеоперационного периода.

#### 4.1.3. Гинекология

##### 4.1.3.1. Группа низкого риска.

Пациенткам, нуждающимся в непродолжительных гинекологических хирургических вмешательствах для удаления доброкачественных опухолевых образований, показано раннее повышение двигательной активности.

##### 4.1.3.2. Группа умеренного или среднего риска.

Пациентам без дополнительных факторов риска, нуждающимся в выполнении полостных операций с целью удаления доброкачественной опухоли, показано подкожное введение малых доз нефракционированного гепарина по 5000 МЕ с интервалом 12 часов, начиная с первых суток послеоперационного периода. В качестве альтернативного варианта в послеоперационном периоде возможно профилактическое введение 1 раз в день подкожно низкомолекулярного гепарина (дальтепарин – 5000 МЕ; надропарин 0,3 мл; эноксапарин 40 мг) или проведение мероприятий, обеспечивающих дозированную перемежающуюся пневмокомпрессию мышц ног. Допустимо с целью профилактики тромбозов первое введение малых доз гепарина (5000 МЕ) выполнить за 6–8 часов до операции.

##### 4.1.3.3. Группа высокого риска.

Для пациентов, нуждающихся в расширенных хирургических вмешательствах с целью удаления новообразований, мы рекомендуем послеоперационную профилактику тромбоэмболии путем назначения трехдневного курса малых доз нефракционированного гепарина. Назначение малых доз нефракционированного гепарина в послеоперационном периоде дополняют мерами неспецифической профилактики с интраоперационным использованием компрессионного трикотажа и выполнением в послеоперационном периоде мероприятий, обеспечивающих перемежающуюся пневмокомпрессию мышц нижних конечностей. Альтернативу нефракционированному гепарину составляет низкомолекулярный гепарин (дальтепарин – 5000 МЕ; надропарин 0,3 мл; эноксапарин 40

мг 1 раз в сутки подкожно). При наличии дополнительных факторов риска следует предусмотреть предоперационную подготовку путем введения низкомолекулярного гепарина за 12–24 часа до хирургического вмешательства.

#### 4.1.4. Онкология

Наличие онкологического заболевания позволяет отнести больного без анализа и учета других факторов в группу высокого или очень высокого риска развития тромбоэмболических осложнений.

Так как онкологические больные относятся к группе высокого риска развития тромбоэмболических осложнений, тромбопрофилактика включает все мероприятия, рекомендуемые для этой группы (таблица 1):

назначение перед операцией и в послеоперационном периоде малых доз нефракционированного или низкомолекулярного гепарина

меры неспецифической профилактики (эластическое бинтование нижних конечностей, противоэмболические чулки, перемежающаяся пневмокомпрессия).

При отсутствии других факторов риска, кроме онкологического заболевания, используют стандартный режим медикаментозной тромбопрофилактики. За 8–12 часов до операции пациентам вводят подкожно 5000 МЕ нефракционированного гепарина. Послеоперационное введение препарата возобновляют через 12 часов после вмешательства и продолжают в дозе 5000 МЕ 3 раза в сутки (через 8 часов).

Вместо нефракционированного гепарина возможно введение низкомолекулярного гепарина.

Дальтепарин натрия вводят перед операцией в дозе 5000 МЕ 1 раз за 12 часов до операции, в послеоперационном периоде возобновляют введение препарата через 8–12 часов при условии отсутствия кровотечения в той же дозе (5000 МЕ 1 раз в сутки).

Надропарин кальция вводят перед операцией подкожно в дозировке от 0,3 до 0,4 мл (2850–3800 МЕ) за 4–12 часов. После операции 1 раз в сутки в дозе 0,3–0,6 мл.

За 12 часов перед операцией вводят 40 мг эноксапарина натрия. Послеоперационное введение при отсутствии кровотечения возобновляют через 12 часов в той же дозе 1 раз в сутки.

Длительность тромбопрофилактики определяется двигательной активностью пациента в послеоперационном периоде и, должна быть не менее 15 дней.

В случае развития послеоперационных геморрагических осложнений обязательно уточнение природы кровотечения путем сопоставления изменений показателей свертывания крови в динамике.

#### 4.1.5. Травматология и ортопедия

Степень риска, а также частота возникновения венозных тромбозов и послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии, также как и для других групп пациентов хирургического профиля, зависят от факторов, связанных с характером оперативного вмешательства и тяжестью состояния пациента. Частота тромбоэмболических осложнений в ортопедии и травматологии является одной из самых высоких и сопоставима с относительным числом тромбоэмболий у пациентов онкологического профиля.

4.1.5.1. Группу низкого риска формируют неосложненные вмешательства продолжительностью до 45 минут, в том числе и операции на мягких тканях.

4.1.5.2. Группу среднего или умеренного риска составляют остеосинтез костей голени, остеосинтез лодыжек, артротомия коленного сустава.

4.1.5.3. Высокий риск представляют расширенные вмешательства: остеосинтез бедра, остеосинтез костей таза, тотальное эндопротезирование тазобедренного или коленного суставов.

Анализ обобщенных результатов выявления тромбозов и эмболий при использовании объективных методов исследования указывает на гетерогенность частоты возникновения тромбоемболических осложнений для различных ортопедических вмешательств (таблица 2).

Таблица 2

### Частота ВТЭ осложнений после ортопедических вмешательств

Вмешательство	ТГВ		ТЭЛА	
	всего	проксимальный сегмент	всего	летальная
Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава	(42–57) %	(18–36) %	(0,7–30) %	(0,1–2) %
Тотальное эндопротезирование коленного сустава	(41–85) %	(5–22) %	(1,8–7,0) %	(0,1–1,7) %
Хирургическое лечение переломов бедра	(46–60) %	(23–30) %	(4,3–24) %	(2,5–7,5) %

Группа среднего или умеренного риска.

Для пациентов, нуждающихся в остеосинтезе костей голени, остеосинтезе лодыжек, артротомии коленного сустава в связи с длительной иммобилизацией показаны в раннем послеоперационном периоде малые дозы низкомолекулярного гепарина с последующим переводом пациента в первые-вторые сутки на антикоагулянты непрямого действия с поддержанием МНО в диапазоне 2,0–3,0.

Использование малых доз нефракционированного гепарина может быть альтернативой, базирующейся на ограниченном числе наблюдений.

Использование компрессионного трикотажа для дозированной компрессии или дозированной пневмокомпрессии в качестве монокомпонентной профилактики венозных тромбозов оправдано в случае риска кровотечения.

Группа высокого риска.

Профилактика тромбоемболических осложнений для пациентов, нуждающихся в эндопротезировании тазобедренного или коленного сустава, хирургическом лечении переломов бедра или костей таза, включает один из двух вариантов подкожного применения НМГ:

1-й вариант: суточную дозу низкомолекулярного гепарина вводят за 12 часов до предполагаемой операции. Первое послеоперационное введение суточной дозы выполняют через 12 часов после окончания операции при условии отсутствия кровотечения. Последующие введения суточной дозы выполняют через 24 часа после первой послеоперационной инъекции антикоагулянта.

