

PREVENTION AND MANAGEMENT OF VENOUS THROMBOEMBOLISM

INTERNATIONAL CONSENSUS STATEMENT (Guidelines according to scientific evidence)

Тромбофилия

Кого тестировать на тромбофилию?

В соответствии с литературными данными и накопленным опытом центров, специализирующихся на тромбофилии, тестирование на наследственные и приобретенные формы следует выполнять у следующих категорий пациентов для разработки стратегии использования антикоагулянтов (**Уровень доказанности низкий, рекомендация умеренная если не указано иное**):

1. У пациентов с первым эпизодом неспровоцированного ВТЭО **в возрасте до 50 лет при наличии или отсутствии семейного анамнеза тромбозов**;
2. У пациентов с ВТЭО, спровоцированным большим транзиторным нехирургическим фактором риска;
3. У женщин с ВТЭО, спровоцированным беременностью или возникшем в послеродовом периоде;
4. У женщин, у которых единственным фактором риска ВТЭО является прием комбинированных оральных контрацептивов;
5. У пациентов с рецидивирующими ВТЭО вне зависимости от наличия факторов риска;
6. У пациентов с рецидивирующим ТПВ при отсутствии варикозных вен;
7. У пациентов с симптоматическим ВТЭО атипичной локализации: тромбоз мозговых вен и синусов, тромбоз спланхических вен (мезентериальных или печеночных) при отсутствии цирроза печени;
8. У пациентов с варфариновым некрозом кожи и фульминантной пурпурой новорожденных при отсутствии сепсиса;

9. У бессимптомных лиц с подтвержденным семейным анамнезом ВТЭО и/или тромбофилии (родственники 1-й или 2-й линии родства, множество членов семьи, член семьи с историей ВТЭО в молодом возрасте);
10. У амбулаторных или стационарных онкологических пациентов с низким или умеренным риском ВТЭО при наличии семейного анамнеза тромбоза у родственников 1-й линии родства;
11. Предлагается рассмотреть тестирование бессимптомных родственников 1-й линии родства пробандов с дефицитом протеина C, S и антитромбина III в ситуациях, когда это может повлиять на тактику ведения и жизненный выбор в зависимости от различных обстоятельств (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**);
12. Тестирование на антифосфолипидные антитела рекомендуется после неспровоцированного эпизода ВТЭО, так как это может повлиять на тактику лечения, включая выбор антитромботической терапии (**Уровень доказанности низкий, рекомендация сильная**);
13. Тестирование на антифосфолипидные антитела может быть рассмотрено у пациентов с ВТЭО, спровоцированными малыми факторами риска, так как это может повлиять на тактику лечения, включая выбор антитромботической терапии (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**);
14. У пациентов с множественными острыми тромботическими событиями и проявлениями органной недостаточности, предполагающей развитие катастрофического АФС, следует проводить тестирование на антифосфолипидные антитела (**Уровень доказанности низкий, рекомендация сильная**);
15. Тестирование на антифосфолипидные антитела следует рассмотреть у молодых (<50 лет) пациентов при отсутствии идентифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, так как это может повлиять на тактику лечения, включая выбор антитромботической терапии (**Уровень доказанности низкий, рекомендация сильная**);
16. У пациентов с инсультом изменения в общем анализе крови следует рассматривать в качестве показателя к скринингу на миелопролиферативное заболевание (МПЗ) и пароксизмальную ночную гемоглобинурию (ПНГ) (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**);
17. Тестирование на дефицит антитромбина III может быть рассмотрено у беременных женщин с известным семейным анамнезом данного дефицита или при наличии признаков гепаринорезистентности (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**);
18. У женщин с наличием неспровоцированного ВТЭО в анамнезе следует выполнить повторное тестирование на антифосфолипидные антитела вне беременности (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**);
19. Целесообразно рассмотреть тестирование на ПНГ у пациентов с тромбозом атипичной локализации и наличием патологических изменений в анализах крови (цитопения, отклонение числа эритроцитов) или признаков гемолиза (повышение лактатдегидрогеназы, билирубина и ретикулоцитов) (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**);
20. Рекомендуется тестирование на МПЗ (включая JAK2 V617F, JAK2 12 экзон, CALR, MPL) пациентов с тромбозом атипичной локализации и наличием

изменений в общем анализе крови, которые свидетельствуют о возможном наличии МПЗ (**Уровень доказанности низкий, рекомендация сильная**);

21. Целесообразно рассмотреть тестирование на мутацию *JAK2* пациентов с тромбозом спланхических вен или мозговых вен и синусов при отсутствии явных провоцирующих факторов и нормальном общем анализе крови (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**).

Кого не тестировать на тромбофилию?

