

Современные подходы к профилактике и лечению тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии

д.м.н. И.С. Явелов

Лаборатория клинической кардиологии
ФГБУН НИИ физико-химической медицины ФМБА России

Школа по атеротромбозу

Март 2012

Венозные тромбозы и легочная тромбоэмболия Современные клинические рекомендации (2008-2010)

Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)

William H. Geerts, David Bergqvist, Graham F. Pineo, John A. Heit,
Charles M. Samama, Michael R. Lassen and Clifford W. Colwell

Chest 2008;133;381-453



Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)

Clive Kearon, Susan R. Kahn, Giancarlo Agnelli, Samuel Goldhaber,
Gary E. Raskob and Anthony J. Comerota

Chest 2008;133;454-545



European Heart Journal (2008) 29, 2276–2315
doi:10.1093/eurheartj/ehn310

ESC GUIDELINES

Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism

The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute
Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC)



АССОЦИАЦИЯ
ФЛЕБОЛОГОВ
РОССИИ



INTERNATIONAL UNION
OF PHLEBOLOGY

ФЛЕБОЛОГИЯ

№1 • выпуск 2 • 2010



Российские клинические рекомендации

по диагностике, лечению и профилактике

венозных тромбозомболических осложнений

www.phlebo-union.ru

www.athero.ru

Венозные тромбозы и легочная тромбоэмболия Современные клинические рекомендации (2011)

Circulation

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

American Heart
Association® 
Learn and Live™

**Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral
Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension:
A Scientific Statement From the American Heart Association**

Michael R. Jaff, M. Sean McMurtry, Stephen L. Archer, Mary Cushman, Neil
Goldenberg, Samuel Z. Goldhaber, J. Stephen Jenkins, Jeffrey A. Kline, Andrew D.
Michaels, Patricia Thistlethwaite, Suresh Vedantham, R. James White, Brenda K.

Zierler and on behalf of the American Heart Association Council on
Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation, Council on
Peripheral Vascular Disease, and Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and
Vascular Biology

Circulation published online Mar 21, 2011;

DOI: 10.1161/CIR.0b013e318214914f

Профилактика венозных тромбоземболических осложнений

Современные клинические рекомендации (2012)

Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

Michael K. Gould, David A. Garcia, Sherry M. Wren, Paul J. Karanicolas, Juan I. Arcelus, John A. Heit and Charles M. Samama

Chest 2012;141:e227S-e277S
DOI 10.1378/chest.11-2297



Prevention of VTE in Nonsurgical Patients : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

Susan R. Kahn, Wendy Lim, Andrew S. Dunn, Mary Cushman, Francesco Dentali, Elie A. Akl, Deborah J. Cook, Alex A. Balekian, Russell C. Klein, Hoang Le, Sam Schulman and M. Hassan Murad

Chest 2012;141:e195S-e226S
DOI 10.1378/chest.11-2296



Prevention of VTE in Orthopedic Surgery Patients : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

Yngve Falck-Ytter, Charles W. Francis, Norman A. Johanson, Catherine Curley, Ola E. Dahl, Sam Schulman, Thomas L. Ortel, Stephen G. Pauker and Clifford W. Colwell, Jr

Chest 2012;141:e278S-e325S
DOI 10.1378/chest.11-2404



Approach to Outcome Measurement in the Prevention of Thrombosis in Surgical and Medical Patients : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

Gordon H. Guyatt, John W. Eikelboom, Michael K. Gould, David A. Garcia, Mark Crowther, M. Hassan Murad, Susan R. Kahn, Yngve Falck-Ytter, Charles W. Francis, Maarten G. Lansberg, Elie A. Akl and Jack Hirsh

Chest 2012;141:e185S-e194S
DOI 10.1378/chest.11-2289



Antithrombotic Therapy for VTE Disease : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

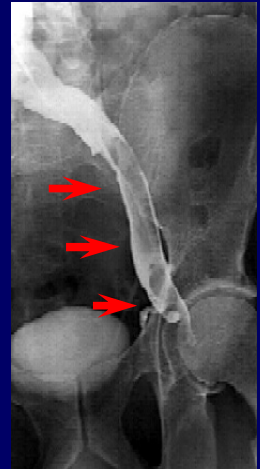
Clive Kearon, Elie A. Akl, Anthony J. Comerota, Paolo Prandoni, Henri Bounameaux, Samuel Z. Goldhaber, Michael E. Nelson, Philip S. Wells, Michael K. Gould, Francesco Dentali, Mark Crowther and Susan R. Kahn

