

лияниями, микроскопически — миксома эндокарда с очагами острого воспаления в строме.

Заключение доплер-эхокардиографии от 11.04: эффективное удаление объемного образования левого предсердия, митральная регургитация 1+. Трикуспидальная регургитация 2+. Неопределенное движение межжелудочковой перегородки. Незначительное количество жидкости в полости перикарда. Фракция выброса 65%. Легочная гипертензия (30 мм рт. ст.).

13.04 в удовлетворительном состоянии больная была выписана из стационара. Через 8 мес при общем удовлетворительном самочувствии и в отсутствие клинических проявлений патологии больной С. была проведена контрольная доплер-эхокардиография. Заключение: состояние после операции по поводу миксома левого предсердия. Камеры сердца и магистральные сосуды обычных размеров. Умеренная гипертрофия стенки правого желудочка. Пролапс митрального клапана I степени без ре-

гургитации. Общая и регионарная сократимость в норме (фракция выброса 72%). Диастола не нарушена. Декомпенсации кровообращения нет.

Несмотря на низкую распространенность, миксома сердца может скрываться под разными масками (острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, тромбоэмболия ветвей легочной артерии), а при отсроченной диагностике привести к фатальному исходу. В описанном наблюдении своевременная хирургическая коррекция обусловила стабилизацию внутрисердечной гемодинамики и полное выздоровление пациентки.

Поступила 14.03.07

ОБЗОРЫ

© И. С. ЯВЛОВ, 2007

УДК 616.14-005.6+616.131.-005.755]-02:616.831-089]-084

И. С. Явлов

ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЗА И ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ У НЕХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ: УТОЧНЕНИЕ ПОКАЗАНИЙ К ЕЕ ПРОВЕДЕНИЮ

ГКБ № 29, Москва

Ключевые слова: обзор, венозный тромбоз, тромбоэмболия легочной артерии, внутренние болезни, факторы риска, профилактика

Key words: review, venous thrombosis, pulmonary artery thromboembolism, internal diseases, risk factors, prevention

ВТ — венозный тромбоз
ЗСН — застойная сердечная недостаточность
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
НМГ — низкомолекулярный гепарин
НФГ — нефракционированный гепарин

ТГВ — тромбоз глубоких вен
ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
ФК — функциональный класс
ФР — факторы риска
ХСН — хроническая сердечная недостаточность

Хотя возникновение венозного тромбоза (ВТ) с возможной последующей тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) в стационаре часто связывают с проведением хирургических вмешательств и наличием травм, более 50% клинически выраженных случаев тромбоза глубоких вен (ТГВ) и ТЭЛА и до 80% смертей от ТЭЛА приходится на нехирургических больных [1–8]. Сам факт госпитализации с острым нехирургическим заболеванием свидетельствует о многократно повышенном риске венозных тромбоэмболических осложнений, и у подобных больных развивается почти 25% ВТ и эмболий, возникающих в популяции в целом [9, 10]. ТЭЛА является ведущей причиной внезапной смерти нехирургических больных в стационаре, причем во многих случаях диагноз устанавливают только при аутопсии [1, 4, 9, 11]. Последствия ТГВ и ТЭЛА достаточно серьезны как для больного, так и для системы здравоохранения. Помимо угрозы смерти от ТЭЛА они

включают инвалидизирующие проявления хронической легочной гипертензии, посттромбофлебитического синдрома, высокий риск рецидивов и необходимость длительного применения высоких доз антикоагулянтов, что не всегда возможно, не во всех случаях эффективно и сопряжено с опасностью геморрагических осложнений [12–16].

Определение риска ВТ. Большинство больных с нехирургическими заболеваниями имеют как минимум один из следующих факторов риска (ФР) ВТ [12].

Заболевания с повышенным риском ВТ:
— паралич или парез нижних конечностей;
— заболевание легких с дыхательной недостаточностью (особенно при необходимости искусственной вентиляции легких);
— выраженная сократительная дисфункция миокарда (особенно с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III–IV функционального

класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца — NYHA);

- артрит суставов нижних конечностей;
 - воспалительное заболевание толстой кишки.
- Дополнительные клинические ФР ВТ:
- постельный режим или выраженное ограничение подвижности;
 - требующий лечения рак (мозга, аденокарцинома яичника, поджелудочной железы, толстой кишки, желудка, легких, простаты, почек);
 - лечение рака (гормональные препараты, химиотерапия, рентгенотерапия);
 - ВТ и ТЭЛА в анамнезе;
 - врожденные или приобретенные тромбофилии;
 - возраст старше 40 лет (с увеличением риск растет; обычные градации — старше 40, 60 и 75 лет);
 - острая инфекция (включая сепсис);
 - прием содержащих эстрогены контрацептивов или гормональная заместительная терапия;
 - применение селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов;
 - нефротический синдром;
 - миелопролиферативные заболевания (лейкоз, полицитемия, тромбоцитоз);
 - антифосфолипидный синдром;
 - пароксизмальная ночная гемоглобинурия;
 - тяжелая гипергомоцистеинемия;
 - иммунная тромбоцитопения, вызванная гепатитом;
 - ожирение;
 - варикозное расширение вен нижних конечностей;
 - постоянный катетер в центральной вене;
 - беременность и послеродовый период (до 6 нед).

Контингент больных с нехирургическими заболеваниями неоднороден и включает лиц с различным риском возникновения осложнений. Так, если в целом частота выявления ВТ в стационаре составляет 10—20%, у отдельных категорий больных она намного выше и может достигать до 80% [17—20]:

так среди всех нехирургических больных частота ТТВ составляет 10—26%, среди пациентов с недавним инсультом — 11—75%, с недавним инфарктом миокарда — 17—34%, с застойной сердечной недостаточностью (ЗСН) — 20—40%, среди нехирургических больных в блоке интенсивной терапии — 29—44%.

Поэтому первоначально необходимо определить, какова угроза возникновения ТТВ и ТЭЛА у конкретного больного и соответственно насколько он нуждается в профилактике.

