

Я.В. Хребтій, к. мед. н., Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова; Д.С. Миргородський, к. мед. н., Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Венозні тромбоемболічні ускладнення: дискусійні питання

За матеріалами конференції

26 січня відбувся вебінар «Венозні тромбоемболічні ускладнення: найбільш дискусійні питання сьогодення», модератором якого була доктор медичних наук, професор Лариса Михайлівна Чернуха. У статті представлена частина доповідей із заходу, присвячених найбільш ефективним сучасним методам консервативного та хірургічного лікування тромбоемболізму, а також особливостям тромбoproфілактики в онкологічних пацієнтів.

Ключові слова: венозні тромбоемболічні ускладнення, тромбоз глибоких вен, низькомолекулярні гепарини, нефракціоновані гепарини, антикоагулянти, тромбoproфілактика.



Заступник директора з хірургічної допомоги Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова, доцент кафедри ендоскопічної та серцево-судинної хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, кандидат медичних наук Ярослав Віталійович Хребтій у своїй доповіді «Сучасні методи хірургічного лікування венозної тромбоемболізму» представив

результати власних досліджень, метою яких був аналіз результатів лікування пацієнтів із тромбозами глибоких вен (ТГВ), формування на основі результатів тактичних підходів та порівняння їх із міжнародними даними.

Доповідач виділив головні завдання під час лікування ТГВ:

- припинення розвитку тромбозу, у т.ч. в інших венозних басейнах;
- запобігання міграції тромботичних мас та розвитку тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), яка загрожує життю хворого;
- запобігання прогресуванню набряку та розвитку синької флегмазії;
- відновлення прохідності враженого венозного сегмента для збереження клапанного апарату та попередження розвитку післятромбофлебітичного синдрому;
- запобігання рецидиву тромбозу.

Рекомендації з медикаментозної терапії ТГВ включають призначення нефракціонованих гепаринів (НФГ) під контролем активованого часткового тромбoplastинного часу (АЧТЧ) та кількості тромбоцитів, застосування низькомолекулярних гепаринів (НМГ), таких як еноксапарин натрію (еноксапарин), у лікувальних дозах 1 мг/кг 2 рази на добу з подальшим переходом на пероральні антикоагулянти під контролем міжнародного нормалізованого відношення (МНВ 2,0-3,0) або ривароксабан, дабігатран строком до 6-12 міс (рівень доказовості 1А).

Призначення еноксапарину в лікувальних дозах при терапії проксимальних та емболонезбезпечних венозних тромбозів, а також венозних тромбозів, ускладнених ТЕЛА, дозволяє контролювати процес антикоагуляції та відстежувати динаміку процесу, що особливо важливо при запланованих інтервенціях.

Під час дослідження пацієнти були розподілені на групи: антикоагулянтна терапія (АКТ) – 42 пацієнти, системний тромболізис – 30, регіонарний тромболізис за методикою катетеризації підшкірної тильної вени стопи – 30, регіонарний катетер-спрямований тромболізис (КСТ) за запатентованою методикою – 30, тромбектомія – 28.

Усім пацієнтам, яким проводилася інтервенція, у якості АКТ призначали еноксапарин у лікувальних дозах.

- Показаннями до проведення КСТ є наступне:
- проксимальний характер тромбозу;
 - строки розвитку флеботромбозу до 7 діб;
 - відсутність протипоказань до тромболізу;
 - масивне ураження венозного сегмента.

Доповідачем та колегами було запатентовано методику, за якою вони підводили катетер до дистальної межі тромботичних мас і просували його по мірі розчинення тромба. В якості контролю використовували групу пацієнтів, у якій проводили системний тромболізис.

Оцінка ефективності методики проводилася за такими показниками:

- динаміка зміни больового синдрому: КСТ виявився вдвічі ефективнішим за тромболізис у тильну вену стопи (46% проти 23% відповідно);
- динаміка зміни набряку (58% проти 25%);
- динаміка зміни прохідності венозного русла (13% проти 7,5%).

Загальна оцінка ефективності склала 39% при КСТ проти 18,5% при системному.

На 60 випадків застосування регіонарної тромболітичної терапії геморагічні ускладнення виникли у 2 (3,3%)

пацієнтів. При проведенні системного тромболізу одна пацієнтка померла від геморагічного інсульту. Під час дослідження у 4 випадках виникла міграція тромботичних мас у проксимальному напрямку в тимчасовий кава-фільтр. Троє пацієнтів померли при проведенні тромболізу без імплантації кава-фільтра.

Таким чином, за наявності ембологенного тромбозу у термін його розвитку до 7 діб хворим показаний КСТ під прикриттям тимчасового кава-фільтра.