1. У бессимптомных пациентов не рекомендуется проводить генетическое тестирование для прогнозирования первого эпизода венозного тромбоза (**Уровень доказанности низкий, рекомендация умеренная**);
2. Все пациенты с первым эпизодом спонтанного или неспровоцированного ВТЭО не являются кандидатами на скрининг на тромбофилию в рамках определения длительности лечения (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**). По сути, решение о проведении неопределенно долгой антитромботической терапии может уже быть принято у большинства пациентов с неспровоцированными ВТЭО;
3. У пациентов с ВТЭО, спровоцированными операцией, по завершению основного периода лечения предлагается не проводить тестирование на тромбофилию (**Уровень доказанности очень низкий**);
4. Пациентам с ВТЭО неуточненного характера (при отсутствии информации о провоцирующих факторах) предлагается не проводить тестирование на тромбофилию в рамках определения длительности антикоагулянтной терапии (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**);
5. Тестирование на предмет наличия дефицита естественных антикоагулянтов не следует проводить во время острой фазы тромбоза, а только спустя три месяца лечения антикоагулянтами (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**);

Как тестировать на тромбофилию?

1. Основными лабораторными тестами являются: клинический анализ крови, протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), естественные антикоагулянты (активность АТ III, протеинов С и S), мутация V фактора свертывания типа Лейден (*F5 с.1601G>A*), мутация II фактора свертывания G20210A (*F2 с.*97G>A*), определение волчаночного антикоагулянта, антител к фосфолипидам и $\beta 2$ -GP1 (IgG и IgM);
2. Прием антикоагулянтов не влияет на молекулярную диагностику и генетические анализы;
3. Острая фаза тромбоза, беременность, прием оральных контрацептивов, антагонистов витамина К (тестирование на протеины С и S) или прямых оральных антикоагулянтов могут влиять на показатели свертываемости крови;
4. По причине наличия приобретенных обратимых изменений АТ III, протеина С и S, которые могут иметь место в острую фазу тромбоза, рекомендуется проводить тестирование на тромбофилию в интервале от 3 до 6 месяцев после манифестации ВТЭО;

5. Тестирование на тромбофилию может быть выполнено во время приема антикоагулянтов. Потенциальное влияние ПОАК на результаты тестов по выявлению наследственных дефицитов требуют их нейтрализации (прекращение приема или применение инактиваторов);
6. Повышенный уровень факторов свертывания может увеличивать риск тромбоза, но эта взаимосвязь не является однозначной, поэтому в настоящее время рутинное исследование факторов свертывания (II, X, IX, XI, VIII и фибриногена) не рекомендуется (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**);
7. Ингибитор пути тканевого фактора (ИПТФ), ко-фактор гепарина II (КФГII), протеин Z-зависимый ингибитор протеаз (ZPI) и его ко-фактор протеин Z являются естественными антикоагулянтами, клиническая значимость генотипических или фенотипических вариантов которых окончательно не определена, поэтому их тестирование для клинических целей не рекомендуется (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**);
8. Неклоттинговые тесты типа ПЦР для определения генетических мутаций V и II фактора свертывания могут быть выполнены в любое время (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**);
9. Точная диагностика дефицита АТ III является обязательной, так как возможная резистентность к гепарину может представлять проблему (**Уровень доказанности низкий, рекомендация высокая**);
10. Диагноз наследственного дефицита АТ III, протеина C и S следует устанавливать только после исключения приобретенного дефицита (**Уровень доказанности низкий, рекомендация сильная**).

Ведение пациентов с наследственной тромбофилией

Наблюдательные исследования свидетельствуют, что антикоагулянты одинаково эффективны у пациентов с наличием и отсутствием тромбофилии; следовательно, наличие тромбофилии не должно влиять на выбор антикоагулянта или интенсивность лечения (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**).

Риск рецидива ВТЭО после прекращения антикоагулянтной терапии может быть выше у пациентов с тромбофилией, однако это повышение носит неоднородный характер. Очевидно, что риск высок при тяжелой наследственной тромбофилии (например, дефицит АТ III), повышен при комбинированном дефиците протеинов C и S или сочетании гетерозиготных мутаций V фактора типа Лейден и протромбина G20210A, но ниже при гомозиготной мутации V фактора типа Лейден или протромбина G20210A. Таким образом, с целью вторичной ВТЭО у пациентов с высоким риском рекомендуется неопределенно долгая антитромботическая терапия (**Уровень доказанности низкий, рекомендация сильная**).

У пациентов с наследственной тромбофилией продление антикоагулянтной терапии следует рассмотреть после тщательной оценки следующих факторов (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**):

- Число предыдущих эпизодов ВТЭО и их связь с провоцирующими факторами;
- Проксимальная локализация ВТЭО и тяжесть последующих осложнений;

- Тип тромбофилии;
- Факторы риска кровотечения;
- Предпочтения пациента.

Антифосфолипидный синдром

Смотри соответствующий раздел.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия

При наличии в анамнезе ВТЭО, ассоциированных с ПНГ, рекомендуется начать терапию по подавлению системы комплемента, так как это достоверно снижает риск прогрессирования тромбоза и рецидива ВТЭО (**Уровень доказанности низкий, рекомендация сильная**).

Пациентам без ВТЭО в анамнезе не требуется первичная профилактика антикоагулянтами, если они получают экулизумаб (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**). При наличии ВТЭО в анамнезе целесообразно продолжение терапии антикоагулянтами на фоне приема экулизумаба при отсутствии явной причины для ее прекращения (например, кровотечение, тяжелая тромбоцитопения) (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**).