Chest 2012;141:e419S-e494S
DOI 10.1378/chest.11-2301



Венозные тромбоэмболические осложнения

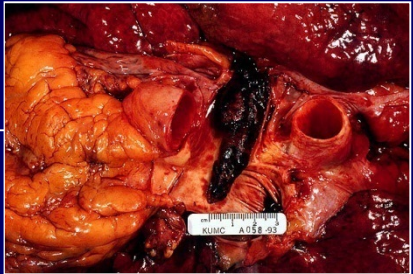
Тромбоз глубоких вен нижних конечностей



Посттромбофлебитический синдром



ТЭЛА



Смерть

Легочная гипертензия

Частота возникновения ТГВ у госпитализированных больных без профилактики (по данным объективных методов диагностики)

Терапевтические больные	10-20%
Общая хирургия	15-40%
Крупные гинекологические операции	
Крупные урологические операции	
Нейрохирургия	
Сердечная недостаточность (III-IV ФК)	20-40%
Инсульт	20-50%
Артропластика бедренного или коленного сустава, операция при переломе бедренной кости	40-60%
Тяжелобольные	10-80%
Крупная травма	40-80%
Повреждение спинного мозга	60-80%

Способы профилактики венозных тромбозов и эмболий

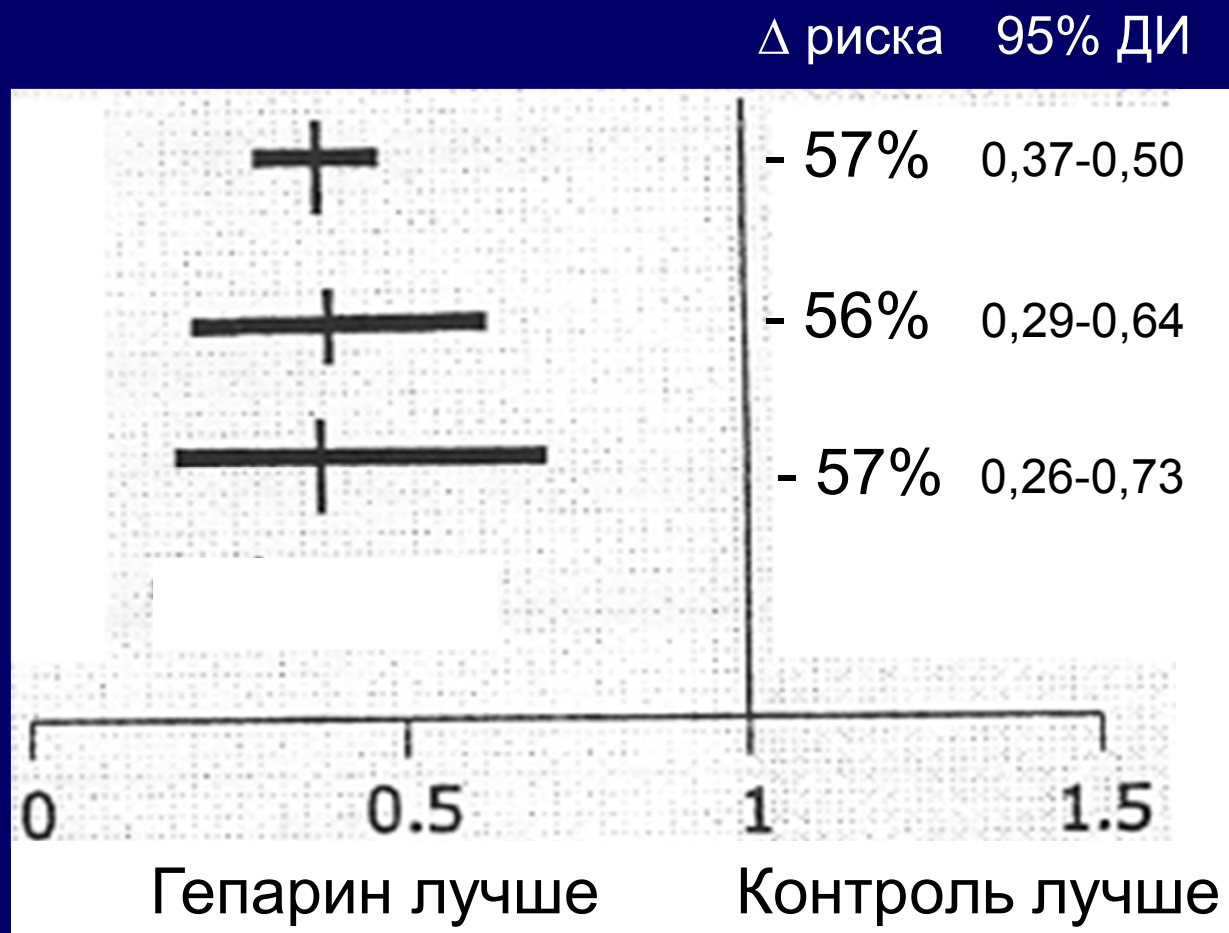
	X	T
<u>Антиагреганты</u> (аспирин)	-	-
<u>Антикоагулянты:</u>		
• нефракционированный гепарин <i>подкожно</i>	+	+
• низкомолекулярные гепарины <i>подкожно</i>	+	+
• фондапаринукс <i>подкожно</i>	+	+
• антагонисты витамина К (варфарин) <i>внутри</i>	+	-
• апиксабан, дабигатран, ривароксабан <i>внутри</i>	+	-
<u>Механические методы:</u>		
• эластические чулки с градуальным сдавлением	+	+
• перемежающаяся пневматическая компрессия	+	-
• венозный насос для стопы	+	-
<u>Ранее прекращение постельного режима</u>	+	+

