


Лікування і профілактика венозних тромбозів



Олександр Щур
завідувач кафедри хірургії та трансплантології ФПДО
ЛНМУ імені Данила Галицького

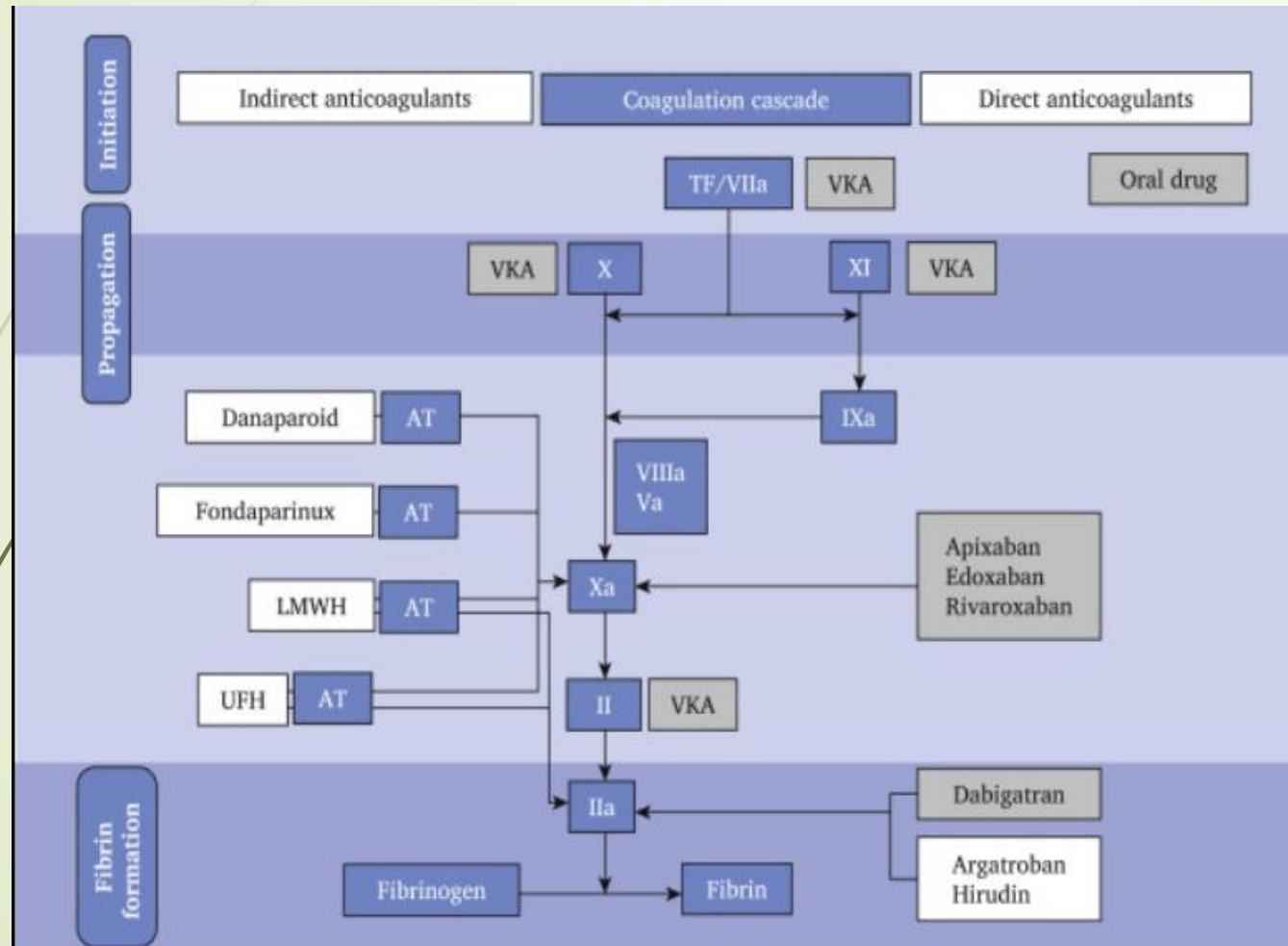
Основні завдання лікування венозних тромбозів:

- Запобігання тромбоемболії легеневих артерій
- Запобігання поширення тромбозу вен
- Зменшення симптомів
- Обмеження подальшого розвитку посттромботичного синдрому

З метою реалізації цих завдань застосовують:

- **Антикоагулянти** – препарати, які запобігають поширенню тромбозу вен, тромбоемболії легеневих артерій та розвитку посттромботичного синдрому
 - **Еластичну компресію ураженої кінцівки** – зменшує симптоми флеботромбозу та обмежує подальший розвиток посттромботичного синдрому
 - **Підвищене положення ураженої кінцівки** – зменшує симптоми флеботромбозу
 - **Ранню активізацію пацієнта, за можливості уникання пацієнтом ліжкового режиму**
 - **Раннє видалення тромбу (протягом перших 2-х тижнів від початку захворювання)** – реалізує усі завдання, але супроводжується більшою кількістю ускладнень, зокрема кровотеч
 - **Імплантацію кава-фільтра** – методику, при якій через стегнову або внутрішню яремну вену у нижню (найчастіше) або верхню (рідко) порожнисту вену імплантують фільтр, що запобігає тромбоемболії легеневих артерій
- Безпечність та ефективність встановлення кава-фільтрів у пацієнтів з тромбозом, який пов'язаний з онкологічним захворюванням не досліджені !
- **Венолімфотоніки** – зменшують симптоми флеботромбозу та обмежують подальший розвиток посттромботичного синдрому.

Механізм дії антикоагулянтів (за European Society for Vascular Surgery (ESVS), 2021 р.)



Непрямі антикоагулянти потребують наявності антитромбіну (АТ), вказані зліва.

Прямі антикоагулянти не вимагають наявності антитромбіну, вказані праворуч. Вони безпосередньо інгібують фактор Ха або фактор ІІа. До них відносять гірудин, аргатробан і прямий пероральний антикоагулянт дабігатран. Апіксабан, едоксабан і ривароксабан є прямими пероральними антикоагулянтами, які безпосередньо пригнічують фактор Ха.

Нефракціонований гепарин (НФГ)

НФГ зв'язується з антитромбіном III та інгібує Ха та IIa фактори згортання крові у співвідношенні 1:1

Рекомендована початкова доза нефракціонованого гепарину для лікування тромбозу глибоких вен (за Smythe, 2016 р.)

Призначення	Болюс	Підтримуюча доза
<i>Інфузія</i>		
Без врахування маси тіла	5000 МО	1250-1280 МО на годину
З врахуванням маси тіла	80 МО на кг маси тіла	18 МО на кг маси тіла на годину
<i>Підшкірне введення</i>		
Фіксована доза	333 МО на кг маси тіла	250 МО на кг маси тіла кожні 12 годин
Скоригована доза	5000 МО	17500 МО кожні 12 годин з корекцією на рівень активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ)

Коригування дози інфузії нефракціонованого гепарину в залежності від показників активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) або співвідношення виміряне АЧТЧ/нормальне значення АЧТЧ (за Hirsh et al., 2008 р.)