При развитии нового эпизода ВТЭО у пациента с ПНГ рекомендуется незамедлительно начать введение лечебных доз антикоагулянтов и экулизумаба, если пациент его еще не получает (**Уровень доказанности высокий, рекомендация сильная**).

При наступлении беременности на фоне ПНГ целесообразно рассмотреть введение профилактических или лечебных доз НМГ и продолжать, как минимум, в течение 6 недель после родов (**Уровень доказанности низкий, рекомендации слабая**).

Беременность и тромбофилия

У женщин без ранее перенесенного тромбоза при гетерозиготной мутации FVL или FII G20210A или при гетерозиготном дефиците протеинов С или S, независимо от семейного анамнеза ВТЭО, не рекомендуется проводить дородовую антитромботическую профилактику, но следует применять тромбопрофилактику в течение 6-8 недель послеродового периода (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**).

У женщин с дефицитом антитромбина III при положительном семейном анамнезе ВТЭО, при наличии гомозиготной мутации FVL или комбинированной тромбофилии независимо от семейного анамнеза рекомендуется тромбопрофилактика с помощью лечебных доз антикоагулянтов до родов и длительно в послеродовом периоде (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**).

У женщин с ранее перенесенным тромбозом и генетической тромбофилией независимо от семейного анамнеза ВТЭО рекомендуется проведение дородовой и послеродовой продленной тромбопрофилактики (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**).

У беременных женщин, которым показана тромбопрофилактика, рекомендуется введение НМГ в стандартных профилактических дозах до родов и в послеродовом периоде (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**).

Лечение ВТЭО у беременных женщин с тромбофилией не отличается от лечения беременных без тромбофилии (**Уровень доказанности высокий, рекомендация сильная**).

В острой фазе тромбоза у женщин с наследственным дефицитом АТ III целесообразно использование концентрата АТ III (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**). Концентрат АТ III в дозе 30-50 МЕ/кг массы тела может быть рекомендован к применению у женщин с дефицитом АТ III в день родов и в следующие два дня (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**).

Лабораторные исследования: после начального измерения количества тромбоцитов, не рекомендуется проводить рутинный мониторинг данного показателя, а также анти-Ха активности во время лечения НМГ (**Уровень доказанности низкий, рекомендация умеренная**).

В случае возникновения воспаления и болезненности в местах инъекций гепарина, а также при развитии ТГВ на фоне тромбопрофилактики целесообразно исключить ГИТ (**Уровень доказанности низкий, рекомендация умеренная**).

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) и тромбофилия

Рутинная тромбопрофилактика не рекомендуется женщинам при использовании ВРТ независимо от наличия тромбофилии. Однако при гиперстимуляции яичников тяжелой степени, целесообразно рассмотреть применение профилактических доз НМГ в первом триместре беременности (**Уровень доказанности умеренный, рекомендация умеренная**).

Продолжительность антикоагулянтной терапии при тромбофилии

Наблюдательные исследования свидетельствуют, что антикоагулянты одинаково эффективны у пациентов с наличием и отсутствием тромбофилии; следовательно, наличие тромбофилии не должно влиять на выбор антикоагулянта или интенсивность лечения (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**).

Риск рецидива ВТЭО после завершения антикоагулянтной терапии неоднороден при различных типах тромбофилии: он выше при тяжелых наследственных формах (дефицит АТ III, комбинированные дефициты, гомозиготная мутация FV Лейден или протромбина G20210A, комбинация гетерозиготной мутации FV Лейден и протромбина G20210A) и АФС в сравнении с тромбофилиями средней степени тяжести. Для принятия решения о длительности лечения антикоагулянтами у пациентов с тромбофилиями следует применять общие рекомендации Раздела 16 об антикоагулянтной терапии (**Уровень доказанности умеренный, рекомендация умеренная**).

Антикоагулянтная терапия ВТЭО

Пациенты с ВТЭО без противопоказаний и онкологического заболевания

У пациентов при отсутствии противопоказаний (например, антифосфолипидный синдром) или онкологического заболевания, **ПОАК** являются антикоагулянтной терапией первой линии. **В то время как ривароксабан и апиксабан** могут использоваться в качестве монотерапии, приему **дабигатрана и эдоксабана** должно предшествовать введение парентеральных антикоагулянтов в течение минимум 5 дней: НМГ или фондапаринукс (**Уровень доказанности высокий, рекомендация сильная**).

НМГ или фондапаринукс с последующим переходом на **АВК и совместным использованием не менее 5 дней** являются терапией второй линии (**Уровень доказанности высокий, рекомендации сильная**). Их введение следует начинать с первого дня заболевания и продолжать до достижения целевого диапазона МНО 2,0-3,0. Инициальную терапию НМГ или фондапаринуксом следует прекратить при достижении стабильного значения МНО в пределах терапевтического диапазона (2,0-3,0).

Парентеральную терапию следует выбирать при необходимости госпитализации пациента вследствие высокого риска кровотечения или угрожающей жизни ТЭЛА (**Уровень доказанности умеренный, рекомендация сильная**).