ВТ наиболее часто возникает при инсульте с нарушенной подвижностью нижних конечностей; острым заболеванием легких или обострении хронической легочной патологии, приводящих к дыхательной недостаточности (особенно, когда необходима механическая вентиляция легких); сердечной недостаточности III или IV ФК по классификации NYHA; острой инфекции (особенно при сепсисе); воспалительных заболеваниях (особенно при артритах суставов нижних конечностей, коллагенозах, воспалении толстого кишечника). Сама по себе госпитализация обычно свидетельствует о достаточно тяжелых

Таблица 1

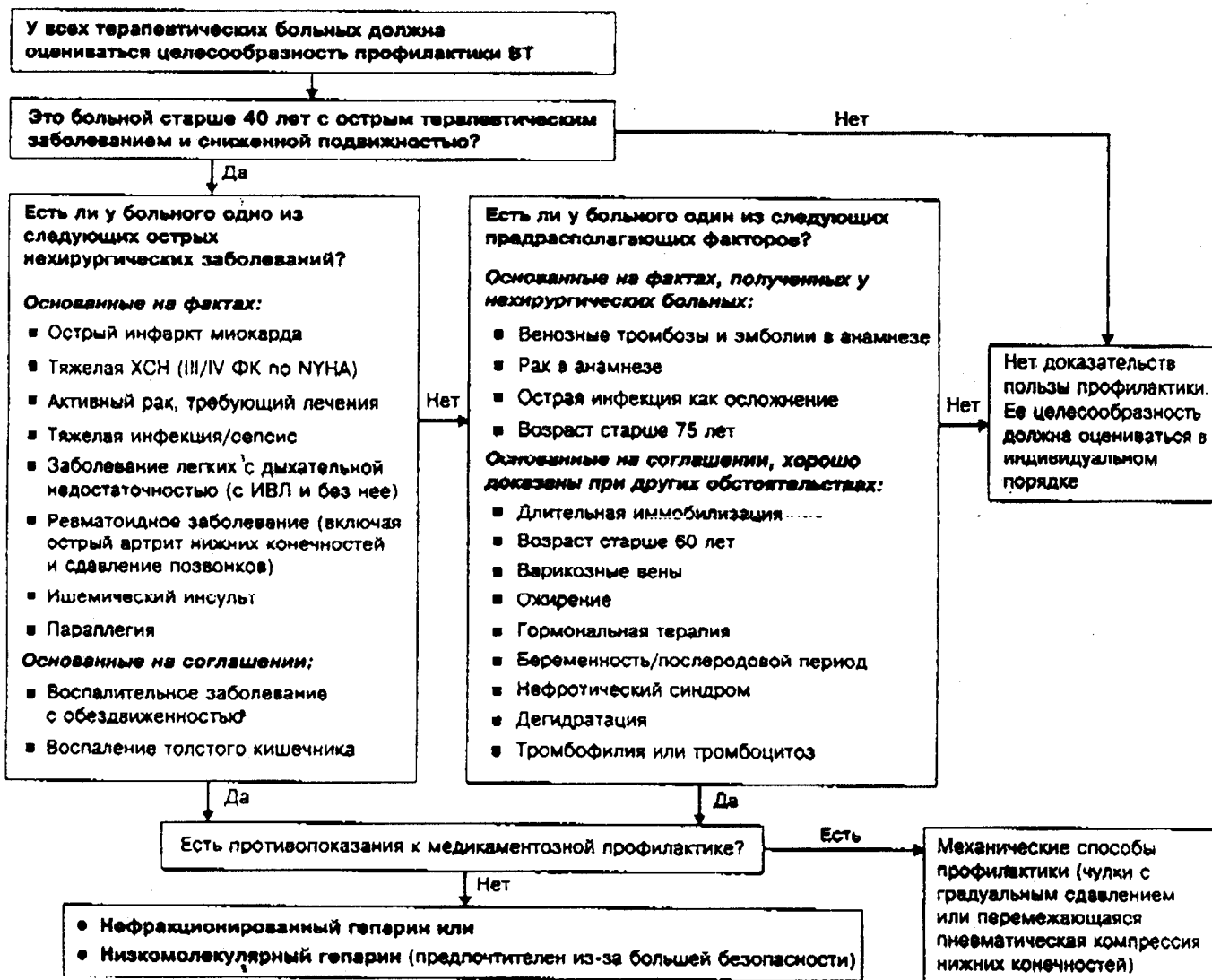
Врожденные тромбофилии и связанный с ними риск ВТ и/или эмболии [13]

Врожденная тромбофилия	Распространенность, %		Относительный риск ВТ и/или эмболии
	в популяции	среди больных с ВТ и/или эмболией	
Дефицит антитромбина	0,07—0,16	1—3	20
Дефицит белка С	0,2—0,4	3—5	10
Дефицит белка S	0,03—0,13	1,5	10
Лейденская мутация V фактора свертывания крови	3—15	20	5
Мутация гена протромбина G20210A	1—2	4—7	2—3
Гипергомоцистеинемия	5	10	2,5
Повышенный уровень VIII фактора свертывания крови	11	25	5

проявлениях заболевания и, как правило, сопряжена с заметным ограничением подвижности. Кроме того, у многих больных имеются сопутствующие заболевания и дополнительные ФР, предрасполагающие к возникновению ВТ. Наконец, наряду со сравнительно легко выявляемыми клиническими предрасполагающими факторами у части больных могут присутствовать врожденные тромбофилии, приводящие к заметному увеличению опасности ВТ. Данные о распространенности отдельных врожденных тромбофилий и связанном с ними риске представлены в табл. 1 [21].

Роль различных предрасполагающих факторов неодинакова. Весомость каждого из них окончательно не установлена, поскольку данные разных авторов и суждения экспертов зачастую не совпадают. Согласно одной из точек зрения, риск ВТ и/или ТЭЛА повышен в 2—9 раз при наличии инсульта с параличом, ЗСН или дыхательной недостаточности, раке, химиотерапии, ВТ или эмболии в анамнезе, в послеродовом периоде, при использовании гормональной заместительной терапии или гормональных контрацептивов, а также при тромбофилии. В меньшей степени увеличивают вероятность осложнений постельный режим более 3 сут, пожилой возраст, ожирение, варикозное расширение вен нижних конечностей, беременность [22].

С многообразием ФР ВТ связаны сложности изучения его профилактики. В настоящее время рассматривают два подхода. Согласно одному из них оценка риска и определение целесообразности вмешательства основаны на учете совокупности известных предрасполагающих факторов у каждого конкретного больного. Для индивидуальной стратификации риска разработаны таблицы, графы и компьютерные программы [23—26]. Одна из недавно предложенных моделей представлена на рисунке. Вместе с тем все они базируются на представлениях о значимости различных ФР, сложившихся в результате анализа данных о проведенных ранее исследованиях, и правильность отнесения больных к той или иной категории риска не проверена при проспективном наблюдении. Кроме того, предложенные схемы никогда не служили критерием от-



Стратификация риска и выбор метода профилактики ВТ у больных с нехирургическими заболеваниями (адаптировано из [27]).

бора больных в клинические испытания, посвященные выяснению целесообразности проведения профилактики. Поэтому, хотя широкое внедрение такого подхода позволяет предотвращать ВТ и эмболии [25], в настоящее время предпочтение отдается осуществлению профилактических мероприятий у всех больных, относящихся к заранее определенным достаточно крупным группам риска [12]. Однако здесь тоже возникают затруднения, поскольку в клинические исследования включали лиц с различным сочетанием предрасполагающих факторов, иногда ощутимо различающихся по риску возникновения ТГВ. С учетом сравнительно небольшого размера большинства исследований это затрудняет оценку эффективности и безопасности вмешательств в относительно однородных группах больных, а также сопоставление результатов различных клинических испытаний.

