ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р 56377— 2015

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ (ПРОТОКОЛЫ ЛЕЧЕНИЯ)

Профилактика тромбоэмболических синдромов

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2015

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

1 РАЗРАБОТАН Межрегиональной общественной организацией «Общество фармакоэкономических исследований»

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 466 «Медицинские технологии»

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 31 марта 2015 г. № 201-ст

4 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

*Правила применения настоящего стандарта установлены в ГОСТ Р 1.0—2012 (раздел 8). Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодном (по состоянию на 1 января текущего года) информационном указателе «Национальные стандарты», а официальный текст изменений и поправок — в ежемесячном информационном указателе «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ближайшем выпуске ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты». Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет (*gost.e-ecolog.ru

© Стандартинформ, 2015

Настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

Содержание

1 Область применения . . . 1
2 Нормативные ссылки . . . 1
3 Общие положения . . . 1
3.1 Общие вопросы . . . 2
3.2 Общие подходы (принципы) к профилактике тромбоэмболии легочных артерий . . . 5
3.3 Контроль за применением антикоагулянтов . . . 7
4 Характеристика требований . . . 7
4.1 Модель пациента 1. Профилактика тромбоэмболии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах с умеренной и высокой степенями риска возникновения тромбоэмболии . . . 7
4.2 Модель пациента 2. Профилактика тромбоэмболии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах с низкой степенью риска возникновения тромбоэмболии . . . 16
4.3 Модель пациента 3. Профилактика тромбоэмболии легочной артерии при нехирургической патологии . . . 20
4.4 Модель пациента 4. Профилактика тромбоэмболии легочной артерии при кровопускании при эритремии . . . 27
4.5 Модель пациента 5. Профилактика тромбоэмболического инсульта при фибрилляции предсердий . . . 29
5 Графическое, схематическое и табличное представления протокола . . . 33
6 Мониторирование протокола . . . 34
6.1 Критерии и методология мониторинга и оценки эффективности выполнения протокола . . . 34
6.2 Принципы рандомизации . . . 34
6.3 Порядок оценки и документирования побочных эффектов и развития осложнений . . . 34
6.4 Промежуточная оценка и внесение изменений в протокол . . . 34
6.5 Порядок исключения пациентов из мониторинга . . . 34
6.6 Параметры оценки качества жизни при выполнении протокола . . . 34
6.7 Оценка стоимости выполнения протокола и цены качества . . . 34
6.8 Сравнение результатов . . . 35
6.9 Порядок формирования отчета . . . 35
Приложение А (справочное) Унифицированная шкала оценки убедительности доказательств целесообразности применения медицинских технологий . . . 36
Приложение Б (рекомендуемое) Форма карты пациента . . . 37
Приложение В (справочное) Шкалы индивидуальной оценки риска развития тромбоза глубоких вен голени . . . 40
Приложение Г (справочное) Стратификация риска развития тромбоэмболического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий по шкале CHA2DS2VASc . . . 42

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ (ПРОТОКОЛЫ ЛЕЧЕНИЯ)

Профилактика тромбоэмболических синдромов

Clinical recommendations (Protocols for patient cure). Prevention of thromboembolic syndromes

Дата введения — 2016—03—01

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает клинические рекомендации (протокол лечения) профилактики тромбоэмболических синдромов (далее — протокол), определяющий объем и показатели качества выполнения медицинской помощи больному при риске развития тромбоэмболических синдромов в бассейне легочной и мозговых артерий.

Настоящий стандарт предназначен для применения медицинскими организациями и учреждениями федеральных, территориальных и муниципальных органов управления здравоохранением, систем обязательного и добровольного медицинского страхования, другими медицинскими организациями различных организационно-правовых форм деятельности, направленной на оказание медицинской помощи.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использована ссылка на следующий стандарт:

ГОСТ Р 56034—2014 Клинические рекомендации (протоколы лечения). Общие положения.

Примечание — При пользовании настоящим стандартом целесообразно проверить действие ссылочных стандартов в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет или по ежегодному информационному указателю «Национальные стандарты», который опубликован по состоянию на 1 января текущего года, и по выпускам ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты» за текущий год. Если заменен ссылочный стандарт, на который дана недатированная ссылка, то рекомендуется использовать действующую версию этого стандарта с учетом всех внесенных в данную версию изменений. Если заменен ссылочный стандарт, на который дана датированная ссылка, то рекомендуется использовать версию этого стандарта с указанным выше годом утверждения (принятия). Если после утверждения настоящего стандарта в ссылочный стандарт, на который дана датированная ссылка, внесено изменение, затрагивающее положение, на которое дана ссылка, то это положение рекомендуется применять без учета данного изменения. Если ссылочный стандарт отменен без замены, то положение, в котором дана ссылка на него, рекомендуется применять в части, не затрагивающей эту ссылку.

3 Общие положения

Протокол ведения больных «Профилактика тромбоэмболических синдромов» разработан для решений следующих задач:

- определения алгоритмов профилактики тромбоэмболий в бассейнах легочных и мозговых артерий;

- унификации расчетов затрат на медицинскую помощь, разработки программ обязательного медицинского страхования и тарифов на медицинские услуги;

Издание официальное

- осуществления контроля объемов, доступности и качества медицинской помощи, оказываемой пациенту в медицинской организации, в том числе в рамках государственных гарантий обеспечения граждан бесплатной медицинской помощью.

В настоящем стандарте используется унифицированная шкала оценки убедительности доказательств применения медицинских технологий в соответствии с ГОСТ Р 56034.

3.1 Общие вопросы

Тромбоэмболические синдромы, рассматриваемые в настоящем протоколе, делятся на тромбоэмболию легочных артерий и тромбоэмболию артерий головного мозга.

Тромбоэмболия легочных артерий, причиной которой является тромбоз глубоких вен (нижних конечностей, таза, верхней полой вены) и полостей правых отделов сердца, представляет собой одно из наиболее частых осложнений у больных, перенесших различные хирургические и иные инвазивные вмешательства. Также актуальна эта проблема для пациентов с нехирургическими заболеваниями, например при длительной иммобилизации, имеющими высокий риск тромбоэмболии легочных артерий.

Причиной венозного тромбоза является замедление кровотока (стаз) в венах нижних конечностей, повреждение сосудистой стенки, дисфункция эндотелия и повышение способности крови к свертыванию (тромбофилии). Провоцирующую роль играют хирургические манипуляции в области крупных венозных магистралей (операции на тазобедренном и коленном суставах, органах малого таза). Повышают риск злокачественные опухоли, ожирение, сахарный диабет, сердечная недостаточность, беременность и ее осложнения, инфекции, кровопотеря и т. д. Длительная иммобилизация, связанная с периоперационным периодом или общим тяжелым состоянием пациента, приводит к существенному ухудшению показателей венозной гемодинамики. При отсутствии медикаментозной тромбопрофилактики острый венозный тромбоз развивается у 30 % оперированных общехирургических больных, у 70 %—80 % — после травматологических и ортопедических вмешательств и более чем у 50 % больных с висцеральными формами рака (проявление синдрома Труссо).

Тромбоэмболия легочной артерии нередко заканчивается гибелью больного, часто приводит к инвалидности пациентов, значительно повышает затраты на лечение, требует дополнительных расходов на лекарственное обеспечение, реабилитацию и уход. С помощью адекватных профилактических мероприятий можно добиться снижения частоты послеоперационных тромботических осложнений в 3—4 раза. Вследствие этого, в 8 раз уменьшается послеоперационная летальность, связанная с тромбоэмболией легочной артерии.

Этиология тромбоэмболии легочных артерий связана с тромбозом глубоких вен нижних конечностей, развитие которого может быть обусловлено следующими тромбофилическими состояниями:

- мутация гена фактора *V Leiden;*
- вторичные формы резистентности фактора V_a к протеину *С;*
- мутация гена протромбина;
- тромбогенная дисфибриногенемия;
- гипергомоцистеинемия, гипергомоцистеинурия;
- дефицит антитромбина III;
- дефицит протеина С;
- дефицит протеина S;
- дефицит кофактора II гепарина;
- дефицит и аномалии плазминогена;
- нарушение высвобождения активатора плазминогена;
- повышенный уровень ингибитора активатора плазминогена;
- антифосфолипидный синдром;
- гемореологические формы тромбофилии (с повышением вязкости крови или плазмы);
- гиперпродукция факторов свертывания (VIII, IX).

Дополнительные (клинические) факторы риска:

- травмы, в том числе операционные;
- висцеральные формы злокачественных новообразований и проводимая химиотерапия;
- сердечная недостаточность;
- мерцательная аритмия и другие нарушения ритма;
- беременность и ее осложнения (гестозы), роды, послеродовый период:
- воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона);
- нефротический синдром;

- ожирение II—III степени;
- сахарный диабет;
- возраст старше 40 лет;
- длительная иммобилизация;
- локальное сдавление сосудов;
- выраженная дыхательная недостаточность;
- инфаркт миокарда;
- инсульт;
- эритроцитоз, тромбоцитоз;
- лучевая терапия;
- болезнь Бехчета;
- гнойные инфекции и сепсис;
- прием эстрогенов;
- курение.

Учет этих факторов важен при оценке степени риска тромбоэмболии и выборе метода ее профилактики.

Выделяют факторы риска тромбоэмболии у оперированных больных, обусловленные возрастом пациента, самой операцией и состоянием больного.

Факторы риска, обусловленные возрастом пациента:

- возраст пациента моложе 40 лет;
- возраст пациента от 40 до 60 лет;
- возраст пациента старше 60 лет.

Факторы риска, обусловленные операцией:

- оперативные вмешательства (не на органах грудной и брюшной полостей) продолжительностью менее 45 мин;
- неосложненные оперативные вмешательства продолжительностью менее 45 мин (аппендэктомия, грыжесечение, роды, аборт, трансуретральная аденомэктомия и др.);
- крупные оперативные вмешательства на органах грудной и брюшной полостей (холецистэктомия, осложненная аппендэктомия, ушивание перфоративной язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, резекция кишки, ампутация матки, резекция или удаление яичника и др.);
- расширенные операции на органах грудной, брюшной полостей и забрюшинного пространства (экстирпация пищевода, гастрэктомия, панкреатэктомия, колонэктомия и др.), ортопедические и травматологические операции на крупных суставах и костях, ампутация бедра, эндоваскулярные вмешательства (баллонная дилятация артерий, имплантация стентов в сосуд, эндоваскулярная тромбэктомия и др.).

Факторы риска, обусловленные состоянием больного:

- висцеральные злокачественные новообразования, химиотерапия;
- тромбоз глубоких вен или тромбоэмболия в анамнезе, варикозное расширение вен;
- паралич нижних конечностей, длительная иммобилизация больного;
- гнойная инфекция;
- тромбофилии;
- сахарный диабет;
- ожирение II—III степени;
- прием эстрогенов;
- послеродовой период менее 6 недель;
- иммобилизация больного более 4 дней до операции;
- сердечная или легочная недостаточность II и выше стадии;
- курение.

В настоящем стандарте устанавливается следующая градация риска тромбоэмболии легочных артерий у оперируемых больных (связь степени риска и различных схем профилактики — уровень убедительности доказательства С).

Низкая степень риска возникновения тромбоэмболии легочных артерий:

- неосложненные оперативные вмешательства продолжительностью менее 45 мин у пациентов моложе 40 лет при отсутствии факторов риска, обусловленных состоянием больного;

- крупные оперативные вмешательства на органах грудной и брюшной полостей продолжительностью менее 45 мин у пациентов моложе 40 лет при отсутствии факторов риска, обусловленных состоянием больного;

- оперативные вмешательства (не на органах грудной и брюшной полостей) продолжительностью менее 45 мин у пациентов от 40 до 60 лет при отсутствии факторов риска, обусловленных состоянием больного.

Умеренная степень риска возникновения тромбоэмболии легочных артерий:

- крупные оперативные вмешательства на органах грудной и брюшной полостей продолжительностью более 45 мин у пациентов до 60 лет при отсутствии факторов риска, обусловленных состоянием больного;

- оперативные вмешательства (не на органах грудной и брюшной полостей*) продолжительностью менее 45 мин у пациентов от 40 до 60 лет при наличии факторов риска, обусловленных состоянием больного;

- оперативные вмешательства (не на органах грудной и брюшной полостей) продолжительностью менее 45 мин у пациентов старше 60 лет при отсутствии факторов риска, обусловленных состоянием больного.

Высокая степень риска возникновения тромбоэмболии легочных артерий:

- крупные оперативные вмешательства на органах грудной, брюшной полостей продолжительностью более 45 мин у пациентов до 60 лет при наличии факторов риска, обусловленных состоянием больного;

- расширенные оперативные вмешательства на органах грудной, брюшной полостей и забрюшинного пространства у пациентов до 60 лет независимо от наличия или отсутствия факторов риска, обусловленных состоянием больного;

- крупные и расширенные оперативные вмешательства на органах грудной, брюшной полостей и забрюшинного пространства у пациентов старше 60 лет независимо от наличия или отсутствия факторов, обусловленных состоянием больного.

В настоящем стандарте устанавливается степень риска тромбоэмболии легочных артерий для пациентов с нехирургической патологией (связь с выбором той или иной тактики профилактики — уровень убедительности доказательства С);

а) пациенты стационаров старше 75 лет;

б) пациенты старше 40 лет при наличии следующих состояний:

1) острая сердечная недостаточность III—IV функционального класса по *NYHA;*

2) дыхательная недостаточность (требующая или не требующая искусственной вентиляции легких);

3) заболевания легких в стадии обострения;

4) злокачественные новообразования;

5) острые инфекционные заболевания, в том числе тяжелые инфекции и сепсис;

6) ревматические болезни;

7) острый ишемический инсульт;

8) острый инфаркт миокарда;

9) курение;

в) пациенты с ограниченной подвижностью вне зависимости от возраста при наличии следующих состояний:

1) острая сердечная недостаточность III—IV функционального класса по *NYHA*;

2) дыхательная недостаточность (требующая или не требующая искусственной вентиляции легких);

3) заболевания легких в стадии обострения;

4) злокачественные новообразования;

5) острые инфекционные заболевания, в том числе тяжелые инфекции и сепсис;

6) ревматические болезни;

7) острый ишемический инсульт;

8) острый инфаркт миокарда;

9) венозные тромбозы и эмболии в анамнезе;

10) курение.

Отдельно стоит проблема венозных тромбозов у больных с эритремией во время лечебного кровопускания, нередко осложняющегося развитием тромбоэмболии легочной артерии.

3.2 Общие подходы (принципы) к профилактике тромбоэмболии легочных артерий

Общие подходы (принципы) к профилактике тромбоэмболии легочных артерий основываются на следующих положениях:

- у каждого больного должна быть оценена степень риска развития тромбоэмболии легочной артерии;
- профилактические мероприятия следует проводить у всех больных, относящихся к группам риска;
- проводить профилактику следует до тех пор, пока сохраняется высокий риск развития тромбоэмболии (длительность может достигать многих месяцев и даже лет).

