

Возможности медикаментозной коррекции высокого тромбоемболического риска у госпитализированных терапевтических больных



Е.А. Коваль

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

В обзоре освещены патогенез венозных тромбоемболий, клиническая значимость, факторы риска и частота развития этого осложнения у больных терапевтического профиля. Коротко представлены характеристики модели гемостаза М. Hoffman и D.M. Monge и возможности повышения эффективности антитромботической терапии в клинической практике с ее помощью. Приведены данные клинических исследований MEDENOX, PREVENT, ARTEMIS и метаанализов, аргументирующие целесообразность использования низкомолекулярных гепаринов и синтетического ингибитора фактора Ха фондапаринукса для профилактики венозных тромбоемболий у больных. Обсужден вопрос оптимальной длительности профилактической терапии этого осложнения. Представлена информация о препаратах новой генерации антикоагулянтов — аписабане, дабигатране и ривароксабане, применяемых для радикального изменения характера и способов проведения тромбопрофилактики у тяжелых больных по результатам исследований ADOPT и MAGELLAN. Помещены рекомендации по рациональному выбору антикоагулянта у различных групп пациентов с учетом эффективности профилактики венозных тромбоемболий и безопасности лечения в отношении развития геморрагических осложнений.

Ключевые слова: гемостаз, венозные тромбоемболии, антитромботическая терапия, антикоагулянты, геморрагические осложнения.

Венозные тромбоемболии (ВТ), которые включают в себя тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоемболию легочной артерии (ТЭЛА), во всем мире ассоциированы с высокой смертностью. По данным Американского колледжа врачей, занимающихся заболеваниями органов грудной клетки (АССР), из госпитализированных терапевтических больных средний и высокий риск возникновения ВТ имеют 42 %, а у 10—20 % из них эти события реализуются [11]. Результаты вскрытий свидетельствуют, что более чем 10 % смертей у таких больных связаны с ВТ, а эффективная профилактика тромбозов способна

снизить этот риск наполовину [10]. Возросшая приверженность врачей к рекомендациям по тромбопрофилактике, согласно многолетним данным, за период с 1966 по 2000 г. позволила достигнуть снижения частоты фатальных тромбоемболий, по результатам аутопсий, на 71 % у больных хирургического профиля и только на 18 % — у больных терапевтического [2, 5]. Таким образом, профилактика ВТ у стационарных терапевтических больных остается неудовлетворительной, и только 40 % из них получают должное профилактическое лечение. Поскольку 75 % фатальных случаев ТЭЛА возникают именно в госпитальный период, ведение таких больных должно обязательно включать оценку тромбоемболического риска и при его повышении — медикаментозную профилактику ВТ.

В основе патогенеза ВТ лежит классическая триада Вирхова. Она включает замедление крово-

Стаття надійшла до редакції 27 грудня 2012 р.

Коваль Олена Акиндинівна, д. мед. н., проф.
49027, м. Дніпропетровськ, вул. 8 Березня, 1а, кв. 7
Тел. (562) 45-68-05. E-mail: kovalena@dsma.dp.ua

тока, гиперкоагуляцию, которая зависит от изменения активности плазменных факторов гемостаза, и воспаление, способствующее активизации последних под влиянием циркулирующих провоспалительных цитокинов.

Основные факторы риска развития ВТ у больных терапевтического профиля [10]

Острые заболевания

- Острый инфаркт миокарда
- Острые инфекции
- Острое респираторное заболевание
- Острые ревматические болезни
- Аутоиммунные заболевания
- Ишемический инсульт

Клинические факторы

- Возраст > 60 лет
- ВТ в анамнезе
- Хроническая сердечная недостаточность (NYHA III–IV)
- Новообразования
- Тромбофилии в анамнезе
- Значительное ограничение подвижности
- Терапия эстрогенами и беременность
- Ожирение
- Тромбоцитоз
- Варикозная болезнь вен
- Нефротический синдром и хроническое заболевание почек