Изолированный симптоматический ТГВ голени

Изолированный симптоматический ТГВ голени следует лечить в течение трех месяцев (**Уровень доказанности высокий, рекомендация сильная**) или два раза подряд выполнять ультразвуковое исследование, если антикоагулянты противопоказаны из-за высокого риска кровотечения или по другим причинам (**Уровень доказанности умеренный, рекомендация умеренная**). При наличии показаний к антикоагулянтной терапии ТГВ голени рекомендуется отдавать предпочтение ривароксабану по сравнению с НМГ с переходом на АВК (**Уровень доказанности умеренный, рекомендация сильная**).

Пациенты с ВТЭО и активным раком

У пациентов с активным раком применение **эдоксабана, апиксабана или ривароксабана в течение 6 месяцев** рекомендуется в качестве терапии первой линии (**Уровень доказанности высокий, рекомендация сильная**). Использование НМГ является альтернативой для пациентов с тромбоцитопенией, почечной недостаточностью и повышенным риском кровотечения при опухолях желудочно-кишечного тракта или мочеполовой системы (**Уровень доказанности высокий, рекомендация сильная**).

Применение НМГ в дозах, соответствующих официальной инструкции, в течение 3-6 месяцев является альтернативой терапии АВК (**Уровень доказанности высокий, рекомендация сильная**).

Пациенты с антифосфолипидным синдромом

У пациентов с АФС применение АВК с достижением целевого диапазона МНО 2,0-3,0 рекомендуется считать терапией первой линии и отдавать предпочтение в

сравнении с использованием ПОАК (**Уровень доказанности высокий, рекомендация сильная**).

Пациенты с хронической болезнью почек

У пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек рекомендуется применение НФГ наряду с другими препаратами, отличающимися минимальной зависимостью от почечного клиренса (**Уровень доказанности низкий, рекомендация сильная**).

Длительность антикоагулянтной терапии

Всем пациентам следует проводить антитромботическую терапию в течение не менее трех месяцев (**Уровень доказанности высокий, рекомендация сильная**).

В случае устранения большого провоцирующего фактора достаточно трех месяцев лечения (**Уровень доказанности высокий, рекомендация сильная**).

У пациентов с неспровоцированными ВТЭО и при наличии больших персистирующих факторов риска антикоагулянтная терапия может быть назначена на неопределенно долгий срок при условии низкого риска кровотечения (**Уровень доказанности высокий, рекомендация сильная**). Решение о длительности терапии основывается на соотношении пользы и риска/кровотечения с учетом предпочтений пациента. У пациентов, получающих продленную антикоагулянтную терапию, следует периодически переоценивать пользу и риск антикоагуляции (**Уровень доказанности низкий, рекомендация сильная**).

У пациентов с наличием малых провоцирующих факторов риска ВТЭО оптимальная длительность антикоагулянтной терапии окончательно не определена, при этом эксперты склоняются в сторону краткосрочного лечения (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**). Использование стратификационных моделей может быть полезно для идентификации больных, у которых антикоагулянтную терапию можно безопасно завершить (**Уровень доказанности низкий, рекомендация сильная**).

У пациентов с более, чем одним эпизодом ВТЭО, следует проводить антикоагулянтную терапию в течение неопределенно долгого времени (**Уровень доказанности высокий, рекомендация сильная**).

Продленная антикоагулянтная терапия

С целью долгосрочной профилактики рецидива ВТЭО у пациентов, нуждающихся в неопределенно долгой антикоагулянтной терапии, следует рассмотреть использование низких доз ривароксабана или апиксабана после завершения 3-12 месяцев стандартной антикоагулянтной терапии (**Уровень доказанности высокий, рекомендация сильная**).

Использование полных лечебных доз ПОАК следует рассмотреть у пациентов со злокачественными новообразованиями, рецидивами ВТЭО и тяжелыми формами наследственной тромбофилии (**Уровень доказанности низкий, рекомендация сильная**).

Использование АВК в индивидуально подобранных дозах с достижением целевого диапазона МНО 2,0-3,0 является терапией второй линии. Однако они

остаются препаратами выбора для долгосрочной профилактики рецидива венозных и артериальных тромботических событий у пациентов с АФС (**Уровень доказанности низкий, рекомендация сильная**).

Сулодексид (если доступен) является терапией третьей линии и может быть рассмотрен у пациентов с наличием противопоказаний к долгосрочному применению ПОАК или АВК, в частности при высоком риске кровотечения (**Уровень доказанности умеренный, рекомендация умеренная**).

Лечение ВТЭО у онкологических пациентов

ПОАК (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) **следует считать антикоагулянтами выбора** при лечении онко-ассоциированных тромбозов, так как они имеют схожий профиль пользы и риска, но при этом лишены неудобств от введения гепаринов, при условии удовлетворения пациентами критериев включения в РКИ Hokusai-VTE-Cancer, SELECT-D и CARAVAGGIO (**Уровень доказанности высокий, рекомендация сильная**).