Цільові рівні АЧТЧ – 46-70 с,

співвідношення виміряне АЧТЧ/нормальний рівень АЧТЧ – 1,5-2,5

АЧТЧ	співвідношення виміряне АЧТЧ/нормальний рівень АЧТЧ	Доза НФГ
< 35 с	< 1,2	80 МО/кг маси тіла, у подальшому збільшити дозу на 4 МО/кг маси тіла на годину
35-45 с	1,2-1,5	40 МО/кг маси тіла, у подальшому збільшити дозу на 2 МО/кг маси тіла на год
46-70 с	1,5-2,5	не змінювати
71-90 с	2,5-3,0	зменшити дозу на 2 МО/кг маси тіла на го
> 90 с	>3,0	припинити інфузію на 2 години, у подальшому зменшити дозу на 3 МО/кг маси тіла на годину

Низькомолекулярні гепарини

- Низькомолекулярні гепарини (НМГ) інгібують Ха та ІІа фактори згортання крові у співвідношенні між 2:1 до 4:1 в залежності від конкретного НМГ
- НМГ вводяться підшкірно у дозі, яка залежить від маси тіла пацієнта двічі або один раз на добу в залежності від того, який конкретний препарат використовується
- Вони екскретуються переважно нирками і тому можуть накопичуватися при нирковій недостатності (у цих випадках НМГ слід застосовувати під контролем активності антифактору Ха (цільові рівні цього фактору, активність якого вимірюється через 4 години після введення НМГ, повинні становити 0,6-1,0 МО/мл при дворазовому введенні препарату та 1,0-2,0 МО/мл при одноразовому його введенні)

Оральні антикоагулянти (за Bauersachs, 2014 р.)

	Антагоністи вітаміну К (варфарин, синкумар, фенілін)	Дабігатран етексилат (Прадакса (Boehringer Ingelheim))	Апіксабан (Еліквіс (Pfizer))	Едоксабан (Едоксакорд (АТ «Київський вітамінний завод»))	Рівароксабан (Ксарелто (Bayer))
Мішень	Вітамін К залежні фактори згортання крові (II, VII, IX, X)	Тромбін (IIa)	Фактор Ха	Фактор Ха	Фактор Ха
Проліки	Немає	Так (після прийому швидко всмоктується і шляхом гідролізу, який каталізується естеразою, в печінці і плазмі крові перетворюється на дабігатран)	Немає	Немає	Немає
Дозування	Один раз на добу під контролем МНВ	150 мг двічі на добу після п'ятиденної терапії парентеральними антикоагулянтами	10 мг двічі на добу протягом перших 7 діб, 5 мг один раз на добу у подальшому	60 мг 1 раз на добу	15 мг двічі на добу протягом перших 3-х тижнів, 20 мг 1 раз на добу у подальшому
Зменшення дози у випадку продовження лікування	Не застосовується	Не застосовується	2,5 мг через 6 місяців	Не застосовується	10 мг 1 раз на добу через 6 місяців
Біодоступність (%)	100	~6	50	60	80-100 (для дози 10 мг)
Час до настання пікової концентрації (год.)	1,5	1,5-3,0	1,5-3,5	1-2	2-4
Період напіввиведення (год.)	36-42	12-17	12-15	10-14	5-13
Екскреція нирками (%)	Незначна	80	~27	~50	~35
Зв'язування білками плазми крові (%)	99	35	87	55	95
Взаємодія з іншими препаратами	Множинна	P-gp Інгібітори (аміодарон, кларитроміцин, циклоспорин, дилтіазем, еритроміцин, кетоеоназол, ітраконазол, пропафенон, квінідин та верапаміл)	CYP3A4 (кларитроміцин, еритроміцин, дилтіазем, ітраконазол, ритонавір, верапаміл, жовтокорінь канадський, грейпфрут) та P-gp Інгібітори		
Рутинний лабораторний контроль	Так	Ні	Ні	Ні	Ні

Оцінка ризику кровотечі під час терапії антикоагулянтами

- Будь-яка антикоагулянтна терапія пов'язана з підвищеним ризиком кровотечі:
 - у пацієнтів із гострим ТГВ, які лікуються НФГ, ризик кровотечі становить < 3% на початковій фазі лікування (фактори ризику кровотечі включають вищу дозу гепарину та вік > 70 років)
 - застосування НМГ пов'язане з меншим ризиком великої кровотечі у порівнянні з НФГ у пацієнтів, які лікуються з приводу ТГВ (факторами ризику кровотечі при застосуванні НМГ є порушення функції нирок і похилий вік)
 - прямі оральні антикоагулянти мають статистично значно нижчий ризик великої кровотечі порівняно з НМГ/АВК, нижчий ризик внутрішньочерепного крововиливу або летальної кровотечі, натомість шлунково-кишкові кровотечі можуть спостерігатися частіше при застосуванні дабігатрану, ривароксабану та едоксабану, ніж при терапії АВК
 - ризик кровотечі є вищим протягом перших трьох місяців терапії антикоагулянтами
- тому важливо оцінити як загальний, так і індивідуальний ризик кровотечі:
 - з цією метою було запропоновано кілька методів оцінок ризику кровотечі
 - для лікування ТГВ часто рекомендується консенсусна класифікація ризику кровотечі згідно з American College of Chest Physicians (ACCP), яка враховує вік, кровотечі в анамнезі, злякисні новоутворення, ниркову або печінкову недостатність, тромбоцитопенію, діабет, антитромбоцитарну терапію, неадекватний контроль МНВ, супровідні захворювання, нещодавні операції, часті падіння та зловживання алкоголем
 - однак ця методика має низьку позитивну прогностичну цінність

Рекомендації щодо реверсії антикоагулянтного ефекту прямих оральних антикоагулянтів (згідно з модифікованою класифікацією Steffel та ін., 2018)

Великі кровотечі	Прямі інгібітори тромбіну (дабігатран)	Інгібітори Ха фактору (апіксабан, едоксабан, рівароксабан)
Життєво незагрозливі	Оцінити тип, дозу і останній прийом препарату	
	Локальний гемостаз	
	Волемічна підтримка	
	Інфузія еритроцитів при необхідності	
	Інфузія тромбоцитів (при тромбоцитопенії або тромбоцитопатії)	
	Свіжозаморожена плазма як замітник плазми при необхідності (не як реверсивний агент)	
	Транексамова кислота в якості ад'юванта (1 г довенно, повторювати кожні 6 год, якщо необхідно)	
	Десмопресин в особливих випадках	
Життєво загрозові	Оцінка нормалізації плазмових рівнів препаратів:	Оцінка нормалізації плазмових рівнів препаратів через 12-24 год.
	При нормальній функції нирок через 12-24 год.	
	При показниках кліренсу креатиніну 50-80 мл/хв. через 24-36 год.	
	При показниках кліренсу креатиніну 30-50 мл/хв. через 36-48 год.	
	При показниках кліренсу креатиніну < 30 мл/хв. через більше, ніж 48 год.	
	Підтримка діурезу	Підтримка діурезу
	Розглянути доцільність призначення ідарозиумабу	
Життєво загрозові	Усі перераховані звище аходи	
	Ідарозиумаб (Праксбайнд, (Boehringer Ingelheim))	Андексанет альфа (Андекса, Portola Pharmaceuticals, США)
	Свіжозаморожена плазма в якості альтернативи 50 ОД/кг (з додатковими 25 ОД/кг при необхідності)	

Етіологічна класифікація венозних тромбозів

I. Неспровоковані венозні тромбози – ті, які виникають за відсутності чітко ідентифікованих факторів ризику їх виникнення (для цих венозних тромбозів характерний **середній ризик рецидивів**)