Генетические факторы

- Дефицит антитромбина III
- Дефицит протеина С
- Гипергомоцистеинемия
- Высокий уровень протромбина
- Аномальный фактор V Лейдена
- Повышение уровня VIII фактора
Гиперфибриногенемия

Помимо заболеваний и состояний, усиливающих риск возникновения ВТ, есть также ряд общих факторов риска. В отличие от артериального тромбоза, при котором пожилой возраст в большей степени повышает геморрагический риск, для ВТ возраст является фактором тромботического риска из-за малой подвижности и частоты новообразований. У больных старше 60 лет риск ВТ возрастает экспоненциально и составляет, по обобщенным данным клинических исследований, 1,8 (95 % доверительный интервал (ДИ) — 1,2–2,7). Закономерно, что еще больший риск (4,7 при 95 % ДИ 3,0–7,2) наблюдают при наличии предшествующего эпизода ВТ. При этом частота рецидивов ВТ в течение 3 лет составляет, по разным данным, от 15 до 25 % [10]. Хотя иммобилизация является традиционным фактором риска развития ВТ, значимость ее не установлена. Сроки, наиболее полно изученные в многоцентровых исследованиях, составляют от 6

до 14 сут. Иммобилизация в течение 7 сут увеличивала риск ВТ в 1,9 раза (95 % ДИ — 1,3–2,7) [20]. У больных с умеренно ограниченной подвижностью риск ВТ рассчитать сложно, но он, несомненно, повышен. Активный неопластический процесс может повысить риск ВТ более чем в 6 раз, и даже после учета иных факторов риска составляет 2,8 (95 % ДИ — 1,9–4,2). Большинство сведений при этом получено именно при наблюдении больных терапевтического профиля [10]. Это связано со способностью большинства опухолей продуцировать тканевой фактор, подавлять процессы эндогенного фибринолиза и вызывать потребление антитромбина III. Наибольший риск развития ВТ наблюдают при опухолях желудка и поджелудочной железы. Ожирение может удвоить риск возникновения ВТ, однако возможные патогенетические факторы (адипонектин и лептин) только исследуют [19]. Хотя хронические заболевания почек с нарушением их функции традиционно рассматривают как фактор геморрагического риска при антикоагулянтной терапии, тем не менее их наличие ассоциируется со снижением концентрации нативных белков-факторов фибринолиза и может усиливать прокоагулянтный потенциал крови.

Успешная реализация возможностей повышения эффективности антитромботической терапии базируется на модели гемостаза М. Hoffman и D.M. Monge [13], в основе которой лежит взаимодействие клеток и факторов свертывания (рисунок). Она пришла на смену предложенной в 1964 г. McFarlane и соавторами классической модели гемостаза, базирующейся исключительно на плазменных факторах коагуляции, выделении т. н. внутреннего и внешнего путей их активизации, в которой не придавали должного значения роли тромбоцитов. Предложенная в 2001 г. модель М. Hoffman и D.M. Monge [13] отражает более физиологический, интегративный и функциональный взгляды как на сложные биохимические процессы на поверхности ряда клеток, так и на определенные, частично независимые, параллельные каскады активации и инактивации плазменных факторов коагуляции. Согласно данной модели, коагуляция начинается с так называемого процесса инициации на поверхности клеток, несущих тканевой фактор (ТФ), — моноцитов/макрофагов, активированных эндотелиальных клеток — каскада активации факторов свертывания крови, который в присутствии фактора VIIa в комплексе с ТФ впоследствии вызывает активацию факторов IX и Xa (который затем активирован фактор V до Va), приводя к образованию малых доз активного тромбина. В фазу усиления, или примирования («запала»), это небольшое количество тромбина активирован тромбоциты, вызывая реакцию высвобождения из α -гранул, а также факторы V, XI, VIII (отщепляя последний от фактора фон Виллебран-