Предупреждение венозных тромбозов и эмболий Гепарин против отсутствия профилактики

Хирургия

Терапия

Инсульт



Профилактика ВТЭО у нехирургических больных

8-я редакция рекомендаций АССР (2008)

Практическое значение

Острые нехирургические госпитализированные больные

- с [тяжелой] ХСН или тяжелой дыхательной недостаточностью или
- прикованные к постели и имеющие как минимум один дополнительный фактор риска (активный рак, ТГВ или ТЭЛА в анамнезе, сепсис, острое неврологическое заболевание, воспаление кишечника)

должны получать профилактику...

Сильная рекомендация [1A].

Подходит для большинства больных в большинстве ситуаций.

Крайне маловероятно, что дальнейшие исследования изменят убежденность в оценке эффекта.

Шкала оценки риска ВТЭО Padua

Фактор риска	Балл
Активный рак (метастазы и/или химиотерапия или радиотерапия <6 месяцев назад)	3
Ограниченная подвижность (постельный режим с выходом в туалет ≥3 дней)	3
Известная тромбофилия (дефекты антитромбина, протеина С или S, фактор V Лейден, G20210A мутация протромбина, антифосфолипидный синдром)	3
Травма и/или операция ≤1 месяца назад	2
Возраст ≥70 лет	1
Сердечная и/или дыхательная недостаточность	1
Инфаркт миокарда или ишемический инсульт	1
Острая инфекция и/или ревматологическое заболевание	1
Ожирение (ИМТ >30 кг/м ²)	1
Продолжение использования гормональной заместительной терапии или пероральных контрацептивов	1

Высокий риск при сумме баллов ≥4

Профилактика ВТЭО

у госпитализированных нехирургических больных

Препарат	Способ профилактики
НФГ, низкая доза	• п/к 5000 МЕ 2-3 р/сутки
Далтепарин (<i>Фрагмин</i>)	• п/к 5000 МЕ 1 р/сутки
Надропарин (<i>Фраксипарин</i>) [больные высокого риска]	• п/к 0,4 мл при массе ≤ 70 кг • п/к 0,6 мл при массе > 70 кг
Эноксапарин (<i>Клексан</i>)	• п/к 40 мг 1 р/сутки
Фондапаринукс (<i>Арикстра</i>)	• п/к 2,5 мг 1 р/сутки

У больных с кровотечением или высоким риском кровотечения — механические способы профилактики (чулки с градуальным сдавлением или перемежающаяся пневмокомпрессия) [2С]. Когда риск кровотечения уменьшится, перейти на антикоагулянты, если опасность ВТЭО сохраняется [2В]

Длительность профилактики ВТЭО

у госпитализированных нехирургических больных

Позиция Американской коллегии торакальных врачей (2012)