II. Спровоковані венозні тромбози – ті, які виникають за наявності факторів ризику їх виникнення, які класифікують, як тимчасові або персистуючі (залежно від того, чи залишаються вони після виникнення венозного тромбозу), а також на великі та малі

Для спровокованих венозних тромбозів, які виникають внаслідок впливу великих **тимчасових факторів ризику характерний малий ризик їх рецидивів**

Для спровокованих венозних тромбозів, які виникають внаслідок впливу **малих тимчасових і персистуючих факторів ризику характерний високий ризик їх рецидивів**

Класифікація факторів ризику виникнення спровокованих венозних тромбозів

(згідно з модифікованою класифікацією Keaton et al., 2016)

Фактори ризику	Визначення
Тимчасові	
Великі*	У порівнянні з неспровокованими венозними тромбозами ризик рецидиву ВТЕ після припинення антикоагулянтної терапії становить 50%, якщо фактор ризику з'явився за 3 місяці до ВТЕ >10-кратне збільшення ризику виникнення першого епізоду ВТЕ
Малі**	У порівнянні з неспровокованими венозними тромбозами ризик рецидиву ВТЕ після припинення антикоагулянтної терапії становить 50%, якщо фактор ризику з'явився за 2 місяці до ВТЕ 3-10-кратне збільшення ризику виникнення першого епізоду ВТЕ
Персистуючі***	Злоякісні новоутворення: <ul style="list-style-type: none">• якщо пацієнт не отримував потенційно ефективного лікування• якщо є докази того, що лікування виявилось неефективним (наприклад, рецидив або прогресування захворювання злоякісного новоутворення)

* хірургічне втручання під загальною анестезією тривалістю понад 30 хв; перебування в стаціонарі при гострому захворюванні не менше трьох діб; кесарів розтин; терапія естрогенами; вагітність або післяпологовий період

** хірургічне втручання із загальною анестезією < 30 хв; госпіталізація внаслідок гострого захворювання протягом < 3 діб; амбулаторне лікування гострого захворювання тривалістю не менше трьох діб; травма ноги, пов'язана зі зниженою рухливістю протягом щонайменше трьох діб

*** злоякісне новоутворення, запалення кишки

Фази антикоагулянтної терапії при тромбозах глибоких вен (за European Society for Vascular Surgery (ESVS), 2021 р.)

Антикоагулянтне лікування ТГВ можна розділити на **три окремі фази**:

- **початкову фазу лікування (до 10 днів)** з метою швидкого початку антикоагулянтної терапії для запобігання поширенню ТГВ і ТЕЛА
- **основну фазу лікування (перші три місяці)** для підтримки терапевтичних рівнів антикоагулянтів з метою запобігання поширенню ТГВ і ТЕЛА та зниження ризику раннього рецидиву ВТЕ
- **подовжену фазу лікування (понад три місяці, без запланованої дати припинення)** з метою зниження довгострокового ризику повторного ВТЕ.

Після основного періоду лікування (три місяці) ризик рецидиву змінюється залежно від основних факторів ризику. Подовжене антикоагулянтне лікування може знадобитися для певних груп пацієнтів із високим ризиком рецидиву ВТЕ.

Тривалість антикоагулянтної терапії у пацієнтів із спровокованим проксимальним тромбозом глибоких вен та великим тимчасовим фактором ризику (за European Society for Vascular Surgery (ESVS), 2021 р.)

Пацієнтам із спровокованим проксимальним тромбозом глибоких вен та великим тимчасовим фактором ризику **рекомендується три місяці антикоагулянтної терапії**

Recommendation 14

For patients with a provoked proximal deep vein thrombosis with a major transient risk factor, three months of anticoagulation treatment is recommended over a shorter duration.

Class	Level	References
I	A	Boutitie <i>et al.</i> (2011), ¹²³ Kearon <i>et al.</i> (2004) ¹²⁴

Recommendation 15

For patients with a provoked proximal deep vein thrombosis with a major transient risk factor, three months of anticoagulation treatment over six months or longer duration should be considered.

Class	Level	References
Ila	A	Boutitie <i>et al.</i> (2011), ¹²³ Pinede <i>et al.</i> (2001) ¹²⁶

Тривалість антикоагулянтної терапії у пацієнтів із спровокованим проксимальним тромбозом глибоких вен та малим тимчасовим фактором ризику (за European Society for Vascular Surgery (ESVS), 2021 р.)

У окремих пацієнтів із спровокованим проксимальним тромбозом глибоких вен та малим тимчасовим фактором ризику можна розглянути можливість застосування антикоагулянтів **протягом понад три місяці після** оцінки ризиків тромбозу та кровотечі з періодичною їх переоцінкою

Recommendation 18

In selected patients with provoked proximal deep vein thrombosis with a minor transient risk factor, anticoagulation beyond three months may be considered, after evaluation of thrombotic and bleeding risks with periodic reassessment.

Class	Level	Reference
IIb	C	Prins <i>et al.</i> (2018) ¹²²

Тривалість антикоагулянтної терапії у пацієнтів із спровокованим проксимальним тромбозом глибоких вен та персистуючим фактором ризику (за European Society for Vascular Surgery (ESVS), 2021 р.)

У окремих пацієнтів із спровокованим проксимальним тромбозом глибоких вен та персистуючим фактором ризику (за винятком злоякісного новоутворення), слід розглянути антикоагулянтну терапію **тривалістю понад три місяці** після оцінки тромботичних ризиків і ризиків кровотечі з періодичною їх переоцінкою

Recommendation 17

In selected patients with provoked proximal deep vein thrombosis with a persistent risk factor other than malignancy, anticoagulation beyond three months should be considered after evaluation of thrombotic and bleeding risks, with periodic reassessment.

Class	Level	Reference
IIa	C	Consensus

Тривалість антикоагулянтної терапії у пацієнтів з неспровокованим проксимальним тромбозом глибоких вен

(за European Society for Vascular Surgery (ESVS), 2021 р.)

Пацієнтам із неспровокованим проксимальним тромбозом глибоких вен, які мають низький або помірний ризик кровотечі, рекомендується продовжена антикоагуляція **понад три місяці** з періодичною оцінкою ризику кровотечі

Recommendation 21

For patients with unprovoked proximal deep vein thrombosis who are at low or moderate bleeding risk, extended anticoagulation beyond three months, with periodic re-evaluation of bleeding risk, is recommended.

Class	Level	References
I	A	Kakkos <i>et al.</i> (2014), ¹²⁹ Agnelli <i>et al.</i> (2013), ¹⁴⁰ Weitz <i>et al.</i> (2017) ¹⁵⁴

Тривалість антикоагулянтної терапії в залежності від ризику рецидиву венозного тромбоемболізму

(за European Society for Vascular Surgery (ESVS), 2021 р.)