Для лікування ТГВ, ускладнених ТЕЛА, проводилися:

- системний тромболізис;
- КСТ;
- АКТ;
- тромбектомія.

Для ініціальної терапії пацієнтів із ТЕЛА з низьким та середнім ризиком використовували еноксапарин у лікувальних дозах (рівень доказовості 1А).

Системний тромболізис ТГВ, ускладнених ТЕЛА, проводився у групі пацієнтів із високим та середнім ризиком ранньої смерті у 16 (69,5%) випадках. Двом пацієнтам проводилася катетерна фрагментація тромбів та введення тромболітичного агента у стовбур легеневої артерії.

Доповідачем були представлені цікаві клінічні випадки лікування венозної тромбоемболії (ВТЕ) з використанням мініінвазивних технологій. Так, при флотуючому венозному тромбозі автором було використано аспіраційну тромбектомію з іліофemorального венозного сегмента з використанням катетера Aspirex діаметром 6F та пристрою Capturex (для запобігання міграції тромботичних мас). Також доповідач показав результати аспіраційної тромбектомії з легеневої артерії при масивній ТЕЛА з використанням катетера Aspirex. Ці клінічні випадки ще раз підкреслюють необхідність та важливість застосування сучасних мініінвазивних технологій у лікуванні ВТЕ.

Таким чином, лікувальна тактика при тромбозах потребує індивідуального підходу в кожному конкретному випадку з урахуванням етіологічних факторів захворювання, анатомічних особливостей будови судин, термінів від початку виникнення захворювання, небезпеки розвитку ТЕЛА, наявності супутньої патології.

У випадку флотуючого тромбозу необхідно проводити видалення емболонезбезпечної частини тромба, а за неможливості оперативного втручання – імплантувати кава-фільтри для профілактики виникнення ТЕЛА.

На завершення доповідач наголосив, що, незважаючи на відсутність чітких рекомендацій та консенсусів із різних питань лікування ВТЕ, використання результатів власного досвіду та індивідуальний підхід до кожного пацієнта дозволяють отримати позитивні результати терапії ВТЕ.



Доцент кафедри хірургії з курсом невідкладної і судинної хірургії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, кандидат медичних наук Денис Сергійович Миргородський у доповіді «Особливості тромбoproфілактики у пацієнтів із хронічною анемією різного генезу» розглянув клінічний випадок у пацієнта з онкологічним захворюванням.

Пацієнт, 63 років, мав аденокарциному сечового міхура без метастазів. Для видалення пухлини планувалося відкрите оперативне втручання під загальною анестезією. Серед супутніх захворювань: варикозне розширення вен нижніх кінцівок та ТГВ в анамнезі. Індекс маси тіла пацієнта – 17 кг/м², гемоглобін – 95 г/л.

З усіх випадків ВТЕ близько 20% зустрічаються в онкологічних пацієнтів. З усіх онкологічних пацієнтів 15% мають симптоматичну ВТЕ, а у 50% хворих ВТЕ виявляють при аутопсії. Порівняно з пацієнтами без раку онкологічні пацієнти мають вищий ризик ВТЕ de novo, повторної ВТЕ, вищий ризик кровотечі при застосуванні антикоагулянтів та смерті.

Відповідно до Міжнародних клінічних протоколів 2019 року, для профілактики ВТЕ у пацієнтів з онкологічними захворюваннями при хірургічному втручанні рекомендовано застосування НМГ 1 раз на добу (якщо кліренс креатиніну становить ≥ 30 мл/хв) або НФГ у низьких дозах 3 рази на добу для запобігання післяопераційній ВТЕ в онкологічних пацієнтів. Фармакопрофілактику слід розпочинати за 2-12 год до операції та продовжувати щонайменше протягом 7-10 днів.

Оцінка ризику ВТЕ у даного пацієнта визначалася за шкалою Caprini. Вона склала 7 балів, притому що 5 балів – це вже високий ризик тромбоемболічних ускладнень. Таким чином, у пацієнта на фоні анемії, малігнізації, запланованої тяжкої резекції відзначався вкрай високий ризик і тромбозу, і кровотечі. З огляду на це пацієнту була рекомендована тромбoproфілактика. Згідно з рекомендаціями ASCO (Американське товариство клінічної онкології), на першому місці періопераційної тромбoproфілактики у пацієнтів зі злоскісними захворюваннями і при запланованому великому хірургічному втручанні стоїть фармакопрофілактика, а механічні методи можуть тільки супроводжувати фармакотерапію.