да). Во время фазы распространения фактор IXa связывается с активированными тромбоцитами и вызывает дальнейшую их активацию. Дополнительным источником фактора IX является XI. Комплексирование факторов IXa и Va ведет к так называемому взрыву тромбообразования. Таким образом, процесс инициации гемокоагуляции, наряду с появлением большого количества ТФ как наиболее раннего последствия инициации процесса тромбообразования вследствие любых причин контролируется также фактором Xa. Последующим наиболее активным участником коагуляции является тромбин — фактор IIa. Взаимоотношением этих двух основных факторов и возможностями их нейтрализации и определяется исход процесса коагуляции. Поэтому инактивизация факторов Xa и IIa, одновременно либо по отдельности, всегда являлась конечной целью антитромботической терапии и профилактики, начиная с первого из использованных для этого препаратов — нефракционированного гепарина (НФГ) [3, 4, 21].

Если перейти от схем гемостаза к клиническому течению заболевания, можно предположить, что у больных с факторами риска тромбоза либо с тромботическими событиями в анамнезе процесс инициации гемостаза уже запущен, и малые количества тромбина, образовавшегося благодаря фактору Xa, активируют тромбоциты и ведут к дальнейшему системному распространению гемокоагуляционных нарушений. В большинстве случаев недопущение дальнейшего образования фактора Xa предотвращает дополнительное образование тромбина и каскадный гемокоагуляционный «взрыв». К преимуществам блокады фактора Xa относятся меньшая потребность в эндогенном гепарине (важно при бронхолегочной патологии, курении), и для новых пероральных антикоагулянтов — связывание препарата не только с плазменным протромбиновым комплексом (как, например, фондапаринукса), но и со сгустком, где также присутствует фактор Xa. Такие препараты не взаимодействуют с тромбоцитами [3, 21]. Подавление больших количеств уже имеющегося фактора IIa, образовавшихся вследствие быстрого развития системной коагуляции или высвободившихся из тромбов под действием фибринолиза, — также важная цель лечения. Однако полная блокада фактора IIa, подавляя образование фибрина, активацию тромбоцитов, процессы воспаления (продукцию Р-селектина, адгезию и хемотаксис лейкоцитов) и отчасти пролиферации (секрецию ростовых факторов, ангиогенез), что столь значимо для онкологических больных, может «отменять» и некоторые антикоагуляционные свойства тромбина (активацию протеина С и образование простациклина) [3, 21].

Одновременное достижение преимущественной блокады фактора Xa с сохранением меньшего, но клинически значимого в условиях персистирующе-

го тромбообразования антитромбинового действия, представляется оптимальным путем профилактики ВТ у тяжелых обездвиженных хронических больных. Как известно, антикоагулянтами, обладающими подобными свойствами, являются низкомолекулярные гепарины (НМГ), которые пришли на смену первому антикоагулянту НФГ, успешно используемому долгие годы для профилактики тромбозов.

Многочисленные клинические исследования показали их аналогичную эффективность в сочетании с улучшением профиля побочных эффектов [17]. Целесообразность использования НМГ или синтетического ингибитора Xa фактора фондапаринукса для профилактики ВТ у терапевтических больных продемонстрирована в трех крупных исследованиях. В исследовании MEDENOX, оценившем режим применения эноксапарина в дозе 20—40 мг/сут по сравнению с плацебо, наблюдали значительное снижение частоты ВТ и тромбоэмболий (относительный риск (ОР) — 0,37). При этом не было повышения риска кровотечений [18]. В исследовании PREVENT изучен дальтепарин и также установлено, хотя и меньшее, чем для эноксапарина, снижение частоты тромботических событий (ОР 0,55 по сравнению с плацебо) при от-