2-й вариант: суточную дозу низкомолекулярного гепарина распределяют на два введения. Первое введение половины суточной дозы выполняют за 6 часов до предполагаемой операции. Первое послеоперационное введение четвертой части суточной дозы выполняют через 4–6 часов после завершения операции при отсутствии продолжающегося кровотечения. Последующее введение четверти суточной дозы, выполняют через 6 часов после первого послеоперационного введения антикоагулянта (кроме надропарина).

Суточные дозы антикоагулянтов, назначаемых для профилактики тромбоемболических осложнений у травматологических и ортопедических пациентов высокого риска:

Дальтепарин натрия 5000 МЕ 1 раз в сутки.

Надропарин кальция при операциях на тазобедренном и коленном суставах:

при массе тела менее 50 кг – первые три дня по 0,2 мл (1900 МЕ), затем – 0,3 мл (2850 МЕ);

при массе тела более 51 кг, но менее 70 кг – первые три дня по 0,3 мл (2850 МЕ), затем – 0,4 мл (3800 МЕ);

при массе тела более 70 кг – первые три дня 0,4 мл (3800 МЕ), затем – 0,6 мл (5700 МЕ) 1 раз в сутки.

Эноксапарин натрия 40 мг 1 раз в сутки.

Антикоагулянты непрямого действия в случае длительной противотромботической профилактики с МНО 2,0–3,0 (начиная с первых суток не осложненного послеоперационного периода).

Применяются Фондапаринукс натрия (ингибитор активированного фактора Ха) в виде инъекционного препарата или ингибитор активированного фактора Па (тромбина) в виде перорального препарата дабигатран этексилат.

Для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений после ортопедических операций, операций эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов дабигатрана этексилат назначается в дозе 110 мг (1 капсула 110 мг) в течение 1–4 часов после завершения операции, затем 220 мг один раз в день не зависимо от приема пищи. При невозможности обеспечить гемостаз, начало лечения следует отложить. Если лечение не начато в день операции, то лечение следует начать с назначения 220 мг препарата в день. У пациентов: с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30–50 мл/мин), принимающих амиодарон, старше 75 лет доза дабигатрана составляет 75 мг (1 капсула 75 мг) в течение 1–4 часов после операции и затем 150 мг (2 капсулы по 75 мг) один раз в день.

Длительность иммобилизации пациента определяет показания и продолжительность применения в послеоперационном периоде низкомолекулярного гепарина или антикоагулянтов непрямого действия.

Малые дозы нефракционированного гепарина, низкомолекулярные декстраны могут в ряде случаев предотвратить тромботические осложнения. Низкомолекулярные декстраны способны усилить кровотечение в раннем послеоперационном периоде. Не следует применять: ацетилсалициловую кислоту, дипиридамол и низкомолекулярные декстраны в целях профилактики послеоперационных венозных тромбозов.

Увеличение объема заместительной терапии препаратами и компонентами крови с целью остановки кровотечения – один из основных и неконтролируемых факторов риска тромботических осложнений.

Средняя продолжительность профилактики венозной тромбоэмболии после хирургических вмешательств на бедренной кости, включая эндопротезирование тазобедренного сустава, а также после эндопротезирования коленного сустава с использованием различных гепаринов, прямых ингибиторов тромбина (дабигатрана этексилат) в качестве базового антикоагулянта от 7 до 10 дней. Последующий перевод на антикоагулянты непрямого действия продлевает срок профилактики на 30–35 дней. Общую длительность (35–45 дней) антикоагулянтной профилактики тромбоэмболических осложнений определяет воздействие факторов риска, включая длительность иммобилизации или необходимость соблюдения постельного режима.

Профилактику тромбоэмболических осложнений после артропластики коленного сустава проводят минимум 10 дней, а после артропластики тазобедренного сустава – минимум 35 дней.

Профилактическое применение антикоагулянтов уменьшает число тромботических осложнений и вероятность тромбоэмболии легочной артерии с летальным исходом.

#### **4.1.6. Нейрохирургия**

##### **(Основная нейрохирургическая патология. Черепно-мозговая травма. Острое повреждение спинного мозга)**

Перечень факторов, предрасполагающих к развитию венозного тромбоза у нейрохирургических пациентов:

парез или паралич конечностей;

длительный постельный режим;

большая продолжительность хирургического вмешательства;

активация системы гемостаза, вызванная основной нейрохирургической патологией (феномен доказан для менингеом, опухолей хиазмально-селлярной области, глиом, опухолевых метастазов, спинальной патологии с повреждением спинного мозга).

Частота развития ТГВ у нейрохирургических пациентов колеблется от 25 до 40 %, а частота ТЭЛА – от 1,5 до 7 %.

Всех нейрохирургических пациентов следует отнести к группе среднего риска, за исключением отдельных категорий.

Группу высокого риска составляют:

пациенты, страдающие венозной недостаточностью – выраженный варикоз, тромбофлебиты и эпизоды ТЭЛА в анамнезе;

пациенты с параличами, парезами, параплегией, а также длительно испытывающие вынужденную гиподинамию;

пациенты с менингеомами, глиомами, опухолями хиазмально-селлярной области и спинальной патологией (повреждением вещества спинного мозга).

Особую группу риска составляют пациенты нейрохирургического профиля с доказанной лабораторно тромбофилией в анамнезе (при возможности детализации предшествовавших состояний). Всегда следует помнить о необходимости активного поиска тромбофлебита или флотирующих тромбов, так как многие нейрохирургические больные не в состоянии самостоятельно охарактеризовать свой статус, предъявить жалобы и уточнить анамнез.

4.1.6.1. Основная нейрохирургическая патология.

4.1.6.1.1. Всем пациентам (взрослому населению) из группы средней степени риска после интракраниальных вмешательств показана (при отсутствии противопоказаний) дозированная пневмокомпрессия мышц нижних конечностей.

4.1.6.1.2. Пациентам из группы высокого риска по развитию венозной тромбоэмболии показано послеоперационное назначение малых доз низкомолекулярного гепарина при условии полной уверенности в отсутствии кровотечения. Применение НМГ в профилактических дозах признано безопасным и эффективным в профилактике ТГВ у нейрохирургических пациентов, начиная с третьих суток послеоперационного периода. Достаточно однократного введения профилактической дозы НМГ в сутки: дальтепарин натрия 2500 МЕ; надропарин кальция 2850 МЕ; эноксапарин натрия – 20 мг.

У пациентов с массой тела более 90 кг суточную дозу вводимого низкомолекулярного гепарина рассчитывают в соответствии с рекомендацией изготовителя препарата. Профилактическое введение НМГ осуществляют до тех пор, пока пациент не начнет самостоятельно ходить. У пациентов группы высокого риска продолжают профилактическое введение НМГ до выписки больного из стационара. В случае предстоящего длительного переезда до места жительства (например, предстоящий авиаперелет или поездка в автобусе продолжительностью более 2 часов) профилактическое введение НМГ продлевают еще на несколько дней. Эффективность низкомолекулярного гепарина по предотвращению венозной тромбоэмболии существенно возрастает на фоне неспецифических мероприятий.