Фактор ризику кровотечі та протипоказання до тромбoproфілактики антикоагулянтами:

- активна кровотеча;
- активна гастродуоденальна виразка;
- кількість тромбоцитів <50 тис. або <100 тис. із погіршенням стану;
- терапевтичний рівень антикоагуляції;
- тяжке захворювання печінки із протромбіновим часом (ПТЧ) >1,5;
- гепарин-індукована тромбоцитопенія;
- внутрішньочеревна кровотеча протягом року;
- внутрішньоочна хірургія протягом 2 тиж;
- неліковані спадкові порушення гемостазу;
- невідкладна допомога з приводу гіпертензії/гіпертензивний криз;
- занепокоєння щодо післяопераційної кровотечі;
- епідуральна/спінальна анестезія протягом попередніх 4 год або очікувана протягом наступних 12 год.

Дослідження ENOXACAN II (2002) показало, що найбільш оптимальний режим тромбoproфілактики – 400 анти-Ха МО/0,4 мл за 10-14 год до операції. При використанні цієї схеми застосування антикоагулянту ризик кровотечі (0,4%) та ВТЕ (4,8%) є найнижчим. Таким чином, передопераційне профілактичне введення НМГ в абдомінальній хірургії за 12 год до операції є оптимальним для уникнення кровотечі. Це пов'язано з тим, що пік дії НМГ – 2-4 год, тому за 12 год після введення у крові буде мінімальна кількість препарату, а за 24 год він буде зовсім відсутній.

Дозування та кратність підшкірної тромбoproфілактики еноксапарином залежать від ваги пацієнта:

- < 50 кг – 2000 анти-Ха МО (20 мг) 1 раз на добу;
- 50-100 кг – 4000 анти-Ха МО (40 мг) 1 раз на добу;
- 100-150 кг – 4000 анти-Ха МО (40 мг) 2 рази на добу;
- >150 кг – 6000 анти-Ха МО (60 мг) 2 рази на добу.

Тривалість стандартної профілактики, згідно з рекомендаціями ASCO, має тривати до 10 діб у тому випадку, якщо скориговані фактори ризику й це не активна форма онкологічного процесу. Але якщо є ризики, на які неможливо вплинути, тромбoproфілактика продовжується до 4 тижнів. Це надзвичайно важливо, оскільки протягом перших 10-30 діб після операції відбувається більша частина усіх венозних тромбоемболічних випадків. Тромбoproфілактика знижує ризик ТГВ та ТЕЛА майже на 60% протягом усього періоду застосування антикоагулянтів.

Доповідач зазначив, що у своїй практиці здебільшого використовує НМГ, а саме еноксапарин, а також наголосив, що хоча біосиміляри проходять перевірки та ліцензування, але на практиці при їх застосуванні результати лікування часто бувають непередбачуваними: виникають і тромбози, і кровотечі.

Вибір оптимального режиму профілактики тромбоемболічних ускладнень залежить від тяжкості стану пацієнта, його ваги, наявності супутніх захворювань. На сьогодні в усіх керівництвах рекомендовано віддавати перевагу НМГ, таким як еноксапарин, застосування якого є найбільш ефективним та безпечним.