Способы профилактики ВТ

Антиагреганты. Эффективность антиагрегантов в профилактике ВТ у нехирургических больных

изучена мало. Не исключено, что они могут приносить определенную пользу. Так, при объединении результатов плацебоконтролируемых исследований, включавших в совокупности 527 больных высокого риска, частота развития ТГВ при применении антиагрегантов достоверно уменьшилась с 23 до 15%, что соответствует снижению риска на 35% [27]. Такая же тенденция отмечена в 9 аналогичных исследованиях (555 больных) для ТЭЛА (2,9 и 1,1% соответственно) [27]. Вместе с тем существуют многочисленные свидетельства заметно большей профилактической эффективности антикоагулянтов, польза которых достаточно хорошо документирована. По этим причинам в настоящее время общепринятой является точка зрения, что антиагреганты для профилактики ВТ применять не следует, а средством выбора являются антикоагулянты [12, 13].

Антикоагулянты. Антикоагулянты непрямого действия применяют для длительной профилактики ВТ, прежде всего в ортопедической хирургии. У нехирургических больных эффективность и безопасность этих препаратов не изучена. Наибо-

более эффективным способом профилактики ТГВ и ТЭЛА у терапевтических больных, который рекомендуется во всех случаях, когда нет противопоказаний, является парентеральное введение антикоагулянтов [12, 13]. Доказано, что применение гепарина — нефракционированного (НФГ) или низкомолекулярных (НМГ) — наполовину уменьшает риск возникновения ТГВ и клинических проявлений ТЭЛА у широкого круга терапевтических больных. Так, в небольших рандомизированных исследованиях у больных с ЗСН, пневмонией и другими острыми нехирургическими заболеваниями 1,5–2-недельное подкожное введение НФГ в дозе 5000 ЕД 2–3 раза в сутки по данным ультрасонографии приводило к достоверному снижению риска развития бессимптомного ТГВ на 84% [28, 29]. Позже был проведен объединенный анализ 7 рандомизированных исследований по сравнению гепарина с применением плацебо или отсутствием антитромботического вмешательства, опубликованных к началу 1999 г., в который вошли данные 15 095 больных, имевших различные ФР ВТ [30]. В четырех из них вводили НФГ, в трех — НМГ (эноксапарин или надропарин). У получавших гепарин в сравнении с контрольной группой частота развития ТГВ (преимущественно бессимптомного) была достоверно ниже (7,7% против 19,4% соответственно) что соответствует снижению риска на 56%. Аналогичный результат получен при учете случаев клинически выраженной ТЭЛА, частота возникновения которой в группах получавших гепарин составляла 0,6%, в группах контроля 1,3%, что соответствует снижению риска на 52% ($p < 0,001$). Смертность между группами существенно не различалась (6,2% против 6,5%). Платой за предупреждение ТГВ и ТЭЛА с помощью гепарина было незначительное увеличение частоты крупных кровотечений (0,39% в группах гепарина и 0,19% в группах контроля). При учете появившихся позже исследований MEDENOX и PREVENT результат сравнения эффективности гепарина и плацебо не изменился, но увеличение риска крупных кровотечений на 94% стало достоверным ($p = 0,018$) [31]. Однако надо учитывать, что в абсолютном выражении это превышение было невелико (около 0,5%).

Похожий результат был получен у больных с острым ишемическим инсультом [32–36], а также у лиц, находящихся в отделениях интенсивной терапии [29, 37, 38].

Новые исследования антикоагулянтов для парентерального введения. Наиболее крупный массив данных о целесообразности профилактики ВТ у нехирургических больных получен в последние годы в трех двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях, которые не только подтвердили высокую эффективность и приемлемую безопасность вводимых парентерально антикоагулянтов в этой клинической ситуации, но и способствовали лучшему пониманию того, кому конкретно показана профилактика (табл. 2).

В многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование MEDENOX [20] включили 1102 больных старше 40 лет с широким кругом нехирургических заболеваний и повышенным риском ВТ. Было достаточно только госпитализа-

ции с тяжелой ХСН (III или IV ФК по NYHA) или острой дыхательной недостаточностью, не требующей ИВЛ. При госпитализации больных с острой инфекцией без септического шока, острым ревматологическим заболеванием (включая острую боль в пояснице, сдавление позвонков опухолью или за счет остеопороза, острый артрит нижних конечностей), эпизодом воспаления толстой кишки требовалось еще наличие как минимум одного дополнительного ФР ВТ. Учитывали возраст старше 75 лет, эпизоды ВТ или ТЭЛА в анамнезе, ожирение, варикоз вен нижних конечностей, применение антиандрогенов или эстрогенов (кроме случаев гормональной заместительной терапии в постменопаузе), а также ХСН или хроническую дыхательную недостаточность в анамнезе. В итоге основной контингент составили больные с тяжелой ХСН (34%), острой дыхательной недостаточностью, не требующей вентиляционной поддержки (53%), а также острой инфекцией без септического шока (53%) в сочетании как минимум с одним дополнительным ФР ВТ. При этом более одной причины для госпитализации имели 45% больных, более одного дополнительного ФР ВТ — почти все (97%) больные. Не включали больных с инсультом или крупной операцией в анамнезе (в предыдущие 3 мес), активной пептической язвой, бактериальным эндокардитом, неконтролируемой артериальной гипертензией и другими противопоказаниями к применению антикоагулянтов, кормящих грудью беременных, пациентов с известной тромбофилией, а также с уровнем креатинина в крови выше 150 мкмоль/л.

Сопоставляли плацебо и две дозы эноксапарина — 20 и 40 мг подкожно 1 раз в сутки. Введение препаратов продолжали от 6 до 14 (медиана 7) сут. ВТ выявляли с помощью билатеральной венографии, а если это было невозможно — дуплексной ультрасонографии (17%). Исследования осуществляли при прекращении введения препаратов или ранее при появлении симптомов, позволяющих подозревать развитие ТГВ. Учитывали также случаи клинически выраженной ТЭЛА, подтвержденной объективными методами диагностики.