НМГ следует считать терапией выбора у пациентов, которым ПОАК не могут быть назначены (проблемы приема, абсорбции, переносимости) или противопоказаны (**Уровень доказанности высокий, рекомендация сильная**).

НМГ также следует считать терапией выбора у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта или мочеполовой системы (**Уровень доказанности умеренный, рекомендация умеренная**).

Кава-фильтр

Пациентам с ТЭЛА, возникшей на фоне ТГВ, или проксимальным ТГВ при наличии противопоказаний к антикоагулянтной терапии рекомендуется имплантация кава-фильтра (**Уровень доказанности умеренный, рекомендация сильная**).

Пациентам с рецидивом ТЭЛА на фоне адекватной антикоагулянтной терапии рекомендуется имплантация кава-фильтра (**Уровень доказанности низкий, рекомендация сильная**).

У пациентов с острой ТЭЛА и низким кардио-пульмонарным резервом целесообразно рассмотреть имплантацию кава-фильтра (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**).

Пациентов после имплантации съемного кава-фильтра следует оценить на предмет возможности его удаления в рамках отведенного периода времени (**Уровень доказанности низкий, рекомендация сильная**).

Кава-фильтр не следует использовать рутинно на фоне антикоагулянтной терапии (**Уровень доказанности низкий, рекомендация сильная**).

При имплантации кава-фильтра в связи с наличием противопоказаний к применению антикоагулянтов следует возобновить их прием сразу после исчезновения противопоказаний (**Уровень доказанности низкий, рекомендация сильная**).

Тромбэктомия и катетер-управляемый тромболизис

Стратегии раннего удаления тромба целесообразно рассмотреть у отдельных пациентов с симптоматическим подвздошно-бедренным ТГВ (**Уровень доказанности умеренный, рекомендация сильная**).

У пациентов с умеренно-высоким риском кровотечения следует отдавать предпочтение **механической или аспирационной тромбэктомии** перед катетер-управляемым тромболизисом (**Уровень доказанности низкий, рекомендация сильная**).

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения

Профилактика

Меры профилактики ГИТ включают в себя отказ от необоснованного и длительного введения НФГ и применение НМГ, фондапаринукса и ПОАК при наличии возможности (**Уровень доказанности низкий, рекомендация умеренная**).

Диагностика

Ранняя диагностика и лечение ГИТ важны для улучшения клинических исходов и уменьшения связанного с тромбозом вреда (**Уровень доказанности низкий, рекомендация умеренная**).

У всех пациентов с подозрением на ГИТ для оценки вероятности ее наличия следует использовать шкалу 4Т (**Уровень доказанности умеренный, рекомендация сильная**).

Лечение

У пациентов с промежуточной и высокой вероятностью ГИТ не следует дожидаться результатов лабораторных тестов для выбора первоначального метода лечения из-за высокой прокоагулянтной активности ГИТ. **Следует немедленно прекратить введение НФГ и НМГ и на основе клинических данных о тромбоцитопении и/или новых тромбозэмболических событиях начать прием другого антикоагулянта негепариновой природы.** Недостаточно только исключить введение гепарина (**Уровень доказанности низкий, рекомендация сильная**).

Подтвержденную ГИТ следует лечить с помощью парентеральных антикоагулянтов негепариновой природы таких, как аргатробан, бивалирудин или данапароид, в особенности при наличии тромбоза (**Уровень доказанности низкий, рекомендация сильная**). Выбор препарата должен определяться функцией почек, печени, риском кровотечения и степенью комфортности владения препаратом со стороны врача.

Фондапаринукс или ПОАК (ривароксабан, апиксабан) могут быть использованы у стабильных пациентов без тромбоза (**Уровень доказанности низкий, рекомендация умеренная**).

При промежуточной и высокой вероятности, но отрицательных иммунологических тестах, а также при низкой вероятности наличие ГИТ маловероятно. В таких ситуациях введение НФГ или НМГ может быть продолжено или могут быть использованы альтернативные антикоагулянты негепариновой природы (**Уровень доказанности низкий, рекомендация умеренная**).

Использование НМГ, АВК и установка кава-фильтров противопоказаны при ГИТ (**Уровень доказанности низкий, рекомендация умеренная**).

Переливание тромбоцитарной массы не рекомендуется в качестве метода лечения ГИТ при отсутствии высокого риска кровотечения (**Уровень доказанности низкий, рекомендация умеренная**).

Антикоагулянтную терапию следует продолжать до восстановления числа тромбоцитов не менее $150 \times 10^9/\text{л}$ (**Уровень доказанности низкий, рекомендация умеренная**).

Длительность лечения

Лечение не должно продолжаться более трех месяцев за исключением случаев отсутствия восстановления числа тромбоцитов. **У пациентов с ГИТ, осложненной тромбозом, антикоагулянтная терапия должна проводиться в течение 3-6 месяцев** (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**).

Рекомендуется применение ПОАК (ривароксабан, апиксабан) у больных с ГИТ, которые первоначально получали парентеральные антикоагулянты с последующим переходом на оральные формы по мере стабилизации состояния, на основании экстраполяции данных из популяции без ГИТ (**Уровень доказанности умеренный, рекомендации умеренная**).