Профилактика тромбоэмболии легочных артерий включает в себя следующие мероприятия:

- максимальную и возможно более раннюю активизацию больных после операции, включая методы пассивной нагрузки (вертикализация, механотерапия, кинезотерапия и др.);
- обеспечение максимально возможной активности мышц нижних конечностей пациентов, находящихся на длительном постельном режиме, местные процедуры, увеличивающие объемный поток крови через глубокие вены нижних конечностей (эластическая компрессия нижних конечностей, перемежающаяся пневмокомпрессия);
- массаж, активные и пассивные нагрузки на верхние конечности, улучшающие циркуляцию крови в целом, стимулирующие антитромботическую активность эндотелия;
- проведение лекарственной тромбопрофилактики;
- установка кава-фильтра в нижней полой вене при повторных тромбоэмболиях легочной артерии на фоне применения адекватной схемы антикоагулянтной лекарственной профилактики.

Используют прямые антикоагулянты (парентеральные и оральные) и непрямые антикоагулянты (антагонисты витамина К, в первую очередь варфарин). Использование антикоагулянтов достоверно снижает частоту послеоперационного венозного тромбоза и тромбоэмболии (уровень убедительности доказательства А). Гепариноиды могут использоваться в лечении венозных тромбозов (уровень убедительности доказательств С).

У 15 % пациентов имеются генетические полиморфизмы гена биотрансформации (CYP2C9) и молекул-мишеней (VKORC1), что существенно влияет на фармакодинамические эффекты варфарина. Рекомендуется проведение фармакогенетического тестирования для персонализированного подбора режима дозирования непрямых антикоагулянтов.

Профилактическое применение низкомолекулярных гепаринов в 2—3 раза эффективнее нефракционированного гепарина. По результатам мета-анализа восьми сравнительных исследований низкомолекулярных гепаринов и нефракционированного гепарина частота больших кровотечений в группе низкомолекулярных гепаринов оказалась ниже на 52 %. Клинико-экономический анализ, выполненный в нашей стране, показывает, как минимум, одинаковый размер общих затрат на проведение профилактики тромбоэмболии различными гепаринами (уровень убедительности доказательства В).

У больных, находящихся на терапии непрямыми антикоагулянтами (антагонисты витамина К, в первую очередь варфарин), при необходимости оперативного вмешательства применяется следующая тактика:

1) В случае плановых (элективных) хирургических вмешательств (пре-, пери- и пост-операционная антикоагулянтная терапия) следует определить МНО за неделю до назначенной операции.

Прекратить прием варфарина за 1—5 дней до операции. В случае высокого риска тромбоза пациенту для профилактики подкожно вводят низкомолекулярный гепарин. Длительность паузы в приеме варфарина зависит от МНО. Прием варфарина прекращают:

- за 5 дней до операции, если МНО > 4,0;
- за 3 дня до операции, если МНО от 3,0 до 4,0;
- за 2 дня до операции, если МНО от 2,0 до 3,0.

Определить МНО вечером перед операцией и ввести 0,5—1,0 мг витамина К1 перорально или внутривенно, если МНО > 1,8 (уровень убедительности доказательства С).

Принять во внимание необходимость инфузии нефракционированного гепарина или профилактического введения низкомолекулярного гепарина в день операции.

Продолжить подкожное введение низкомолекулярного гепарина в течение 5—7 дней после операции с сопутствующим восстановленным приемом варфарина.

Продолжить прием варфарина с обычной поддерживающей дозы в тот же день вечером после небольших операций и в день, когда пациент начинает получать энтеральное питание после крупных операций.

2) При экстренном оперативном вмешательстве следует отменить варфарин, с последующим введением НМГ или НФГ в сниженной дозе (1/2 дозы) после проведенного оперативного вмешательства по обычной схеме с возвратом обычной дозы через 3 дня после операции (уровень убедительности доказательства С).

У больных с высокой степенью риска тромбоэмболии при отмене непрямых антикоагулянтов (антагонисты витамина К) в связи с оперативным вмешательством необходим перевод на терапию гепарином. Перевод на гепарин осуществляют за два дня до операции. Для этого, как правило, достаточно подкожного введения гепарина (нефракционированного и низкомолекулярных гепаринов).

Для оперируемых больных с низкой степенью риска тромбоэмболии легочных артерий проведение лекарственной тромбопрофилактики не требуется.

Парадоксальный тромбоз на фоне гепаринопрофилактики может быть связан с развитием гепарининдуцированной тромбоцитопении и на фоне снижения антитромбина III (менее 70 %).

Профилактика тромбоэмболии легочной артерии должна проводиться в амбулаторных условиях после выписки больного из стационара. Частота тромбоэмболий легочных артерий после операций на крупных суставах нижних конечностей остается высокой в течение месяца после операции. В случае сохраняющихся факторов риска профилактика может быть продолжена и на более длительный срок. В амбулаторных условиях профилактика проводится непарантеральными препаратами (прямые оральные антикоагулянты (ривароксабан, дабигатран, апиксабан), непрямые антикоагулянты), доза препаратов должна быть установлена (подобрана) на этапе стационарного лечения; лечащий врач в амбулаторных условиях должен выполнять предписания стационара по профилактике.

Развитие тромбозов и тромбоэмболий кровеносных сосудов различных органов является осложнением течения полицитемии, в результате чего развивается инфаркт сердца, селезенки, ишемический инсульт, цирроз печени и тромбоз глубоких вен нижних конечностей. Тромбоэмболия часто осложняет проведение кровопускания. Кровопускание уменьшает объем крови и нормализует гематокрит. Для облегчения кровопусканий и профилактики тромботических осложнений накануне и в день эксфузии показано внутривенное введение 5000 ЕД гепарина и введение подкожно 5000 ЕД гепарина два раза в сутки в течение всего периода кровопусканий. Также используют низкомолекулярные гепарины в профилактических дозах.

Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака составляют до 80 % всех случаев острого нарушения мозгового кровообращения (инсульта). Атеросклероз сонных артерий и отрыв тромбоэмболов с поверхности бляшек увеличивает риск инсульта в целом на 13 % в год. Источником тромбоэмболии церебральных (мозговых) сосудов у пятой части пациентов с ишемическим инсультом являются кардиальные источники: в половине случаев — мерцательная аритмия (фибрилляция предсердий способствует тромбозу ушка левого предсердия) — риск инсульта возрастает примерно в 5 раз; в четверти случаев — повреждение клапанов аппарата сердца; в трети — пристеночный тромб в левом желудочке (кардиомиопатия, инфаркт миокарда). При сочетанном воздействии факторов риска вероятность развития инсульта возрастает в геометрической прогрессии: при наличии 1—2 факторов риска частота инсульта составляет 6 %, 3 факторов и более — 19 %. Постоянная и пароксизмальная форма мерцательной аритмии с тромбозом ушка левого предсердия является самостоятельным предиктором повторного инсульта. Риск развития тромбоза ушка левого предсердия при фибрилляции предсердий повышается при появлении дополнительных факторов риска (тромбофилиях), в первую очередь — инфекционных заболеваниях, ожирении, курении, артериальной гипертонии, гиподинамии и др.

Существуют схемы стратификации риска возникновения инсульта и системных тромбоэмболий у больных с фибрилляцией предсердий по шкале CHADS2 (Cardiac failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke) и шкале CHA2DS2VASc (Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65—74, and sex Category (female)). Шкала CHADS2 включает оценку наличия сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, возраста более 75 лет, сахарного диабета (по 1 баллу), а также наличие инсульта или ТИА в анамнезе (2 балла). Шкала CHA2DS2VASc имеет 3 дополнительных фактора риска инсульта (возраст 64—75 лет, женский пол и патология артериальных сосудов, к которым отнесены предшествующий инфаркт миокарда, атеросклероз аорты и периферических артерий), каждый из которых оценивается в 1 балл, а значимость возраста более 75 лет повышена до 2 баллов (приложение Г).

Если больной с любой формой фибрилляции предсердий по шкале CHA2DS2VASc набирает 1 и более балл, это означает, что риск развития инсульта и системных тромбоэмболий превышает 2 % в год и такой больной нуждается в назначении антикоагулянтов. Если больной набирает 0 баллов по шкале CHA2DS2VASc, то риск инсульта у него крайне низок (0,79 % в год), и он не нуждается ни в какой антикоагулянтной терапии, поскольку риск развития геморрагических осложнений начинает превышать риск развития инсульта.

Непрямые антикоагулянты (варфарин), прямые оральные антикоагулянты (ривароксабан, дабигатран, апиксабан) эффективны для профилактики тромбоэмболических событий у пациентов с мерцательной аритмией (уровень доказательства А). Ацетилсалициловая кислота снижает риск тромбоэмболического инсульта, но в меньшей степени, чем антикоагулянты (уровень доказательств А).

Пациентам, принимающим непрямые антикоагулянты, у которых возникает потребность удаления зуба, перед процедурой определяют Международное нормализованное отношение (далее — МНО). Если показатели остаются в пределах терапевтических значений (2—3), то процедуру можно проводить без коррекции терапии непрямыми антикоагулянтам. Если значение МНО более 3,5, тогда нужно пропустить 1—2 приема. К стоматологическим процедурам, не требующим коррекции дозы непрямых антикоагулянтов, относятся пломбировка, установка коронки, мостов, чистка канала, снятие зубного камня.

3.3 Контроль за применением антикоагулянтов

Применение антикоагулянтов в профилактических дозах требует проведения контроля за состоянием свертывающей системы. Нефракционированный гепарин — обязательное исследование к концу первой недели — контроль уровня тромбоцитов (риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении, уровень убедительности доказательства А), возможно исследование свойств сгустка (тромбоэластограмма), АЧТВ и других хронометрических показателей свертывания крови (уровень убедительности доказательства С). Низкомолекулярные гепарины, пентасахариды (фондапаринукс) — дополнительно к объему исследований при использовании нефракционированного гепарина, можно исследовать анти-Ха активность. Прямые оральные антикоагулянты не требуют обязательного лабораторного контроля, можно проводить исследование свойств сгустка (тромбоэластограмма), АЧТВ и других хронометрических показателей свертывания крови (уровень убедительности доказательства С). Непрямые антикоагулянты — обязателен постоянный контроль нормализованного международного отношения (МНО не реже одного раза в месяц, уровень убедительности доказательства А), можно проводить исследование свойств сгустка (тромбоэластограмма), АЧТВ и других хронометрических показателей свертывания крови (уровень убедительности доказательства С). Определение МНО возможно как в условиях лаборатории, так и в домашних условиях (специальные приборы индивидуального пользования). Для коррекции дозировки непрямых антикоагулянтов, оптимизации терапии, профилактики осложнений могут быть задействованы системы дистанционного консультирования со специалистом (телемедицинские консультации), кабинеты антикоагуляционной терапии, Школы для пациентов.

4 Характеристика требований

4.1 Модель пациента 1. Профилактика тромбоэмболии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах с умеренной и высокой степенями риска возникновения тромбоэмболии

Клиническая ситуация: профилактика тромбоэмболии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах.

Группа заболеваний: заболевания, требующие плановых и экстренных хирургических вмешательств при умеренной и высокой степенях риска тромбоэмболии легочной артерии.

Профильность подразделения, учреждения: отделения хирургического профиля.

Функциональное назначение отделения, учреждения: лечебно-диагностическое.

Код по МКБ-10: нет.

4.1.1 Критерии и признаки, определяющие модель пациента

Умеренная степень риска возникновения тромбоэмболии:

- крупные оперативные вмешательства на органах грудной и брюшной полостей продолжительностью более 45 мин у пациентов до 60 лет при отсутствии факторов риска, обусловленных состоянием больного;

- оперативные вмешательства (не на органах грудной и брюшной полостей] продолжительностью менее 45 мин у пациентов от 40 до 60 лет при наличии факторов риска, обусловленных состоянием больного;

- оперативные вмешательства (не на органах грудной и брюшной полостей] продолжительностью менее 45 мин у пациентов старше 60 лет при отсутствии факторов риска, обусловленных состоянием больного.

Высокая степень риска возникновения тромбоэмболии:

- крупные оперативные вмешательства на органах грудной, брюшной полостей продолжительность более 45 мин у пациентов до 60 лет при наличии факторов риска, обусловленных состоянием больного;

- расширенные оперативные вмешательства на органах грудной, брюшной полостей и забрюшинного пространства у пациентов до 60 лет независимо от наличия или отсутствия факторов риска, обусловленных состоянием больного;

- крупные и расширенные оперативные вмешательства на органах грудной, брюшной полостей и забрюшинного пространства у пациентов старше 60 лет независимо от наличия или отсутствия факторов, обусловленных состоянием больного.

4.1.2 Требования к профилактике стационарной

Перечень медицинских услуг (МУ) согласно «Номенклатуре услуг в здравоохранении» для профилактики в стационаре представлен в таблице 1.

Таблица 1 — Профилактика в стационаре

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
A01.12.001	Сбор анамнеза и жалоб при сосудистой патологии	1	10
A01.12.002	Визуальное исследование при сосудистой патологии	1	10
A01.12.003	Пальпация при сосудистой патологии	1	10
A08.05.005	Исследование уровня тромбоцитов в крови	1	3
A11.01.002	Подкожное введение лекарств и растворов	1	31
A11.05.001	Взятие крови из пальца	1	3
A19.12.001	Лечебная физкультура при заболеваниях крупных кровеносных сосудов	1	10
A04.12.002	Ультразвуковая допплерография вен	0,2	1
A04.12.006	Дуплексное сканирование вен	0,2	1
A09.05.051	Исследование уровня продуктов паракоагуляции в крови	1	2
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1	2
A12.05.042	Время свертывания плазмы, активированное каолином и (или) кефалином	1	2
A12.05.027	Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или плазме	0,1	4
A12.12.003	Оценка проходимости вен нижних конечностей	0,5	1
A16.12.026	Установка венозного фильтра	0,05	1

4.1.3 Характеристики алгоритмов и особенностей выполнения немедикаментозной помощи

При сборе у пациента анамнеза и жалоб выясняют наличие у него следующих факторов риска:

- висцеральных злокачественных новообразований:
- проведения химиотерапии:
- тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии в анамнезе;
- гипертермии, озноба;

- семейной истории тромбозов и эмболий;
- сахарного диабета;
- ожирения II—III степеней;
- приема эстрогенов;
- послеродового периода менее 6 недель;
- иммобилизации больного более 4 дней до операции.

При визуальном исследовании и пальпации при сосудистой патологии акцентируют внимание на выявлении следующих признаков:

- сердечной или легочной недостаточности II и выше стадии;
- ожирения II—III степеней;
- паралича нижних конечностей;
- отека нижних конечностей и других признаков венозного тромбоза;
- варикозного расширения вен на нижних конечностях или в надлобковой области;
- трофических расстройств кожи и подкожно-жировой клетчатки на голени.