За 2 нед частота венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (подтвержденные ТГВ, ТЭЛА или их сочетанием) в группе получавших 40 мг/сут эноксапарина оказалась достоверно ниже, чем в группе получавших плацебо (5,5% против 14,9%), что соответствует уменьшению риска на 63% ($p < 0,001$). Для предотвращения одного осложнения необходимо было лечить всего 10 больных. Аналогичный результат получен при учете всех случаев ТГВ, а также только проксимальных или дистальных ТГВ. Достигнутый эффект сохранялся на протяжении 3 мес, и за этот срок отмечалась тенденция к снижению смертности. Эноксапарин в дозе 20 мг/сут оказался неспособным предотвратить ТГВ. Клинически выраженные ТГВ и ТЭЛА отмечались достаточно редко. За 2 нед наблюдения клинически выраженная несмертельная ТЭЛА возникла только у четырех человек, получавших плацебо или более низкую (неэффективную) дозу эноксапарина. По безопасности введение эноксапарина серьезно не отличалось от применения плацебо: достоверного

Современные рандомизированные двойные слепые плацебоконтролируемые исследования по профилактике ВТ и ТЭЛА у госпитализированных терапевтических больных

Исследование	MEDENOX [20]	PREVENT [40]	ARTEMIS [41]
Число больных	1102	3706	849
Возраст	Старше 40 лет (в среднем 73)	40 лет и старше (в среднем 68)	60 лет и старше (в среднем 75)
Причина госпитализации	ХСН III–IV ФК по NYHA (34%) Острая дыхательная недостаточность без необходимости ИВЛ (53%). Острая инфекция без септического шока + дополнительный ФР (53%). Острое ревматологическое заболевание + дополнительный ФР (9%). Воспаление толстой кишки + дополнительный ФР (0,4%)	ХСН III–IV ФК по NYHA (52%) Острая дыхательная недостаточность без необходимости ИВЛ (30%). Острая инфекция без септического шока + дополнительный ФР (36%). Острое ревматологическое заболевание + дополнительный ФР (11%). Воспаление толстой кишки + дополнительный ФР (0,4%)	ХСН III–IV ФК по NYHA (25%) Острое заболевание легких (20%). Острая инфекция или воспаление (артрит, коллагеноз, воспаление толстой кишки) (25%). Сочетание причин (30%)
Длительность постельного режима до начала профилактики, сут	≤3	≤3	≤2 (ожидаемая длительность постельного режима не менее 4 сут)
Риск ТГВ и ТЭЛА	Умеренный и высокий	Умеренный	Умеренный
Вмешательство	Эноксапарин 40 мг (4000 МЕ) подкожно 1 раз в сутки*	Далтепарин 5000 МЕ подкожно 1 раз в сутки	Фондапаринукс 2,5 мг подкожно 1 раз в сутки
Длительность лечения, сут (медиана)	6–14 (7)	14	6–14 (7)
Способ выявления ТГВ	Билатеральная венография, при невозможности дуплексная ультрасонография (17%) на 6–14-е сутки или ранее при подозрительных симптомах	Компрессионная ультрасонография на 21-е сутки	Билатеральная венография ≤1 сут после последней дозы исследуемых препаратов или ранее при подозрительных симптомах
Первичная конечная точка	Все ТГВ + симптомная ТЭЛА до 14-х суток	Симптомный ТГВ + симптомная ТЭЛА + бессимптомный проксимальный ТГВ + внезапная смерть до 21-х суток	Все ТГВ + симптомное ТЭЛА до 15-х суток
Частота возникновения ТГВ и ТЭЛА в группе плацебо, %	14,9	5,0	10,5
Снижение риска в группе вмешательства, %	63 (p < 0,001)	45,0 (p = 0,0015)	46,7 (p = 0,029)
Достоверный эффект в подгруппах больных	Тяжелая ХСН, острое заболевание легких, острая инфекция	Острые состояния за исключением ХСН и острой дыхательной недостаточности	Тяжелая ХСН, острое заболевание легких, острая инфекция, воспалительное заболевание, более одной причины для госпитализации**
Частота крупных кровотечений в группах вмешательства/плацебо***, %	1,7/1,1	0,49/0,16	0,2/0,2

Примечание. ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

*Эноксапарин в дозе 20 мг подкожно 1 раз в сутки оказался неэффективным.

**Нет данных о достоверности воздействия вмешательства.

***Во всех исследованиях различия недостоверны.

увеличения частоты кровотечений не отмечено, случаев тяжелой тромбоцитопении не было [20].

При последующем ретроспективном анализе подгрупп оказалось, что профилактический эффект эноксапарина распространяется на больных, госпитализированных с тяжелой ХСН, заболеваниями легких с острой дыхательной недостаточностью, а также с острой инфекцией, включая легочную [39]. Основные ФР ВТ, при наличии которых удалось продемонстрировать эффективность профилактики, — возраст старше 75 лет, ХСН или дыхательная недостаточность в анамнезе, длительная иммобилизация (неспособность пройти более 10 м к концу периода лечения) и варикоз вен нижних конечностей.

Критерии включения и невключения в более крупное (3700 больных) рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование PREVENT были аналогичны та-

ковым в исследовании MEDENOX. Основной контингент составили госпитализированные с тяжелой ХСН (52%), острой дыхательной недостаточностью, не требующей вентиляционной поддержки (30%), а также с острой инфекцией без септического шока (36%) или острым ревматологическим заболеванием (11%) в сочетании как минимум с одним дополнительным ФР ВТ. К необходимым условиям включения относилось соблюдение постельного режима не более 3 сут до рандомизации и ожидаемый срок пребывания в стационаре как минимум 4 сут после нее.

Подкожно вводили далтепарин в дозе 5000 анти-Ха ЕД 1 раз в сутки или плацебо на протяжении 14 сут. ТГВ выявляли с помощью компрессионной ультрасонографии. Суммарная частота возникновения случаев подтвержденного клинически выраженного ТГВ, бессимптомного проксимального ТГВ, клинически выраженной ТЭЛА, подтвер-

жденной объективными методами диагностики, или внезапной смерти до 3-й недели после рандомизации составила 2,77% у получавших далтепарин и 4,96% у получавших плацебо, что соответствует уменьшению риска на 45% ($p = 0,0015$). Для предупреждения одного осложнения было необходимо лечить 45 больных. Аналогичный результат получен при учете проксимального бессимптомного ТГВ и суммы случаев бессимптомного проксимального и клинически выраженного дистального ТГВ. Положительное влияние вмешательства не исчезало в последующие 3 мес. Заметных различий в смертности с группой получавших плацебо не было, частота крупных кровотечений после введения далтепарина существенно не увеличилась [40].

При анализе подгрупп оказалось, что преимущество профилактики с помощью далтепарина достоверно только при сочетании острой инфекции или острого ревматологического заболевания с дополнительными ФР ВТ и не столь очевидно в случаях, когда причинами госпитализации служили тяжелая сердечная или дыхательная недостаточность.

Таким образом, несмотря на различие в характере учитываемых проявлений и методах выявления ВТ в исследованиях MEDENOX и PREVENT, их результаты во многом совпадают. При этом представляется, что, несмотря на схожие критерии включения, больные в исследовании PREVENT отличались более низким риском ВТ. Так, частота развития проксимального ТГВ у получавших плацебо в исследовании MEDENOX составляла 4,9% против 3,7% в исследовании PREVENT, общая смертность за 3 мес — 13,9 и 6,01% соответственно. Авторы публикации результатов исследования PREVENT констатировали, что "в то время как MEDENOX установил, что НМГ может быть успешным у больных более высокого риска, PREVENT распространял это наблюдение на больных с более низким риском ВТ..." [40].

В рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое клиническое исследование ARTEMIS включили 849 больных в возрасте 60 лет и старше. В этом исследовании критерием отбора больных была только сама госпитализация. ХСН III или IV ФК была у 25% больных, острое респираторное заболевание при хронических болезнях легких — у 20%, острая инфекция или воспалительное заболевание (артрит, коллагеноз, воспаление толстой кишки) — у 25%. Почти у трети больных имелось более одной из указанных причин госпитализации. К необходимым условиям включения относились начало профилактики в ближайšie 2 сут после поступления в стационар и ожидаемая длительность постельного режима не менее 4 сут. Не включали больных с повышенным риском кровотечений, острым бактериальным эндокардитом, недавно перенесшим инсульт, а также с уровнем креатинина в сыворотке крови $\geq 1,80$ мг/дл.

На протяжении 6—15 (медиана 7) сут одной части больных подкожно вводили фондапаринукс в дозе 2,5 мг/сут, другой — плацебо. В ближайшие сутки после окончания профилактики с помощью венографии оценивали частоту развития ТГВ, а также возникновения клинических проявлений

ТЭЛА, подтвержденной объективными методами диагностики. Суммарная частота этих осложнений в первые 2 нед составляла 5,6% у получавших фондапаринукс и 10,5% у получавших плацебо, что соответствует достоверному снижению риска на 47% ($p = 0,029$). Для предотвращения одного неблагоприятного исхода было необходимо лечить 20 больных. Клинически выраженная ТЭЛА во время введения плацебо возникла у 5 больных, при использовании фондапаринукса такого осложнения не было. По частоте появления кровотечений, тромбоцитопений, а также по смертности в ближайший месяц группы достоверно не различались [41].

Частота выявления ВТ и эмболий у получавших плацебо за 2 нед в исследовании ARTEMIS была заметно ниже, чем в исследовании MEDENOX (10,5% против 14,9%), хотя подходы к выявлению этих осложнений были аналогичными (венография). Достаточно низкой была и смертность в ближайший месяц. Можно полагать, что в исследовании ARTEMIS изучение было проведено на группе лиц с умеренным (не слишком высоким) риском возникновения этих осложнений.

Таким образом, результаты современных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований MEDENOX, PREVENT и ARTEMIS показывают, что профилактика приносит пользу госпитализированному с острым терапевтическим заболеванием, которое само по себе достаточно часто приводит к возникновению ВТ, а также пациентам с сочетанием не столь угрожающего заболевания хотя бы с одним дополнительным ФР ВТ. В соответствии с накопленными фактами профилактика представляется показанной по крайней мере больным в возрасте старше 40 лет, госпитализированным с тяжелой ХСН (III или IV ФК), с заболеванием легких и тяжелой дыхательной недостаточностью, а также острой инфекцией в сочетании хотя бы с одним дополнительным ФР ВТ. Частота появления крупных кровотечений при активной профилактике достоверно не отличалась от таковой при применении плацебо; с учетом тенденции к увеличению числа подобных осложнений в абсолютном выражении это преимущество составляло менее 1%. Однако полученные данные касаются только больных без исходно высокого риска кровотечений и выраженного нарушения функции почек.

Сопоставление эффективности НФГ и НМГ

В объединенный анализ 9 рандомизированных исследований с применением гепарина, опубликованных к началу 1999 г. вошли данные о 4669 больных [30]. Частота развития ТГВ (преимущественно бессимптомного), клинически выраженной ТЭЛА и смертность при однократных подкожных инъекциях НМГ или 2—3-кратном введении НФГ длительностью не менее 7—10 сут существенно не различались. Однако крупные кровотечения достоверно реже возникали при введении НМГ (0,4% против 1,2%), что соответствует снижению риска на 52% ($p = 0,049$).

Вместе с тем результаты ряда рандомизированных исследований указывают, что НМГ могут быть

эффективнее НФГ у больных с высоким риском ВТ. Доказательства получены в сравнительных исследованиях эноксапарина в дозе 40 мг/сут и НФГ в дозе 5000 ЕД 3 раза в сутки. Лечение 877 больных с тяжелыми заболеваниями легких, тяжелой ХСН или острым ишемическим инсультом показало достоверное преимущество эноксапарина над НФГ: частота венозных тромботических осложнений и смерти составляла 15,6% против 22,1%, что соответствует снижению риска на 29% ($p = 0,04$), которое было наиболее выраженным у больных инсультом (26,5% против 39,7%) [42]. В исследовании PRIME, включавшем 959 больных (сердечно-сосудистая патология у 69%, болезни легких у 24%) в сочетании как минимум с одним дополнительным ФР ВТ, сумма случаев ТГВ (по данным ультрасонографии) и ТЭЛА после недельного применения эноксапарина была как минимум сопоставима с таковой при применении НФГ (0,2% против 1,4%) [43]. По частоте появления крупных кровотечений группы не различались, в то время как гематомы в местах инъекций реже отмечались у получавших эноксапарин (4,6% против 10,8%; $p < 0,001$). В исследовании THE-PRINCE, включавшем 665 больных, госпитализированных с ХСН III/IV ФК или острой дыхательной недостаточностью, 10-дневное введение эноксапарина так же эффективно, как НФГ предупреждало развитие ТГВ и ТЭЛА. Преимущество эноксапарина отмечалось только у больных с наиболее высоким риском ВТ: частота осложнения при тяжелой ХСН составляла 9,7% против 16,1%, при заболеваниях легких — 7,1 и 5,9% соответственно. У получавших эноксапарин в местах инъекций было достоверно меньше гематом (7,2% против 12,6%) [44]. У 148 больных острым ишемическим инсультом, подтвержденным при компьютерной томографии, эноксапарин лучше, чем НФГ, предупреждал ТГВ и/или ТЭЛА (частота осложнений 19,7% против 34,7%, снижение риска на 43%; $p = 0,04$). Профилактику начинали через 24–48 ч после возникновения инсульта и продолжали в среднем 10 сут. Частота геморрагической трансформации инсульта (по данным компьютерной томографии) при лечении эноксапарином была немного меньшей (17,3% против 23,3%) [45]. Недавно опубликованы результаты рандомизированного открытого исследования PREVAIL, включавшего 1762 больных ишемическим инсультом с параличом, возникшим в ближайшие 48 ч, в котором введение эноксапарина или НФГ также продолжалось в среднем 10 сут [46]. Суммарная частота развития ТГВ, выявляемого в основном с помощью венографии, и клинически выраженной ТЭЛА составляла 10,2% против 18,1%, проксимального ТГВ — 4,5 и 9,6%, дистального ТГВ — 6,6% против 12,7% кровотечений (во всех случаях $p < 0,001$). При этом частота крупных височерепных и значимых внутримозговых кровоизлияний оказалась низкой и существенно не различалась между группами (1,3% против 0,7%). Однако не исключено, что на результаты этого исследования повлиял выбор профилактической дозы НФГ (5000 ЕД 2 раза в сутки), которая может быть недостаточно эффективной у больных высокого риска.