При необходимости использования АВК начинать их применение следует после восстановления числа тромбоцитов до минимального уровня $150 \times 10^9/\text{л}$ и принимать совместно с парентеральными антикоагулянтами не менее 5 дней (**Уровень доказанности умеренный, рекомендация умеренная**).

У пациентов с острой ГИТ при невозможности отмены кардиохирургической или сосудистой операции целесообразно рассмотреть антикоагулянтную терапию с помощью бивалирудина (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**).

У пациентов с острой ГИТ, нуждающихся в катетеризации сердца или чрескожном коронарном вмешательстве, вместо гепарина могут быть использованы бивалирудин или аргатробан (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**).

У пациентов с ГИТ в анамнезе гепарин может быть использован при отрицательном тесте на антитела (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**).

Тромбоз поверхностных вен

Всем пациентам с ТПВ следует выполнять дуплексное сканирование обеих нижних конечностей для исключения ТГВ (**Уровень доказанности низкий, рекомендация сильная**).

Эффективным лечением ТПВ является использование **фондапаринукса 2,5 мг один раз в день** в течение не менее 45 дней (**Уровень доказанности высокий, рекомендация сильная**).

Рекомендуется применение **промежуточных доз НМГ** в течение не менее одного месяца (**Уровень доказанности высокий, рекомендация сильная**).

Ривароксабан 10 мг в течение 45 дней может быть использован в качестве альтернативы фондапаринуксу после официальной регистрации соответствующего показания (**Уровень доказанности умеренный, рекомендация умеренная**).

Хирургическое вмешательство не лучше НМГ и не должно использоваться в качестве метода лечения первой линии (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**).

При близком расположении тромба к сафено-фemorальному или сафено-поплитеальному соустью **терапевтическая антикоагуляция** или **хирургическое вмешательство** (лигирование) являются приемлемыми вариантами в зависимости от характеристик пациента и предпочтений врача (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**). Однако учитывая, что операция несет за собой повышенный риск развития осложнений, она должна выполняться опытным хирургом.

При изолированном ТПВ ниже колена ограниченным варикозными венами приемлемыми методами лечения являются местное применение **гепариноидов, НПВС** и **эластичной компрессии** (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**).

Профилактика посттромботического синдрома

Наиболее важным аспектом предотвращения ПТС является приверженность к клиническим рекомендациям по **первичной профилактике ТГВ** у госпитализированных пациентов. При развитии ТГВ все усилия следует направить на **уменьшение частоты возникновения рецидивов**. Это может быть достигнуто при использовании антикоагулянтов в **адекватном режиме и длительности в соответствии с клиническими рекомендациями** (**Уровень доказанности высокий, рекомендация сильная**).

Применение НМГ и ривароксабана в сравнении с АВК при лечении ТГВ ассоциируется с **ранней и более выраженной реканализацией**, а также снижением частоты развития ПТС (**Уровень доказанности умеренный, рекомендация умеренная**).

Частота рецидива ТГВ **снижается** на фоне продленной терапии **ривароксабаном, аписабаном, эдоксабаном, дабигатраном или сулодексидом** (**Уровень доказанности высокий, рекомендация сильная**).

Частота развития ПТС **снижается** на фоне продленной терапии **ривароксабаном или сулодексидом** (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**).

Существуют **подходы, позволяющие определить необходимость и форму продленной профилактики** на основании баланса риска рецидива ТГВ и кровотечения (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**).

Применение **компрессионной терапии в виде гольфа в течение не менее 6 месяцев после ТГВ** ассоциируется с уменьшением выраженности симптомов (**Уровень доказанности умеренный, рекомендация сильная**) и снижением частоты развития ПТС (**Уровень доказанности умеренный, рекомендация сильная**).

Хирургическая тромбэктомия позволяет снизить частоту развития ПТС (**Уровень доказанности высокий, рекомендация умеренная**).

У пациентов с **подвздошно-бедренным ТГВ** катетер-управляемый тромболитис ассоциируется со снижением частоты развития ПТС и улучшением

качества жизни, но повышает риск кровотечения (**Уровень доказанности умеренный, рекомендация умеренная**).

Пери-процедурное ведение пациентов, длительно получающих оральные антикоагулянты, использование мост-терапии

У пациентов, принимающих АВК, при вмешательствах/операциях с минимальным риском кровотечения, включая дерматологические, офтальмологические и стоматологические манипуляции (в частности, хирургия катаракты), следует рассмотреть продолжение приема АВК во время вмешательства (Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**).**

При выполнении стоматологических вмешательств целесообразно рассмотреть применение оральное гемостатического средства (транексамовая кислота) **на фоне продолжающегося приема АВК (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**)**. Альтернативой может служить прекращение приема АВК за 2-3 дня до вмешательства (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**).

При имплантации кардиологических устройств (кардиостимуляторы или кардиовертеры-дефибрилляторы) вместо прекращения приема АВК и применения мост-терапии гепарином целесообразно рассмотреть продолжение приема АВК во время вмешательства (**Уровень доказанности высокий, рекомендация сильная**).