Ризик рецидиву	Тривалість антикоагулянтної терапії	Фактори ризику
Високий	Постійна антикоагуляція, якщо немає високого ризику кровотечі	Активне злоякісне новоутворення, персистуючий великий фактор ризику, (наприклад, системне захворювання сполучної тканини), важка тромбофілія (дефіцит антитромбіну, антифосфоліпідний синдром, гомозиготна мутація фактора V Лейдена або протромбіну 20210, комбінована тромбофілія)
Середній	Подовжена антикоагулянтна терапія, бажано з мінімальним ризиком кровотечі	Рецидивний венозний тромбоемболізм
		Неспровокований ТГВ
		Малий тимчасовий фактор ризику, наприклад, подорож
		Чоловіча стать, ожиріння, серцева недостатність, хронічне обструкційне захворювання легень/значні супутні захворювання
		ТЕЛА
Низький	Припинити антикоагулянтну терапію через 3 місяці від її початку	Чіткий і великий тимчасовий фактор ризику (наприклад, хірургічне втручання, травма нижньої кінцівки з обмеженою рухливістю, суворий ліжковий режим)
		Застосування комбінованих оральних контрацептивів або гормональної терапії, які припинено; вагітність (лікування антикоагулянтами повинно тривати протягом трьох місяців і принаймні до кінця післяпологового періоду (6 тижнів після пологів), післяпологовий період
		Тромбоз гомілкових вен

- Високий ризик: антикоагулянтну терапію не слід припиняти, якщо немає серйозних протипоказань
- Проміжний ризик: слід враховувати додаткові фактори, включаючи специфічні фактори ризику тромбозу, ризик кровотечі та переваги для пацієнта
- Низький ризик: прийом антикоагулянтів можна припинити через три або максимум шість місяців

Моделі прогнозу рецидиву венозного тромбоемболізму (використовують для визначення тривалості антикоагулянтної терапії у пацієнтів з неспровокованим проксимальним ТГВ)

Модель HERDOO2 - прогностична модель для визначення тривалості антикоагуляції у жінок (при сумарній кількості балів < 2 жінка може потенційно безпечно припинити терапію антикоагулянтами через п'ять-сім місяців після неспровокованого ВТЕ) – ця модель має багато методологічних проблем, хоча пройшла зовнішню перевірку

Віденська модель прогнозування використовує пропорційну модель небезпек, включаючи стать, локалізацію флеботромбозу і наявність/відсутність ТЕЛА та димер D, як предиктори ризику. Індивідуалізований кумулятивний рівень рецидивів через один і п'ять років можна оцінити за допомогою інтернет-калькулятора (<http://www.meduniwien.ac.at/user/georg.heinze/zipfile/ViennaPredictionModel.html>) або номограми (ця модель має сильну методологію та пройшла зовнішню перевірку)

Опитувальник DASH (D-димер, вік, стать, гормональна терапія) також використовує модель пропорційних ризиків і може бути використаний для розрахунку індивідуального сукупного ризику рецидиву ВТЕ через один, два та п'ять років (підвищений рівень D-димеру після припинення антикоагуляції, вік <50 років, чоловіча стать і ВТЕ, не пов'язані з гормональною терапією (у жінок), є основними предикторами ризику рецидиву ВТЕ): при сумарній кількості балів <=1 можна потенційно безпечно припинити антикоагулянтну терапію ((ця модель має сильну методологію, але не пройшла зовнішньої перевірки)

**HERDOO2 clinical decision rule:
risk of VTE recurrence in women with unprovoked VTE (6).**

Predictor	Points
Hyperpigmentation, Edema or Redness in either leg (signs of PTS)	1
D-dimer ≥ 250 $\mu\text{g/L}$ (VIDAS D-Dimer Exclusion II)	1
Obesity (body mass index ≥ 30 kg/m^2)	1
Older age (≥ 65 years)	1
Interpretation	
Low risk – consider discontinuation of OAT	TOTAL
High risk – consider continuation of OAT	0 or 1
	≥ 2

PTS: post-thrombotic syndrome
Predictors are assessed while the patient is still on oral anticoagulants

Sex
 male female

Location
 distal DVT proximal DVT pulmonary embolism

D-Dimer (ug/l) (100 - 2000)
 Blood sample taken 3 weeks after discontinuation of anticoagulation therapy

Disclaimer
 I confirm that I have read the disclaimer carefully, that I understand it, and that I accept its contents.

Characteristic	Score
D-dimer abnormal 30 d after stopping anticoagulant therapy	+2
Age ≤ 50	+1
Sex: male	+1
Hormone-use provoked VTE	-2
Final score	Annual risk (95% CI)
≤ 1	3.1% (2.3–3.9)
2	6.4% (4.8–7.9)
≥ 3	12.3% (9.9–14.7)

Вибір антикоагулянта для пацієнтів із спровокованим проксимальним тромбозом глибоких вен

(за European Society for Vascular Surgery (ESVS), 2021 р.)

Пацієнтам із спровокованим проксимальним тромбозом глибоких вен в основній фазі лікування рекомендовано лікування прямим пероральним антикоагулянтом замість антагоніста вітаміну К

Recommendation 16

For patients with provoked proximal deep vein thrombosis, treatment with a direct oral anticoagulant is recommended over a vitamin K antagonist for the principal treatment phase.

Class	Level	Reference
I	A	Kakkos <i>et al.</i> (2014) ¹²⁹

Вибір антикоагулянта для пацієнтів з неспровокованим проксимальним тромбозом глибоких вен

(за European Society for Vascular Surgery (ESVS), 2021 р.)

Пацієнтам із неспровокованим проксимальним тромбозом глибоких вен рекомендується лікування прямим пероральним антикоагулянтом замість лікування низькомолекулярним гепарином з наступним призначенням антагоніста вітаміну К під час основної фази лікування

Recommendation 19		
For patients with unprovoked proximal deep vein thrombosis, treatment with a direct oral anticoagulant is recommended over treatment with low molecular weight heparin followed by a vitamin K antagonist for the principal treatment phase.		
Class	Level	Reference
I	A	Kakkos <i>et al.</i> (2014) ¹²⁹

Пацієнтам із неспровокованим проксимальним тромбозом глибоких вен, які потребують антикоагулянтної терапії тривалістю понад 6 місяців, але не вважаються такими, що мають дуже високий ризик рецидиву, слід розглянути застосування зниженої дози прямих оральних антикоагулянтів: апіксабану (2,5 мг двічі на день) або ривароксабану (10 мг один раз на добу). на день

Recommendation 23		
For patients with unprovoked proximal deep vein thrombosis requiring extended anticoagulation beyond six months but not deemed to be at very high risk of recurrence, use of a reduced dose of the direct oral anticoagulants apixaban (2.5 mg twice a day) or rivaroxaban (10 mg once a day) should be considered.		
Class	Level	References
Ila	B	Agnelli <i>et al.</i> (2013), ¹⁴⁰ Weitz <i>et al.</i> (2017) ¹⁵⁴

Пацієнтам із неспровокованим тромбозом глибоких вен аспірин не рекомендується для тривалої антитромботичної терапії

Recommendation 24		
For patients with unprovoked deep vein thrombosis, aspirin is not recommended for extended antithrombotic therapy.		
Class	Level	References
III	A	Becattini <i>et al.</i> (2012), ¹³⁸ Brighton <i>et al.</i> (2012) ¹³⁹

Антикоагулянтна терапія у пацієнтів з тромбозом підшкірних вен нижніх кінцівок

(за European Society for Vascular Surgery (ESVS), 2021 р.)

- Для пацієнтів з ізольованим тромбозом підшкірних вен нижніх кінцівок з довжиною тромбу < 5 см (його довжину слід визначати під час виконання ДУЗС) та відсутності факторів високого ризику (злоякісних новоутворів, тромбофілії, поширення тромбозу на глибокі вени) антикоагулянтна терапія не рекомендована

Recommendation 44

For patients with isolated lower limb superficial vein thrombosis < 5 cm in length on ultrasound and lacking high risk features, such as malignancy, thrombophilia, or proximity to the deep venous system, anticoagulation is not recommended.