При объединении результатов исследований PRIME и THE-PRINCE оказалось, что при подкожном введении эноксапарина в дозе 40 мг/сут и НФГ в дозе 5000 ЕД 3 раза в сутки частота возникновения крупных кровотечений и тромбоцитопений существенно не различалась. Между кровотечений было достоверно меньше при введении эноксапарина (7,6% против 12,9%, что соответствует снижению риска на 41%; $p = 0,0001$) [47].

Механические способы профилактики. Среди механических средств профилактики ВТ доказанной эффективностью обладают чулки с градуальным (изменяющимся от голени к бедру) сдавливанием и перемежающаяся пневматическая компрессия нижних конечностей. Их рекомендуют использовать в случаях, когда риск осложнений от введения антикоагулянтов явно превосходит ожидаемую пользу (геморрагический инсульт, отдельные варианты ишемического инсульта, заболевания с высоким риском кровотечений и другие противопоказания к назначению антикоагулянтов) [12, 13]. Однако поскольку у нехирургических больных эти методы практически не изучены, в основе данной рекомендации лежит экстраполяция результатов исследований, проведенных в хирургии. В небольшом рандомизированном исследовании у 133 больных с геморрагическим инсультом применение перемежающейся пневматической компрессии в дополнение к чулкам с градуальным сдавливанием позволило через 10 сут заметно уменьшить частоту развития бессимптомного ТГВ (4,7% против 15,9%) [48]. Чтобы добиться положительных результатов, при использовании механических способов профилактики, важно строго следовать методике, не допускать заметных перерывов в компрессии, а также не откладывать активизацию больного.

Современные представления об особенностях профилактики ВТ. Несмотря на многолетнее изучение, многообразие нехирургической патологии и возможностей сочетания ФР ВТ у конкретного больного сильно затрудняет создание достаточно простых клинических рекомендаций. Необходимость профилактики ВТ у многих категорий нехирургических больных в настоящее время сомнений не вызывает, однако формулировки показаний к ней в документах, подготовленных различными группами экспертов, заметно различаются.

В рекомендациях, изданных в 2004 г. Американской коллегией торакальных врачей по антитромботическому лечению и тромболитической терапии, профилактику предписано осуществлять у больных, госпитализированных с тяжелой ХСН или тяжелым заболеванием легких, а также у лиц, прикованных к постели и имеющих как минимум один дополнительный ФР ВТ (неизлеченный рак, предшествующие эпизоды ВТ и эмболий, сепсис, острое неврологическое заболевание, воспалительное заболевание толстой кишки) [11].

В 2006 г. опубликована Европейская версия рекомендаций по профилактике и лечению венозных тромбозмембральных осложнений [12]. В ней профилактика признана необходимой при заболеваниях пациентов в возрасте старше 40 лет и/или лиц с нарушенной подвижностью при наличии одного из следующих заболеваний: ХСН III или IV ФК; ост-

рое заболевание легких или обострение хронической легочной патологии, приводящие к дыхательной недостаточности, независимо от необходимости в дыхательной поддержке; рак, требующий лечения; острая инфекция (включая сепсис); ревматоидные заболевания, ишемический инсульт; острый инфаркт миокарда. Кроме того, отмечено, что в профилактике нуждаются больные с острыми нехирургическими заболеваниями в сочетании со сниженной подвижностью и как минимум одним дополнительным ФР (ВТ и эмболии в анамнезе, рак, возраст старше 75 лет). Профилактика рекомендована также для всех госпитализированных нехирургических больных с умеренным (иммобилизация в сочетании с острым заболеванием) или высоким риском ВТ (инсульт, возраст старше 70 лет, ХСН, шок, ВТ и эмболии в анамнезе, рак, тромбофилия). При этом, хотя больных с острым инфарктом миокарда традиционно относят к группе высокого риска ВТ, полагают, что в условиях современного лечения (активное использование антитромботических препаратов, ранняя активизация) проведение профилактики ВТ в обязательном порядке не требуется. Очевидно, ее целесообразность следует обсудить у больных с дополнительными ФР ВТ (в частности, при наличии ХСН), а также в случаях, когда постельный режим по каким-то причинам затягивается [49].

До включения во многие контролируемые исследования больные могли находиться на постельном режиме вплоть до 3 сут. При этом до начала профилактики активного поиска ВТ у них не проводилось. Вместе с тем у наиболее тяжело больных это осложнение может развиваться достаточно быстро, особенно если начало проведения профилактики затягивается. Так, примерно у 5% больных ВТ возникал еще до поступления в отделение интенсивной терапии [50—53]. Очевидно, в таких случаях речь идет уже о лечении, а не о профилактике тромботических осложнений. Соответственно, откладывать начало профилактических мероприятий не стоит, а в отдельных случаях есть смысл достаточно рано проводить поиск бессимптомного ТГВ.

Наиболее хорошо установлена профилактическая эффективность подкожных инъекций НФГ в дозе 5000 МЕ 1 раз в сутки и эноксапарина в дозе 4000 МЕ 1 раз в сутки [11, 12]. Очевидно, этот список может пополнить фондапаринукс в дозе 2,5 мг 1 раз в сутки. Однако существуют особенности категорий больных, у которых изучалась каждое из этих лекарственных средств. Так, у лиц, госпитализированных с тяжелой ХСН, значение введения НФГ мало изучено; не исключено, что в этой клинической ситуации так же, как и у других больных высокого риска, он уступает в профилактической эффективности НМГ (эноксапарину) [44]. Кроме того, судя по всему, эноксапарин был изучен у больных с более высоким риском ВТ, чем у больных, получавших далтепарин и фондапаринукс.

Согласно современным представлениям, коагулологического контроля при применении профилактических доз антикоагулянтов не требуется. Однако не следует забывать, что их применение мо-

жет приводить к кровотечениям, а при использовании гепарина есть опасность возникновения тромбоцитопении. Поэтому в период введения этих препаратов необходимо контролировать уровень гемоглобина, гематокрит, количество тромбоцитов в крови, а также активно искать признаки кровотечения.

Хотя увеличение частоты геморрагических осложнений при использовании низких доз антикоагулянтов представляется небольшим, следует учитывать, что больных с повышенным риском кровотечений и выраженным нарушением функции почек в проведенные исследования не включали. Очевидно, что при серьезной угрозе кровотечения решение о возможности использования антикоагулянтов должно приниматься индивидуально с учетом ожидаемой пользы и возможного риска. Если антикоагулянты не были назначены из-за неприемлемо высокого риска кровотечений, его необходимо оценивать повторно, чтобы начать использовать наиболее эффективный подход к профилактике ТГВ и ТЭЛА, когда опасность геморрагических осложнений уменьшится.