4.1.6.1.3. Назначение нефракционированного гепарина в связи с высокой вероятностью индуцирования внутричерепного кровоизлияния неприемлемо в раннем послеоперационном периоде.

4.1.6.2. Черепно-мозговая травма.

4.1.6.2.1. Черепно-мозговая травма у пациентов с доказанными факторами риска развития венозной тромбоэмболии не является абсолютным противопоказанием для профилактики тромбоэмболии легочной артерии. Эластичные чулки и перемежающаяся или дозированная пневмокомпрессия мышц нижних конечностей показаны большинству

пациентов. Противопоказаниями для применения пневмокомпрессии являются: облитерирующие поражения артерий нижних конечностей, тромбофлебит, флотирующий тромб, наличие свежих хирургических ран и кожных повреждений на ногах. Ультразвуковое выявление флотирующего тромба у нейрохирургического пациента определяет необходимость индивидуального решения вопроса об экстренности постановки фильтра в нижнюю полую вену. Неотложная установка кава-фильтра необходима при наличии флотирующего тромба в проксимальных или дистальных отделах бедра или голени у нейрохирургического больного, нуждающегося в экстренной операции, которую невозможно отменить или отложить.

4.1.6.2.2. Назначение профилактических доз НМГ, в том числе и в раннем послеоперационном периоде, оправдано при условии полной уверенности в достижении гемостаза и невозможности развития внутричерепной гематомы. Профилактические дозы НМГ вводят 1 раз в сутки: дальтепарин натрия – 2500 МЕ мг; или надропарин кальция – 2850 МЕ; или эноксапарин натрия – 20 мг.

4.1.6.2.3. Пациентам, относящимся к группе высокого риска по развитию венозной тромбоэмболии, имеющим противопоказания к назначению гепарина, оправдана постановка фильтра в нижнюю полую вену. Не следует осуществлять постановку фильтра в качестве первичной профилактики ТЭЛА всем нейрохирургическим пациентам из группы высокого риска.

4.1.6.3. Острое повреждение спинного мозга.

4.1.6.3.1. Всем пациентам с повреждением спинного мозга показана ранняя профилактика тромбоэмболии. Назначение как можно раньше профилактических доз НМГ, в том числе и в раннем послеоперационном периоде, оправдано при условии полной уверенности в достижении гемостаза и невозможности развития гематомы, способной сдавить спинной мозг. Профилактические дозы НМГ вводят 1 раз в сутки: дальтепарин натрия – 2500 МЕ мг; или надропарин кальция – 2850 МЕ; или эноксапарин натрия – 20 мг.

4.1.6.3.2. Эластичные чулки, дозированная пневмокомпрессия мышц нижних конечностей показаны всем пациентам с первых дней повреждения спинного мозга. Включение низкомолекулярного гепарина в схему профилактики тромбоэмболии обосновано при отсутствии противопоказаний, обусловленных вероятностью кровотечения и формирования кровоизлияния, способного вызвать сдавление спинного мозга.

4.1.6.3.3. На этапе реабилитации, после стихания острых явлений, пациентам показано подкожное применение малых доз нефракционированного или низкомолекулярного гепарина с последующим переводом пациентов на антикоагулянты непрямого действия с диапазоном МНО 2,0–3,0.

## **4.2. Профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов терапевтического профиля**

### **4.2.1. Острый инфаркт миокарда**

Профилактику венозной тромбоэмболии осуществляют в процессе антикоагулянтной терапии, проводимой по поводу инфаркта миокарда, путем подкожного или внутривенного введения нефракционированного или низкомолекулярного гепарина в соответствии с утвержденными стандартами и протоколами оказания медицинской помощи.

### **4.2.2. Инсульт**

4.2.2.1. Для пациентов с ишемическим инсультом и ограниченной подвижностью используем малые дозы нефракционированного или низкомолекулярного гепарина.

4.2.2.2. Для пациентов с геморрагическим инсультом антикоагулянтная терапия противопоказана. При отсутствии убедительных доказательств ишемического характера инсульта у пациентов, относящихся к группе риска развития тромбоэмболических осложнений, использование антикоагулянтов запрещено. Таким пациентам показана неспецифическая тромбопрофилактика путем применения эластичных чулок и дозированной пневмокомпрессии.

4.2.2.3. Для пациентов из группы высокого риска по развитию венозной тромбоэмболии (включая рецидив или прогрессирование онкологического заболевания, органические заболевания легких, признаки недостаточности кровообращения, общее тяжелое состояние и необходимость соблюдения длительного постельного режима) показаны малые дозы нефракционированного или низкомолекулярного гепарина, назначаемые по обычным схемам.

### **4.2.3. Хроническая обструктивная болезнь легких (далее – ХОБЛ)**

Пациентам с ХОБЛ, имеющим выраженную дыхательную недостаточность, симптоматический эритроцитоз и другие факторы риска развития венозной тромбоэмболии, с профилактической целью показано назначение низкомолекулярного гепарина, либо варфарина по стандартным схемам.

На этапе стационарного лечения у пациентов с ХОБЛ в сочетании с сердечной недостаточностью (с учетом ограничения двигательной активности, интенсивной диуретической терапии), показано назначение низкомолекулярного гепарина по обычной схеме на протяжении всего периода госпитализации.

### **4.2.4. Акушерство**

Группа антикоагулянтов, используемых для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений (венозный и артериальный тромбоз) во время беременности и в послеродовом периоде включает нефракционированный гепарин (натриевая соль), низкомолекулярный гепарин и гепариноиды, производные кумарина, ацетилсалициловая кислота. Выбор лекарственных средств зависит от вероятности проникновения противотромботических препаратов из организма матери, получающей антикоагулянты, в системный кровоток плода через материнский фетоплацентарный барьер или во время кормления ребенка грудным молоком.

Низкомолекулярные или нефракционированный гепарин не проникают через плаценту и не могут быть причиной кровоизлияния или тератогенного эффекта у плода, что не исключает развития ретроплацентарной гематомы у матери.

Низкомолекулярные гепарины и нефракционированный гепарин, обладая способностью проникать в кровь только путем парентерального введения, могут назначаться кормящим матерям.

Опасность длительной гепаринотерапии для матери связана с остеопорозом, гепарининдуцированной тромбоцитопенией и развитием геморрагических осложнений из-за передозировки гепарина.

Антикоагулянты прямого действия, такие как гирудин и его аналоги, женщинам во время беременности и матерям во время кормления ребенка грудным молоком не применяют.