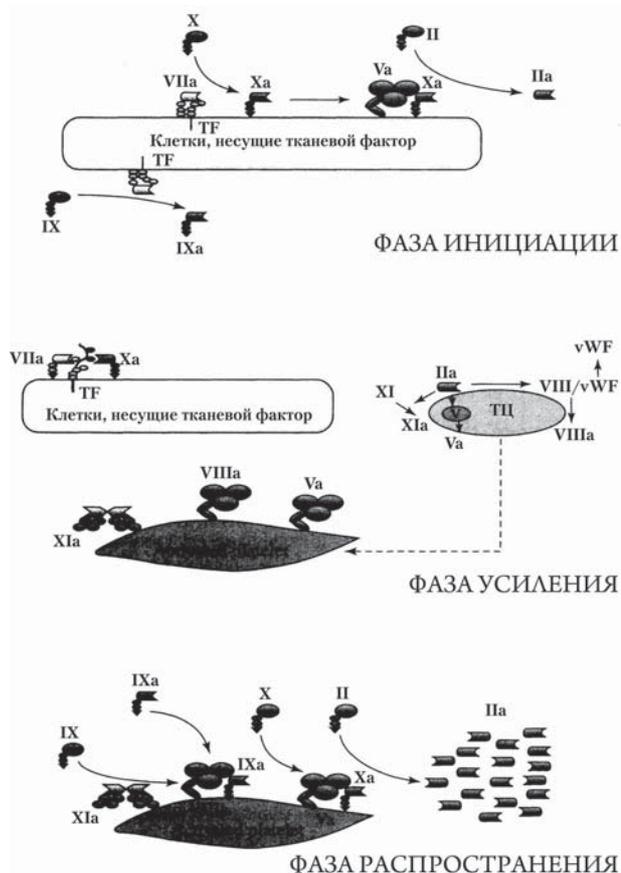


Рисунок. Стадии клеточно-зависимой модели гемостаза [13].
 Объяснение в тексте
 TF — тканевой фактор; TFPI — ингибитор пути тканевого фактора; vWF — фактор фон Виллебранда; IIa — тромбин; II — протромбин; ТЦ — тромбоциты.

сутствии существенного влияния на общую смертность и частоту кровотечений [15]. В последнем из посвященных этому вопросу исследований (ARTEMIS) оценивали эффективность и переносимость фондапаринукса и выявили снижение риска ВТ на 47 % без увеличения смертности и кровотечений [6]. Два больших метаанализа, объединив результаты этих и других, более мелких исследований, подтвердили способность такой терапии существенно снижать риск ВТ, особенно за счет ТЭЛА, в том числе фатальной, но без позитивного влияния на общую смертность [9, 16].

Не решен вопрос оптимальной длительности профилактической терапии. В трех приведенных выше крупных исследованиях НМГ и фондапаринукса длительность терапии составляла от 6 до 14 сут. Недавнее исследование показало, однако, что удлинение сроков профилактики НМГ до 28 сут (по сравнению с 10 сут) снижало ОР ВТ на 38 % [14]. Однако частота больших кровотечений увеличилась почти в 2,5 раза. При этом максимальное преимущество от пролонгации терапии наблюдали у больных со значительным и полным ограничением подвижности, у женщин и лиц старше 75 лет. Но у этих же категорий больных отмечен и наибольший риск кровотечений, поэтому данные результаты не позволяют сделать однозначных выводов, а еще раз подтверждают необходимость в индивидуальной оценке совокупности факторов тромботического и геморрагического рисков для принятия решения о более длительных сроках тромбопрофилактики.

Новая генерация антикоагулянтов (апиксабан, дабигатран и ривароксабан) создана, в том числе и для радикального изменения характера и способов проведения тромбопрофилактики у тяжелых терапевтических больных. Они казались идеальными для пролонгированной терапии [8]. Однако результаты закончившихся недавно двух проектов, в которых применяли новые препараты, способствовали поднятию вопроса о безопасности подобной терапии [12]. В исследовании ADOPT, в котором сравнивали результаты пролонгированного курса терапии апиксабаном со стандартным курсом эноксапарина у терапевтических больных, установили недостоверную тенденцию к снижению смертности, связанной с ВТ, при значительном и достоверном увеличении кровотечений (ОР 2,6) [12]. В исследовании MAGELLAN оценивали эффективность пролонгированного курса терапии ривароксабаном и стандартного с применением эноксапарина у госпитализированных терапевтических пациентов. Начальные результаты показали, что ривароксабан не уступал эноксапарину на 10-е сутки терапии и превосходил его по эффективности профилактики ВТ при продолжении терапии до 30–35 сут. Однако частота клинически значимых кровотечений в группе ривароксабана была выше уже