Class	Level	Reference
III	C	Consensus

- Для пацієнтів з тромбозом підшкірних вен, який закінчується на ≥ 3 см до місця впадіння підшкірних вен у глибокі та довжина тромбу становить ≥ 5 см, рекомендована терапія фондапаринуксом в дозі 2,5 мг один раз на добу

Recommendation 45

For patients with lower limb superficial vein thrombosis ≥ 3 cm away from the junction with the deep veins and extending ≥ 5 cm in length, fondaparinux 2.5 mg once daily is recommended.

Class	Level	Reference
I	B	Decousus <i>et al.</i> (2010) ²⁶²

Антикоагулянтна терапія у пацієнтів з тромбозом підшкірних вен нижніх кінцівок

(за European Society for Vascular Surgery (ESVS), 2021 р.)

- Для пацієнтів з тромбозом підшкірних вен, який закінчується на ≥ 3 см до місця впадіння підшкірних вен у глибокі та довжина тромбу становить ≥ 5 см, можна використовувати середні дози НМГ в якості альтернативи фондапаринусу

Recommendation 46

For patients with lower limb superficial vein thrombosis ≥ 3 cm away from the junction with the deep veins and extending ≥ 5 cm in length, an intermediate dose of a low molecular weight heparin should be considered as an alternative to fondaparinux.

Class	Level	References
IIa	B	Cosmi <i>et al.</i> (2012), ²⁵⁹ Decousus <i>et al.</i> (2010), ²⁶² Duffett <i>et al.</i> (2019) ²⁷²

- Для пацієнтів з тромбозом підшкірних вен, який супроводжується високим клінічним та/або анатомічним ризиком можна розглянути доцільність проведення антикоагулянтної терапії тривалістю 3 місяці

Recommendation 49

For patients with superficial vein thrombosis of the leg, which exhibits high risk clinical and/or anatomical features, a three month course of anticoagulation may be considered.

Class	Level	Reference
IIb	C	Nikolakopoulos <i>et al.</i> (2018) ²⁶¹

Лікувальна тактика при недостатній ефективності антикоагулянтної терапії

- незважаючи на те, що АВК, НМГ і ПОАК є високоефективними середниками, жоден з них не має 100% ефективності
- у разі виникнення підозри на неефективність лікування антикоагулянтами, слід спочатку перевірити, чи виникла нова подія ВТЕ, чи симптоми пов'язані з цією подією чи іншою причиною
- якщо є переконливі докази рецидиву, незважаючи на антикоагулянтну терапію, необхідно ретельно перевірити дотримання режиму лікування, використовуючи при необхідності відповідні лабораторні дослідження
- необхідно переглянути дозування антикоагулянтів, враховуючи функцію нирок і масу тіла пацієнта
- слід розглянути можливість прихованої тромбофілії або злоякісного новоутвору
- у випадку рецидиву ВТЕ, незважаючи на адекватну антикоагулянтну терапію, слід розглянути:
 - заміну одного препарату на інший (наприклад, перехід на НМГ, якщо використовується оральний антикоагулянт)
 - підвищення дози НМГ або ПОАК (якщо використовується їх профілактична доза)
 - перехід на АВК з вищим цільовим рівнем МНВ (наприклад, 2,5–3,5 замість 2,0–3,0) або додавання антитромбоцитарного препарату
- слід переглянути стратифікацію ризику кровотечі перед внесенням змін до антикоагулянтної терапії

Антикоагулянтна терапія при рецидиві ТГВ

- в літературних джерелах мало інформації про природний перебіг та оптимальне лікування рецидиву ТГВ, який традиційно вважається пов'язаним із збільшенням частоти повторного ВТЕ, що потребує невизначеної антикоагуляції, та супроводжується підвищенням частоти посттромбофлебітичного синдрому
- пацієнтам зі спровокованим рецидивом ТГВ цілком можна призначати тримісячний курс антикоагулянтної терапії
- пацієнтам із неспровокованим рецидивом ТГВ може знадобитися значно довший або невизначений строк антикоагуляції, як показано в дослідженні Duration of Anticoagulation (DURAC), де 227 пацієнтів із другим (рецидивним) епізодом ВТЕ були випадковим чином розподілені на дві підгрупи: підгрупу шестимісячної антикоагулянтної терапії та підгрупу безстрокової антикоагуляції; після чотирьох років спостереження третій епізод ВТЕ (другий рецидив) спостерігався у 20,7% пацієнтів першої підгрупи та у 2,6% другої підгрупи; не було різниці в смертності між двома підгрупами пацієнтів, хоча існувала тенденція до більш високого ризику великої кровотечі в підгрупі, якій антикоагулянтну терапію продовжували невизначений час

Моніторинг і нагляд після тромбозу глибоких вен: ДУЗС

(за European Society for Vascular Surgery (ESVS), 2021 р.)

- при дослідженні тривалості антикоагулянтної терапії на основі компресійної ультрасонографії (DACUS) ДУЗС використовувалося для визначення наявності залишкової обструкції вени (ЗОВ). ЗОВ вважався стан, якщо була неможливо стиснути 40% діаметру вени. Пацієнтам з першим епізодом ТГВ, які отримували антикоагулянтну терапію протягом трьох місяців, показника ЗОВ не враховували. Пацієнтів із врахуванням показника ЗОВ рандомізовували для припинення або продовження приймання антикоагулянтів протягом дев'яти додаткових місяців (пацієнтам, які не мали ЗОВ, антикоагулянтна терапія була припинена). Після цього оцінювали наявність рецидиву ВТЕ та/або великої кровотечі. За результатами цього дослідження було зроблено висновок, що відсутність ЗОВ ідентифікує групу пацієнтів із дуже низьким ризиком повторного тромбозу, які можуть безпечно припинити антикоагулянтну терапію
- розширене дослідження DACUS було проспективним дослідженням для оцінки оптимальної тривалості терапії АВК у пацієнтів з першим неспровокованим ТГВ, у якого перевіряли наявність ЗОВ через три місяці після введення АВК; ті, у кого не було ЗОВ, призупинили АВК, тоді як пацієнти з ЗОВ продовжували прийом оральних антикоагулянтів, терміном до двох років. Після припинення терапії АВК частота рецидиву проксимального ТГВ становила 1,4% і 10,4% у групах без ЗОВ і ЗОВ відповідно. Ці результати вказують на те, що у пацієнтів із стійким ЗОВ лікування, продовжене до двох років, значно знижує, але не усуває ризик повторного тромбозу
- у систематичному огляді було оцінено прогностичну цінність ЗОВ щодо рецидиву ВТЕ у 14 дослідженнях (включаючи п'ять РКД). Дослідники дійшли висновку, що ЗОВ був пов'язаний із помірним підвищенням ризику рецидиву ВТЕ, і, здається, не було жодної прогностичної цінності для пацієнтів із неспровокованим ТГВ після припинення антикоагуляції

- Пацієнтам із тромбозом глибоких вен можна розглянути можливість проведення повторного ультразвукового дослідження всієї ноги наприкінці лікування антикоагулянтами, щоб визначити новий вихідний анатомічний статус

Recommendation 25

For patients with deep vein thrombosis, repeat whole leg ultrasound may be considered at the end of anticoagulant treatment to determine the new baseline anatomic status.

Class	Level	References
IIb	C	Meissner (2001), ¹⁵⁵ Ascher et al. (2004) ¹⁵⁶

Визначення рівня D-димеру та показника залишкової обструкції вени з метою вирішення доцільності продовження антикоагулянтної терапії

(за European Society for Vascular Surgery (ESVS), 2021 р.)