В противоположность гепарину, производные кумарина, проникая через плаценту, могут быть причиной геморрагических осложнений или тератогенных проблем у новорожденного. Кумарин и его производные способствуют эмбриопатии с таким наиболее частым осложнением как назальная гипоплазия в случае приема внутрь антикоагулянтов непрямого действия в первом триместре беременности и/или поражения центральной нервной системы (далее – ЦНС) в случае приема антикоагулянтов непрямого действия в позднем сроке. Наиболее опасен прием варфарина и его аналогов между 6–12



неделями гестации. В дополнение, непрямые антикоагулянты представляют потенциальную опасность нарушения процесса свертывания крови у плода. В случае приема антикоагулянтов непрямого действия матерью возможно кровоизлияние у новорожденного.

Женщинам, нуждающимся в продленной антикоагулянтной терапии варфарином в послеродовом периоде, не запрещают кормление младенцев грудным молоком.

Необходимо определить протромбиновое время у младенца в 1-е и 4–5-е сутки кормления грудным молоком матери, получающей длительно антикоагулянты непрямого действия.

Малые дозы ацетилсалициловой кислоты от 75 до 150 мг в сутки, назначаемые перорально длительно женщинам во время второго и третьего триместра беременности с угрозой внутриутробной задержки развития плода или в случае развития артериальной гипертензии, связанной с беременностью, не вызывали нежелательных эффектов со стороны организма матери и новорожденного. Следует соблюдать особую осторожность при назначении ацетилсалициловой кислоты женщинам с минимальными клиническими проявлениями бронхиальной астмы в анамнезе.

#### 4.2.4.1. Профилактика тромботических осложнений во время беременности.

4.2.4.1.1. Наличие факторов риска, таких как: возраст более 35 лет, ожирение (масса тела более 80 кг), многорожавшие (4-и более родов), выраженное варикозное расширение вен ног, текущая инфекция, преэклампсия, тяжелый или осложненный гестоз, необходимость соблюдения постельного режима в течение 4 дней и более, требуют динамического наблюдения за женщиной во время беременности и решения вопроса о назначении антикоагулянтов в раннем послеродовом периоде.

4.2.4.1.2. Единственный эпизод идиопатической тромбоэмболии, предшествовавший данной беременности и не связанный с аномалией свертывания крови, у пациентки с одним из перечисленных выше факторов риска, ранее не получавшей продленной антикоагулянтной терапии, определяет показания для наблюдения, а также в случае необходимости ношения компрессионного трикотажа или компрессионного бинтования ног, в сочетании с фармакологической профилактикой тромботических осложнений на протяжении всей беременности. Антикоагулянтная терапия предусматривает мини-дозы нефракционированного гепарина (5000 ЕД подкожно через 12 часов для повышения активности антиХа до уровня 0,1–0,3 МЕ/мл плазмы) или профилактические дозы низкомолекулярного гепарина (дальтепарин натрия – 5000 МЕ 1 раз в 24 часа подкожно; надропарин кальция в дозе 0,3 мл (2850 МЕ) 1 раз в сутки подкожно, эноксапарин натрия 40 мг 1 раз в сутки подкожно).

При плановых родах низкомолекулярный или нефракционированный гепарин отменяют за 24 часа до предполагаемого начала родов.

При незапланированном начале родов гепарин отменяют с началом родовой деятельности.

Антикоагулянтную профилактику тромбоэмболии возобновляют через 4–6 часов после завершения родов при условии отсутствия кровотечения.

4.2.4.1.3. Два и более эпизода венозной тромбоэмболии у женщины, получавшей продленную антикоагулянтную терапию, определяют показания к использованию нефракционированного гепарина в количестве, обеспечивающем терапевтический уровень гипокоагуляции путем подбора (до увеличения активированного частичного тромбопластинового времени (далее – АЧТВ) в 2,0–2,5 раза по сравнению с контролем) разовой дозы препарата, вводимой подкожно с интервалом 12 часов, или низкомолекулярный гепарин в профилактической дозе (дальтепарин натрия – 5000 МЕ 1 раз в 24 часа подкожно; надропарин кальция в дозе 0,3 мл (2850 МЕ) 1 раз в сутки подкожно; эноксапарин натрия 40 мг 1 раз в сутки подкожно). В зависимости от ситуации возможен подбор терапевтической дозы НМГ (дальтепарин натрия 100 МЕ/кг массы тела 2 раза в сутки с интервалом 12 часов, или надропарин кальция в дозе 86 МЕ/кг (0,1 мл/10

кг) через 12 часов подкожно, или эноксапарин натрия в разовой дозе 1 мг/кг массы тела, вводимой 2 раза в сутки через 12 часов). При плановых родах гепарин отменяют за 24 часа до предполагаемого начала родов. При незапланированном начале родов гепарин отменяют с началом родовой деятельности. Антикоагулянтную профилактику тромбоэмболии возобновляют в прежнем объеме через 2 часа после завершения родов при условии отсутствия кровотечения. Начиная со вторых суток применения гепарина в послеродовом периоде, пациентку готовят к переводу на антикоагулянты непрямого действия. Назначают варфарин в стартовой дозе 5 мг в сутки (при этом предполагаемая недельная доза составляет 35 мг). На фоне гепаринотерапии через 96 часов от начала приема варфарина регистрируют протромбиновое время и международное нормализованное отношение (МНО). При величине МНО менее 1,5 (или более 3,5) предполагаемую недельную, а, следовательно, и суточную дозу повышают (или уменьшают) на 20 %. Следующий контроль протромбинового времени выполняют через 4–5 дней после коррекции. Если величина МНО в диапазоне от 1,5 до 2,0 (или 3,5–2,5), то предполагаемую недельную, а, следовательно, и суточную дозу повышают (или уменьшают) на 10 %. После достижения уровня МНО, превышающего 2,0 гепарин отменяют.

4.2.4.1.4. Беременные женщины с тромбофилией, обусловленной дефицитом естественных ингибиторов свертывания и привычным выкидышем во втором триместре или в более поздние сроки, или преэклампсией, внутриутробной задержкой развития плода, или с отслойкой плаценты в акушерском анамнезе нуждаются во время текущей беременности в приеме внутрь мини-доз натриевой соли ацетилсалициловой кислоты (75–100 мг в сутки) плюс нефракционированный гепарин в суточной дозе, обеспечивающей повышение активности анти Ха до 0,1–0,3 МЕ/мл, вводимой путем двух подкожных инъекций по 5000 ЕД через 12 часов, или применение низкомолекулярного гепарина в профилактической дозе (дальтепарин натрия 5000 МЕ 1 раз в день подкожно, или надропарин кальция в дозе 0,3 мл (2850 МЕ) 1 раз в сутки подкожно, или эноксапарин натрия 40 мг 1 раз в сутки подкожно). При плановых родах гепарин отменяют за 24 часа до предполагаемого начала родов. При незапланированном начале родов гепарин отменяют с началом родовой деятельности. Антикоагулянтную профилактику тромбоэмболии возобновляют в прежнем объеме через 4–6 часов после завершения родов при условии отсутствия кровотечения. Начиная со вторых суток применения гепарина в послеродовом периоде, пациентку переводят на антикоагулянты непрямого действия, если таковые не противопоказаны.