Предполагаемая длительность профилактики:

от 6 до 21 суток –

до восстановления полной двигательной активности
или выписки

(в зависимости от того, что наступит раньше) [2B]

Предупреждение ВТЭО у нехирургических больных: сравнение эноксапарина и нефракционированного гепарина

PRIME (p<0,001 для эквивалентности)

НФГ 5000 ЕД ×3 1,4% (n=443)
энокс 40 мг ×1 0,2% (n=442)

Δ риска

- 86%

THE-PRINCE (p=0,015 для эквивалентности)

НФГ 5000 ЕД ×3 10,4% (n=212)
энокс 40 мг ×1 8,4% (n=239)

- 19%

Hilbom (p=0,044)

НФГ 5000 ЕД ×3 34,7% (n=72)
энокс 40 мг ×1 19,7% (n=76)

- 43%

PREVAIL (p=0,0001)

НФГ 5000 ЕД ×2 18,1% (n=669)
энокс 40 мг ×1 10,2% (n=666)

- 43%

Лечение ТГВ и ТЭЛА

- Подход к лечению клинически выраженных и бессимптомных ТГВ и ТЭЛА одинаков
- **Основа лечения ТГВ и ТЭЛА – антикоагулянты**
- Выбор способов патогенетического лечения тромбоза легочной артерии зависит от ее тяжести (риска летального исхода)
- Предложены алгоритмы принятия решения о целесообразности или нежелательности антитромботического лечения ТЭЛА

Раннее лечение тромбоэмболии легочной артерии

Клиническое подозрение на ТЭЛА



Начать вводить антикоагулянт
парентерально (если нет противопоказаний)



Диагностический поиск



ТГВ/ТЭЛА подтвердились



- продолжить применение лечебных доз антикоагулянта



ТГВ/ТЭЛА отвергнуты



- лечить в соответствии с новым диагнозом

Сроки начала антикоагулянтной терапии при клиническом подозрении на ТЭЛА

Рекомендации Американской коллегии торакальных врачей (2012)

Клиническое подозрение на ТЭЛА:	Предполагаемое начало лечения парентеральными антикоагулянтами [2С]
• сильное	При ожидании результатов диагностических тестов
• умеренное	Если результаты диагностических тестов не ожидаются в ближайшие 4 часа
• слабое	Если результаты диагностических тестов ожидаются в ближайшие 24 часа

Дозы антикоагулянтов для лечения ТГВ и ТЭЛА (1)

Препарат

Доза

НФГ, в/в



В/в болюс 80 ЕД/кг (или 5000 ЕД) +
в/в инфузия 18 ЕД/кг/ч (**минимально** 1250-1300 ЕД/ч),
затем по АЧТВ:
рост в 1,5-2,5 [2,0-3,0] раза к верхней границы нормы =
0,3-0,7 ЕД/мл анти-Ха активности

Дозы антикоагулянтов для лечения ТГВ и ТЭЛА (1)

Препарат

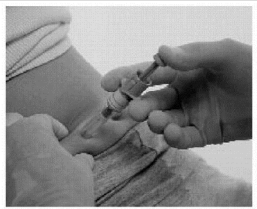
Доза

НФГ, в/в



В/в болюс 80 ЕД/кг (или 5000 ЕД) +
в/в инфузия 18 ЕД/кг/ч (**минимально** 1250-1300 ЕД/ч),
затем по АЧТВ:
рост в 1,5-2,5 [2,0-3,0] раза к верхней границы нормы =
0,3-0,7 ЕД/мл анти-Ха активности

НФГ, п/к



- В/в болюс 5000 ЕД + п/к **17500 МЕ (или 250 ЕД/кг)**,
затем подкожно 2 раза в сутки по АЧТВ
(оценка через 6 ч после инъекции)
- Подкожно 2 раза в сутки: 333 ЕД/кг, затем 250 ЕД/кг
без контроля АЧТВ*

Дозы антикоагулянтов для лечения ТГВ и ТЭЛА (2)