У пациентов, принимающих АВК, при вмешательствах/операциях с минимальным/умеренным риском кровотечения при необходимости временного прекращения терапии рекомендуется завершение приема АВК (варфарина) за 5 дней до вмешательства для восстановления МНО (Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**)**. Более длительное прерывание необходимо для фенпрокумона, а короткое - для аценокумарола, используемого в некоторых странах (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**).

У пациентов, принимающих АВК и получающих мост-терапию терапевтическими или промежуточными дозами НМГ, последнюю дозу следует вводить за 24 часа до процедуры или операции, которая составляет примерно половину суточной дозы (Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**)**. При внутривенной инфузии НФГ предлагается ее завершение примерно за 4 часа до процедуры или операции (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**). У пациентов с сохраняющимся повышением МНО за 1-2 дня до процедуры или операции ($MNO \geq 1.5$) следует избегать рутинного использования низкой дозы (1,0-2,5 мг) пероральной формы витамина К, но рассмотреть ее прием при необходимости быстрой нормализации МНО до приемлемого уровня (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**).

У пациентов, принимающих АВК, при вмешательствах/операциях с минимальным/умеренным риском кровотечения и использованием мост-терапии с помощью НМГ она должна быть возобновлена примерно через 24 часа после вмешательства при условии приемлемого гемостаза (Уровень доказанности умеренный, рекомендация умеренная**).**

У пациентов, принимающих АВК, при вмешательствах/операциях с высоким риском кровотечения для проведения мост-терапии следует рассмотреть один из трех вариантов: 1) отсрочить мост-терапию НМГ примерно на 48-72 часа после операции до достижения гемостаза; 2) использовать профилактические дозы НМГ (обычно в промежутке 24 часов после вмешательства);

или 3) не использовать мост-терапию после вмешательства (**Уровень доказанности умеренный, рекомендация умеренная**).

Следует отдавать предпочтение использованию мост-терапии с помощью НМГ в амбулаторных условиях перед стационарным введением НФГ во избежание госпитализации (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**). Следует избегать рутинного использования стандартизированных лабораторных тестов для управления пери-процедурной мост-терапией гепаринами (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**).

У пациентов, принимающих АВК по причине механического протеза сердечного клапана или ФП, при высоком риске тромбоемболических осложнений следует рассмотреть мост-терапию НМГ или НФГ в пери-процедурном периоде во время прерывания терапии АВК (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**). Следует отдавать предпочтение НМГ перед НФГ (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**). Следует проводить индивидуальную оценку факторов, связанных с состоянием пациента и видом хирургического вмешательства, используя стандартизированный подход мост-терапии (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**).

У пациентов с ФП и умеренным или низким риском артериальных тромбоемболических осложнений, не следует рассматривать применение мост-терапии при временном прерывании приема АВК (**Уровень доказанности высокий, рекомендация высокая**).

У пациентов с механическими протезами сердечных клапанов при умеренном или низком риске артериальных тромбоемболических осложнений не следует рассматривать применение мост-терапии при временном прерывании приема АВК (**Уровень доказанности умеренный, рекомендация умеренная**).

У пациентов с ВТЭО при умеренном или низком риске венозных тромбоемболических осложнений не следует рассматривать применение мост-терапии при временном прерывании приема АВК (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**).

У всех пациентов при выполнении больших процедур и вмешательств, для которых существуют международные клинические рекомендации по профилактике послеоперационных ВТЭО, следует использовать соответствующее профилактические подходы в период повторной инициации терапии АВК если мост-терапия гепарином не использовалась (**Уровень доказанности умеренный, рекомендация умеренная**).

У пациентов, принимающих ПОАК (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, дабигатран), при вмешательствах/операциях с минимальным риском кровотечения, включая дерматологические, офтальмологические и стоматологические манипуляции (в частности, хирургия катаракты), следует рассмотреть продолжение приема ПОАК во время вмешательства (**Уровень доказанности низкий, рекомендация слабая**). При проведении вмешательств по имплантации кардиологических устройств (кардиостимуляторы или кардиовертеры-дефибрилляторы) следует рассмотреть продолжение приема ПОАК во время вмешательства (**Уровень доказанности умеренный, рекомендация умеренная**).

У пациентов, принимающих ПОАК, при процедурах/операциях с минимальным/умеренным риском кровотечения, ПОАК (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, дабигатран при КЛКр ≥ 50 мл/мин) следует прервать за день до вмешательства, а у пациентов с КЛКр < 50 мл/мин, но ≥ 30 мл/мин прием

дабигатрана прервать за два дня до вмешательства (**Уровень доказанности умеренный, рекомендация умеренная**).

У пациентов, принимающих ПОАК, при процедурах/операциях с высоким риском кровотечения, ПОАК (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, дабигатран при КлКр ≥ 50 мл/мин) следует прервать за два дня до вмешательства, а у пациентов с КлКр < 50 мл/мин, но ≥ 30 мл/мин прием дабигатрана прервать за четыре дня до вмешательства (**Уровень доказанности умеренный, рекомендация умеренная**).