Уровень тромбоцитов в крови исследуют до начала гепаринопрофилактики, к концу первой недели и через 10—12 дней после ее начала. При исходной тромбоцитопении ниже 50×10^9/л препараты гепарина (нефракционированного, низкомолекулярных) не назначаются. При снижении исходно нормального уровня тромбоцитов вдвое или менее 100×10^9/л препараты гепарина (нефракционированного, низкомолекулярных) немедленно отменяют вследствие возможности возникновения тромбоза (гепарин-индуцированная тромбоцитопения 2 типа).

Лечебная физкультура, направленная на раннюю активизацию пациента, при заболеваниях крупных кровеносных сосудов проводится в зависимости от вида операций и тяжести состояния.

Пациентам, имеющим в анамнезе эпизод острого венозного тромбоза или тромбоэмболию легочной артерии, а также при наличии симптомов поражения вен нижних конечностей, рекомендовано выполнение в предоперационном периоде допплерографии или дуплексного сканирования (предпочтительно) вен для определения состояния венозной системы нижних конечностей на момент операции, что позволит в дальнейшем оценить динамику процесса.

Пациентам проводят исследование уровня продуктов паракоагуляции в крови. Высокий уровень D-димера (маркера тромбинемии) свидетельствует о возможном внутрисосудистом тромбообразовании и активации фибринолиза. Данный тест используют в комплексе исследований для подтверждения диагноза тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболии легочной артерии. Наряду с D-димером используют оценку уровня растворимых фрагментов фибрин-мономерных комплексов (уровень убедительности доказательства С).

Повышенный уровень продуктов паракоагуляции в крови может наблюдаться длительное время после операции. Существует подход, ориентированный на прекращение профилактики только после нормализации уровня продуктов паракоагуляции в крови (уровень убедительности доказательства С).

Время свертывания плазмы, активированное каолином (или) кефалином, иногда применяют для ориентировочной оценки гипо- или гиперкоагуляции.

Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или плазме проводят в случае терапии непрямыми антикоагулянтами с использованием методики со стандартизованным по индексу чувствительности тромбопластину (МНО). Первое определение — через 8—10 ч после первого приема препарата (исходный параметр), через 2 сут после начала приема и далее ежедневно до достижения целевого значения. Далее МНО определяется не реже одного раза в месяц до прекращения приема непрямых антикоагулянтов.

Протромбиновое время (ПВ) рекомендуется выражать как МНО, которое рассчитывается по формуле

$$\text{МНО} = (\text{ПВ больного}/\text{ПВ стандартной плазмы больного})^n, \quad (1)$$

где показатель степени n — международный индекс чувствительности (МИЧ), соотносящий активность тканевого фактора из животных источников со стандартом тканевого фактора у человека (указывается изготовителем препарата).

Взятие крови из пальца и из периферической вены проводят строго натощак. Забор крови для исследования гемостаза проводят без использования шприца и с распущенным жгутом, лучше использовать вакуумные пробирки.

При оценке проходимости вен нижних конечностей функциональные пробы без применения ультразвуковой техники малоинформативны.

Подкожное введение лекарств и растворов осуществляют в соответствии с алгоритмом введения антикоагулянтов.

Пациентам с рецидивирующей легочной эмболией, хронической постэмболической легочной гипертензией, двусторонним посттромботическим поражением магистральных вен, при высокой степени риска возникновения тромбоэмболических осложнений рекомендуется осуществлять мониторинг состояния венозного русла с помощью ультразвукового ангиосканирования до и после хирургического вмешательства с последующей антикоагулянтной профилактикой.

Показанием для постановки венозного фильтра является неэффективность или невозможность проведения антикоагулянтной терапии у больных с тромбозами глубоких вен нижних конечностей в следующих случаях (уровень доказанности эффективности В):

- рецидивирующая тромбоэмболия легочной артерии, несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию;
- наличие противопоказаний к антикоагулянтной терапии;
- осложнения антикоагулянтной терапии, делающие невозможным дальнейшую гипокоагуляцию;
- невозможность достигнуть или поддерживать лечебный антикоагулянтный эффект.

Иных показаний для установки венозного фильтра при профилактики тромбоэмболии легочной артерии нет (уровень доказанности эффективности А). Предпочтительна установка съемных венозных фильтров.

4.1.4 Требования к лекарственной помощи стационарной

Требования к лекарственной помощи стационарной оформляются по ГОСТ Р 56034 (подраздел 5.6) и представлены в заполненной форме на рисунке 1.

Фармакотерапевтическая группа	Анатомо-терапевтическая химическая группа	Международное непатентированное наименование	Частота назначений	Ориентировочная суточная доза	Эквивалентная курсовая доза
Средства, влияющие на кровь			1	—	—
	Средства, влияющие на систему свертывания крови		1	—	—
		Нефракционированный гепарин	0,2	15000 ЕД	150000 ЕД
		Дальтепарин натрия	0,1	5000 ЕД	50000 ЕД
		Надропарин кальция	0,2	5700 ЕД	57000 ЕД
		Эноксапарин натрия	0,2	4000 ЕД	40000 ЕД
		Беміпарин натрия	0,1	2500 ЕД	25000 ЕД
		Фондапаринукс натрия	0,1	2,5 мг	22,5 мг
		Варфарин	0,6	3 мг	12 мг
		Дабигатран этексилат	0,1	220 мг	2200 мг
		Ривароксабан	0,2	10 мг	100 мг
		Апиксабан	0,1	2,5 мг	50 мг

Рисунок 1

Приведенные на рисунке 1 дозы препаратов являются усредненной величиной. В каждом конкретном случае доза антикоагулянта должна быть подобрана пациенту индивидуально, согласно инструкции к применению лекарственного препарата. Эквивалентная курсовая доза — рассчитана как доза при средней продолжительности тромбопрофилактики 10 дней.

4.1.5 Характеристики алгоритмов и особенностей применения медикаментов

Алгоритм профилактики прямыми антикоагулянтами (парентеральные и оральные) (уровень убедительности доказательства А).

Дозы препаратов рассчитаны и приведены для больных с высокой степенью риска. В случае умеренной степени риска дозу препарата снижают в два раза (уровень убедительности доказательства С).

Нефракционированный гепарин назначают в суточной дозе 15000 международных единиц (МЕ), при массе тела ниже 50 кг суточную дозу гепарина снижают до 10000 МЕ. Гепарин натрия вводят под кожу живота, интервал между инъекциями 8 ч. В плановой хирургии первая инъекция осуществляется за 2 ч до операции.

Низкомолекулярные гепарины. Существует два подхода к назначению препаратов: основанный на расчетах и основанный на результатах клинических исследований с уровнем убедительности доказательства А. Расчет дозы: от 4000 до 6000 ЕД в сутки.

Первую инъекцию выполняют за 2 или за 12 ч до операции. При введении за 2 ч до операции дозу препарата снижают в два раза (уровень убедительности доказательства С). Инъекции делают под кожу живота 1 раз в сутки.

Региональную анестезию (эпидуральную, спинальную) не рекомендуется начинать в течение 12 ч после введения низкомолекулярных гепаринов в профилактической дозе и 24 ч после введения препарата в терапевтической дозе. Низкомолекулярные гепарины не следует назначать в течение 4 ч после введения или удаления эпидурального катетера, а катетер не следует удалять в течение 10—12 ч после последней инъекции препарата (уровень убедительности доказательства С).

В экстренной хирургии возможно начало терапии прямыми антикоагулянтами после хирургической операции, но не позже 12 ч после ее окончания. Например,

Дальтепарин (фрагмин) — суточная доза 5000 МЕ при массе тела выше 120 кг — суточная доза 7500 МЕ. В клинических исследованиях изучена суточная доза 5000 МЕ.

Надропарин кальция (фраксипарин) — суточная доза 5700 МЕ (0,6 мл), при массе тела выше 120 кг — суточная доза 7600 МЕ (0,8 мл). В клинических исследованиях показана более высокая эффективность дозировки 0,3 мл (2350 ЕД), чем нефракционированного гепарина в дозе 15000 ЕД в сутки; в одном исследовании при массе тела свыше 70 кг использовалось 0,6 мл надропарина кальция (5700 ЕД). При высоком риске тромбоза у пациентов после ортопедических операций суточная доза рассчитывается в зависимости от массы тела: подкожно 38 МЕ/кг за 12 часов до операции, 38 МЕ/кг через 12 ч после окончания операции, затем 38 МЕ/кг 1 раз/сут на 2-е и 3-и сутки после операции, с 4 сут, после операции доза может быть увеличена до 57 МЕ/кг 1 раз/сут.

Эноксапарин (клексан) — суточная доза 4000 МЕ (40 мг), при массе тела выше 120 кг — суточная доза 6000 МЕ (60 мг). Показана эффективность 30—40 мг эноксапарина, имеются сведения о том, что доза 20 мг статистически не отличается по эффективности от 15000 ЕД нефракционированного гепарина в сутки.

Бемипарин (цибор) — при общехирургических вмешательствах с умеренным риском венозной тромбоэмболии в день хирургического вмешательства в суточной дозе 2500 МЕ один раз в сутки за 2 ч до начала или через 6 ч после операции. В последующие дни вводят в суточной дозе по 2500 МЕ один раз в сутки каждые 24 ч. При ортопедических операциях с высоким риском венозной тромбоэмболии в день хирургического вмешательства вводят в суточной дозе 3500 МЕ один раз в сутки за 2 ч до начала или через 6 ч после операции. В последующие дни вводят в суточной дозе 3500 МЕ один раз в сутки каждые 24 ч. Профилактическое лечение необходимо проводить в течение не менее 7—10 дней после хирургического вмешательства до момента снижения риска развития тромбоэмболических осложнений или до полной мобилизации пациента.

Фондапаринукс натрия (арикстра) — суточная доза 2,5 мг, при массе тела менее 50 кг дозу препарата снижают. Начальную дозу вводят через 6 ч после завершения операции при условии полного гемостаза. Препарат вводят один раз в сутки.

Ривароксабан — суточная доза 10 мг один раз в сутки после большой ортопедической операции на тазобедренном или коленном суставе. После протезирования тазобедренного сустава — 10 мг один раз в сутки независимо от приема пищи в течение минимум 5 недель, после эндопротезирования коленного сустава — 10 мг один раз в сутки независимо от приема пищи в течение двух недель. У пациентов с нарушением функции почек:

- при клиренсе креатинина 30—49 мл/мин — 10 мг один раз в сутки;
- при клиренсе креатинина 15—29 мл/мин — 10 мг один раз в сутки, с осторожностью;
- при клиренсе креатинина < 15 мл/мин — не рекомендуется.

Лечение следует начинать через 6—10 ч после операции, при условии достижения стабильного местного гемостаза. Лечение не следует начинать менее чем через 6 ч после операции, чтобы не помешать достижению местного гемостаза. Антикоагулянтная терапия перед операцией не требуется.

Дабигатран — суточная доза 110 мг один раз в сутки в первый день, в последующем 220 мг один раз в сутки после большой ортопедической операции на тазобедренном или коленном суставе. После операции на тазобедренном суставе 110 мг один раз в сутки в первый день, в последующем 220 мг один раз в сутки в течение 28—35 дней, после операции на коленном суставе 110 мг один раз в сутки в первый день, в последующем 220 мг один раз в сутки 10 дней. Лечение начинают через 1—4 ч после операции при достижении стабильного местного гемостаза. Для пациентов:

- старше 75 лет;

- хроническая почечная недостаточность с клиренсом креатинина 30< КК <50 мл/мин;

- при сочетанном применении с амиодароном доза дабигатрана должна быть снижена до 75 мг один раз в сутки, в последующем 150 мг один раз в сутки.

Апиксабан — в суточной дозе 2,5 мг два раза в сутки после большой ортопедической операции на тазобедренном суставе — в течение 32—38 дней, после большой ортопедической операции на коленном суставе в суточной дозе 2,5 мг два раза в сутки в течение 10—14 дней. Лечение начинают через 12—24 ч после операции при достижении стабильного местного гемостаза.

Перевод пациентов с приема прямых пероральных антикоагулянтов на парентеральное введение антикоагулянтов:

- для дабигатрана или ривароксабана — выждать 24 ч с приема последней дозы и ввести парентеральный антикоагулянт;

- для апиксабана — выждать 12 ч с приема последней дозы и ввести парентеральный антикоагулянт.

Перевод пациентов с парентерального введения антикоагулянтов на пероральные:

1) Перевод пациентов, получающих лечение по поводу тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) или с целью профилактики рецидива ТГВ или ТЭЛА:

- лечение пероральными антикоагулянтами должно быть начато за 0—2 ч до следующего планового введения парентерального антикоагулянта;

- прием перорального антикоагулянта необходимо продолжать, пока пациенты не пройдут курс антикоагулянтной терапии общей продолжительностью не менее 3 недель;

- замена введения очередной дозы парентерального препарата приемом дозы перорального антикоагулянта для НМГ и фондапаринукса — через 24 ч, для НФГ — через 8 ч (для ривароксабана — прием пероральной формы сразу после отмены нефракционированного гепарина.

2) Перевод пациентов с парентеральных антикоагулянтов на пероральные после большой ортопедической операции на тазобедренном или коленном суставе:

- лечение пероральным антикоагулянтом должно быть начато за 0—2 ч до следующего планового введения парентерального антикоагулянта после эндопротезирования тазобедренного сустава в течение не менее 5 недель, коленного — не менее 2 недель.

Перевод пациентов с непрямых антикоагулянтов (антагонистов витамина К, в частности варфарина), получающих лечение по поводу ТГВ или ТЭЛА или с целью профилактики рецидива ТГВ или ТЭЛА, на прямые пероральные антикоагулянты:

- лечение антагонистами витамина К (варфарин) необходимо отменить;

- оценить остаточный эффект антагонистов К (варфарина), тщательно контролировать МНО;

- лечение прямыми пероральнымми антикоагулянтами необходимо начать, когда МНО составит ≤ 2,5.

Продолжительность профилактической гепаринизации не менее 10 дней. При сохранении таких факторов риска, как иммобилизация, гнойная инфекция, длительная катетеризация центральных сосудов, химиотерапия, сахарный диабет, не удаленная злокачественная опухоль, наследственные тромбофилии (исключая дефицит антитромбина III), ортопедические вмешательства и другие, целесообразно продлить антикоагулянтную профилактику. В этом случае дополнительным аргументом служит сохранение тромбинемии (высокий уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов и D-димера в крови). Завершение профилактического курса проводится индивидуально с учетом динамики факторов риска и тромбинемии.

Пролонгация проводится прямыми (преимущественно оральными) антикоагулянтами в дозах, указанных выше, либо непрямыми антикоагулянтами (антагонисты витамина К). После операций по поводу переломов бедра (особенно его проксимального отдела), костей таза, эндопротезирования тазобедренного сустава введение антикоагулянтов следует продолжать не менее 5—6 недель Аналогичная продолжительность профилактики может быть оправдана и после протезирования коленного сустава, особенно если период ограничения двигательной активности затягивается. У больных с повреждением спинного мозга рекомендуемая продолжительность профилактики составляет минимум 3 мес (или до окончания периода реабилитации в условиях стационара). После других ортопедических операций тромбопрофилактику рекомендуется проводить до восстановления обычной двигательной активности больного.