Препарат		Доза
Далтепарин (Фрагмин)		<ul style="list-style-type: none">• 100 МЕ/кг 2 раза в сутки• 200 МЕ/кг 1 раз в сутки
Надропарин (Фраксипарин)		<ul style="list-style-type: none">• п/к 86 МЕ/кг 2 раза в сутки• п/к 171 МЕ/кг 1 раз в сутки
Эноксапарин (Клексан)		<ul style="list-style-type: none">• п/к 1 мг/кг 2 раза в сутки• п/к 1,5 мг/кг 1 раз в сутки
Фондапаринукс (Арикстра)		<ul style="list-style-type: none">• 5 мг при массе тела до 50 кг 1 раз в сутки• 7,5 мг при массе тела 50-100 кг 1 раз в сутки• 10 мг при массе тела свыше 100 кг 1 раз в сутки

Лечение ТЭЛА со стойкой гипотонией или шоком



- В качестве антикоагулянта использовать НФГ [IA]

- Следует использовать тромболитическую терапию [IA]

- При обеспокоенности адекватностью п/к абсорбции или планируемой тромболитической терапии предпочтительна в/в инфузия НФГ

- Предполагается системная тромболитическая терапия, если нет высокого риска кровотечений [2C]

Российские рекомендации (2010)

- При массивной ТЭЛА препаратом выбора является внутривенная инфузия нефракционированного гепарина под контролем АЧТВ
- Тромболитическая терапия:
 - показана при массивной ТЭЛА с шоком, стойкой гипотонией...

Системная тромболитическая терапия при ТЭЛА

Препарат	Доза	НФГ*
Стрептокиназа	<ul style="list-style-type: none">• в/в 250 000 ЕД за 30 минут, затем инфузия 100 000 ЕД в час 12-24 часа• в/в 1 500 000 ЕД за 2 ч	-
Урокиназа	<ul style="list-style-type: none">• в/в 4400 ЕД/кг за 10 минут, затем инфузия 4400 ЕД/кг в час 12-24 часа• в/в 3 000 000 ЕД за 2 ч	-
Алтеплаза	<ul style="list-style-type: none">• в/в болюс 10 мг, затем инфузия 90 мг за 2 часа• в/в 0,6 мг/кг (максимально 50 мг) за 15 мин	- (США) или +

- не откладывать начало введения, т.к. возможно развитие необратимого шока
- эффект максимален в первые 48 ч, но возможна вплоть до 14 суток
- при немедленной угрозе жизни абсолютные противопоказания
могут стать относительными
- предпочтительны ускоренные режимы (2-часовой вместо 24-часового)
- введение в легочную артерию не имеет преимущества

Тромболитическая терапия при ТЭЛА

Прекратить инфузию НФГ

ИЛИ

Не прекращать НФГ



- Начать вводить тромболитик
- Не задерживать тромболизис до получения АЧТВ

Изменять дозу с учетом АЧТВ



После окончания тромболизиса определить АЧТВ



$\geq 2,5$ раз от верхней
границы нормы

$< 2,5$ раз от верхней
границы нормы



Определить АЧТВ через 4 часа

Возобновить НФГ без болюса с той же скоростью, что до тромболизиса

Лечение ТЭЛА у больных без стойкой гипотонии или шока



- Для начального лечения рекомендуются НМГ или фондапаринукс [IA].

- У больных с высоким риском кровотечения или нарушенной функцией почек рекомендуется в/в инфузия НФГ [IC].

- НМГ или фондапаринукс предлагают предпочесть в/в инфузии НФГ [

[2C для НМГ, 2B для фондапаринукса]