Для пацієнтів із тромбозом глибоких вен, які є потенційними кандидатами на продовжену антикоагуляцію, наявність залишкової обструкції вени (ЗОВ) під час виконання ДУЗС та/або рівень димеру D можна враховувати в процесі прийняття рішення щодо продовження антикоагулянтної терапії

Recommendation 28

For patients with deep vein thrombosis who are potential candidates for extended anticoagulation, residual vein obstruction on ultrasound, and/or D dimer level may be considered in the decision making process.

Class	Level	References
IIb	B	Siragusa <i>et al.</i> (2011), ¹⁶⁴ Palareti <i>et al.</i> (2014), ¹⁶⁸ Prandoni <i>et al.</i> (2015) ¹⁶⁹

Компресійна терапія у лікуванні гострої фази тромбозів глибоких вен (за European Society for Vascular Surgery (ESVS), 2021 р.)

Для пацієнтів з проксимальним тромбозом глибоких вен рання (протягом перших 24 годин від початку захворювання) еластична компресія (еластичне бинтування або еластичні панчохи з силою компресії 30-40 мм рт. ст.) рекомендується для зменшення болю, набряку та у подальшому залишкової венозної обструкції

Recommendation 31		
For patients with proximal deep vein thrombosis, early compression at 30 – 40 mmHg with either multilayer bandaging or compression hosiery, applied within 24 hours, is recommended to reduce pain, oedema, and residual venous obstruction.		
Class	Level	References
I	A	Partsch & Blattler (2000), ¹⁸¹ Roumen-Klappe <i>et al.</i> (2009), ¹⁸² Arpaia <i>et al.</i> (2007), ¹⁸³ Amin <i>et al.</i> (2018) ¹⁸⁴

Компресійна терапія, як засіб профілактики ПТС (за European Society for Vascular Surgery (ESVS), 2021 р.)

Для пацієнтів із проксимальним ТГВ слід розглянути можливість використання компресійних підколінок з метою зниження ризику розвитку посттромботичного синдрому

Recommendation 32		
For patients with proximal deep vein thrombosis, use of below knee compression stockings should be considered in order to reduce the risk of post-thrombotic syndrome.		
Class	Level	References
IIa	A	Kahn <i>et al.</i> (2014), ¹⁷³ Prandoni <i>et al.</i> (2004), ¹⁷⁴ Partsch <i>et al.</i> (2004), ¹⁷⁶ Brandjes <i>et al.</i> (1997), ²⁰² Aschwanden <i>et al.</i> (2008), ²⁰⁸ Ginsberg <i>et al.</i> (2001) ²¹²

Тривалість компресійної терапії при проксимальних ТГВ (за European Society for Vascular Surgery (ESVS), 2021 р.)

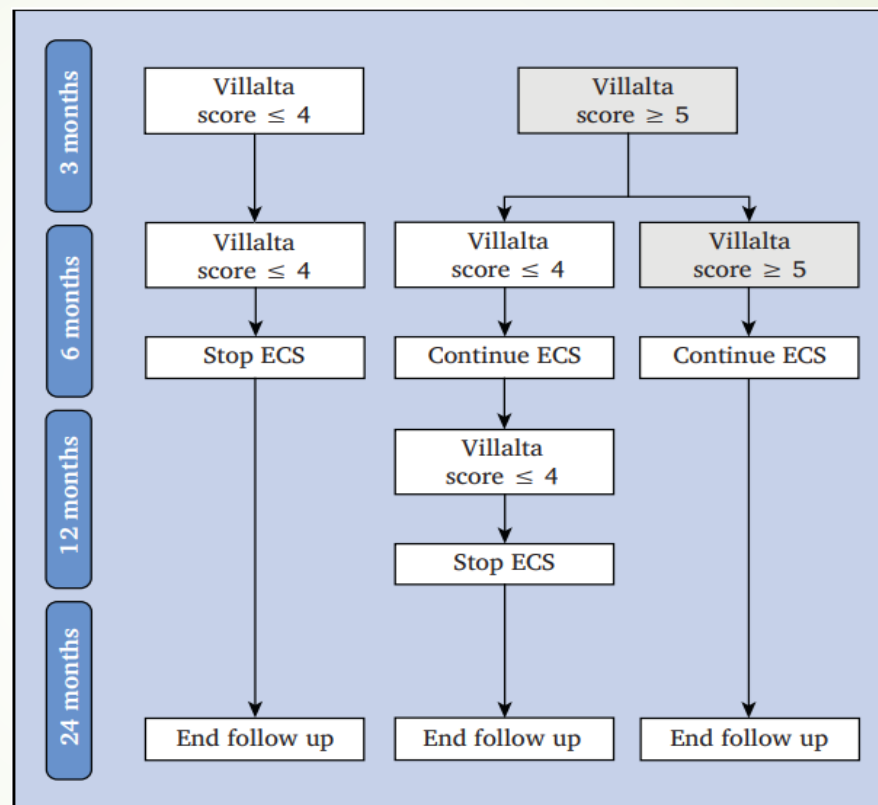
Для пацієнтів з проксимальним ТГВ і обмеженими симптомами та ознаками (4 або менше балів згідно з шкалою Villalta), рекомендується обмежити використання еластичних підколінок до шести або 12 місяців

Recommendation 33

For patients with proximal deep vein thrombosis and with limited symptoms and signs, as described in the Villalta score, it is recommended to limit the use of below knee stockings to six or 12 months.

Class	Level	References
I	A	Ten Cate-Hoek <i>et al.</i> (2018) ¹⁷⁵ Aschwanden <i>et al.</i> (2008), ²⁰⁸ Mol <i>et al.</i> (2016) ²⁰⁹

Алгоритм визначення тривалості компресійної терапії у пацієнтів з ТГВ (за European Society for Vascular Surgery (ESVS), 2021 р.)



- пацієнти з двома (через 3 та 6 місяців після початку захворювання) послідовними показниками суми балів ≤ 4 згідно з шкалою Villalta можуть припинити компресійну терапію через 6 місяців
- пацієнтам, у яких через 3 місяців від початку захворювання сума балів згідно з шкалою Villalta становила ≥ 5 , а через 6 місяців ≤ 4 - слід продовжити компресійну терапію на строк до 12 місяців і, якщо через 12 місяців сума балів надалі становить ≤ 4 , компресійну терапію можна припинити
- пацієнтам, у яких через 3 місяців від початку захворювання сума балів згідно з шкалою Villalta становила ≥ 5 і через 6 місяців надалі залишається такою ж - слід продовжити лікування протягом 24 місяців або довше, якщо необхідно

Раннє видалення тромба

(за European Society for Vascular Surgery (ESVS), 2021 р.)

В окремих пацієнтів із симптомним клубово-стегновим флеботромбозом слід розглянути раннє видалення тромба

Для пацієнтів із стегново-підколінним флеботромбозом або тромбозом гомілкових вен раннє видалення тромба не рекомендоване

Recommendation 34		
In selected patients with symptomatic iliofemoral deep vein thrombosis, early thrombus removal strategies should be considered.		
Class	Level	References
IIa	A	Enden <i>et al.</i> (2012), ²²² Vedantham <i>et al.</i> (2017), ²²³ Notten <i>et al.</i> (2020), ²²⁶ Sharifi <i>et al.</i> (2012), ²³⁰ Comerota <i>et al.</i> (2019), ²³³ Kahn <i>et al.</i> (2020) ²³⁷

Recommendation 35		
For patients with deep vein thrombosis limited to femoral, popliteal, or calf veins, early thrombus removal is not recommended.		
Class	Level	Reference
III	B	Kearon <i>et al.</i> (2019) ²³⁴

Використання кава-фільтрів

(за European Society for Vascular Surgery (ESVS), 2021 р.)