4.2.4.1.5. Беременные женщины с антифосфолипидным синдромом (далее – АФС) (с момента установления диагноза АФС или с момента подтверждения беременности в случае ранее диагностированного АФС) во время беременности показано применение НМГ в профилактической дозе. При плановых родах НМГ отменяют за 24 часа до предполагаемого начала родов. При незапланированном начале родов НМГ отменяют с началом родовой деятельности. Антикоагулянтную профилактику тромбоэмболии возобновляют в прежнем объеме через 4–6 часов после завершения родов при условии отсутствия кровотечения. Начиная со вторых суток применения гепарина в послеродовом периоде, пациентку готовят к переводу на антикоагулянты непрямого действия. Одновременно с решением вопроса о переводе новорожденного на искусственное вскармливание назначают варфарин в стартовой дозе 5 мг в сутки (при этом предполагаемая недельная доза составляет 35 мг). На фоне гепаринотерапии через 72–96 часов от начала приема варфарина регистрируют протромбиновое время и МНО. При величине МНО менее 1,5 (или более 3,5) предполагаемую недельную, а следовательно и суточную дозу повышают (или уменьшают) на 20 %. Следующий контроль протромбинового времени выполняют через 4–5 дней после коррекции. Если величина МНО в диапазоне от 1,5 до 2,0 (или 3,5–2,5), то предполагаемую недельную, а,

следовательно, и суточную дозу повышают (или уменьшают) на 10 %. Терапевтический уровень МНО составляет 2,0–2,5.

4.2.4.1.6. Женщины с тромбофилией, обусловленной гомозиготным термолабильным вариантом нарушения синтеза метилентетрагидрофолатредуктазы показаны: фолиевая кислота (до 4 мг в сутки) в сочетании с пиридоксином гидрохлорида на протяжении всей беременности, продолжая витаминотерапию в послеродовом периоде.

4.2.4.1.7. Профилактика венозной тромбоэмболии у женщин с протезированными клапанами сердца предусматривает агрессивную антикоагулянтную терапию нефракционированным гепарином на протяжении всей беременности в дозах, обеспечивающих поддержание терапевтического уровня гипокоагуляции (увеличение АЧТВ в 2 раза по сравнению с контролем, или 0,35–0,7 анти-Ха МЕ/мл), вводимых подкожно каждые 12 часов. Возможно введение низкомолекулярного гепарина на протяжении всей беременности (дальтепарин натрия 200 МЕ/кг массы в сутки, или надропарин кальция в дозе 0,1 мл/10 кг 2 раза в сутки подкожно, или эноксапарин натрия 1 мг/кг 2 раза в сутки подкожно).

4.2.4.2. Профилактика тромботических осложнений в раннем послеродовом периоде.

4.2.4.2.1. Наличие четырех и более факторов риска, таких как: возраст более 35 лет, ожирение (масса тела более 80 кг), многорожавшие (4 и более родов), выраженное варикозное расширение вен ног, текущая инфекция, преэклампсия, иммобилизация до родов в течение 4 дней и более, нахождение в родах 12 часов и более, наложение акушерских щипцов, определяют показания для профилактики тромботических осложнений в раннем послеродовом периоде для женщин, ранее не имевших тромботических осложнений. Профилактика предусматривает введение антикоагулянтов через 4–6 часов после завершения родов при условии отсутствия кровотечения. Для профилактики используют мини-дозы нефракционированного гепарина (5000 ЕД подкожно через 12 часов) или низкомолекулярный гепарин (дальтепарин натрия – 5000 МЕ 1 раз в 24 часа подкожно; надропарин кальция в дозе 0,3 мл (2850 МЕ) 1 раз в сутки подкожно, или эноксапарин натрия по 40 мг 1 раз в сутки подкожно). Профилактику проводят не менее 5 дней или на протяжении всего времени пребывания в стационаре.

4.2.4.2.2. Необходимость родоразрешения путем выполнения хирургической операции (кесарево сечение) при наличии одного или более факторов риска, таких как: возраст более 35 лет, ожирение (масса тела более 80 кг), многорожавшие (4 и более родов), выраженное варикозное расширение вен ног, текущая инфекция, воспалительные заболевания мочеполовой сферы, тяжелые и осложненные гестозы, постельный режим до родов в течение 4 и более дней, сопутствующая патология (заболевания сердца и легких, сопровождающиеся признаками функциональной недостаточности; нефротический синдром, опухоль органов малого таза) является показанием для профилактики тромботических осложнений в раннем послеоперационном периоде для женщин, ранее не имевших тромботических осложнений.

Профилактика: введение антикоагулянтов через 4–6 часов после завершения родов при условии отсутствия кровотечения. Для профилактики используют мини-дозы нефракционированного гепарина (5000 ЕД подкожно через 12 часов) или низкомолекулярный гепарин (дальтепарин натрия – 5000 МЕ 1 раз в сутки подкожно; надропарин кальция – 0,3 мл подкожно 1 раз в сутки, или эноксапарин натрия – 40 мг 1 раз в сутки подкожно).

Профилактику проводят в течение всего периода высокого тромбогенного риска. Антикоагулянтную терапию дополняют адекватной гидратацией, компрессионным бинтованием нижних конечностей или использованием компрессионного трикотажа, ранней мобилизацией родильницы.

Особое указание – в процессе проведения спинальной/эпидуральной анестезии на фоне введения нефракционированного или низкомолекулярного гепарина описаны редкие случаи возникновения гематомы со сдавлением спинного мозга и развитием стойкого или

необратимого паралича. Риск развития указанных осложнений повышается при использовании антикоагулянтов в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами, дез- и антиагрегантами, ингибирующими функциональную активность тромбоцитов. Пункцию перидурального пространства, постановку или удаление проникающих перидуральных катетеров проводят через 10–12 часов после последнего введения профилактических доз антикоагулянтов прямого действия. В тех случаях, когда пациенты получают терапевтические дозы антикоагулянтов, данную процедуру целесообразно выполнять через 24 часа после введения гепаринов. При обнаружении боли в спине, возникновении чувства онемения или слабости в ногах, появлении дисфункции кишечника или мочевого пузыря у пациента необходимо проведение соответствующих диагностических или лечебных мероприятий.

## **ГЛАВА 5 ПРОТИВОТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И ЛАБОРАТОРНЫЙ КОНТРОЛЬ**

### **5. Терапия гепарином**

Перед назначением гепарина следует определить наличие у пациента относительных и абсолютных противопоказаний.

Абсолютные противопоказания: продолжающееся кровотечение, а- или гипофибриногенемия (фибриноген плазмы крови менее 1,0 г/л).

Относительные противопоказания: тромбоцитопения (менее  $90 \cdot 10^9/\text{л}$ ), геморрагический инсульт, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, наследственный или приобретенный дефицит факторов свертывания, диабетическая ретинопатия, септический эндокардит.

#### **5.1. Внутривенное введение нефракционированного гепарина**

5.1.1. Первые сутки (перед началом антитромботической терапии) выполнить стандартную коагулограмму.