Алгоритм профилактики непрямыми антикоагулянтами (уровень убедительности доказательства С).

Профилактику непрямыми антикоагулянтами (антагонисты витамина К, в частности варфарином) начинают на фоне продолжающегося введения гепаринов. Одновременное применение препаратов должно продолжаться под контролем МНО (в пределах от 2,0 до 3,0 — у лиц старше 65 лет и при онкологической патологии от 1,5 до 1,8) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в течение 4—5 дней до отмены гепарина.

Варфарин: рекомендуется начинать терапию с доз, которые предполагаются в дальнейшем стать поддерживающими (суточная доза 2,5—5 мг). Препарат следует принимать один раз в день в фиксированное время после еды. Перед началом терапии определяют МНО. Первый контроль МНО следует проводить через 8—10 ч после приема препарата. Второе исследование — не позже, чем через 2 сут от начала приема препарата. На протяжении первой недели определение МНО рекомендуется проводить ежедневно (титрование дозы) до достижения устойчивого целевого значения показателя МНО. В дальнейшем лабораторный контроль проводят регулярно каждый месяц.

Начальная доза для пациентов, которые ранее не применяли варфарин, составляет 5 мг/сут (2 таб.) в течение первых 4 дней. На 5-й день лечения определяется МНО и, в соответствии с этим показателем, назначается поддерживающая доза препарата. Обычно поддерживающая доза препарата составляет 2,5—7,5 мг/сут (1—3 таб.).

Для пациентов, которые ранее применяли варфарин, рекомендуемая рестартовая доза составляет двойную дозу известной поддерживающей дозы препарата и назначается в течение первых двух дней. Затем лечение продолжают с помощью известной поддерживающей дозы. На 5-й день лечения проводят контроль МНО и коррекцию дозы в соответствии с этим показателем.

Перед началом применения варфарина рекомендуется фармакогенетическое исследование для выявления особенностей восприимчивости пациента к препарату. Не существует специальных рекомендаций по приему варфарина у пациентов пожилого возраста. Однако пожилые пациенты должны находиться под тщательным наблюдением, поскольку они имеют более высокий риск развития побочных эффектов. Среди факторов риска следует обращать внимание на питание пациентов, регулярность стула, применение антибиотиков, нарушение функции почек и печени (например, трансаминазная активность при одновременном употреблении статинов) и др.

Пре-, пери- и постоперационная антикоагулянтная терапия проводится как указано ниже. Определить МНО за неделю до назначенной операции. Прекратить прием варфарина за 1—5 дней до операции. В случае высокого риска тромбоза пациенту для профилактики подкожно вводят низкомолекулярный гепарин. Длительность паузы в приеме варфарина зависит от МНО. Прием варфарина прекращают:

- за пять дней до операции при МНО > 4;
- за три дня до операции при МНО от 3 до 4;
- за два дня до операции при МНО от 2 до 3.

Следует определить МНО вечером перед операцией и ввести 0,5—1 мг витамина К1 перорально или в/в, при МНО > 1,8.

Принять во внимание необходимость инфузии нефракционированного гепарина или профилактического введения низкомолекулярного гепарина в день операции. Следует продолжать п/к введение низкомолекулярного гепарина в течение 5—7 дней после операции с сопутствующим восстановленным приемом варфарина.

Продолжить прием варфарина с обычной поддерживающей дозы в тот же день вечером после небольших операций, и в день, когда пациент начинает получать энтеральное питание после крупных операций.

У пациентов с высоким риском кровотечений (3 и более баллов по шкале HAS-BLED) начальная доза варфарина может быть выбрана на основе результатов фармакогенетического тестирования (генотипирование по CYP2C9 и VKORC1) в соответствии с инструкцией по медицинскому применению.

Продолжающееся кровотечение служит абсолютным противопоказанием к назначению антикоагулянтов (кроме синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, при котором могут использоваться прямые антикоагулянты).

Возможности профилактического применения антиагрегантов изучены недостаточно.

4.1.6 Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации

Показана максимально ранняя активизация пациента в послеоперационном периоде: подъем и активная ходьба.

В положении лежа в течение суток ежечасно выполнять несколько раз сгибание и разгибание голеностопных суставов. Отдых — в положении лежа с приподнятым ножным концом кровати.

Противопоказана длительная статическая нагрузка в положениях стоя и сидя.

4.1.7 Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам

Перечень медицинских, услуг ухода за пациентом согласно «Номенклатуре услуг в здравоохранении» представлен в таблице 2.

Таблица 2 — Услуги по уходу за пациентом

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
A13.31.001	Обучение самоуходу	1	1
A15.12.002	Эластическая компрессия нижних конечностей	1	10
A21.12.002	Перемежающаяся пневмокомпрессия	0,1	10

4.1.8 Характеристика мероприятий по уходу за пациентом

Обучение самоуходу проводит сестринский персонал. Пациенту объясняют необходимость и методику активизации; методику проведения упражнений; правила использования эластичных бинтов и чулок.

Пациентам с заболеваниями, требующими хирургического лечения, для снижения риска возникновения тромбоэмболии в интра- или послеоперационном периоде следует использовать медицинский компрессионный трикотаж — эластичные бинты или чулки профилактической степени компрессии. При наличии у больного симптомов поражения вен нижних конечностей применяются эластичные компрессионные изделия лечебных компрессионных классов.

Класс компрессии на изделиях медицинского назначения (маркировка) показывает то дополнительное распределенное давление в мм рт. ст., которое оказывается на поверхность ноги при использовании компрессионного трикотажа.

Профилактический класс компрессии — 15—18 мм рт. ст., показания к применению:

- наследственная предрасположенность к болезням вен;
- малоподвижная работа, поднятие тяжестей, длительное пребывание на ногах;
- спортивные нагрузки;
- избыточный вес;
- быстрое снижение веса;
- плоскостопие;
- прием гормональных препаратов.

Изделия данной группы являются профилактическими. Изделия данного класса компрессии, как правило, не используется при профилактики тромбоэмболии легочных артерий.

1) I класс компрессии 18—22 мм рт. ст., показания к применению:

- наследственная предрасположенность к болезням вен;
- появление единичных варикозно расширенных вен;
- малоподвижная работа, поднятие тяжестей, длительное пребывание на ногах или в сидячем положении;
- спортивные нагрузки;

- избыточный вес;
- быстрое снижение веса;
- плоскостопие;
- синдром «тяжелых ног»;
- судороги в икорных мышцах во время сна;
- телеангиоэктазии (расширение мелких сосудов).

Данный класс компрессии, как правило, не используется при профилактики тромбоэмболии легочных артерий.

2) II класс компрессии 23—32 мм рт. ст., показания к применению:
- варикозное расширение вен;
- посттромбофлебическая болезнь;
- состояние после склеротерапии;
- состояние после оперативных вмешательств на венах;
- острый тромбофлебит;
- профилактика тромбозов глубоких вен в группах риска.

3) III класс компрессии 33—46 мм рт. ст., показания к применению:
- варикозная болезнь с трофическими нарушениями;
- посттромбофлебическая болезнь с явлениями хронической венозной недостаточности III степени;
- лимфовенозная недостаточность (флеболимфедема);
- первичный и вторичный лимфостаз (лимфедема), в т. ч. слоновость;
- врожденные аномалии сосудистой системы (синдром Паркс—Вебера—Рубашова, синдром Клиппела—Треноне);
- после оперативных вмешательств на венах;
- профилактика тромбозов глубоких вен в группах риска.

4) Госпитальный трикотаж 15—18 мм рт. ст., показания к применению:
- предстоящее оперативное вмешательство и послеоперационный период;
- роды и послеродовой период;
- пребывание больного в отделении интенсивной терапии и реанимации;
- соблюдение постельного режима более 4 суток.

Применять госпитальный трикотаж необходимо до выздоровления пациента, в течение не менее 4 недель послеоперационного периода. Следует помнить о необходимости расслабления несколько раз в сутки (2—3 раза) сдавления трикотажем высоких степеней компрессии для предупреждения дополнительных трофических повреждений кожи, особенно у малоподвижных пациентов со сниженной подкожно-жировой клетчаткой (уровень убедительности доказательств С).

Подбор эластичных чулок осуществляется с учетом окружностей конечности, измеренных на 4 уровнях — в нижней и верхней трети голени, нижней и верхней трети бедра, а также измерении конечности по высоте — от подошвенной поверхности стопы до верхней трети бедра.

Эластичные бинты или чулки используют перед операцией. Во время операции эластическая компрессия сохраняется, за исключением оперативных вмешательств на нижних конечностях.

После операции ношение эластичных бинтов или чулок обязательно в дневное и ночное время до выписки из стационара (уровень убедительности доказательства В).

Применение для профилактики эмболии эластичных бинтов или чулок невозможно у пациентов с поражением кожных покровов (экземы, дерматиты, микозы), а также при облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей.

Перемежающую пневмокомпрессию рекомендуется использовать при наличии прямых противопоказаний к антикоагулянтной профилактике.

4.1.9 Требования к диетическим назначениям и ограничениям

Пациенту показано назначение диеты согласно основному хирургическому заболеванию. При назначении непрямых антикоагулянтов следует избегать приема в пищу продуктов с высокой концентрацией витамина К (петрушка, салат, капуста).

4.1.10 Особенности информированного добровольного согласия пациента при выполнении протокола ведения больных и дополнительная информация для пациента и членов его семьи

Информированное добровольное согласие пациент дает в письменном виде.

Пациенту следует объяснить необходимость и правила неспецифической профилактики тромбоэмболии легочной артерии:

- важность вставания и ходьбы в первые сутки после операции (при возможности и отсутствии противопоказаний);

- необходимость эластической компрессии нижних конечностей.

Объясняют необходимость проведения пролонгированной фармакологической профилактики после выписки из стационара и фармакогенетического тестирования (генотипирование по CYP2C9 и VKORC1) в соответствии с инструкцией по медицинскому применению пациентам с высоким риском кровотечений (3 и более баллов по шкале HAS-BLED) с целью подбора начальной дозы варфарина в случае его применения.

4.1.11 Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия требований протокола

Протокол перестает действовать при появлении симптомов острого венозного тромбоза. При развитии другого заболевания медицинская помощь пациенту оказывается в соответствии с требованиями:

а) другого раздела настоящего протокола ведения больных:

б) протокола ведения больных с основным (и сопутствующим) заболеванием/синдромом.

4.1.12 Возможные исходы и их характеристика

Возможные исходы тромбоэмболии легочной артерии при модели 1 и их характеристика представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Возможные исходы тромбоэмболии легочной артерий при модели 1 и их характеристика

Наименование исхода	Частота развития, %	Критерии и признаки	Ориентировочное время достижения исхода, сут	Преемственность и этапность оказания медицинской помощи
Отсутствие эффекта	1,8	Возникновение клинических проявлений тромбоэмболии легочной артерии	10	Пациент ведется по протоколу лечения тромбоэмболических синдромов
Летальный исход	0,9	Наступление смерти в результате неэффективности профилактических мероприятий	1—10	—
Отсутствие профилактируемого заболевания (осложнения)	97,3	Отсутствие признаков тромбоэмболии легочной артерии	10	Пациент ведется по протоколу основного заболевания

4.2 Модель пациента 2. Профилактика тромбоэмболии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах с низкой степенью риска возникновения тромбоэмболии

Клиническая ситуация: профилактика тромбоэмболии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах.

Группа заболеваний: заболевания, требующие плановых и экстренных хирургических вмешательств при низкой степени риска тромбоэмболии легочной артерии.

Профильность подразделения, учреждения; отделения хирургического профиля.

Функциональное назначение отделения, учреждения: лечебно-диагностическое.

Код по МКБ 10: нет.

4.2.1 Критерии и признаки, определяющие модель пациента

Низкая степень риска возникновения тромбоэмболии.

Неосложненные оперативные вмешательства продолжительностью менее 45 мин у пациентов моложе 40 лет при отсутствии факторов риска, обусловленных состоянием больного.

Крупные оперативные вмешательства на органах грудной и брюшной полостей продолжительностью менее 45 мин у пациентов моложе 40 лет при отсутствии факторов риска, обусловленных состоянием больного.

Оперативные вмешательства (не на органах грудной и брюшной полостей) продолжительностью менее 45 мин у пациентов от 40 до 60 лет при отсутствии факторов риска, обусловленных состоянием больного.

4.2.2 Требования к профилактике стационарной

Перечень медицинских услуг для профилактики стационарной согласно «Номенклатуре услуг в здравоохранении» представлен в таблице 4.

Таблица 4 — Профилактика в стационаре

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
A01.12.001	Сбор анамнеза и жалоб при сосудистой патологии	1	10
A01.12.002	Визуальное исследование при сосудистой патологии	1	10
A01.12.003	Пальпация при сосудистой патологии	1	10
A09.05.005	Исследование уровня свободного гемоглобина в плазме крови	0,1	1
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	0,1	1
A19.12.001	Лечебная физкультура при заболеваниях крупных кровеносных сосудов	1	10

4.2.3 Характеристики алгоритмов и особенностей выполнения немедикаментозной помощи

При сборе анамнеза и жалоб выясняют наличие у пациента факторов риска, связанных с преморбидным состоянием:

- онкологических заболеваний;
- тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочных артерий в анамнезе или у кровных родственников;
- приема эстрогенов;
- сахарного диабета:
- иммобилизации более 4 дней перед операцией;
- послеродового периода менее 6 недель;
- курения.

При визуальном исследовании и пальпации при сосудистой патологии акцентируют внимание на исключении следующих признаков:

- отека нижних конечностей;
- варикозного расширения вен на нижних конечностях или в надлобковой области;
- трофических изменений кожи и подкожно-жировой клетчатки на голенях;
- сетчатого ливедо на нижних конечностях;
- учета частоты и затруднения дыхания, выявления тахикардии;
- ожирения;
- паралича нижних конечностей.

Лечебная физкультура, направленная на раннюю активизацию пациента при заболеваниям крупных кровеносных сосудов, проводится в зависимости от вида операции и тяжести состояния.

4.2.4 Требования к лекарственной помощи стационарной

Применения лекарственных средств не требуется.

4.2.5 Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации

Показана ранняя (в день операции) активизация пациента в послеоперационном периоде: подъем и активная ходьба.

В положении лежа несколько раз в течение суток выполнять сгибание и разгибание голеностопных суставов. Отдых в положении лежа с приподнятым ножным концом кровати.

Противопоказана длительная статическая нагрузка в положениях стоя и сидя.

4.2.6 Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам

Перечень медицинских услуг ухода за пациентом согласно «Номенклатуре услуг в здравоохранении» представлен в таблице 5.