- ▶ Для пацієнтів із проксимальним тромбозом глибоких вен, які мають протипоказання до антикоагулянтної терапії під час початкової або основної фази лікування, рекомендована імплантація тимчасового кава-фільтру у нижню порожнисту вену

Recommendation 29

For patients with proximal deep vein thrombosis who have contraindications to anticoagulation during the initial or principal treatment phase, temporary inferior vena cava filter insertion is recommended.

Class	Level	Reference
I	C	Turner <i>et al.</i> (2018) ¹⁷⁰

- ▶ Для пацієнтів, які приймають антикоагулянти з приводу тромбозу глибоких вен, рутинне використання кава-фільтрів нижньої порожнистої вени не рекомендоване

Recommendation 30

For patients who are anticoagulated for deep vein thrombosis, the routine use of inferior vena cava filters is not recommended.

Class	Level	Reference
III	B	Prepic Study Group (2005) ¹⁷¹

Схема лікування спровокованого проксимального ТГВ нижніх кінцівок (за винятком, коли провокуючими факторами є вагітність або злоякісне новоутворення)

(за European Society for Vascular Surgery (ESVS), 2021 р.)

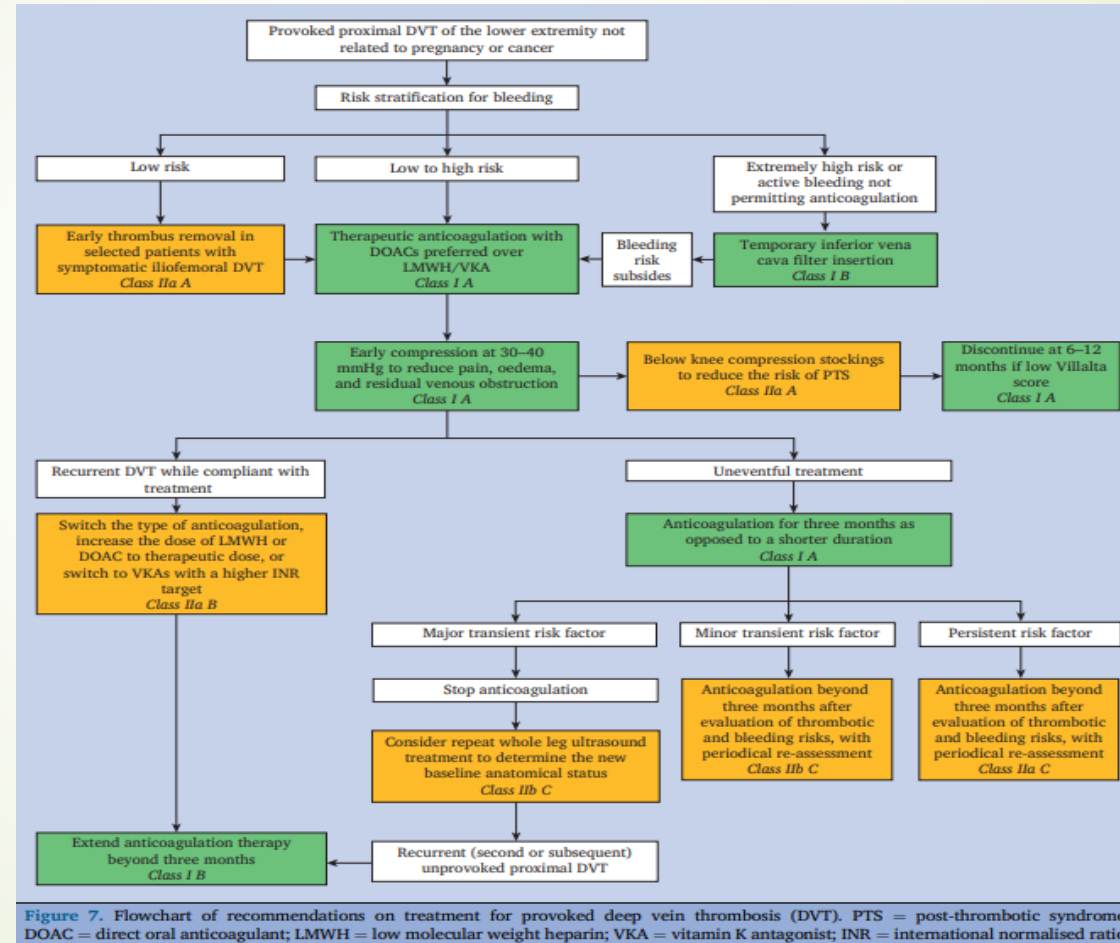


Схема лікування неспровокованого проксимального ТГВ нижніх кінцівок (за European Society for Vascular Surgery (ESVS), 2021 р.)