Стандартная коагулограмма: АЧТВ; протромбиновое время Квика с определением активности факторов протромбинового комплекса и расчетом МНО); тромбиновое время; содержание фибриногена в крови; определение уровня D-димеров и ПДФ; подсчет тромбоцитов периферической крови. При определении хронометрических показателей необходимо рассчитать относительный коэффициент R для АЧТВ и тромбинового времени, равный отношению временного показателя пациента к величине соответствующего показателя нормальной контрольной плазмы.

Дополнительно выполняют общий анализ мочи (выявление гематурии).

5.1.2. Ввести болюс натриевой соли нефракционированного гепарина 5000 МЕ (4000 МЕ для пациентов с массой тела менее 80 кг) с последующим переходом на поддерживающую дозу, равную 1000 МЕ/час (800 МЕ/час для пациента массой тела менее 80 кг).

5.1.3. После первого введения болюса нефракционированного гепарина первое контрольное определение АЧТВ осуществляют через 10–15 минут.

5.1.4. При величине R(АЧТВ) в диапазоне 1,5–2,5 продолжают введение антикоагулянта в выбранном режиме и в назначенной дозе. Повторный контроль осуществляют через 6 часов. Величина R(АЧТВ), зарегистрированная дважды подряд с интервалом времени 6 часов в диапазоне 2,0–2,5 позволяет перейти в режим контроля, выполняемого 1 раз в сутки, при стабильном состоянии пациента на протяжении 5 последующих дней, или до отмены препарата. Анализ мочи с целью выявления гематурии выполняется 1 раз в 3–5 дней.

5.1.5. Если величина R(АЧТВ) превышает 2,5 необходимо временно прекратить введение или снизить скорость титрования гепарина в соответствии с номограммой.

Дальнейшая тактика соответствует мероприятиям пункта 2.3 и 2.4.

5.1.6. При величине R(АЧТВ) менее 1,5 скорость введения должна быть увеличена. Дальнейшая тактика соответствует мероприятиям пункта 2.3 и 2.4.

5.1.7. Кровотечение или кровоизлияние, доказанные лабораторно или клинически, являются показанием для выполнения стандартной коагулограммы и оценки агрегационной функции тромбоцитов по экстренным показаниям. Кровотечение неустановленной природы – противопоказание для введения гепарина.

5.1.8. Геморрагические осложнения при величине R(АЧТВ) более 2,5 могут быть обусловлены изменениями свертывания крови в связи с проведением антикоагулянтной терапии и передозировкой гепарина. Нейтрализацию доказанного избытка гепарина осуществляют введением протамина сульфата. 1 мг протамина сульфата способен нейтрализовать 100 ЕД гепарина. Расчет количества протамина сульфата осуществляют исходя из количества гепарина введенного за последние 6 часов. Первоначально, внутривенно болюсно вводят 50 % от расчетной дозы протамина сульфата. Условия применения протамина сульфата: необходимое количество препарата разводят равным объемом изотонического раствора натрия хлорида и вводят со скоростью 1 мл/мин. Через 10-15 минут после введения протамина сульфата определяют АЧТВ и принимают решение о повторном введении половинной дозы препарата. В случае необходимости введение протамина сульфата повторяют несколько раз.

Таблица 3

### Номограмма для введения нефракционированного гепарина с использованием R по АЧТВ

R по АЧТВ	Коррекция дозы
1	2
Стартовый болюс	5000 МЕ (4000 МЕ*) + инфузия 1000 МЕ/час (800 МЕ/час*)
АЧТВ менее 1,2	Повторно болюс + инфузия
АЧТВ равно (1,2–1,5)	Болюс 2500 ЕД (2000 МЕ*) + дополнительно увеличить инфузию на 2 МЕ/кг час
АЧТВ равно (1,5–2,3)	Без изменений
АЧТВ равно (2,4–3,0)	Уменьшить скорость инфузии на 2 МЕ/кг час
АЧТВ более 3,0	Прекратить инфузию на 1 час, затем продолжить, сократив инфузию на 4 МЕ/кг час

\*Для пациентов с массой тела менее 80 кг.

### 5.2. Подкожное введение нефракционированного гепарина (схема терапии: 7500 МЕ 2 раза/сутки или 5000 МЕ 4 раза/сутки)

Перед началом антитромботической терапии выполнить стандартную коагулограмму (подсчет количества тромбоцитов периферической крови, АЧТВ; протромбиновое время Квика с определением активности факторов протромбинового комплекса и расчетом МНО; тромбиновое время; содержание фибриногена в крови; определение уровня D-димеров и продуктов деградации фибрина/фибриногена (далее – ПДФ). Принципы лабораторного контроля аналогичны таковым для внутривенного введения препарата.

### 5.3. Низкомолекулярный гепарин

5.3.1. Первые сутки (перед началом антитромботической терапии) выполнить стандартную коагулограмму: (АЧТВ; протромбиновое время Квика с определением активности факторов протромбинового комплекса и расчетом МНО); тромбиновое время; содержание фибриногена в крови; определение уровня D-димеров и ПДФ; подсчет

тромбоцитов периферической крови. При определении хронометрических показателей лабораторная служба рассчитывает относительный коэффициент R для АЧТВ и тромбинового времени, равный отношению временного показателя больного к величине соответствующего показателя нормальной контрольной плазмы).

Дополнительно выполняется общий анализ мочи (выявление гематурии).

5.3.2. Ежедневное выполнение стандартной коагулограммы без специальных показаний (аллергическая реакция, кровотечение или иное проявление геморрагического синдрома) не показано. При отсутствии осложнений гепаринотерапии необходим подсчет тромбоцитов в 1-е, 7-е и 14-е сутки.

5.3.3. Режим введения НМГ с целью профилактики тромботических осложнений.

После первого подкожного введения 2500 МЕ дальтепарина пациенту контроль АЧТВ не проводят. При отсутствии аллергической реакции или иных проявлений, связанных с непереносимостью препарата следующее введение дальтепарина обычно выполняют через 12 часов. Режим введения дальтепарина натрия в дозе 2500 МЕ подкожно 1 раз в сутки не требует специального контроля свертывания крови. В случае необходимости доза препарата может составить 5000 МЕ подкожно 1 раз в сутки. Оба режима применяются для профилактики тромботических осложнений в зависимости от группы риска, к которой отнесен пациент. Специальный лабораторный контроль при отсутствии осложнений не проводят.

Эффективная профилактика тромботических осложнений достигается введением надропарина кальция в дозе 0,3 мл (2850 МЕ) один раз в сутки подкожно. Начальная инъекция должна быть введена за 2–4 часа до операции затем надропарин вводят 1 раз в сутки. Рекомендованная продолжительность профилактики составляет не менее 7 дней или пока сохраняется риск тромбообразования. В ситуации с повышенным тромбогенным риском дозировка надропарина зависит от массы тела больного (0,3–0,6 мл), разовую дозу вводят подкожно один раз в день. Минимальный срок профилактики составляет 10 дней. При применении профилактических доз надропарина (0,3–0,6 мл) лабораторный контроль не требуется.