НФГ и фондапаринукс выводятся почками и способны накапливаться при выраженной почечной недостаточности. Кроме того, не исключено, что изменение доз препаратов может потребоваться у больных с выраженным ожирением (советуют увеличить дозу) или очень низкой массой тела (советуют уменьшить дозу) [54]. Так, в случае применения эноксапарина предлагают уменьшить дозу до 30 и даже 20 мг 1 раз в сутки при клиренсе креатинина ниже 30 мл/мин или очень низкой массе тела и увеличить ее на 25% у больных с выраженным ожирением. Однако ни один из предложенных подходов пока не проверен в клинических испытаниях.

Изученная длительность профилактики ВТ у больных с нехирургическими заболеваниями составляет от 6 сут до 2 нед. Вместе с тем очевидно, что во многих случаях ФР и опасность ВТ сохраняются намного дольше [55, 56]. Так, в популяционном исследовании риск ТГВ был наиболее высоким в первые 2 нед после острой инфекции мочевыводящих или дыхательных путей и оставался заметно повышенным в ближайшие полгода [56]. Аналогичная закономерность была отмечена для случаев ТЭЛА: ее риск оставался высоким в ближайшие 2 мес после инфекции мочевыводящих путей. Случаи возникновения ТЭЛА после окончания профилактики отмечались в исследованиях MEDENOX, ARTEMIS и PREVAIL. Вместе с тем результаты контролируемых клинических испытаний эффективности и безопасности продленного использования антикоагулянтов для парентерального введения или антикоагулянтов непрямого действия для приема внутрь в настоящее время отсутствуют. Данные ожидаются в 2007 г, когда будут проанализированы результаты крупного (около 5800 больных) двойного слепого плацебоконтролируемого исследования EXCLAIM. Оно включает больных с острыми нехирургическими заболеваниями в возрасте 40 лет и старше с длительно ограниченной подвижностью, у которых изучают целесообразность продления введения эноксапарина на 4 нед

после обязательного 10-дневного профилактического курса [57].

Практически все исследования по профилактике ВТ проводили у недавно госпитализированных больных. Подходы к стратификации риска и профилактике ВТ при амбулаторном лечении пока не разработаны. Данных контролируемых исследований по этой ситуации нет, а накопление фактов сейчас происходит за счет анализа регистров и результатов эмпирического применения у данной категории больных принципов, разработанных на стационарном этапе оказания медицинской помощи [58, 59].

Заключение

В настоящее время не вызывает сомнений необходимость профилактики ВТ и ТЭЛА у многих категорий нехирургических больных. Наиболее эффективными средствами профилактики являются антикоагулянты для парентерального введения. Результаты контролируемых исследований позволяют рекомендовать применение подкожных инъекций НФГ эноксапарина, а у больных с умеренным риском ВТ — далтепарина и фондапаринукса. Изученная длительность профилактики ВТ составляет не менее 6 сут и не более 2 нед. Целесообразность проведения более продолжительной профилактики, а также ее особенности у больных, которые лечатся вне стационара, продолжают уточняться.

ЛИТЕРАТУРА

- Goldhaber S. Z., Savage D. D., Garrison R. J. et al. Risk factors for pulmonary embolism: the Framingham Study. *Am. J. Med.* 1983; 74: 1023—1028.
- Sandler D. A., Martin J. F. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J. Roy. Soc. Med.* 1989; 82: 203—205.
- Lindblad B., Sternby N. H., Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *Br. Med. J.* 1991; 302: 709—711.
- Anderson F. A., Wheeler H. B., Goldberg R. J. et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester DVT Study. *Arch. Intern. Med.* 1991; 151: 933—938.
- Bouthier J. The venous thrombotic risk in nonsurgical patients. *Drugs* 1996; 52 (suppl.): 16—29.
- Baglin T. P., White K., Charles A. Fatal pulmonary embolism in hospitalised medical patients. *J. Clin. Pathol.* 1997; 50: 609—610.
- Goldhaber S. Z., Dunn K., MacDougall R. C. et al. New onset of venous thromboembolism among hospitalized patients at Brigham and Women's Hospital is caused more often by prophylaxis failure than by withholding treatment. *Chest* 2000; 118: 1680—1684.
- Alikhan R., Peters F., Wilmott R. et al. Epidemiology of fatal pulmonary embolism in non-surgical patients. *Blood* 2002; 100: 276a.
- Heit J. A., Silverstein M. D., Mohr D. N. et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 809—815.
- Heit J. A., O'Fallon W. M., Petterson T. M. et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 1245—1248.
- Anderson F. A., Wheeler H. B. Venous thromboembolism. Risk factors and prophylaxis. *Clin. Chest Med.* 1995; 16: 235—251.
- Geerts W. H., Pineo G. F., Heit J. A. et al. Prevention of venous thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 338S—400S.
- Nicolaides A. N., Fareed J., Kakkar A. K. et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int. Angiol.* 2006; 25: 101—161.
- Kahn S., Ginsberg J. S. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 17—26.
- Pengo V., Lensing A. V., Prins M. H. et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2257—2264.
- Palareti G., Casmi B. Predicting the risk of recurrence of venous thromboembolism. *Curr. Opin. Hematol.* 2004; 11: 192—197.
- Beich J. J., Lowe G. D., Ward A. G. et al. Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. *Scot. Med. J.* 1981; 26: 115—117.
- Cade J. F. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit. Care Med.* 1982; 10: 448—450.
- Hirsh D. R., Ingenito E. P., Goldhaber S. Z. Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. *J. A. M. A.* 1995; 274: 335—337.
- Samama M. M., Cohen A. T., Darmon J.-Y. et al. for the MEDENOX Study Group. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 783—800.
- Nicolaides A. N., Breddin N. K., Carpentier P. et al. Thrombophilia and venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int. Angiol.* 2005; 24: 1—26.
- Anderson F. A., Spencer F. A. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: 1—16.
- Evanson Northwestern Healthcare. Thrombosis Risk Factor Assessment Form. www.venousdisease.com.
- Lutz L., Haas S. Individual risk assessment for internal medical patients. *Med. Welt* 2002; 53: 231—234.
- Kucher N., Koo S., Quiroz R. et al. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 969—977.
- Cohen A. T., Alikhan R., Arcelus J. I. et al. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb. Haemost.* 2005; 94: 750—759.
- Collins R., Baigent C., Sandercock P., Peto R. Antiplatelet therapy for thromboprophylaxis: the need for careful consideration of the evidence from randomised trials. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *Br. Med. J.* 1994; 309: 1215—1217.
- Callus A. S., Hirsh J., Tuttle K. J. et al. Small subcutaneous doses of heparin in prevention of venous thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 1973; 288: 545—551.
- Cade J. F. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit. Care Med.* 1982; 10: 448—450.
- Mismatti P., Laporte-Simisidis S., Tardy B. et al. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: A meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb. Haemost.* 2000; 85: 14—19.
- Agnelli G. Thromboprophylaxis for complex medical patients. In: VTE experts' meeting. Lissabon; 2003.
- McCarthy S. T., Turner J. Low-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary emboli following acute stroke. *Age and Ageing* 1986; 15: 84—88.
- Elias A., Mllandre L., Lagrange G. et al. Prevention of deep venous thrombosis of the leg by a very low molecular weight heparin fraction (CY 222) in patients with hemiplegia following cerebral infarction: a randomized pilot study (30 patients). *Rev. Med. Interne* 1990; 11: 95—98.
- Prins M. H., Gelema R., Sing A. K. et al. Prophylaxis of deep venous thrombosis with a low-molecular-weight heparin (Kabi 2165/Fragmin) in stroke patients. *Haemostasis* 1989; 19: 245—250.
- Sandset P. M., Dahl T., Stiris M. et al. A double-blind and randomized placebo controlled trial of low molecular weight heparin once daily to prevent deep-vein thrombosis in acute ischemic stroke. *Semin. Thromb. Hemost.* 1990; 16 (suppl.): 25—33.
- Bath P. M., Iddenden R., Bath F. J. Low-molecular-weight heparins and heparinoids in acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2000; 31: 1770—1778.