к 10-м суткам (ОР 2,3) и еще более возросла к концу месяца (ОР 3,0) [7]. Несомненно, что для подобных выводов необходимо больше информации и новые исследования. Использование НМГ, хотя и более безопасное, также сопряжено с увеличением риска кровотечений по сравнению с плацебо, которое в абсолютных значениях составляет 0,5 %. Подобные данные приводят отдельные группы исследователей, и они подтверждены результатами метаанализов [10, 16]. По мнению ведущих международных экспертов с большим исследовательским и практическим опытом профилактики ВТ у стационарных терапевтических пациентов [10, 11], практически все такие больные имеют хотя бы один фактор риска развития ВТ, поэтому практически тотальное применение профилактики ВТ у тяжелых пациентов обосновано. Большинство экспертов сегодня предпочитают использовать с этой целью НМГ или фондапаринукс, резервируя НФГ для больных со значительным нарушением функции почек либо наличием иных противопоказаний к применению НМГ. Что касается рекомендуемых сроков, то они колеблются от 6 до 14 сут, если иммобилизация больного продолжается.

Последние, посвященные этому вопросу рекомендации, подготовленные Американской ассоциацией АССР в 2012 г. [11], разработанные с активным участием наиболее опытных практических врачей, также указывают на целесообразность применения подобного подхода. Они впервые позволяют использовать низкие дозы НМГ даже у больных с тяжелым хроническим заболеванием почек с расчетным клиренсом креатинина < 30 мл/мин (класс *IIa, C*). В этих же рекомендациях отдают предпочтение НМГ или фондапаринуксу перед НФГ (в низких дозах 2–3 раза в сутки) для антикоагулянтной профилактики тромбозов у терапевтических больных с острыми заболеваниями (*I, B*). При этом выбор конкретного антикоагулянта должен основываться на предпочтениях пациента, соблюдении рекомендаций врача и удобстве применения (например, назначение препарата раз в сутки, а не 2 раза и более), а также на местных факторах, влияющих на стоимость лечения (например, цены на различные фармакологические вещества в формулярах конкретных больниц). Вновь подчеркивается необходимость в тромбопрофилактике у всех больных в отделениях реанимации, но без увеличения ее сроков без оснований для этого, и аналогичный подход к амбулаторным онкологическим больным хотя бы с одним дополнительным фактором риска ВТ при отсутствии высокого геморрагического риска (применение НМГ в низких терапевтических дозах – *II, B*). К рациональным рекомендациям, основанным, прежде всего, на безопасности терапии, следует отнести отмену тотальной профилактики ВТ у всех, без исключения, путешественников на длительные расстояния.

Для лечения уже развившихся венозных тромбозов и ТЭЛА тактика выбора антикоагулянта не меняется. По-прежнему следует отдавать предпочтение НМГ (раз в сутки) или фондапаринуксу перед введением НФГ внутривенно. При этом большую доказательную базу имеет применение НМГ по сравнению с НФГ (II, B), а не фондапаринукса (II, C). В примечании отмечено, однако, что выбор между фондапаринуксом и НМГ должен определяться такими местными факторами, как стоимость, доступность и привычность использования. Что касается последнего, то новой стала рекомендация об увеличении дозы фондапаринукса с 7,5 до 10 мг/сут у больных с массой тела более 100 кг (II, C). Увеличение дозы фондапаринукса для лечения ВТ ведет к удорожанию терапии и, возможно, к некоторому уменьшению безопасности в отношении геморрагий. Кроме того, даже возрастание дозы не позволяет с помощью селективной блокады фактора Ха хотя бы умеренно подавить образование свободного тромбина (фактора IIa), которое обязательно присутствует при таком активном тромботическом процессе, как ВТ, и тем более — ТЭЛА, особенно у лиц с высоким тромботическим риском и невысоким геморрагическим. В этих случаях полезной может быть также способность эноксапарина дополни-

тельно снижать содержание фактора фон Виллебранда [1], уменьшая адгезию тромбоцитов.