Підготувала Анастасія Романова

Доведений та передбачуваний захист¹



Наявність
мультидозового
флакона²



Висока ефективність
та безпека, що доведено
клінічними дослідженнями¹



Шприц-доза
з захисною
системою голки³



Інформація про препарат: Клексан® розчин для ін'єкцій, КЛЕКСАН® 300 розчин для ін'єкцій по 10 000 анти-Ха МО/мл по 3 мл у багатодозовому флаконі № 1, РП № UA/10143/01/01, Наказ МОЗ України №527 від 25.02.2020, КЛЕКСАН® розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл по 2000 анти-Ха МО/0,2 мл, по 4000 анти-Ха МО/0,4 мл у шприц-дозах з захисною системою голки № 10, РП № UA/7182/01/01, Наказ МОЗ України №1500 від 02.07.2020, КЛЕКСАН® розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл, № 2; по 8000 анти-Ха МО/0,8 мл у шприц-дозі із захисною системою голки, РП № UA/7181/01/01, Наказ МОЗ України №978 від 26.04.2019. **Склад.** Діюча речовина: еноксапарин, 1 мл розчину містить еноксапарину натрію 10 000 анти-Ха МО, що еквівалентно еноксапарину натрію 100 мг; 1 шприц-доза містить 2000 МО анти-Ха/0,2 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 20 мг; або 4000 МО анти-Ха/0,4 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 40 мг; або 8000 анти-Ха МО/0,8 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 80 мг; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій (і спирт бензиловий в КЛЕКСАН®300). Еноксапарин натрію – це біологічна речовина, яку отримують шляхом лужної деполімеризації бензилового ефіру гепарину, який походить зі слизової оболонки кишкової сливиці. Лікарська форма: Розчин для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група: Антитромботичні засоби. Група гепарини, Код АТХ B01A B05. Показання: Препарат показаний для застосування дорослим для профілактики венозних тромбоемболічних (ВТЕ) ускладнень у хірургічних пацієнтів з високим ризиком, особливо у пацієнтів, які підлягають ортопедичним або загальнохірургічним оперативним втручанням, в тому числі оперативним втручанням з приводу онкологічних захворювань. Профілактики ВТЕ ускладнень у терапевтичних пацієнтів з гострими захворюваннями (такими як гостра серцева недостатність, дисхалія недостатності, тяжкі інфекції або ревматичні захворювання) та зниженою рухливістю, які мають підвищений ризик виникнення венозної тромбоемболії. Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), за винятком випадків ТЕЛА, при яких може бути необхідним проведення тромболітичної терапії або хірургічного втручання. Профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу. При гострому коронарному синдромі: для лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без підйому сегмента ST (NSTEMI), у комбінації з пероральним прийомом ацетилсалicyлової кислоти, для лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI), в тому числі у пацієнтів, яким плануються медикаментозне лікування або подальше черв'ячне коронарне втручання (ЧКВ). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до еноксапарину натрію, гепарину або його похідних, в тому числі інших низькомолекулярних гепаринів, або до будь-якої з допоміжних речовин. Наявність в анамнезі імунопосередкованої гепариніндукованої тромбоцитопенії і межах останніх 100 днів за наявності циркулюючих антитіл. Активна клінічна значуща кровотеча і стани з високим ризиком виникнення кровотечі, в тому числі нещодавно перенесений геморагічний інсульт, виражає шлунково-кишкового тракту, присутність злоякісного новоутворення з високим ризиком кровотечі, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному мозку, слинному мозку або очей, відоме або підозрюване варикозне розширення вен стравоходу, артеріовенозні мальформації, судинні аневіризми або серйозні вади розвитку інтраспінальних або інтрацеребральних судин. Спинальна або епідуральна анестезія або локорегіонарна анестезія, якщо еноксапарин натрію використовувався для лікування у межах попередніх 24 годин. Додатково для КЛЕКСАН®300: підвищена чутливість до бензилового спирту, з огляду на вміст бензилового спирту еноксапарин натрію у формі випуску в багатодозових флаконах не повинен призначатися новонародженим та недоношеним новонародженим. **Спосіб застосування та дози.** Препарат не можна вводити внутрішньом'язово. Для профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень після оперативних втручань, лікування ТГВ і ТЕЛА, лікування нестабільної стенокардії та NSTEMI еноксапарин натрію слід вводити шляхом п/ш ін'єкцій. Для лікування гострого STEMI застосування препарату слід розпочинати з однократної в/в болусної ін'єкції з подальшим негайним п/ш введенням. Для профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу препарат вводиться у артеріальну лінію діалітичного контуру. Див. повну інструкцію для медичного застосування препарату. **Побічні реакції.** Дуже часто: підвищення рівнів печінкових ферментів (головним чином рівнів трансамінз більш ніж у 3 рази від верхньої межі норми). Часто: геморагічні явища, геморагічна анемія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз; алергічна реакція; головний біль; кропив'янка, свербіж, еритема; гематома у місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції, інша реакція у місці ін'єкції (наприклад набряк, крововилив, гіперчутливість, запалення, набряк, біль або інші реакції). **Категорія відпуску.** За рецептом.

*Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування препарату.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

1. Zafar Iqbal et al. Enoxaparin: a pharmacologic and clinical review Expert Opin. Pharmacother. (2011) 12(7):1157-1170. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН® 300, розчин для ін'єкцій по 10 000 анти-Ха МО/мл по 3 мл у багатодозовому флаконі № 1, РП № UA/10143/01/01, Наказ МОЗ України №527 від 25.02.20. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл по 2000 анти-Ха МО/0,2 мл, по 4000 анти-Ха МО/0,4 мл у шприц-дозах з захисною системою голки № 10, РП № UA/7182/01/01, Наказ МОЗ України №1500 від 02.07.2020, КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл, по 8000 анти-Ха МО/0,8 мл у шприц-дозі із захисною системою голки № 2, РП № UA/7181/01/01, Наказ МОЗ України №978 від 26.04.2019.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна» Україна, 01033, Київ, вул. Жиланська, 48-50а, тел.: 0 (44) 354-20-00, факс: +380 (44) 354 20 01. www.sanofi.ua

MAT-UA-2001097 (31.12.20)