Профилактика венозных тромбозов и эмболий с использованием эноксапарина натрия у пациентов с умеренно-высоким риском предусматривает введение 20 мг (0,2 мл) эноксапарина натрия (2000 МЕ) один раз в день. Препарат вводят в случае необходимости за 2 часа до операции и продолжают профилактику, пока существует вероятность тромботических осложнений (обычно в течение 7 дней). Пациентам из группы высокого риска эноксапарин назначают по 40 мг (0,4 мл – 4000 МЕ) подкожно один раз в день. В случае необходимости, первую дозу 40 мг перед операцией вводят за 12 часов до вмешательства и продолжают профилактику, пока существует риск тромботических осложнений (обычно в течение 10 дней). Специальный лабораторный контроль при отсутствии осложнений не проводят.

5.3.4. Режим введения низкомолекулярного гепарина с целью лечения тромботических осложнений.

Для лечения тромботических осложнений дальтепарин натрия вводят в суммарной суточной дозе 200 МЕ/кг в сутки (до 10 000 МЕ подкожно 2 раза в сутки с интервалом 12 часов). Для лечения острого коронарного синдрома (с или без инверсии зубца Q) суммарную суточную дозу дальтепарина натрия повышают до 240 МЕ/кг (120 МЕ/кг вводят подкожно через 12 часов 2 раза в сутки).

С целью лечения тромбозов и других тромбоэмболических осложнений надропарин кальция применяют в форме двух подкожных инъекций в сутки (с интервалом в 12 часов), каждая в дозе 86 МЕ/кг (0,1 мл/10 кг). Продолжительность лечения составляет 10 дней.

Лечение тромбозов с использованием эноксапарина натрия осуществляют подкожным введением по 1 мг/кг массы тела каждые 12 часов или по 1,5 мг/кг 1 раз в сутки на протяжении 10 дней.

5.3.5. При наличии специальных показаний (кровотечение или иное проявление геморрагического синдрома) плановый контроль состояния системы свертывания крови осуществляют 1 раз в первые сутки развития осложнений, регистрируя только АЧТВ или тромбиновое время. Последующий контроль в зависимости от ситуации. Венозную кровь для определения АЧТВ исследуют между 2 и 4 часом после последней подкожной инъекции НМГ.

Величина R(АЧТВ) меньшая или равная 1,5 позволяет введение антикоагулянта в выбранной дозе, плановый последующий контроль АЧТВ не проводят. Величина R(АЧТВ), превышающая 1,6 на фоне клинических проявлений геморрагического синдрома определяет показания для снижения дозы или отмены прямых антикоагулянтов.

5.3.6. У пациентов с доказанной острой почечной недостаточностью и высоким риском развития кровотечения внутривенно болюсно вводят дальтепарин натрия из расчета 10 МЕ/кг массы тела, после чего осуществляют непрерывную инфузию со скоростью не более 5–7 МЕ/кг массы тела в час.

В случае необходимости выполнения гемодиализа (или гемофильтрации) дальтепарин натрия вводят болюсно в дозе 35 МЕ/кг, а затем продолжают введение поддерживающей дозы 10–13 МЕ/кг массы тела в час. При отсутствии специальных показаний (кровотечение или иное проявление геморрагического синдрома) плановый контроль свертывания крови осуществляют 1 раз в первые сутки, регистрируя только АЧТВ. Величина R(АЧТВ) меньшая или равная 1,5 позволяет введение антикоагулянта в выбранной дозе. Контроль осуществляют при наличии специальных показаний в соответствии с пунктом 3.5.

Надропарин кальция при гемодиализе вводят в артериальный шунт петли диализа в дозе 65 МЕ/кг в начале сеанса однократно. Впоследствии доза может быть установлена в зависимости от массы тела (до 50 кг – 0,3 мл, от 51–70 кг – 0,4 мл, от 71 кг – 0,6 мл). В случае повышенного риска кровотечения используется половинная доза препарата. Лабораторный контроль проводят в случае специальных показаний в соответствии с пунктом 3.5.

5.3.7. Абсолютным противопоказанием для введения низкомолекулярного гепарина, как и любой другой лекарственной формы, содержащей гепарин, является продолжающееся кровотечение, причина которого не известна. Выполнение коагулограммы, включающей определение уровня D-димеров (маркеры тромбообразования), исследование агрегационной функции тромбоцитов – обязательные мероприятия, необходимые для принятия решения о возможности проведения дальнейшей антикоагулянтной терапии. К относительным противопоказаниям для назначения НМГ относят язвенную болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, геморрагический колит. Травма ЦНС в связи с вероятностью внутричерепного кровоизлияния требует индивидуальной оценки состояния пациента при решении вопроса о целесообразности назначения гепарина в каждой конкретной ситуации. Тромбоцитопения и остеопороз, индуцированные гепарином являются показанием для отмены прямых антикоагулянтов и назначения антагонистов витамина К в случае необходимости. Повышенная индивидуальная чувствительность или непереносимость, что является противопоказанием для применения всех НМГ, встречается крайне редко.

В случае передозировки НМГ, нейтрализацию доказанного избытка антикоагулянта осуществляют введением антидота – протамина сульфата. Расчет дозы протамина-сульфата: 1 мг способен нейтрализовать 100 ЕД гепарина. Расчет количества протамина сульфата осуществляют исходя из количества гепарина введенного за последние 6 часов. Первоначально, внутривенно болюсно вводят 50 % от расчетной дозы протамина сульфата. Условия применения протамина сульфата: необходимое количество препарата разводят равным объемом изотонического раствора натрия хлорида и вводят со скоростью 1 мл/мин. Через 10–15 минут после введения протамина сульфата определяют АЧТВ и

принимают решение о повторном введении половинной дозы препарата. В случае необходимости введение протамина сульфата повторяют несколько раз.

#### 5.4. Терапия антикоагулянтами непрямого действия

Наиболее распространены среди антикоагулянтов непрямого действия для приема внутрь: кумадин (торговое наименование – варфарин) и фениндион. Терапию антикоагулянтами непрямого действия начинают со стартовых доз: 2,5–5,0 мг/сутки для варфарина (1–2 таблетки), 30–45 мг/сутки для фениндиона (1–1,5 таблетки). Препараты длительного действия, такие как варфарин назначают 1 раз в день, фениндион – 4–5 раз в день (через 2,0–2,5 часа после последнего приема пищи и желателно не ранее, чем за 2,0–2,5 часа до следующего приема пищи) в одно и тоже время, независимо от фармакологической группы лекарственного средства.

Антикоагулянты непрямого действия обычно назначают на фоне прямых антикоагулянтов, после достижения терапевтического уровня гипокоагуляции, связанного с введением гепарина, что регистрируют по величине АЧТВ. Возможно сочетание низкомолекулярного гепарина и антикоагулянтов непрямого действия.

5.4.1. Первые сутки – (перед началом антитромботической терапии антикоагулянтами непрямого действия) выполнить стандартную коагулограмму.