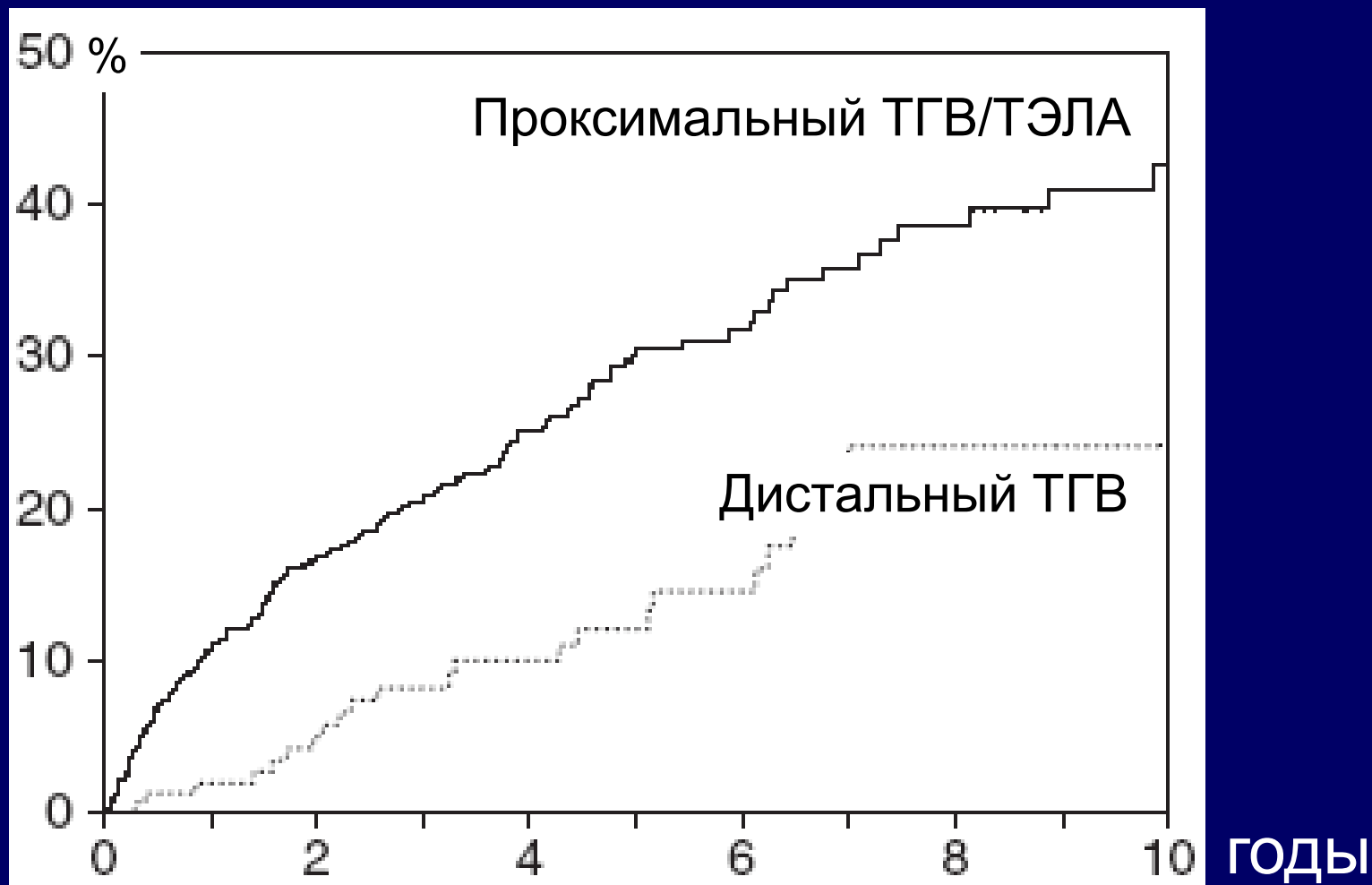
и п/к НФГ

[2B для НМГ, 2C для фондапаринукса]

Российские рекомендации (2010)

- При не массивной ТЭЛА и отсутствии выраженной почечной недостаточности и высокого риска кровотечений, предпочтительно подкожное введение низкомолекулярного гепарина или фондапаринукса

Вероятность рецидива после прекращения приема антагонистов витамина К у больных с первым неспровоцированным эпизодом ТГВ/ТЭЛА



Современные подходы к лечению ТГВ и ТЭЛА

Лечение
острого эпизода

Вторичная
профилактика

НФГ (лечебная доза)
НМГ (лечебная доза)
Фондапаринукс

Антикоагулянты

3 месяца

Продолжительность
индивидуализирована
с учетом:

- риска рецидива
- риска кровотечений

Современные подходы к лечению ТГВ и ТЭЛА

Лечение
острого эпизода

Вторичная
профилактика

Антагонист витамина К (варфарин)

НФГ (лечебная доза)

НМГ (лечебная доза)

Фондапаринукс

Как минимум
5 суток

3 месяца

Продолжительность
индивидуализирована
с учетом:

- риска рецидива
- риска кровотечений

Тактика быстрого достижения и длительного поддержания оптимального уровня антикоагуляции