Таблица 5 — Услуги по уходу за пациентом

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
A13.31.001	Обучение самоуходу	1	1
A15.12.002	Эластическая компрессия нижних конечностей	1	10

4.2.7 Характеристика мероприятий по уходу за пациентом

Обучение самоуходу проводит сестринский персонал. Пациенту объясняют необходимость и методику активизации; методику проведения упражнений; правила использования эластичных бинтов и чулок.

Пациентами с заболеваниями, требующими хирургического лечения, для снижения риска возникновения тромбоэмболии легочной артерии в интра- и послеоперационном периодах следует использовать медицинский компрессионный трикотаж — эластичные бинты или чулки профилактической степени компрессии. При наличии у больного симптомов поражения вен нижних конечностей применяют эластичные компрессионные изделия лечебных компрессионных классов.

Класс компрессии показывает то распределенное давление, которое оказывается на поверхность ноги при использовании компрессионного трикотажа. Компрессия измеряется в мм рт. ст. — миллиметрах ртутного столба дополнительного давления, на изделиях медицинского назначения указывается такая маркировка.

1) Профилактический класс компрессии — 15—18 мм рт. ст., показания к применению:

- наследственная предрасположенность к болезням вен;
- малоподвижная работа, поднятие тяжестей, длительное пребывание на ногах;
- спортивные нагрузки;
- избыточный вес;
- быстрое снижение веса;
- плоскостопие;
- прием гормональных препаратов.

Изделия данной группы являются профилактическими. Изделия данного класса компрессии, как правило, не используются при профилактике тромбоэмболии легочных артерий.

2) I класс компрессии 18—22 мм рт. ст., показания к применению:

- наследственная предрасположенность к болезням вен;
- появление единичных варикозно расширенных вен;
- малоподвижная работа, поднятие тяжестей, длительное пребывание на ногах или в сидячем положении;
- спортивные нагрузки;
- избыточный вес;
- быстрое снижение веса;
- плоскостопие;
- синдром «тяжелых ног»;
- судороги в икорных мышцах во время сна;
- телеангиоэктазии (расширение мелких сосудов).

Данный класс компрессии, как правило, не используется при профилактике тромбоэмболии легочных артерий.

3) II класс компрессии 23—32 мм рт. ст., показания к применению:

- варикозное расширение вен;
- посттромбофлебическая болезнь;
- состояние после склеротерапии;
- после оперативных вмешательств на венах;
- острый тромбофлебит;
- профилактика тромбозов глубоких вен в группах риска.

4) III класс компрессии 33—46 мм рт. ст., показания к применению:

- варикозная болезнь с трофическими нарушениями;
- посттромбофлебическая болезнь с явлениями хронической венозной недостаточности III степени;
- лимфовенозная недостаточность (флеболимфедема);
- первичный и вторичный лимфостаз (лимфедема), в т. ч. слоновость;
- врожденные аномалии сосудистой системы (синдром Паркс—Вебера—Рубашова, синдром Клиппела—Треноне);
- после оперативных вмешательств на венах;
- профилактика тромбозов глубоких вен в группах риска.

5) Госпитальный трикотаж 15—18 мм рт. ст., показания к применению:

- предстоящее оперативное вмешательство и послеоперационный период;
- роды и послеродовой период;
- пребывание больного в отделении интенсивной терапии и реанимации;
- соблюдение постельного режима более 4 сут.

Применять госпитальный трикотаж необходимо до выздоровления пациента, в течение не менее 4 недель послеоперационного периода. Следует помнить о необходимости расслабления несколько раз в сутки (2—3 раза) сдавления трикотажем высоких степеней компрессии для предупреждения дополнительных трофических повреждений кожи, особенно у малоподвижных пациентов со сниженной подкожно-жировой клетчаткой (уровень убедительности доказательств С).

Подбор эластичных чулок осуществляют с учетом окружностей конечности, измеренный на 4 уровнях — в нижней и верхней трети голени, нижней и верхней трети бедра, а также измерении конечности по высоте — от подошвенной поверхности стопы до верхней трети бедра.

Эластичные бинты или чулки используют перед операцией. Во время операции эластичная компрессия сохраняется, за исключением оперативных вмешательств на нижних конечностях.

После операции ношение бинтов или чулок обязательно в дневное и ночное время до выписки из стационара (уровень убедительности доказательства В).

Применение для профилактики тромбоэмболии эластичных бинтов или чулок невозможно у пациентов с поражением кожных покровов (экземы, дерматиты, микозы), а также при облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей.

4.2.8 Требования к диетическим назначениям и ограничениям

Пациенту показано назначение диеты согласно основному хирургическому заболеванию.

4.2.9 Особенности информированного добровольного согласия пациента при выполнении протокола ведения больных и дополнительная информация для пациента и членов его семьи

Информированное добровольное согласие пациент дает в письменном виде.

Пациенту следует объяснить необходимость и правила неспецифической профилактики тромбоэмболии:

- важность вставания и ходьбы в первые сутки после операции;
- целесообразность эластической компрессии нижних конечностей.

4.2.10 Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия требований протокола

Протокол прекращает действие при появлении симптомов острого венозного тромбоза. При развитии другого заболевания или осложнения медицинскую помощь пациенту оказывают в соответствии с требованиями:

- раздела настоящего протокола ведения больных (при появлении факторов риска ТЭЛА);
- протокола ведения больных с основным (и сопутствующим) заболеванием/синдромом.

4.2.11 Возможные исходы и их характеристика

Возможные исходы тромбоэмболии легочной артерии при модели 2 и их характеристика представлены в таблице 6.

Таблица 6 — Возможные исходы тромбоэмболии легочной артерии при модели 2 и их характеристика

Наименование исхода	Частота развития, %	Критерии и признаки	Ориентировочное время достижения исхода, сут	Преемственность и этапность оказания медицинской помощи
Отсутствие эффекта	0,2	Возникновение клинических проявлений тромбоэмболии легочной артерии	1—10	Пациент ведется по протоколу лечения тромбоэмболических синдромов
Летальный исход	0,2	Наступление смерти в результате неэффективности профилактических мероприятий	1—10	—
Отсутствие профилактируемого заболевания (осложнения)	99,6	Отсутствие признаков тромбоэмболии легочной артерии	10	Пациент ведется по протоколу основного заболевания

4.3 Модель пациента 3. Профилактика тромбоэмболии легочной артерии при нехирургической патологии

Клиническая ситуация: профилактика тромбоэмболии легочной артерии при нехирургической патологии.

Группа заболеваний: нехирургические заболевания при наличии риска тромбоэмболии легочной артерии.

Профильность подразделения, учреждения: отделения нехирургического профиля.

Функциональное назначение отделения, учреждения: лечебно-диагностическое.

Код по МКБ-10: нет.

4.3.1 Критерии и признаки, определяющие модель пациента

Пациенты старше 75 лет.

Пациенты старше 40 лет при наличии следующих состояний:

- острой сердечной недостаточности III—IV функциональных классов по классификации *NYHA;*
- дыхательной недостаточности (требующей или не требующей искусственной вентиляции легких);
- заболеваний легких в стадии обострения;
- злокачественных новообразований;
- острых инфекционных заболеваний, в том числе тяжелых инфекций и сепсиса;
- ревматических болезней;
- острого ишемического инсульта;
- острого инфаркта миокарда.

Пациенты с ограниченной подвижностью вне зависимости от возраста при наличии следующих состояний:

- острой сердечной недостаточности III—IV функциональных классов по классификации *NYHA;*
- дыхательной недостаточности (требующей или не требующей искусственной вентиляции легких);
- заболеваний легких в стадии обострения;
- злокачественных новообразований;
- острых инфекционных заболеваний, в том числе тяжелых инфекций и сепсиса;
- ревматических болезней;
- острого ишемического инсульта;
- острого инфаркта миокарда;
- венозных тромбозов и эмболии в анамнезе;
- курение.

4.3.2 Требования к профилактике стационарной

Перечень медицинских услуг для профилактики стационарной согласно «Номенклатуре услуг в здравоохранении» представлен в таблице 7.

Таблица 7 — Профилактика в стационаре

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
A01.12.001	Сбор анамнеза и жалоб при сосудистой патологии	1	10
A01.12.002	Визуальное исследование при сосудистой патологии	1	10
A01.12.003	Пальпация при сосудистой патологии	1	10
A08.05.005	Исследование уровня тромбоцитов в крови	1	3
A11.01.002	Подкожное введение лекарств и растворов	1	31
A11.05.001	Взятие крови из пальца	1	3
A19.12.001	Лечебная физкультура при заболеваниях крупных кровеносных сосудов	1	10
A04.12.002	Ультразвуковая допплерография вен	0,2	1
A04.12.006	Дуплексное сканирование вен	0,2	1
A09.05.051	Исследование уровня продуктов паракоагуляции в крови	1	2
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1	2
A12.05.042	Время свертывания плазмы, активированное каолином и (или) кефалином	1	2
A12.05.027	Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или плазме	0,1	4
A12.12.003	Оценка проходимости вен нижних конечностей	0,5	1
A16.12.026	Установка венозного фильтра	0,05	1

4.3.3 Характеристики алгоритмов и особенностей выполнения немедикаментозной помощи

При сборе анамнеза и жалоб при сосудистой патологии выясняют наличие у пациента следующих факторов риска:

- висцеральных злокачественных новообразований;
- проведения химиотерапии:
- тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии в анамнезе;
- гипертермии, озноба;
- признаков тромбофилии;
- сахарного диабета;
- ожирения II—III степеней;
- приема эстрогенов;
- послеродового периода менее 6 недель;
- иммобилизации больного более 4 дней.

При визуальном исследовании и пальпации при сосудистой патологии акцентируют внимание на выявлении следующих признаков:

- сердечной и легочной недостаточности II и выше стадии;
- ожирения II—III степеней;
- паралича нижних конечностей;
- отека нижних конечностей, особенно — асимметричного, и других признаков венозного тромбоза;
- варикозного расширения вен на нижних конечностях или в надлобковой области:
- трофических расстройств кожи и подкожно-жировой клетчатки на голенях.

Уровень тромбоцитов в крови исследуют до начала гепаринопрофилактики, к концу первой недели, через 10 дней после ее начала. При исходной тромбоцитопении ниже 50×10^9/л препараты гепарина не назначаются. При снижении исходно нормального уровня тромбоцитов вдвое или менее 100×10^9/л препараты гепарина немедленно отменяют.

Лечебная физкультура, направленная на раннюю активизацию пациента, при заболеваниях крупных кровеносных сосудов проводится в зависимости от тяжести состояния.

Пациентам, имеющим в анамнезе эпизод острого венозного тромбоза или тромбоэмболию легочной артерии, а также при наличии симптомов поражения вен нижних конечностей, рекомендовано выполнение допплерографии или дуплексного сканирования (предпочтительно) вен для определения состояния венозной системы нижних конечностей, что позволит в дальнейшем оценить динамику процесса.

Пациентам проводят исследование уровня продуктов паракоагуляции в крови. Высокий уровень D-димера (маркера тромбинемии) свидетельствует о возможном внутрисосудистом тромбообразовании и активации фибринолиза. Данный тест используют в комплексе исследований для подтверждения диагноза тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболии легочной артерии. Наряду с D-димером используют оценку уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов (уровень убедительности доказательства С).

Повышенный уровень продуктов паракоагуляции в крови может наблюдаться длительное время. Существует подход, ориентированный на прекращение профилактики только после нормализации уровня продуктов паракоагуляции в крови (уровень убедительности доказательства С).

Время свертывания плазмы, активированное каолином и (или) кефалином, иногда применяется для ориентировочной оценки гипо- и гиперкоагуляции.

Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или плазме проводится в случае терапии непрямыми антикоагулянтами с использованием методики со стандартизованным по индексу чувствительности тромбопластином. Первое определение через 8—10 ч после первого приема препарата, далее ежедневно.

Протромбиновое время (ПВ) рекомендуется выражать как МНО, которое рассчитывается по формуле (1):

$$\text{МНО} = (\text{ПВ больного}/\text{ПВ стандартной плазмы больного})^n, \quad (1)$$

где показатель степени n — международный индекс чувствительности (МИЧ), соотносящий активность тканевого фактора из животных источников со стандартом тканевого фактора у человека (указывается изготовителем препарата).

Взятие крови из пальца и из периферической вены проводят строго натощак. Забор крови для исследования гемостаза проводится без использования шприца и с распущенным жгутом, лучше использовать вакуумные пробирки.

При оценке проходимости вен нижних конечностей функциональные пробы без применения ультразвуковой техники малоинформативны.

Подкожное введение лекарств и растворов осуществляют в соответствии с алгоритмом введения антикоагулянтов.

Показанием для постановки венозного фильтра является неэффективность или невозможность проведения антикоагулянтной терапии у больных с тромбозами глубоких вен нижних конечностей в следующих случаях (уровень доказанности эффективности В):

- рецидивирующая тромбоэмболия легочной артерии, несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию;
- наличие противопоказаний к антикоагулянтной терапии;
- осложнения антикоагулянтной терапии, делающие невозможной дальнейшую гипокоагуляцию;
- невозможность достигнуть или поддерживать лечебный антикоагулянтный эффект.

Иных показаний для установки венозного фильтра при профилактике тромбоэмболии легочной артерии нет (уровень доказанности эффективности А). Предпочтительна установка съемных венозных фильтров.

4.3.4 Требования к лекарственной помощи стационарной

Требования к лекарственной помощи стационарной оформляются по ГОСТ Р 56034 (подраздел 5.6) и представлены в заполненной форме на рисунке 2.

Фармакотерапевтическая группа	Анатомо-терапевтическая химическая группа	Международное непатентированное наименование	Частота назначений	Ориентировочная суточная доза	Эквивалентная курсовая доза
Средства, влияющие на кровь			1	—	—
	Средства, влияющие на систему свертывания крови		1	—	—
		Нефракционированный гепарин	0,1	15000 ЕД	150000 ЕД
		Дальтепарин натрия	0,1	5000 ЕД	50000 ЕД
		Надропарин кальция	0,2	5700 ЕД	57000 ЕД
		Эноксапарин натрия	0,2	4000 ЕД	40000 ЕД
		Бемипарин натрий	0,1	2500 ЕД	25000 ЕД
		Фондапаринукс натрия	0,1	2,5 мг	22,5 мг
		Варфарин	0,1	3 мг	12 мг
		Дабигатран этексилат	0,1	220 мг	2200 мг
		Ривароксабан	0,2	10 мг	100 мг
		Апиксабан	0,1	2,5 мг	50 мг

Рисунок 2

Приведенные на рисунке 2 дозы препаратов являются усредненной величиной. В каждом конкретном случае доза антикоагулянта должна быть подобрана пациенту индивидуально. Эквивалентная курсовая доза рассчитана как доза при средней продолжительности тромбопрофилактики 10 дней.

4.3.5 Характеристика алгоритмов и особенностей применения медикаментов

Алгоритм профилактики прямыми антикоагулянтами (уровень убедительности доказательства А). Нефракционированный гепарин назначают в суточной дозе 15000 МЕ, при массе тела ниже 50 кг суточную дозу гепарина снижают до 10000 МЕ. Гепарин натрия вводят под кожу живота, интервал между инъекциями — 8 ч.