У пациентов, принимающих ПОАК, при процедурах/операциях с минимальным/умеренным риском кровотечения, следует возобновить прием ПОАК примерно через день после вмешательства при условии достижения надлежащего гемостаза (**Уровень доказанности умеренный, рекомендация умеренная**).

У пациентов, принимающих ПОАК, при процедурах/операциях с высоким риском кровотечения, следует возобновить прием ПОАК примерно через 2-3 дня после вмешательства при условии достижения надлежащего гемостаза (**Уровень доказанности умеренный, рекомендация умеренная**).

Если пациент не способен принимать оральные препараты до возобновления приема ПОАК, то на основе экстраполяции данных о необходимости тромбопрофилактики в большой хирургии с целью профилактики ТГВ следует рассмотреть введение профилактических доз НМГ или НФГ (**Уровень доказанности низкий, рекомендация сильная**).

Во время пери-процедурного прерывания приема ПОАК следует избегать мост-терапии гепаринами (**Уровень доказанности низкий, рекомендация умеренная**).

Следует избегать рутинного применения лабораторных тестов для определения активности ПОАК (как стандартных коагулологических тестов, например АЧТВ, так и специальных тестов для оценки ПОАК, например, калиброванная анти-Ха активность для ривароксабана, апиксабана, эдоксабана или разведенное тромбиновое время, экариновое время свертывания для дабигатрана) с целью управления пери-процедурной стратегией применения ПОАК (**Уровень доказанности низкий, рекомендация умеренная**).

Антифосфолипидный синдром

Первичная профилактика

Бессимптомным носителям антител к фосфолипидам следует посоветовать изменение образа жизни и контроль факторов риска (артериальная гипертензия, диабет, гиперлипидемия) с целью снижения вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений (**Уровень доказанности низкий, рекомендация сильная**).

Бессимптомным лицам с транзиторным наличием антител или низким титром одного из антител к фосфолипидам не рекомендуется рутинная первичная тромбопрофилактика (**Уровень доказанности низкий, рекомендация сильная**).

Бессимптомным носителям двух или трех видов антител к фосфолипидам, страдающим ревматическими заболеваниями, могут быть полезны низкие дозы аспирина (**Уровень доказанности низкий, рекомендация умеренная**).

АФС у женщин/беременных

Женщинам с тромботическим АФС, уже принимающим АВК, следует перейти на терапевтические дозы НМГ при первом положительном тесте на беременность. В период грудного вскармливания можно продолжить использование НМГ или перейти на АВК (**Уровень доказанности слабый, рекомендация сильная**).

Женщинам с акушерским АФС следует начать введение профилактических доз НМГ и прием низких доз аспирина (75-150 мг) при первом положительном тесте. НМГ следует использовать в течение не менее 6 недель после родов (**Уровень доказанности слабый, рекомендация сильная**).

Женщинам с акушерским АФС без тромбоза в анамнезе и стойким повышением антител к фосфолипидам после 6-12 недели беременности могут быть полезны низкие дозы аспирина (**Уровень доказанности слабый, рекомендация умеренная**).

Женщинам со стойким повышением антител к фосфолипидам следует посоветовать избегать эстроген-содержащих методов контрацепции или гормональной заместительной терапии (**Уровень доказанности слабый, рекомендация умеренная**).

Лечение тромботического АФС

Рекомендуется использование терапевтических доз антитромботических препаратов при подтвержденном тромботическом АФС (в соответствии с критериями Саппоро) (**Уровень доказанности умеренный, рекомендация сильная**).

Введение терапевтических доз НМГ (в соответствии с официальной инструкцией) с последующим переходом на АВК с достижением целевого диапазона МНО 2,0-3,0 является терапией первой линии в острую фазу тромбоза при тромботическом АФС (**Уровень доказанности сильный, рекомендация сильная**). Это особенно важно у пациентов с тройно-позитивным АФС и наличием артериальной тромбоземболии (**Уровень доказанности сильный, рекомендация сильная**).

ПОАК не следует применять в качестве терапии первой линии у пациентов с АФС, особенно при двойной или тройной позитивности или наличии артериальных тромбозов (**Уровень доказанности сильный, сильная рекомендация**).

Применение ПОАК может быть рассмотрено у пациентов с ВТЭО при непереносимости или аллергии на АВК, плохом контроле за антикоагулянтной терапией, или отказе пациента принимать АВК (**Уровень доказанности умеренный, рекомендация умеренная**).

Пациенты с подтвержденным тромботическим АФС должны получать длительную антикоагулянтную терапию с помощью АВК с достижением целевых значений МНО в пределах 2-3 (**Уровень доказанности умеренный, рекомендация сильная**).

Пациентам с тромботическим АФС и профилем очень высокого риска, неудачами антикоагулянтной терапии, неконтролируемым МНО или непереносимостью АВК, рекомендуется получить консультацию в специализированном центре (**Уровень доказанности слабый, рекомендация сильная**). Обучение пациентов с тромботическим АФС поощряется как важный компонент лечения.