37. Fraisse F., Holtzapfel L., Couland J. M. et al. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1109–1114.
38. Kapoor M., Kupfer Y. Y., Tessler S. Subcutaneous heparin prophylaxis significantly reduces the incidence of venous thromboembolic events in the critically ill. *Crit. Care Med.* 1999; 27 (suppl.): A69.
39. Alikhan R., Cohen A. T., Combe S. et al. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. *Blood Coagul. Fibrinolys.* 2003; 14: 341–346.
40. Leizorovicz A., Cohen A. T., Turpie A. G. G. et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004; 110: 874–879.
41. Cohen A. T., Davidson B. L., Gallus A. S. et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *Br. Med. J.* 2006; 332: 325–329.
42. Harenberg J., Schomaker U., Flosbach C. W. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in the prevention of thromboembolic events in medical patients at increased thromboembolic risk. *Blood* 1999; 94 (suppl. 1): 399a.
43. Lechler E., Scharamm W., Flosbach C. W. The venous thrombotic risk in non-surgical patients: epidemiological data and efficacy/safety profile of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin). The Prime Study Group. *Haemostasis* 1996; 26 (suppl. 2): 49–56.
44. Kleber F. X., Witt C., Vogel G. et al. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am. Heart J.* 2003; 145: 614–621.
45. Hillbom M., Erila T., Solantiemi K. et al. Enoxaparin vs heparin for prevention of deep-vein thrombosis in acute ischaemic stroke: a randomized, double-blind study. *Acta Neurol. Scand.* 2002; 106: 84–92.
46. Jeffrey S. PREVALE: VTE reduced with enoxaparin vs heparin in stroke. Опубликован на сайте www.theHeart.org.
47. Alikhan R., Cohen A. T. A safety analysis of thromboprophylaxis in acute medical illness. *Thromb. Haemost.* 2003; 89: 590–591.
48. Lacut K., Bressollette L., Le Gal G. et al. Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2005; 65: 865–869.
49. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). Доступно на сайте www.acc.org.
50. Harris L. M., Curl G. R., Booth F. V. et al. Screening for asymptomatic deep vein thrombosis in surgical intensive care patients. *J. Vasc. Surg.* 1997; 26: 764–769.
51. Schonhofer B., Kohler D. Prevalence of deep-vein thrombosis of the leg in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 1998; 65: 173–177.
52. Cook D., McMuUin J., Hodder R. et al. Prevention and diagnosis of venous thromboembolism in critically ill patients: a Canadian survey. *Crit. Care Med.* 2001; 5: 336–342.
53. Ibrahim E. H., Iregui M., Prentice D. et al. Deep vein thrombosis during prolonged mechanical ventilation despite prophylaxis. *Crit. Care Med.* 2002; 30: 771–774.
54. Hirsh J., Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 188S–203S.
55. Gatt M. E., Patti O., Burzstyn M. Is prolonged immobilization a risk factor for symptomatic venous thromboembolism in elderly bedridden patients? Results of a historical-cohort study. *Thromb. Haemost.* 2004; 91: 538–543.
56. Smeeth L., Cook C., Thomas S. et al. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet* 2006; 367: 1075–1079.
57. Hull R. D., Schellong S. M., Tapson V. F. et al. Extended-duration thromboprophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility. methodology for the EXCLAIM study. *J. Thromb. Thrombolys.* 2006; 22: 31–38.
58. Bergmann J. F., Mooney S. Thromboprophylaxis in medical patients: focus on France. *Semin. Thromb. Hemost.* 2002; 28 (suppl. 3): 51–55.
59. Bosson J. L., Pouchain D., Bergmann J. F. for the ETAPE study group. A prospective observational study of a cohort of outpatients with an acute medical event and reduced mobility: incidence of symptomatic thromboembolism and description of thromboprophylaxis practices. *J. Intern. Med.* 2006; 260: 166–176.

Поступила 21.02.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.132.2-089.819.5

Ш. Т. Жамгырчиев, Д. В. Фетцер, И. В. Периуков, И. В. Левицкий, А. Н. Самко, Т. А. Батыралиев
КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОРОНАРНЫХ СТЕНТОВ С ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПОКРЫТИЕМ

НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГУ РКНПК Росздрава, Москва; ГУЗ Воронежская ОКБ № 1; Медицинский центр имени Сани Конуколы

Ключевые слова: обзор, коронарная болезнь сердца, стенты, рестеноз, сиролимус, паклитаксел

Key words: review, coronary heart disease, stents, restenosis, sirolimus, paclitaxel

МКФ — микрофеноловая кислота
РВС — рестенозирование внутри стента

ЧТКА — чрескожная транслуминальная коронарная ангиопластика

Впервые успешную чрескожную транслуминальную коронарную ангиопластику (ЧТКА) выполнил в 1977 г. А. Gruntzig [1], и уже в 1990-х годах ЧТКА стала наиболее часто выполняемой операцией коронарной реваскуляризации. Только за один 2000 г. в США было выполнено более 550 000 ЧТКА [2]. Однако недостатком ЧТКА оказалась высокая частота рестенозирования, которая в зависимости от диаметра артерии, локализации и протяженности поражения, наличия сахарного диабета и других факторов составляет от 25 до

50% [3, 4]. Рестенозирование после баллонной ангиопластики связано с обратным эластическим сужением сосуда, отрицательным ремоделированием и неоинтимальной пролиферацией.

Во второй половине 1980-х годов внедрение в клиническую практику интервенционной кардиологии процедуры стентирования позволило заметно уменьшить частоту рестенозирования. Это обусловлено тем, что конструкция стента эффективно предотвращает эластическое сужение и отрицательное ремоделирование сосуда.