Раннее лечение

НФГ (лечебная доза)
НМГ (лечебная доза)
Фондапаринукс

Длительное (хроническое) лечение

Поддержание МНО от 2 до 3

Отмена парентерального антикоагулянта:

- как минимум через 5 суток **И**
- не ранее, чем в 2-х последовательных анализах с интервалом примерно 24 ч (два последовательных дня)
МНО будет составлять как минимум 2

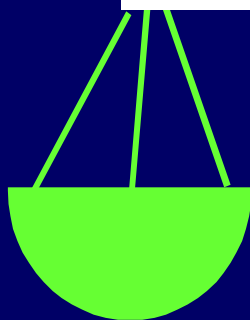
Подбор дозы антагонистов витамина К (варфарина), обычно с первого дня лечения (отложить при возможности тромболитической терапии или хирургического лечения)

Факторы риска рецидива ТГВ и ТЭЛА после отмены антикоагулянтов

Фактор риска	ОР
• Обратимый фактор риска	0,5
• Отмена эстрогенов	<1
• Азиатская раса	~0,8
• Дистальный против проксимального ТГВ или ТЭЛА	0,5
Проксимальный ТГВ против ТЭЛА	~1
• Сохраняющийся фактор риска	≥2
• Идиопатический эпизод	≥2
• Рак	~3
• Метастатический рак против не метастатического	~3
• Химиотерапия	~2
• Кава-фильтр (в отношении ТГВ)	~1,8
• Второй эпизод против первого	~1,5

Соотношения риска и пользы длительного применения антагонистов витамина К после эпизода ТГВ/ТЭЛА

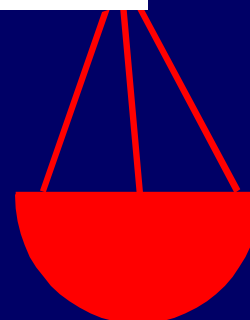
“+”



- снижение частоты рецидивов ТГВ/ТЭЛА и смерти от них



“-”



- рост частоты крупных кровотечений и смерти от них
- проблемы и неудобства при длительном приеме антагонистов витамина К

Профилактика рецидива ТГВ и ТЭЛА

- Показано длительное использование антикоагулянтов
- Средство выбора – антагонисты витамина К (варфарин) с МНО 2-3

Клинические обстоятельства	Длительность
• Первый эпизод и обратимый фактор риска	• 3 -6 (?) месяцев

Рекомендации Американской коллегии торакальных врачей (2012)

При проксимальном ТГВ или ТЭЛА, спровоцированных операцией или другими преходящими факторами риска, рекомендуется лечение антикоагулянтами в течение 3 месяцев против менее продолжительного лечения [IB], более длительного лечения ограниченной длительности (6-12 месяцев) [IB], и неопределенно долгого лечения [IB/2B]

Для изолированного дистального ТГВ ног аналогичные рекомендации классов [2C, IB и IB]

Профилактика рецидива ТГВ и ТЭЛА

- Показано длительное использование антикоагулянтов
- Средство выбора – антагонисты витамина К (варфарин) с МНО 2-3

Клинические обстоятельства	Длительность
• Первый эпизод и обратимый фактор риска	• 3 -6 (?) месяцев
• Рецидив	• неопределенно долго; при высоком риске кровотечений – 3 месяца
• Постоянный кава-фильтр	• неопределенно долго (РФ) • обычный курс антикоагулянтов (Европа, США)

Профилактика рецидива ТГВ и ТЭЛА

- Показано длительное использование антикоагулянтов
- Средство выбора – антагонисты витамина К (варфарин) с МНО 2-3

Клинические обстоятельства	Длительность
• Первый эпизод и обратимый фактор риска	• 3 -6 (?) месяцев
• Рецидив	• неопределенно долго; при высоком риске кровотечений – 3 месяца
• Постоянный кава-фильтр	• неопределенно долго (РФ) • обычный курс антикоагулянтов (Европа, США)
• Первый не спровоцированный эпизод	• как минимум 3 месяца или неопределенно долго, когда: - был эпизод проксимального ТГВ или ТЭЛА, риск кровотечений низкий и достигнут стабильный уровень антикоагуляции

Свидетельства в пользу продления использования антикоагулянтов при первом неспровоцированном проксимальном ТГВ/ТЭЛА