Сравнению эффективности и безопасности краткосрочной терапии эноксапарином и новыми пероральными блокаторами фактора Ха в целях профилактики ВТ у больных с острыми терапевтическими заболеваниями посвящен недавний мета-анализ, в который включено 14 629 больных. Его результаты показали, что по сравнению с терапией эноксапарином более длительное применение апиксабана и ривароксабана было эффективнее в целом (ОР 0,79; 95 % ДИ — 0,66–0,94), но не отличалось по эффективности в течение более короткого времени, соответствовавшего продолжительности терапии эноксапарином (ОР 1,03; 95 % ДИ — 0,81–1,31). Однако пролонгированная антикоагулянтная терапия новыми пероральными препаратами резко снижала безопасность. Риск больших кровотечений возрастал в 2,69 раза (95 % ДИ — 1,65–4,39) по сравнению с краткосрочной терапией эноксапарином или плацебо. Авторы пришли к выводу, что, несмотря на определенные позитивные эффекты терапии новыми антикоагулянтами, стандартный курс лечения эноксапарином сохраняет преимущества по безопасности, не уступая по эффективности в период терапии.

Литература

1. Albertsen E. et al. Prevention of venous thromboembolism with new oral anticoagulants versus standard pharmacological treatment in acute medically ill patients. A systematic review and meta-analysis // *Drugs*.— 2012.— 72.— P. 1755–1764.
2. Alikhan R. et al. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review // *J. Clin. Pathol.*— 2004.— 57.— P. 1254–1257.
3. Ansell J. Factor Xa or thrombin: is factor Xa a better target? // *J. Thromb. Hem.*— 2007.— 5.— Suppl. 1.— P. 60–64.
4. Becker R., Spencer F. Fibrinolytic and antithrombotic therapy. Theory, practice and management. Second edition.— Oxford University Press, 2006.— 410 p.
5. Cohen A. et al. The changing pattern of venous thromboembolic disease // *Haemostasis*.— 1996.— 26.— P. 65–71.
6. Cohen A.T. et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial // *BMJ*.— 2006.— 332.— P. 325–329.
7. Cohen A.T., Buller H.R., Mebazaa A. et al. Rivaroxaban compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Presented at the annual scientific session of the American College of Cardiology, New Orleans, LA, April 5, 2011. Presentation slides available online at <http://my.american-heart.org/idc/groups/ahamh-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm-425442.pdf>.
8. Cohen A.T., Spiro T.E., Buller H.R. et al. Extended duration rivaroxaban thromboprophylaxis in acutely ill medical patients: MAGELLAN study protocol // *J. Thromb. Thrombolysis*.— 2011.— 31.— P. 407–416.
9. Dentali F. et al. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients // *Ann. Intern. Med.*— 2007.— 146.— P. 278–288.
10. Dobromirski M., Cohen A.T. How I manage venous thromboembolism risk in hospitalized medical patients // *Blood*.— 2012.— 120.— P. 1562–1569.
11. Executive Summary Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest*.— 2012.— 141 (suppl.).— P. 7S–47S.
12. Goldhaber S.Z., Leizorovicz A., Kakkar A.K. et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in acutely ill patients // *N. Engl. J. Med.*— 2011.— 365.— P. 2167–2177.
13. Hoffman M., Monroe D.M. 3rd. The action of high-dose factor VIIa (FVIIa) in a cell-based model of hemostasis // *Sem. Hem.*— 2001.— Suppl. 12.— P. 6–9.
14. Hull R.D. et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial // *Ann. Intern. Med.*— 2010.— 153.— P. 8–18.
15. Leizorovicz A. et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients // *Circulation*.— 2004.— 110.— P. 874–879.
16. Lloyd N.S. et al. Anticoagulant prophylaxis to prevent asymptomatic deep vein thrombosis in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis // *J. Thromb. Haemost.*— 2008.— 6.— P. 405–414.
17. Mismetti P., Laporte-Simitsidis S., Tardy B. et al. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or lowmolecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials // *Thromb. Haemost.*— 2000.— 83.— P. 14–19.
18. Samama M.M., Cohen A.T., Darmon J.Y. et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients: Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group // *N. Engl. J. Med.*— 1999.— 341.— P. 793–800.
19. Samama M.M. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study // *Arch. Intern. Med.*— 2000.— 160.— P. 3415–3420.
20. Spyropoulos A. et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE // *Chest*.— 2011.— 140.— P. 706–714.
21. Weitz J.I. Factor Xa or thrombin: is thrombin a better target? // *J. Thromb. Hem.*— 2007.— 5.— Suppl. 1.— P. 65–67.