Низкомолекулярные гепарины (парентеральные и оральные). Существует два подхода к назначению препаратов: основанный на расчетах и основанный на результатах клинических исследований с уровнем убедительности доказательства А. Расчет дозы: от 4000 до 6000 ЕД в сутки.

Дальтепарин (фрагмин) — суточная доза 5000 МЕ, при массе тела выше 120 кг суточная доза 7500 МЕ. В клинических исследованиях изучена суточная доза 5000 МЕ.

Надропарин кальция (фраксипарин) — суточная доза 5700 МЕ (0,6 мл), при массе тела выше 120 кг суточная доза 7600 МЕ (0,8 мл). В клинических исследованиях показана более высокая эффективность дозировки 0,3 мл (2850 ЕД), чем нефракционированного гепарина в дозе 15000 ЕД в сутки, при массе тела свыше 70 кг использовалось 0,6 мл надропарина кальция (5700 ЕД).

Эноксапарин (клексан) — суточная доза 4000 МЕ (40 мг), при массе тела выше 120 кг суточная доза 6000 МЕ (60 мг).

Бемипарин (цибор) — суточная доза 2500 или 3500 МЕ, в зависимости от степени риска развития тромбоэмболии. При проведении вторичной профилактики рецидивов венозной тромбоэмболии у пациентов с тромбозом глубоких вен и преходящими факторами риска — бемипарин натрия — в суточной дозе 3500 МЕ пациентам, получающим лечение антикоагулянтами против тромбоза глубоких вен с легочной эмболией или без нее. Продолжительность курса лечения — не более 3 мес.

Фондапаринукс натрия (арикстра) — суточная доза 2,5 мг, при массе тела менее 50 кг дозу препарата снижают. Препарат вводят один раз в сутки.

Ривароксабан — при профилактике тромбоэмболии у нехирургических больных обладает равной эффективностью по сравнению с применением эноксапарина, но повышенной частотой развития кровотечений.

Ривароксабан применяется в лечении тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА:

- в дозе 15 мг 2 раза в сутки во время еды первые 3 недели. Через 3 недели — ривароксабан в дозе 20 мг один раз в сутки во время еды. У пациентов с нарушением функции почек первые 3 недели:
- при клиренсе креатинина 30—49 мл/мин — 15 мг 2 раза в сутки;
- при клиренсе креатинина 15—29 мл/мин — 15 мг 2 раза в сутки, с осторожностью;
- при клиренсе креатинина < 15 мл/мин — не рекомендуется.

После 3 недель:

- при клиренсе креатинина 30—49 мл/мин — 20 мг один раз в сутки;
- при клиренсе креатинина 15—29 мл/мин — 20 мг один раз в сутки, с осторожностью;
- при клиренсе креатинина < 15 мл/мин — не рекомендуется.

Дабигатран — для профилактики рекомендуется в суточной дозе 300 мг (150 мг два раза в сутки) независимо от приема пищи. Терапия должна продолжаться до исчезновения риска тромбоэмболии легочной артерии. У пациентов старше 75 лет, при сочетании с применением амиодарона и с нарушением функции почек суточная доза 150 мг (75 мг два раза в сутки):

- при клиренсе креатинина 30—49 мл/мин — 75 мг два раза в сутки;
- при клиренсе креатинина 15—29 мл/мин — 75 мг два раза в сутки, с осторожностью;
- при клиренсе креатинина < 15 мл/мин — не рекомендуется.

Перевод пациентов с приема пероральных антикоагулянтов к парентеральному введению антикоагулянтов:

- для дабигатрана этексилата или ривароксабана: выждать 24 ч с приема последней дозы и ввести парентеральный антикоагулянт;
- для апиксабана — выждать 12 ч с приема последней дозы и ввести парентеральный антикоагулянт.

Перевод пациентов с парентерального введения антикоагулянтов на пероральные:

1) Перевод пациентов, получающих лечение по поводу ТГВ или ТЭЛА или с целью профилактики рецидива ТГВ или ТЭЛА:

- лечение пероральными антикоагулянтами должно быть начато за 0—2 ч до следующего планового введения парентерального антикоагулянта;
- прием перорального антикоагулянта необходимо продолжать, пока пациенты не пройдут курс антикоагулянтной терапии общей продолжительностью не менее 3 недель;
- замена введения очередной дозы парентерального препарата приемом дозы перорального антикоагулянта для НМГ и фондапаринукса — через 24 ч, для НФГ — через 8 часов (для ривароксабана прием пероральной формы — сразу после отмены нефракционированного гепарина).

Перевод пациентов с непрямых антикоагулянтов (антагонистов витамина К, в частности варфарина) на прямые пероральные антикоагулянты:

1) Перевод пациентов, получающих лечение с целью профилактики тромбоэмболии:

- лечение антагонистами витамина К (варфарин) необходимо отменить;
- оценить остаточный эффект антагонистов К (варфарина), путем контроля МНО;
- лечение прямыми пероральными антикоагулянтами необходимо начать, когда МНО составит ≤ 3,0.

2) Перевод пациентов, получающих лечение по поводу ТГВ или ТЭЛА или с целью профилактики рецидива ТГВ или ТЭЛА:

- лечение антагонистами витамина К (варфарин) необходимо отменить;
- оценить остаточный эффект антагонистов К (варфарина), путем контроля МНО;
- лечение прямыми пероральнымми антикоагулянтами необходимо начать, когда МНО составит ≤ 2,5. Продолжительность профилактической гепаринизации — не менее 10 дней. При сохранении таких факторов риска, как иммобилизация, гнойная инфекция, длительная катетеризация центральных сосудов, химиотерапия, сахарный диабет, не удаленная злокачественная опухоль, тромбофилии (исключая дефицит антитромбина III), целесообразно продлить антикоагулянтную профилактику. В этом случае дополнительным аргументом может служить сохранение тромбинемии (высокий уровень растворимых фибринмономерных комплексов и D-димера в крови), а также признаки замедления кровотока в глубоких венах нижних конечностей или таза при ультразвуковом исследовании. Завершение профилактического курса проводится индивидуально, с учетом динамики факторов риска и тромбинемии.

Пролонгация проводится прямыми (парентеральными и оральными) антикоагулянтами в указанных выше дозах либо непрямыми антикоагулянтами (антагонисты витамина К).

Алгоритм профилактики непрямыми антикоагулянтами (антагонистами витамина К) (уровень убедительности доказательства С).

Профилактику непрямыми антикоагулянтами (антагонистами витамина К, в частности варфарином) начинают на фоне продолжающегося введения гепаринов. Одновременное применение препаратов должно продолжаться под контролем Международного нормативного отношения (в пределах от 2,0 до 3,0, у лиц старше 65 лет и при онкологической патологии — от 1,5 до 1,8) и активированного частично тромбопластинового времени (АЧТВ) в течение 4—5 дней до отмены гепарина.

Варфарин — рекомендуется начинать терапию с доз, которые предполагаются в дальнейшем стать поддерживающими (суточная доза 2,5—5 мг). Препарат следует принимать один раз в день, в фиксированное время после еды. Перед началом терапии определяют МНО. Первый контроль МНО следует проводить через 8—10 ч после начала приема препарата. На протяжении первой недели определение МНО рекомендуется проводить ежедневно. В дальнейшем лабораторный контроль проводят регулярно каждые 4—8 недель.

Начальная доза для пациентов, которые ранее не применяли варфарин, составляет 5 мг/сут (2 таб.) в течение первых 4 дней. На 5-й день лечения определяется МНО и, в соответствии с этим показателем, назначается поддерживающая доза препарата. Обычно поддерживающая доза препарата составляет 2,5—7,5 мг/сут (1—3 таб.).

Для пациентов, которые ранее применяли варфарин, рекомендуемая стартовая доза составляет двойную дозу известной поддерживающей дозы препарата и назначается в течение первых двух дней. Затем лечение продолжают с помощью известной поддерживающей дозы. На 5-й день лечения проводят контроль МНО и коррекцию дозы в соответствии с этим показателем.

Перед началом применения варфарина рекомендуется фармакогенетическое исследование для выявления особенностей восприимчивости пациента к препарату.

Не существует специальных рекомендаций по приему варфарина у пациентов пожилого возраста. Однако пожилые пациенты должны находиться под тщательным наблюдением, поскольку они имеют более высокий риск развития побочных эффектов.

У пациентов с высоким риском кровотечений (3 балла и более по шкале HAS-BLED) начальная доза варфарина может быть выбрана на основе результатов фармакогенетического тестирования (генотипирование по CYP2C9 и VKORC1) в соответствии с инструкцией по медицинскому применению.

Продолжающееся кровотечение служит абсолютным противопоказанием к назначению антикоагулянтов (кроме синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, при котором могут использоваться прямые антикоагулянты).

Возможности профилактического применения антиагрегантов изучены недостаточно.

4.3.6 Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации

Показана максимально ранняя активизация пациента (при отсутствии противопоказаний): подъем, в том числе с использованием столов-вертикализаторов.

В положении лежа в течение суток показано ежечасно выполнять пассивное сгибание/разгибание паретичной конечности. Отдых в положении лежа с приподнятым ножным концом кровати.

Противопоказана длительная статическая нагрузка в положениях стоя и сидя.

4.3.7 Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам

Перечень медицинских услуг ухода за пациентом согласно «Номенклатуре работ и услуг в здравоохранении» представлен в таблице 8.

Таблица 8 — Услуги по уходу за пациентом

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
A13.31.001	Обучение самоуходу	1	1
A15.12.002	Эластическая компрессия нижних конечностей	1	10
A21.12.002	Перемежающаяся пневмокомпрессия	0,1	10

4.3.8 Характеристика мероприятий по уходу за пациентом

Обучение самоуходу проводит сестринский персонал.

Пациенту объясняют необходимость и методику активизации; методику проведения упражнений, правила использования эластичных бинтов и чулок.

Пациентам следует использовать медицинский компрессионный трикотаж — эластичные бинты или чулки профилактической степени компрессии. При наличии у больного симптомов поражения вен нижних конечностей применяют эластичные компрессионные изделия лечебных компрессионных классов.

Подбор эластичных чулок осуществляют с учетом окружностей конечности, измеренных на 4 уровнях — в нижней и верхней трети голени, нижней и верхней трети бедра, а также измерений конечности по высоте — от подошвенной поверхности стопы до верхней трети бедра.

Ношение бинтов или чулок обязательно в дневное и ночное время до выписки из стационара (уровень убедительности доказательства В).

Применение для профилактики эмболии эластичных бинтов или чулок невозможно у пациентов с поражением кожных покровов (экземы, дерматиты, микозы), а также при облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей.

Перемежающаяся пневмокомпрессия может быть рекомендована совместно с гепаринопрофилактикой и применением эластичного трикотажа в остром периоде инсульта.

4.3.9 Требования к диетическим назначениям и ограничениям

Показано назначение диеты согласно основному терапевтическому заболеванию. При назначении непрямых антикоагулянтов следует избегать приема в пищу продуктов с высокой концентрацией витамина К (петрушка, салат, капуста).

4.3.10 Особенности информированного добровольного согласия пациента при выполнении протокола ведения больных и дополнительная информация для пациента и членов его семьи

Информированное добровольное согласие пациент дает в письменном виде (приложение Б). Пациенту следует объяснить необходимость и правила неспецифической профилактики тромбоэмболии легочной артерии:

- важность вставания и ходьбы при возможности и отсутствии противопоказаний;
- необходимость эластической компрессии нижних конечностей, а также необходимость проведения фармакологической профилактики, в том числе после выписки из стационара и фармакогенетического тестирования (генотипирование по CYP2C9 и VKORC1) в соответствии с инструкцией по медицинскому применению пациентам с высоким риском кровотечений (3 и более баллов по шкале HAS-BLED) с целью подбора начальной дозы варфарина в случае его применения.

4.3.11 Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия требований протокола

Протокол прекращает действие при появлении симптомов острого венозного тромбоза. При развитии другого заболевания медицинская помощь пациенту оказывается в соответствии с требованиями:

- другого раздела настоящего протокола ведения больных;
- протокола ведения больных с основным (и сопутствующим) заболеванием/синдромом.

4.3.12 Возможные исходы и их характеристика

Возможные исходы профилактики тромбоэмболии легочной артерии при модели 3 и их характеристика представлены в таблице 9.

Таблица 9 — Возможные исходы тромбоэмболии легочной артерии при модели 3 и их характеристика

Наименование исхода	Частота развития, %	Критерии и признаки	Ориентировочное время достижения исхода, сут	Преемственность и этапность оказания медицинской помощи
Отсутствие эффекта	1,8	Возникновение клинических проявлений тромбоэмболии легочной артерии	10	Пациент ведется по протоколу лечения тромбоэмболических синдромов

Окончание таблицы 9

Наименование исхода	Частота развития, %	Критерии и признаки	Ориентировочное время достижения исхода, сут	Преемственность и этапность оказания медицинской помощи
Летальный исход	0,9	Наступление смерти в результате неэффективности профилактических мероприятий	1—10	—
Отсутствие профилактируемого заболевания (осложнения)	97,3	Отсутствие признаков тромбоэмболии легочной артерии	10	Пациент ведется по протоколу основного заболевания

4.4 Модель пациента 4. Профилактика тромбоэмболии легочной артерии при кровопускании при эритремии

Клиническая ситуация: профилактика тромбоэмболии легочной артерии при кровопускании при эритремии.

Группа заболеваний: эритремия (истинная полицитемия).

Профильность подразделения, учреждения: амбулаторные и стационарные отделения терапевтического профиля.

Функциональное назначение отделения, учреждения: лечебно-диагностическое.

Код по МКБ 10: С94.1.

4.4.1 Критерии и признаки, определяющие модель пациента

Эритремия, необходимость кровопускания (согласно протоколу ведения больных с эритримией).

4.4.2 Требования к профилактике стационарной

Перечень медицинских услуг для профилактики стационарной согласно «Номенклатуре работ и услуг в здравоохранении» представлен в таблице 10.

Таблица 10 — Профилактика стационарная

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
А01.12.001	Сбор анамнеза и жалоб при сосудистой патологии	1	1
А01.05.002	Визуальное исследование при болезнях органов кроветворения и крови	1	1
А01.05.003	Пальпация при болезнях органов кроветворения и крови	1	1
А11.01.002	Подкожное введение лекарств и растворов	1	6
А11.12.003	Внутривенное введение лекарственных средств	1	1

4.4.3 Характеристики алгоритмов и особенностей выполнения немедикаментозной помощи

При сборе анамнеза и жалоб при болезнях органов кроветворения и крови оценивают динамику заболевания, наличие тромбозов и тромбоэмболии в анамнезе.

При визуальном исследовании и пальпации при болезнях органов кроветворения и крови определяют состояние периферических вен, возможность венепункции.

Подкожное введение лекарств и растворов осуществляют в соответствии с алгоритмом введения антикоагулянтов.