- Мужской пол
- Некоторые врожденные или приобретенные тромбофилии (антифосфолипидный синдром, дефицит протеинов С или S, гомозиготы по фактору V Лейден или протромбину G20210A)
- Остаточный тромб в проксимальных венах
- Повышенный D-димер после прекращения профилактики
- Легочная гипертензия

Уровень D-димера и рецидивы заболевания как минимум 6-месячного приема антагонистов витамина К при неспровоцированном проксимальном ТГВ/ТЭЛА Исследование PROLONG II (n=355)

D-димер при окончании приема АВК



повышен



Продление
приема АВК



не повышен



Прекращения приема АВК



повышен ← D-димер через 1 месяц



Возобновление приема АВК



не повышен



Рецидив у 3,7% ← не повысился ← • Отказ от приема АВК
Рецидив у 15,0% ← повысился ← • Определение D-димера
каждые 2 месяца в течение 1 года

ОР 3,9; p=0,007

Оценка риска кровотечений при антикоагулянтной терапии

Рекомендации Американской коллегии торакальных врачей (2012)

Возраст >65	Печеночная недостаточность	Плохой контроль антикоагулянтов
Возраст >75	Тромбоцитопения	Недавняя операция
Кровотечения в анамнезе	Инсульт в анамнезе	Частые падения
Рак	Диабет	Антиагреганты
Метастатический рак	Анемия	
Почечная недостаточность	Злоупотребление алкоголем	

	Низкий риск (нет ФР)	Умеренный риск (1 фактор риска)	Высокий риск (≥2 факторов риска)
Первые 3 месяца лечения антикоагулянтами			
Исходный риск	0,6%	1,2%	4,8%
Увеличение риска	+1,0%	+2,0%	+8,0%
Общий риск	1,6%	3,2%	12,8%
После первых 3 месяцев лечения антикоагулянтами			
Исходный риск	0,3%	0,6%	≥2,5%
Увеличение риска	+0,5%	+1,0%	≥4,0%
Общий риск	0,9%	1,6%	≥6,5%

Длительное лечение ТГВ/ТЭЛА

Альтернатива антагонистам витамина К

Антагонисты витамина К

- противопоказаны (беременность)
- нельзя использовать (нет контроля МНО)

НФ гепарин п/кожно

НМ гепарин п/кожно

- Лечебная доза
- 75-80% лечебной дозы
- Доза, несколько большая профилактической (промежуточная):
например, эноксапарин по 40 мг 2 р/сутки
- Обычная профилактическая доза ?

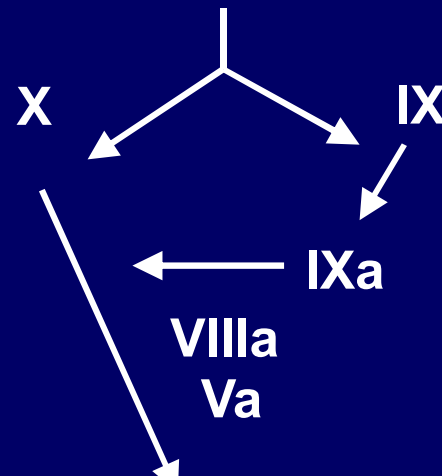
Профилактика рецидива ТГВ и ТЭЛА

- Показано длительное использование антикоагулянтов
- Средство выбора – антагонисты витамина К (варфарин) с МНО 2-3

Клинические обстоятельства	Длительность
• Первый эпизод и обратимый фактор риска	• 3 -6 (?) месяцев
• Рецидив	• неопределенно долго; при высоком риске кровотечений – 3 месяца
• Постоянный кава-фильтр	• неопределенно долго (РФ) • обычный курс антикоагулянтов (Европа, США)
• Первый не спровоцированный эпизод	• как минимум 3 месяца или неопределенно долго, когда: - был эпизод проксимального ТГВ или ТЭЛА, риск кровотечений низкий и достигнут стабильный уровень антикоагуляции
• Злокачественное новообразование	• Низкомолекулярный гепарин 3-6 месяцев, затем НМ гепарин или антагонист витамина К как минимум до излечения рака

Новые пероральные избирательные антикоагулянты

Тканевой фактор/VIIa



Внутри – “ксабаны”:

- апиксабан
- ривароксабан
- ...

Xa

Внутри – “гатраны”:

- дабигатран

IIa (тромбин)

Фибриноген

Фибрин