Можливості медикаментозної корекції високого тромбоемболічного ризику у госпіталізованих терапевтичних хворих

О.А. Коваль

В огляді висвітлено патогенез венозних тромбоемболій, клінічну значущість, чинники ризику і частоту розвитку цього ускладнення у хворих терапевтичного профілю. Коротко представлено характеристику моделі гемостазу М. Hoffman і D.M. Monroe і можливості підвищення ефективності антитромботичної терапії в клінічній практиці за її допомогою. Наведено дані клінічних досліджень MEDENOX, PREVENT, ARTEMIS і метааналізів, які аргументують доцільність використання низькомолекулярних гепаринів і синтетичного інгібітора фактора Ха фондапаринуксу для профілактики венозних тромбоемболій у хворих. Схарактеризовано сучасні погляди на оптимальну тривалість профілактичної терапії венозної тромбоемболії. Представлено інформацію про препарати нової генерації антикоагулянтів — апіксабан, дабігатран і ривароксабан, застосовуваних для радикальної зміни характеру і способів проведення тромбопрофілактики у тяжкохворих за результатами досліджень ADOPT і MAGELLAN. Представлено рекомендації щодо раціонального вибору антикоагулянта у різних груп пацієнтів з урахуванням ефективності профілактики венозних тромбоемболій і безпечності лікування стосовно розвитку геморагічних ускладнень.

Ключові слова: гемостаз, венозні тромбоемболії, антитромботична терапія, антикоагулянти, геморагічні ускладнення.

Possibilities of pharmacological therapy of high thromboembolic risk in therapeutic inpatients

Ye.A. Koval

The review highlights the pathogenesis of venous thromboembolism, clinical significance, risk factors and the incidence of this complication in patients of therapeutic profile. A brief description of M. Hoffman and D.M. Monroe's model of hemostasis was presented as well as the possibilities of increase of antithrombotic therapy efficiency in clinical practice with its use. The data on clinical trials of MEDENOX, PREVENT, ARTEMIS and meta-analyses that argue the expediency of use of low molecular weight heparins and synthetic inhibitor of factor Xa of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in patients. Current views on the optimal duration of prophylactic treatment of venous thromboembolism were characterized. Information is presented about the new generation of anticoagulants, in particular, apixaban, dabigatran and rivaroxaban that were used for radical changes in the nature and modalities of thromboprophylaxis in seriously sick patients according to the results of ADOPT and MAGELLAN researches. Guidelines are presented on a rational choice of an anticoagulant for different groups of patients based on the effectiveness of prophylaxis of venous thromboembolisms and the safety of treatment regarding hemorrhagic complications.

Key words: hemostasis, venous thromboembolism, antithrombotic therapy, anticoagulants, hemorrhagic complications.