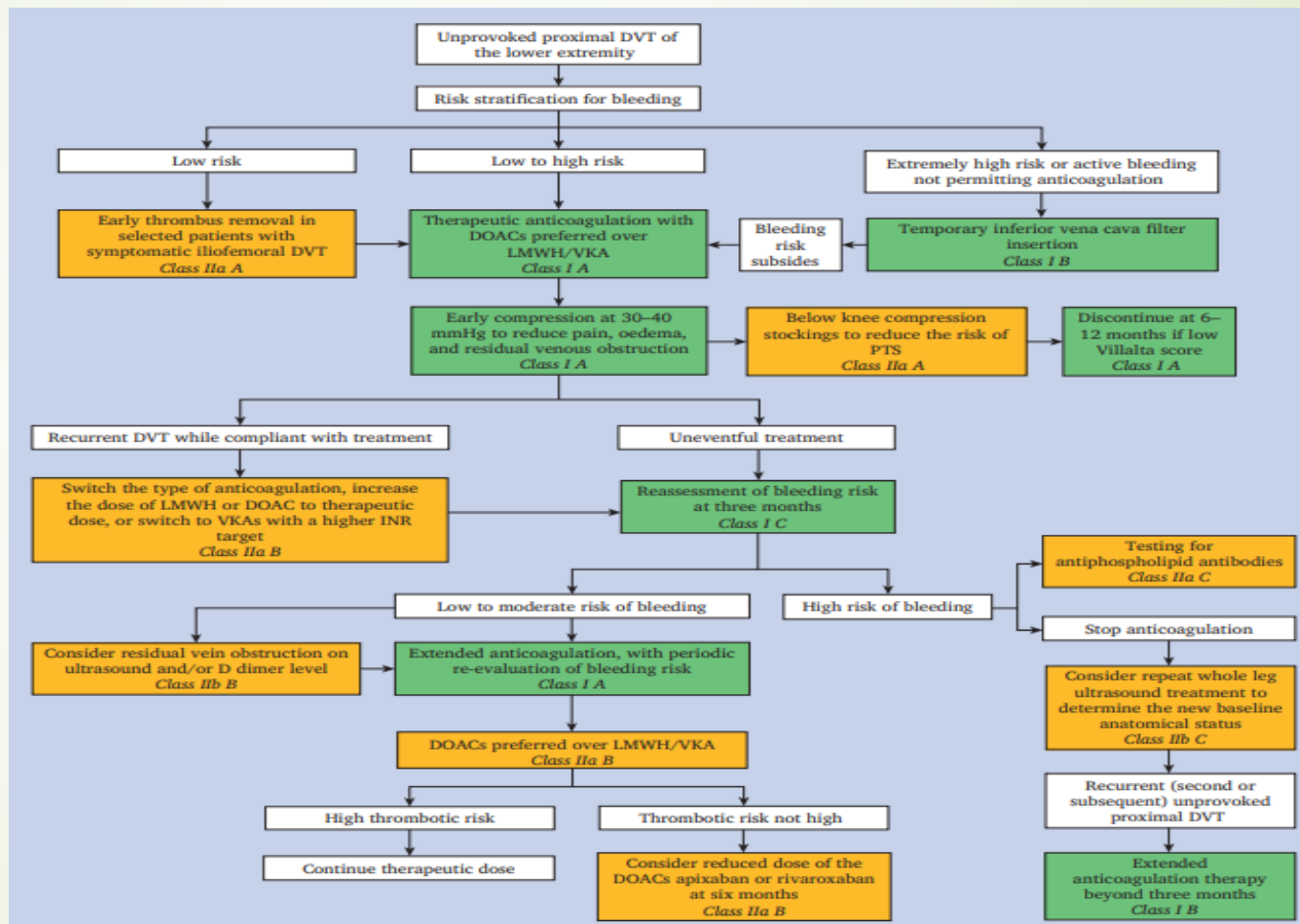


Figure 8. Flowchart of recommendations for treatment of unprovoked deep vein thrombosis (DVT). PTS = post-thrombotic syndrome; DOAC = direct oral anticoagulant; LMWH = low molecular weight heparin; VKA = vitamin K antagonist; INR = international normalised ratio.

Схема лікування гострого тромбофлебіту нижніх кінцівок (за European Society for Vascular Surgery (ESVS), 2021 р.)

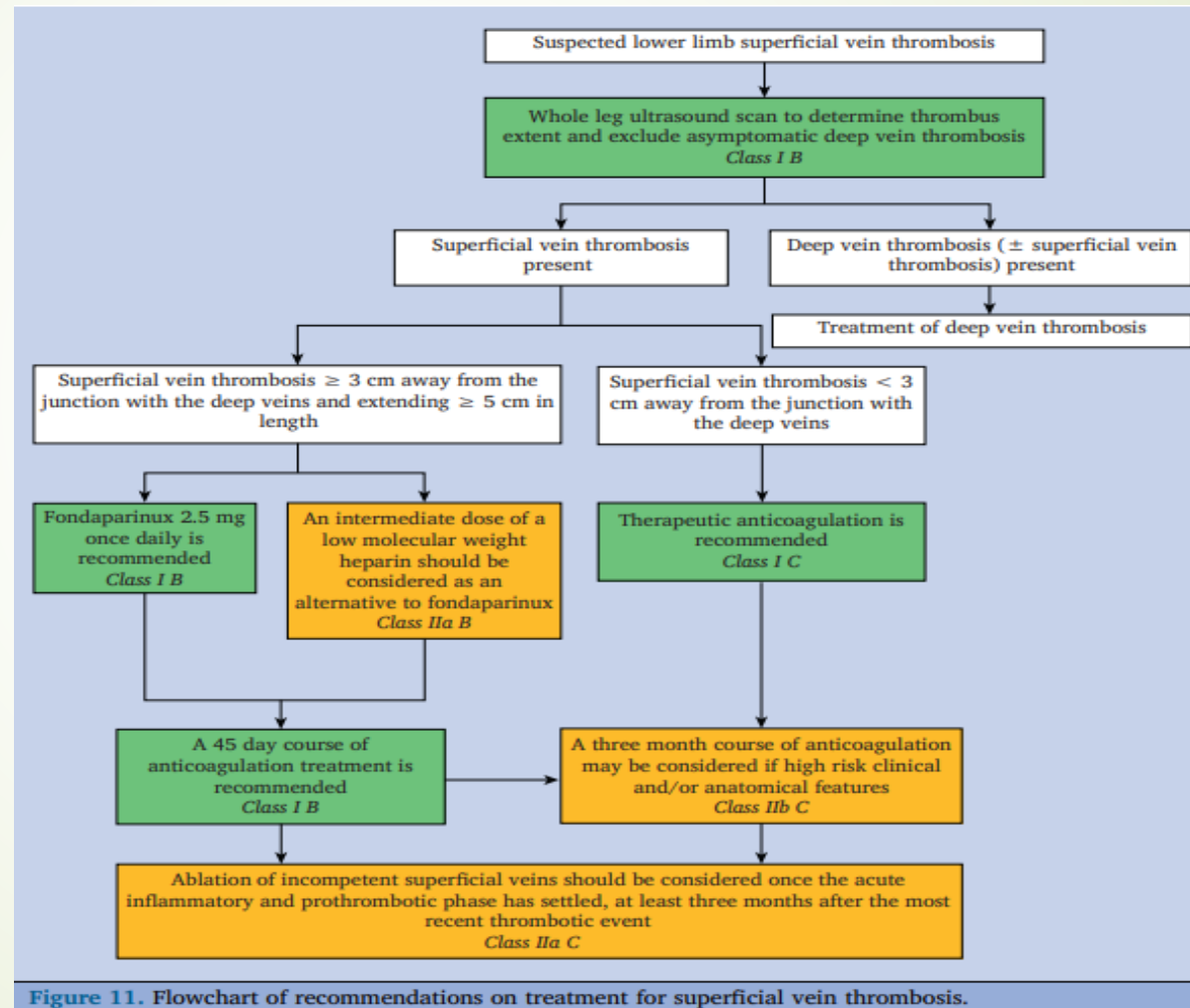


Figure 11. Flowchart of recommendations on treatment for superficial vein thrombosis.

Лікування катетерспровокованого венозного тромбозу (КСВТ)

(за European Society for Vascular Surgery (ESVS), 2021 р.)

- Для пацієнтів з КСВТ видалення венозного катетера, який спровокував тромбоз, слід розглянути у таких випадках:

1. відсутня необхідність в цьому катетері
2. цей катетер не функціонує
3. антикоагулянти протипоказані
4. під час антикоагулянтної терапії не зникають симптоми
5. КСВТ небезпечний для збереження кінцівки або життя

Recommendation 57

For patients with catheter related thrombosis, catheter removal should be considered, when (1) it is not needed; (2) it is not functional; (3) anticoagulation is contraindicated; (4) symptoms are not resolving with anticoagulation; or (5) the thrombosis is limb or life threatening.

Class	Level	Reference
IIa	C	Baumann Kreuziger <i>et al.</i> (2015) ³²⁷

- Для пацієнтів з КСВТ слід розглянути антикоагулянтну терапію з використанням гепарину або НМГ з подальшим переведенням на антагоністи вітаміну К та мінімальною тривалістю 3 місяці

Recommendation 58

For patients with catheter related thrombosis, anticoagulation with low molecular weight heparin or low molecular weight heparin followed by vitamin K antagonists should be considered for a minimum of three months.

Class	Level	References
IIa	C	Debourdeau <i>et al.</i> (2013), ²⁹⁵ Barco <i>et al.</i> (2017) ²⁹⁶



Дякую за увагу!