Стандартная коагулограмма: (АЧТВ; протромбиновое время Квика с определением активности факторов протромбинового комплекса и расчетом МНО; тромбиновое время; содержание фибриногена в крови; определение уровня D-димеров и ПДФ; подсчет количества тромбоцитов в крови).

При определении хронометрических показателей необходимо рассчитать относительный коэффициент R(АЧТВ), равный отношению временного показателя пациента к величине соответствующего показателя нормальной контрольной плазмы. Дополнительно: общий анализ мочи (выявление гематурии).

5.4.2. Ежедневное выполнение стандартной коагулограммы при отсутствии специальных показаний (кровотечение или иное проявление геморрагического синдрома) не показано. При отсутствии осложнений: подсчет тромбоцитов на 1, 7 и 14 сутки.

5.4.3. После первого приема суточной дозы препарата контроль протромбинового времени и величины МНО выполняют через 96 часов от начала терапии (на 4–5 сутки).

Величины МНО 2,0–3,0 для низкоинтенсивной, МНО 2,5–3,5 для высокоинтенсивной терапии отражают адекватность подобранной дозы. Через 96 часов после начала лечения, при величине МНО менее заданного уровня, увеличивают суточную дозу антикоагулянта на 10–30 % по сравнению с величиной стартовой дозы. Контроль адекватности изменений проводят через 5–6 дней, ориентируясь на протромбиновое время и величину МНО. Во время проведения поддерживающей терапии (со 2-й недели) недельную дозу антикоагулянтов непрямого действия корректируют в зависимости от необходимого уровня гипокоагуляции (таблицы 4, 5).

Таблица 4

#### Алгоритм изменения недельной дозы при низком уровне гипокоагуляции (МНО 2,0–3,0) на примере варфарина

МНО	Недельная доза варфарина	Контроль МНО
Менее 1,5	Увеличить на 10–20 %	Через 4–7 дней
1,5–1,9	Увеличить на 5–10 %	Через 7–14 дней
2,0–3,0	Без изменений	Через 2–4 недели
3,0–3,9	Снизить на 5–10 %	Через 7–14 дней
4,0–4,9	Пропустить 1 день и снизить на 10 %	Через 4–7 дней
Более 5,0	Пропустить 1–2 дня и снизить на 10–15 %	Через 1–5 дней



**Алгоритм изменения недельной дозы при высоком уровне гипокоагуляции (МНО 2,5–3,5) на примере варфарина**

МНО	Недельная доза варфарина	Контроль МНО
Менее 1,5	Увеличить на 20–30 %	Через 4–8 дней
1,5–2,4	Увеличить на 5–15 %	Через 7–14 дней
2,5–3,5	Без изменений	Через 2–4 недели
Более 3,5	Пропустить 1–2 дня и снизить на 5–15 %	Через 2–8 дней

(Для контроля за эффективностью применения антикоагулянтов с непрямым механизмом действия регистрацию протромбинового индекса по В.Н.Туголукову с низкоактивной тромбопластин-кальциевой смесью не проводят из-за вероятности грубой ошибки.)

5.4.4. Гепаринотерапию проводят весь период подбора дозы антикоагулянта прямого действия. Продолжительность гепаринотерапии составляет не менее 5–7 дней, на протяжении которых регистрируют повышение МНО до заданного уровня. При достижении заданного уровня МНО отменяют гепарин. При величине показателя МНО в диапазоне 4,0–6,0 пациенты, имеющие минимальные геморрагические проявления, спонтанные экхимозы или микрогематурию, могут временно (на 1 день) прекратить прием антикоагулянтов. После снижения величины МНО до необходимого терапевтического уровня, прерванную терапию возобновляют, снизив дозу препарата.

5.4.5. Первый месяц приема антикоагулянтов непрямого действия контроль осуществляют 1 раз в неделю, регистрируя АЧТВ, протромбиновое время и величину МНО. Следует помнить, что в отдельных случаях у девочек подростков и у женщин в возрасте до 45–50 лет величина МНО наглядно меняется в зависимости от этапа исследования с учетом менструального цикла. Данное обстоятельство требует ситуационной коррекции дозы.

5.4.6. При подобранной величине недельной дозы препарата контроль осуществляют 1 раз в 2 недели, или 1 раз в месяц (при стабильной и подобранной дозе), исследуя венозную кровь.

5.4.7. При величине МНО, равной 6,0 или превышающей указанное значение, возникшее на фоне приема антикоагулянтов непрямого действия, массивное кровоизлияние во внутренние органы, не угрожающее жизни пациента, является показанием для временного прекращения антикоагулянтной терапии и однократного подкожного введения 10 мг менадиона.

Дальнейшую тактику определяют через сутки в зависимости от величины МНО и клинической картины. Кровотечение, представляющее опасность для жизни пациента, нуждающегося в продленной антикоагулянтной терапии (например, после протезирования клапанного аппарата сердца), является показанием для экстренного введения свежемороженой плазмы или концентрата неактивированных факторов протромбинового комплекса, содержащего фактор II, VII, IX, X, протеин S и протеини С, с последующим одновременным переводом пациента на низкомолекулярный гепарин.

5.4.8. Величина МНО, превышающая 10,0 у пациентов без геморрагических осложнений – показание для отмены антикоагулянта и дополнительного подкожного введения 10 мг менадиона в течение 2–4 дней. Лабораторный контроль МНО и повторное при необходимости введение менадиона выполняют через 12 часов. Передозировка менадиона при необходимости строгого поддержания гипокоагуляции служит показанием для дополнительного назначения гепарина (или низкомолекулярного гепарина). Отменяют гепарин после стабилизации значений МНО.

## 5.5. Терапия прямыми ингибиторами тромбина

5.5.1. При применении дабигатрана этексилата для профилактики венозных тромбозов и эмболий лабораторного контроля не требуется.

5.5.2. Противопоказаниями для назначения дабигатрана этексилата являются: известная гиперчувствительность к дабигатрана этексилату; выраженное нарушение функции почек (клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин); геморрагические проявления, спонтанные или фармакологические нарушения гемостаза; патологические изменения органов с риском выраженного кровотечения, включая геморрагический инсульт в течении последних 6 месяцев; наличие постоянного спинального или эпидурального катетера, в том числе в течение первого часа после его удаления.

5.5.3. Переключение с лечения парентеральными антикоагулянтами на дабигатрана этексилат: дабигатрана этексилат может быть назначен за 0–2 часа до назначения очередной дозы после отмены парентеральных антикоагулянтов или во время прерывания лечения в случае применения нефракционированного гепарина внутривенно. В этих случаях также специального лабораторного контроля не требуется.

5.5.4. При переводе пациента с приема витамин К антагонистов на дабигатрана этексилата должно быть прекращено назначение варфарина и дабигатрана этексилат назначается при достижении МНО  $< 2,0$ . Дальнейшего лабораторного мониторинга коагуляции не требуется.

5.5.5. Другие антикоагулянты могут применяться при необходимости через 24 часа после отмены дабигатрана этексилата с проведением необходимого для их назначения лабораторного контроля.