Внутривенное введение лекарственных средств осуществляют в соответствии с алгоритмом введения препаратов.

4.4.4 Требования к лекарственной помощи стационарной

Требования к лекарственной помощи стационарной оформляются по ГОСТ Р 56034 (подраздел 5.6) и представлены в заполненной форме на рисунке 3.

Фармакотерапевтическая группа	Анатомо-терапевтическая химическая группа	Международное непатентированное наименование	Частота назначений	Ориентировочная суточная доза	Эквивалентная курсовая доза
Средства, влияющие на кровь			1	—	—
	Средства, влияющие на систему свертывания крови		—	—	—
		Нефракционированный гепарин	0,2	15000 ЕД	150000 ЕД
		Дальтепарин натрия	0,1	5000 ЕД	50000 ЕД
		Надропарин кальция	0,2	5700 ЕД	57000 ЕД
		Эноксапарин натрия	0,2	4000 ЕД	40000 ЕД
		Беміпарин натрий	0,1	2500 ЕД	25000 ЕД
		Фондапаринукс натрия	0,1	2,5 мг	22,5 мг
		Тиклопедин	0,1	500 мг	1500 мг
		Клопидогрел	0,05	75 мг	225 мг
Анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, средства для лечения ревматических заболеваний и подагры			0,85	—	—
—	Ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства		1	—	—
	—	Ацетилсалициловая кислота	1	150 мг	450 мг
Растворы, электролиты, средства корреляции кислотного равновесия			1	—	—
—	Электролиты, средства корреляции кислотного равновесия		1	—	—
	—	Натрия хлорид	1	400 мл	400 мл

Рисунок 3

4.4.5 Характеристики алгоритмов и особенностей применения медикаментов

Алгоритм профилактики прямыми антикоагулянтами. Гепарин натрия назначают в суточной дозе 15000 МЕ, при массе тела ниже 50 кг суточную дозу гепарина снижают до 10000 МЕ. Гепарин вводят под кожу живота, интервал между инъекциями — 8 ч. Первая инъекция осуществляется за 2 ч до кровопускания.

Продолжительность профилактической гепаринизации не менее 3 дней. В случае проведения повторных кровопусканий гепаринизацию проводят постоянно в течение трех дней после окончания процедур.

Продолжающееся кровотечение (кроме ДВС-синдрома) служит абсолютным противопоказанием к назначению антикоагулянтов.

Возмещение объема эксфузии. Сразу после завершения кровопускания немедленно вводят физиологический раствор хлорида натрия в объеме не меньшем, чем объем эксфузии.

При уровне тромбоцитов, превышающем норму, показано назначение антиагрегантов: ацетилсалициловая кислота, тиенопиридины (тиклопидин, клопидогрел) в общетерапевтических дозах.

4.4.6 Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации

Специальные требования отсутствуют.

4.4.7 Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам

Специальные требования отсутствуют.

4.4.8 Требования к диетическим назначениям и ограничениям

Показано назначение диеты согласно основному заболеванию.

4.4.9 Особенности информированного добровольного согласия пациента при выполнении протокола ведения больных и дополнительная информация для пациента и членов его семьи

Информированное добровольное согласие пациент дает в письменном виде.

Пациенту объясняется необходимость профилактики тромбоэмболии легочной артерии и приема рекомендованных препаратов.

4.4.10 Правила и изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия требований протокола

Протокол прекращает действовать при появлении симптомов острого венозного тромбоза. При развитии другого заболевания или осложнения медицинская помощь пациенту оказывается в соответствии с требованиями:

- раздела настоящего протокола ведения больных (при появлении факторов риска тромбоэмболии легочной артерии);
- протокола ведения больных с основным (и сопутствующим) заболеванием/синдромом.

4.4.11 Возможные исходы и их характеристика

Возможные исходы тромбоэмболии легочной артерии при модели 4 и их характеристика представлены в таблице 11.

Таблица 11 — Возможные исходы тромбоэмболии легочной артерии при модели 4 и их характеристика

Наименование исхода	Частота развития, %	Критерии и признаки	Ориентировочное время достижения исхода, сут	Преемственность и этапность оказания медицинской помощи
Отсутствие эффекта	0,4	Возникновение клинических проявлений тромбоэмболии легочной артерии	До трех суток после кровопускания	Пациент ведется по протоколу лечения тромбоэмболических синдромов
Летальный исход	0,1	Наступление смерти в результате неэффективности профилактических мероприятий	1—3 суток после кровопускания	—
Отсутствие профилактируемого заболевания (осложнения)	99,5	Отсутствие признаков тромбоэмболии легочной артерии	До трех суток после кровопускания	Амбулаторное лечение

4.5 Модель пациента 5. Профилактика тромбоэмболического инсульта при фибрилляции предсердий

Клиническая ситуация: профилактика тромбоэмболического инсульта при фибрилляции предсердий.

Группа заболеваний: неклапанные заболевания сердца.

Профильность подразделения, учреждения: амбулаторные подразделения терапевтического профиля.

Функциональное назначение отделения, учреждения: лечебно-диагностическое.

Код по МКБ-10 [1]: I.48.

4.5.1 Критерии и признаки, определяющие модель пациента

Пациенты с фибрилляцией предсердий при отсутствии у них поражения клапанного аппарата сердца и при наличии одного из следующих критериев:

- инсульта в анамнезе;
- транзиторной ишемической атаки (ТИА) в анамнезе;

- инфаркта миокарда в анамнезе;
- тромбоэмболии легочной артерии в анамнезе;
- застойной сердечной недостаточности;
- дисфункции левого желудочка (ФВ ЛЖ ≤ 40 %);
- артериальной гипертензии;
- сахарного диабета;
- заболеваний крупных артерий;
- возраста старше 65 лет;
- женского пола.

4.5.2 Требования к профилактике амбулаторной

Перечень медицинских услуг для профилактики амбулаторной согласно «Номенклатуре услуг в здравоохранении» представлен в таблице 12.

Таблица 12 — Профилактика амбулаторная из расчета на 1 год

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
A01.10.001	Сбор анамнеза и жалоб при патологии сердца и перикарда	1	4
A01.10.002	Визуальное исследование при патологии сердца и перикарда	1	4
A01.10.003	Пальпация при патологии сердца и перикарда	1	4
A01.10.004	Перкуссия при патологии сердца и перикарда	1	4
A01.10.005	Аускультация при патологии сердца и перикарда	1	4
A02.10.002	Измерение частоты сердцебиения	1	4
A02.12.002	Измерение артериального давления на периферических артериях	1	4
A11.05.001	Взятие крови из пальца	1	12
A12.05.027	Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или плазме	1	12

4.5.3 Характеристики алгоритмов и особенностей выполнения немедикаментозной помощи

При применении антикоагулянтов кратность физикального обследования, включая сбор жалоб, анамнеза, перкуссию, пальпацию и аускультацию проводится 4 раза в год. При сборе анамнеза и жалоб, при визуальном исследовании и пальпации при патологии сердца и перикарда выясняют наличие у пациента факторов риска согласно приложению Г.

Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или плазме проводится в случае терапии непрямыми антикоагулянтами с использованием методики со стандартизованным по индексу чувствительности тромбопластином. Первое определение — через 8—10 ч после первого приема препарата, далее ежедневно.

Протромбиновое время (ПВ) рекомендуется выражать как МНО, которое рассчитывается по формуле (1):

$$\text{МНО} = (\text{ПВ больного}/\text{ПВ стандартной плазмы больного})^{n}, \quad (1)$$

где показатель степени n — международный индекс чувствительности (МИЧ), соотносящий активность тканевого фактора из животных источников со стандартом тканевого фактора у человека (указывается изготовителем препарата).

Определение МНО возможно как в условиях лаборатории, так и в домашних условиях (специальные приборы индивидуального пользования). Для коррекции дозировки непрямых антикоагулянтов, оптимизации терапии, профилактики осложнений могут быть задействованы системы дистанционного консультирования со специалистом (телемедицинские консультации), кабинеты антикоагуляционной терапии, Школы для пациентов.

Взятие крови из пальца проводят строго натощак согласно инструкции для забора крови для определения МНО.

4.5.4 Требования к лекарственной помощи амбулаторной

Требования к лекарственной помощи стационарной оформляются по ГОСТ Р 56034 (подраздел 5.6) и представлены в заполненной форме на рисунке 4.

Фармакотерапевтическая группа	Анатомо-терапевтическая химическая группа	Международное непатентированное наименование	Частота назначений	Ориентировочная суточная доза	Эквивалентная курсовая доза
Средства, влияющие на кровь			1	—	—
	Средства, влияющие на систему свертывания крови		1	—	—
		Варфарин	0,6	3 мг	1095 мг
		Дабигатран этексилат	0,2	300 мг	109500 мг
		Ривароксабан	0,2	20 мг	7300 мг
Анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, средства для лечения ревматических заболеваний и подагры			0,85	—	—
	Ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства				
		Ацетилсалициловая кислота	0,3	150 мг	450 мг

Рисунок 4

4.5.5 Характеристика алгоритмов и особенностей применения медикаментов

Алгоритм профилактики непрямыми антикоагулянтами (антагонистами витамина К) (уровень убедительности доказательства В).

Варфарин — рекомендуется начинать терапию с доз, которые предполагаются в дальнейшем быть поддерживающими (суточная доза 2,5—5 мг). Препарат следует принимать один раз в день, в фиксированное время после еды. Первый контроль МНО следует проводить через 8—10 ч после приема препарата. На протяжении первой недели определение МНО рекомендуется проводить ежедневно.

Начальная доза для пациентов, которые ранее не применяли варфарин, составляет 5 мг/сут (2 таб.) в течение первых 4 дней. На 5-й день лечения определяется МНО и, в соответствии с этим показателем, назначается поддерживающая доза препарата. Обычно поддерживающая доза препарата составляет 2,5—7,5 мг/сут (1—3 таб.).

Рекомендуется поддерживать показатель МНО от 2 до 3 в случае фибрилляции предсердий, дилатационной кардиомиопатии, осложненных заболеваний клапанов сердца, протезирования клапанов сердца биопротезами. Более высокие показатели МНО от 2,5 до 3,5 рекомендуются при протезировании клапанов сердца механическими протезами и осложненном остром инфаркте миокарда.

Перед началом применения варфарина рекомендуется фармакогенетическое исследование для выявления особенностей восприимчивости пациента к препарату.

Не существует специальных рекомендаций по приему варфарина у пациентов пожилого возраста. Однако пожилые пациенты должны находиться под тщательным наблюдением, поскольку они имеют более высокий риск развития побочных эффектов.

Пациенты с почечной недостаточностью не нуждаются в каких-либо специальных рекомендациях по подбору дозы варфарина. Пациенты, находящиеся на перитонеальном диализе, не нуждаются в дополнительном увеличении дозы варфарина.

Алгоритм профилактики прямыми антикоагулянтами (уровень убедительности доказательства А).

Ривароксабан — профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения — суточная доза 20 мг 1 раз в сутки во время еды. У пациентов с нарушением функции почек — суточная доза 15 мг 1 раз в сутки во время еды:

- при клиренсе креатинина 30—49 мл/мин — 15 мг 1 раз в сутки;
- при клиренсе креатинина 15—29 мл/мин — 15 мг 1 раз в сутки, с осторожностью;
- при клиренсе креатинина < 15 мл/мин — не рекомендуется.

Рекомендованная максимальная суточная доза составляет 20 мг.

Лечение следует продолжать длительное время. Ривароксабан не следует назначать пациентам с искусственными клапанами сердца.

Пропущенная доза: если прием очередной дозы пропущен, пациент должен немедленно принять Ривароксабан и на следующий день продолжить регулярный прием препарата в соответствии с рекомендованным режимом. Не следует удваивать принимаемую дозу для компенсации пропущенной ранее.

Коррекция дозы в зависимости от возраста больного (старше 65 лет) не требуется.

Переход с антагонистов витамина К (АВК) на Ривароксабан:

При МНО более 3 лечение АВК рекомендовано прекратить. Оценить остаточный эффект антагонистов витамина К (варфарина) путем контроля МНО и начать лечение прямыми пероральными антикоагулянтами, когда МНО составит ≤ 3,0. В дальнейшем МНО не подходит для определения антикоагулянтной активности Ривароксабана и поэтому не должно использоваться с этой целью.

Переход с Ривароксабана на антагонисты витамина К (АВК):

Существует возможность недостаточного антикоагулянтного эффекта при переходе с Ривароксабана на варфарин. В связи с этим необходимо обеспечить непрерывный достаточный антикоагулянтный эффект во время подобного перехода с помощью альтернативных антикоагулянтов. Следует отметить, что во время перехода с Ривароксабана на АВК Ривароксабан может способствовать повышению МНО. Таким образом, МНО не должно использоваться для мониторинга терапевтического эффекта АВК в течение не менее 48 часов после прекращения приема Ривароксабана.

Дабигатран для профилактики инсульта и снижения сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий рекомендуется в суточной дозе 300 мг (150 мг 2 раза в сутки) независимо от приема пищи. У пациентов старше 75 лет, при сочетании с применением амиодарона и с нарушением функции почек, суточная доза 150 мг (75 мг 2 раза в сутки):

- при клиренсе креатинина 30—49 мл/мин — 75 мг два раза в сутки;
- при клиренсе креатинина 15—29 мл/мин — 75 мг два раза в сутки, с осторожностью;
- при клиренсе креатинина < 15 мл/мин — не рекомендуется.

Одновременное применение Дабигатрана с активными ингибиторами Р-гликопротеина (амиодарон, хинидин, верапамил) для пациентов с фибрилляцией предсердий коррекции дозы не требуется, пациентам рекомендуется применение препарата в суточной дозе 300 мг (1 капсула по 150 мг два раза в сутки).

Присутствие таких факторов, как возраст 75 лет или старше, умеренное снижение функции почек (клиренс креатинина 30—50 мл/мин), одновременное применение ингибиторов Р-гликопротеина или указание на желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, повышает риск кровотечения. У пациентов с одним или более указанных факторов риска, по усмотрению врача, возможно снижение суточной дозы Дабигатрана до 220 мг (прием 1 капсулы 110 мг два раза в сутки).

Переход от применения антагонистов витамина К к применению Дабигатрана:

- применение антагонистов витамина К прекращают, применение Дабигатрана возможно при МНО < 2,0.

Переход от применения Дабигатрана к применению антагонистов витамина К:

- при клиренсе креатинина ≥50 мл/мин применение антагонистов витамина К возможно за 3 дня, а при клиренсе креатинина 30—50 мл/мин — за 2 дня до отмены Дабигатрана.

Кардиоверсия: Проведение плановой или экстренной кардиоверсии не требует отмены терапии Дабигатраном.

Пропущенная доза: Пропущенную дозу Дабигатрана можно принять в том случае, если до приема очередной дозы препарата остается 6 ч и более; если срок составил менее 6 ч, пропущенную дозу принимать не следует. В случае пропуска отдельных доз не следует принимать двойную дозу препарата.

Прием препаратов пожизненный. Проводится прямыми и непрямыми (антагонистами витамина К) оральными антикоагулянтами в указанных выше дозах.

Ацетилсалициловая кислота в суточной дозе 325 мг может быть альтернативой антикоагулянтам у больных с низким риском тромбоэмболий или у больных с противопоказаниями к антикоагулянтам. Комбинация ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела повышает риск развития кровотечения, и в связи с риском геморрагических осложнений не рекомендована в качестве альтернативы пероральным антикоагулянтам.

4.5.6 Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации

Специальных требований нет.

4.5.7 Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам

Специальных требований нет.

4.5.8 Характеристика мероприятий по уходу за пациентом

Специальных требований нет.

4.5.9 Требования к диетическим назначениям и ограничениям

Показано назначение диеты согласно основному терапевтическому заболеванию. При назначении непрямых антикоагулянтов следует избегать приема в пищу продуктов с высокой концентрацией витамина К (петрушка, салат, капуста).

4.5.10 Особенности информированного добровольного согласия пациента при выполнении протокола ведения больных и дополнительная информация для пациента и членов его семьи

Информированное добровольное согласие пациент дает в письменном виде. Пациенту следует объяснить необходимость и правила профилактики инсульта:

- важность и необходимость приема лекарственных средств;
- своевременность проведения лабораторных исследований.

4.5.11 Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия требований протокола

При развитии другого заболевания медицинская помощь пациенту оказывается в соответствии с требованиями:

- раздела настоящего протокола ведения больных;
- иного протокола ведения больных, с основным (и сопутствующим) заболеванием/синдромом.

4.5.12 Возможные исходы и их характеристика

Возможные исходы тромбоэмболии легочной артерии при модели 3 и их характеристика представлены в таблице 13.

Таблица 13 — Возможные исходы фибрилляции предсердий при модели 5 и их характеристика

Наименование исхода	Частота развития, %	Критерии и признаки	Ориентировочное время достижения исхода, сут	Преемственность и этапность оказания медицинской помощи
Отсутствие эффекта	2,0	Возникновение клинических проявлений ишемического инсульта	1—365	Пациент ведется по протоколу лечения инсульта
Летальный исход	1,7	Наступление смерти в результате неэффективности профилактических мероприятий	1—365	—
Отсутствие профилактируемого заболевания (осложнения)	96,3	Отсутствие признаков тромбоэмболии легочной артерии	1—365	Пациент ведется по настоящему протоколу

5 Графическое, схематическое и табличное представления протокола

Не предусмотрены.

6 Мониторирование протокола

6.1 Критерии и методология мониторинга и оценки эффективности выполнения протокола

Мониторирование проводится в медицинских организациях, оказывающих стационарную хирургическую и терапевтическую помощь больным (приложение Б).

Учреждение, ответственное за мониторирование настоящего протокола, назначают в установленном порядке. Перечень медицинских учреждений, в которых проводят мониторирование настоящего протокола, определяет ежегодно учреждение, ответственное за мониторирование. Медицинские организации информируют о включении их в перечень по мониторированию протокола письменно.

Мониторирование протокола включает в себя:

- сбор информации о ведении пациентов, проходящих подготовку к хирургическим вмешательствам в лечебно-профилактических учреждениях всех уровней;
- анализ полученных данных;
- составление отчета о результатах проведенного анализа;
- представление отчета в Федеральный орган исполнительной власти.

Исходными материалами при мониторировании являются:

- медицинская документация — карты пациента (приложение Б);
- тарифы на медицинские услуги;
- цены на лекарственные препараты.

При необходимости при мониторировании стандарта могут быть использованы и иные медицинские и немедицинские документы.

Карты пациента (приложение Б) заполняются в медицинских учреждениях, определенных перечнем по мониторированию, ежеквартально в течение третьей декады каждого первого месяца квартала (например, с 21-го по 30-е января) и передаются в учреждение, ответственное за мониторирование, не позднее чем через 2 недели после окончания указанного срока.

Отбор карт, включаемых в анализ, осуществляется методом случайной выборки. Число анализируемых карт должно быть не менее 50 в год.

В показатели, анализируемые в процессе мониторинга, входят критерии включения и исключения из протокола, перечень медицинских услуг, перечень лекарственных средств, исходы заболевания, затраты на выполнение медицинской помощи по протоколу и др.

6.2 Принципы рандомизации

В настоящем протоколе рандомизация (медицинских учреждений, пациентов и т. д.) не предусмотрена.

6.3 Порядок оценки и документирования побочных эффектов и развития осложнений

Информацию о побочных эффектах лекарственных средств, возникших в процессе ведения больных, регистрируют в карте пациента (приложение Б).

6.4 Промежуточная оценка и внесение изменений в протокол

Оценка выполнения стандарта проводится один раз в год по результатам анализа сведений, полученных при мониторировании. Внесение изменений в протокол проводится в случае получения информации при получении убедительных данных о необходимости изменений требований протокола обязательного уровня.

6.5 Порядок исключения пациентов из мониторинга

Пациент считается включенным в мониторирование при заполнении на него карты пациента. Исключение из мониторирования проводится в случае невозможности продолжения заполнения карты (например, неявка на врачебный прием).

В этом случае карта направляется в организацию, ответственную за мониторирование, с отметкой о причине исключения пациента из протокола.

6.6 Параметры оценки качества жизни при выполнении протокола

Оценка качества жизни пациента при выполнении настоящего протокола не предусмотрена.

6.7 Оценка стоимости выполнения протокола и цены качества

Расчет затрат на выполнение минимального объема медицинской помощи по протоколу проводят по формуле, утвержденной в установленном порядке. При оценке затрат учитываются все медицинские услуги, лекарственные средства, назначенные пациенту.

При включении в план оказания медицинской помощи услуг и лекарственных средств дополнительного ассортимента они включаются в рассчитываемую общую стоимость выполнения протокола.

6.8 Сравнение результатов

При мониторировании стандарта ежегодно проводится сравнение результатов выполнения требований протокола.

6.9 Порядок формирования отчета

В ежегодный отчет о результатах мониторирования включаются количественные результаты, полученные при разработке медицинских карт, и их качественный анализ, выводы, предложения по актуализации протокола.

Отчет представляется в организацию, ответственную за мониторирование настоящего протокола.

Результаты отчета могут быть опубликованы в открытой печати.

Приложение А
(справочное)

Унифицированная шкала оценки убедительности доказательств целесообразности применения медицинских технологий

Унифицированная шкала оценки включает в себя:

- уровень убедительности доказательств А — доказательства убедительны: есть веские доказательства предлагаемого утверждения;
- уровень убедительности доказательств В — относительная убедительность доказательств: есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение;
- уровень убедительности доказательств С — достаточных доказательств нет: имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств;
- уровень убедительности доказательств D — достаточно отрицательных доказательств: имеется достаточно доказательств для того, чтобы рекомендовать отказаться от применения данного лекарственного средства в конкретной ситуации;
- уровень убедительности доказательств Е — веские отрицательные доказательства: есть достаточно убедительные доказательства для того, чтобы исключить лекарственное средство или методику из рекомендаций.

Приложение Б
(рекомендуемое)

Форма карты пациента

_____
Наименование медицинской организации

_____
Наименование отделения

История болезни № _____

(при переводе указать — из _____ в _____

Фамилия, инициалы пациента

_____

Дата рождения _____ Пол Муж Жен

Дата начала заболевания _____ Дата окончания наблюдения _____ Общее число дней _____

Госпитализация: экстренная, плановая (подчеркнуть) Направлен

_____

Диагноз (указывается полностью):
основной
осложнение основного
сопутствующий

Модель пациента * Заболевания, требующие плановых и экстренных хирургических вмешательств при высокой степени риска тромбоэмболии легочной артерии.

Группа заболеваний. * Заболевания, требующие плановых экстренных хирургических вмешательств при низкой степени риска тромбоэмболии легочных артерий.
- Кровопускание при эритремии.
- Профилактика при терапевтической патологии

ДАННЫЕ ОСМОТРА

Симптомы	Дата												Примечание

ОБСЛЕДОВАНИЕ

Код услуги	Наименование услуги	Дата						Примечание

ПРОФИЛАКТИКА

Дата											
Средства, влияющие на систему свертывания крови:											
Электролиты, средства коррекции кислотного равновесия:											
Препараты, назначенные для лечения сопутствующих заболеваний:											

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТА (заполняется при исключении пациента из модели)	ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ	НАЧАЛО НАБЛЮДЕНИЯ	ОКОНЧАНИЕ НАБЛЮДЕНИЯ	ПРИМЕЧАНИЕ
	Пациент соблюдает режим питания, режим двигательной активности	да/нет да/нет	да/нет да/нет	Проведены беседы: о питании да/нет о режиме да/нет
	Осложнения заболевания (указать, какие именно): • • • •	да/нет да/нет да/нет да/нет	да/нет да/нет да/нет да/нет	
	Лекарственные осложнения	Наименование препарата, их вызвавшего Проявления Дата проявления Дата купирования		
	ИСХОД: •			
	Продолжения профилактики:			
	Информация о пациенте передана в учреждение, мониторирующее протокол профилактики тромбоэмболических синдромов: (дата)			

ЗАПОЛНЯЕТСЯ ЭКСПЕРТОМ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПРИ МОНИТОРИРОВАНИИ				
	Полнота выполнения обязательного перечня услуг	да	нет	Примечание
	Выполнение сроков выполнения услуг	да	нет	
	Полнота выполнения обязательного перечня лекарственного ассортимента	да	нет	
	Соответствие профилактики требованиям протокола по срокам/продолжительности	да	нет	
	Комментарии.			
	_____ (дата)	_____ (подпись) _____		

Приложение В
(справочное)

Шкалы индивидуальной оценки риска развития тромбоза глубоких вен голени

В.1 Шкала по Caprini

Группа факторов риска весом в 1 балл:

Планируемые мелкие операции
Перенесенные крупные операции (меньше 1 мес назад)
Варикозное расширение вен
Воспалительные заболевания кишечника в анамнезе
Отечность нижних конечностей (на момент обследования)
Ожирение (индекс массы тела больше 25 кг/м^2)
Острый инфаркт миокарда
Застойная сердечная недостаточность (меньше 1 мес)
Сепсис (меньше 1 мес)
Серьезные заболевания легких, включая пневмонию (меньше 1 мес)
Нарушение функции легких
Пациенты терапевтического профиля на постельном режиме

Группа факторов риска весом в 2 балла:

Артроскопические оперативные вмешательства
Злокачественные опухоли (в настоящий момент или в прошлом)
Крупные хирургические вмешательства (больше 45 минут)
Лапароскопические операции (больше 45 минут)
Строгий постельный режим (больше 72 часов)
Гипсовая иммобилизация (меньше 1 месяца)
Центральный венозный доступ

Группа факторов риска весом в 3 балла

Перенесенные тромбоз глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии
Семейный анамнез тромбозов
Полиморфизм V фактора свертывания крови (фактора Лейдена)
Полиморфизм протромбина 20210А
Повышение в крови уровня гомоцистеина
Наличие волчаночного антикоагулянта
Повышение титра антикардиолипиновых антител
Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ)
Другие виды врожденной или приобретенной тромбофилии

Группа факторов риска весом в 5 баллов

Плановая артропластика крупных суставов нижних конечностей
Переломы костей бедра, таза и голени (меньше 1 мес)
Инсульт (меньше 1 мес)
Множественные травмы (меньше 1 мес)
Острое повреждение спинного мозга (паралич) (меньше 1 мес)

Сумма баллов факторов риска	Вероятность тромбоза глубоких вен голени	Уровень риска
0—1	< 10 %	Низкий
2	10—20 %	Умеренный
3	20—40 %	Высокий
5 и больше	20—40 %	Очень высокий риск

В.2 Шкала Wells (оценка вероятности тромбоза глубоких вен голени у нехирургических пациентов)

Симптомы и признаки	Балльная оценка
Злокачественное новообразование (активное или пассивное лечение в течение последних 6 месяцев)	1
Парез или иммобилизация нижней конечности	1
Постельный режим более 3 суток на протяжении последних 4 недель	1
Отек нижних конечностей	1
Отек одной голени (разница окружности голеней более 3 см)	1
При пальпации зоны отека остаются пальцевые вдавления	1
Расширение вен кожи нижних конечностей и передней брюшной стенки	1
Имеется другой диагноз, объясняющий выявленные изменения, чем тромбоз глубоких вен голени	–2

Вероятность тромбоза глубоких вен голени оценивается путем суммирования баллов. При сумме более 3 баллов риск высокий (75 %), 1—2 балла — умеренный (17 %), менее 1 балла — низкий (менее 3 %)

Приложение Г
(справочное)

Стратификация риска развития тромбоэмболического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий по шкале CHA2DS2VASc.

a) Факторы риска развития инсульта и тромбоэмболий при ФП неклапанной этиологии

«Большие»	Клинически значимые, не относящиеся к «большим»
Предшествующие инсульт, ТИА или тромбоэмболия Возраст 75 лет и более	• Застойная сердечная недостаточность или асимптомная умеренная либо тяжелая систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ ЛЖ ≤ 40 %) • Артериальная гипертензия • Сахарный диабет • Женский пол • Возраст 65—74 года • Сосудистое заболевание*

b) Балльная система шкалы CHA2DS2VASc

Фактор риска	Количество баллов
Застойная сердечная недостаточность/дисфункция ЛЖ	1
Артериальная гипертензия	1
Возраст 75 лет и более	2
Сахарный диабет	1
Инсульт/ТИА/тромбоэмболия	2
Сосудистое заболевание*	1
Возраст 65—74 года	1
Женский пол	1

* Инфаркт миокарда в анамнезе, заболевания периферических артерий, признаки атеросклеротической бляшки в аорте

Если больной с любой формой фибрилляции предсердий по шкале CHA2DS2VASc набирает 1 балл и более, такой больной нуждается в назначении антикоагулянтов. Если больной набирает 0 баллов по шкале CHA2DS2VASc, то он не нуждается ни в какой антикоагулянтной терапии, поскольку риск развития геморрагических осложнений начинает превышать риск развития инсульта.

УДК 616-08:006.354 ОКС 11.160 Р24 ОКП 94 4000

Ключевые слова: стандарты, клинические рекомендации (протоколы лечения), профилактика тромбозов и тромбоэмболий

Редактор *К.В. Колесникова*
Технический редактор *В.Н. Прусакова*
Корректор *М.М. Малахова*
Компьютерная верстка *В.И. Грищенко*

Сдано в набор 28.04.2015. Подписано в печать 09.07.2015. Формат 60x84 1/8. Гарнитура Ариал. Усл. печ. л. 5,12. Уч.-изд. л. 4,60. Тираж 31 экз. Зак. 2296.

Издано и отпечатано во ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ», 123995 Москва, Гранатный пер., 4.
www.gostinfo.ru info@gostinfo.ru

gost.e-ecolog.ru