

Диагностика и лечение тромбоза глубоких вен и ТЭЛА: в фокусе новые методы и препараты

4-5 апреля 2013 года в г. Киеве состоялся международный образовательный курс «Тромбозы и антитромботическая терапия при сердечно-сосудистых заболеваниях», в котором приняли участие ведущие отечественные специалисты, а также эксперты из других стран – Италии, Франции, Голландии, Австрии, Великобритании. Отдельная секция была посвящена вопросам профилактики и лечения венозного тромбоза и тромбоэмболии. С докладами выступили Grigoris Gerotziakas (Франция), Sabine Eichinger (Австрия), Я.М. Лутай (Украина), О.А. Крикунов (Украина). Краткий обзор двух докладов, прозвучавших в рамках этого заседания, предлагаем вниманию читателей.

Профессор Медицинского университета г. Вены (Австрия) Sabine Eichinger рассказала о современных подходах к лечению тромбоза глубоких вен (ТГВ) и его вторичной профилактике.



Докладчик напомнила, что методами выбора при лечении ТГВ являются тромболитизис, тромбэктомия, установка кава-фильтра и применение антикоагулянтов. Для лечения ТГВ нижних конечностей рутинное проведение тромболитизиса не рекомендовано. При тяжелой форме ТГВ, эмболоопасных тромбах и распространенном проксимальном ТГВ показана хирургическая тромбэктомия. При выявлении флотирующего тромба целесообразна установка кава-фильтра. Таким образом, основным методом лечения острого ТГВ в настоящее время является антикоагулянтная терапия.

Традиционная схема антикоагулянтной терапии ТГВ заключается в парентеральном введении гепарина – низкомолекулярного (НМГ) или нефракционированного (НФГ) – в течение не менее 5 дней с последующим переходом на прием антагонистов витамина К (АВК) на протяжении не менее 3 мес. Применение НМГ более эффективно по сравнению с использованием НФГ, поскольку характеризуется более низкой частотой рецидивов тромбоза и кровотечений (van Dongen et al., 2004).

Прием АВК требует регулярного лабораторного контроля, поскольку в целях безопасности и эффективности терапии необходимо поддерживать показатель международного нормализованного отношения (МНО) в пределах 2,0-3,0.

На практике осуществлять регулярный мониторинг и поддерживать целевые значения МНО достаточно сложно. Результаты исследований показывают, что на фоне лечения АВК МНО находится в целевом диапазоне в среднем в течение 60% времени, а в остальные 40% имеет место либо гипокоагуляция с повышенным риском кровотечения, либо гиперкоагуляция, что делает тромбопрофилактику неэффективной (Eichinger et al., 2012; RECOVER; EINSTEIN-DVT).

Указанного недостатка лишен новый подход к терапии ТГВ, основанный

на применении орального антикоагулянта нового поколения – прямого ингибитора фактора свертывания крови Ха ривароксабана (Ксарелто). В настоящее время ривароксабан является единственным представителем своего класса препаратов, одобренным в странах ЕС для лечения ТГВ и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

Данное решение регуляторных органов базировалось на позитивных результатах, полученных в исследовании EINSTEIN-DVT (часть международной программы клинических исследований EINSTEIN по изучению ривароксабана).

В исследовании EINSTEIN-DVT сравнивали эффективность ривароксабана и традиционной схемы лечения острого ТГВ (парентеральный антикоагулянт + АВК). Участники основной группы получали ривароксабан перорально по 15 мг 2 раза в сутки в течение первых 3 нед, затем по 20 мг 1 раз в сутки. Пациентам группы сравнения назначали эноксапарин подкожно по 1 мг/кг 2 раза в сутки на протяжении как минимум 5 дней и АВК (варфарин или аценокумарол), который применяли в течение первых 48 ч после рандомизации в дозе, необходимой для поддержания МНО в пределах 2,0-3,0 (целевое значение 2,5). Длительность антикоагулянтной терапии составляла 3, 6 или 12 мес по усмотрению лечащего врача. В этом исследовании было показано, что схема монотерапии с использованием ривароксабана по показателю общей клинической пользы на 33% превосходит традиционную схему, применявшуюся в группе сравнения.

Таким образом, результаты, полученные в исследовании EINSTEIN-DVT, показали целесообразность назначения простой и удобной схемы монотерапии ТГВ ривароксабаном, которая, в отличие от использовавшейся ранее традиционной схемы терапии ТГВ, не требует постоянного лабораторного мониторинга, а также подбора и коррекции дозы в зависимости от возраста и массы тела пациента.

Альтернативой варфарину у пациентов с острым ТГВ может быть прямой оральный ингибитор тромбина дабигатран, который, как и ривароксабан, не требует постоянного лабораторного мониторинга, хотя по эффективности и безопасности сопоставим с варфарином.

Так, по данным исследования RECOVER, в группах дабигатрана и варфарина была сопоставима и частота рецидивов венозной тромбоэмболии (ВТЭ) – 2,4 и 2,1%, и частота клинически значимых кровотечений – 1,6 и 1,9% соответственно. Однако, в отличие от ривароксабана, для лечения ТГВ дабигатран не применяется в монотерапии, его используют после подкожного введения НМГ, как и варфарин. (В Украине применение дабигатрана для лечения и профилактики ТГВ и ТЭЛА не одобрено регуляторными органами. – Прим. ред.)

Важным вопросом является длительность антикоагулянтной терапии при ТГВ. Поскольку в течение продолжительного периода после перенесенного острого ТГВ сохраняется риск рецидива, необходимо проведение вторичной профилактики.

Согласно данным Boutilie et al. (2011) риск рецидива ВТЭ минимален при длительности антикоагулянтной терапии 3-6 мес и не снижается при ее продолжении до 12 мес и более. Но в то же время следует учитывать, что при длительности антикоагулянтной терапии более 3 мес возрастает риск кровотечений. Поэтому во многих клинических протоколах рекомендуемая продолжительность антикоагулянтной терапии для вторичной профилактики ВТЭ составляет 3 мес.

Однако в ряде случаев может потребоваться более длительное лечение – в зависимости от причины ТГВ. Если первый эпизод ТГВ был вызван обратимым фактором риска, например операцией или травмой, антикоагулянтная терапия продолжается не менее 3 мес. Если фактор, приведший к возникновению ТГВ, не известен или действует постоянно, прием антикоагулянта должен быть более длительным (6-12 мес). Пациентам с первичным идиопатическим проксимальным ТГВ при отсутствии факторов высокого риска кровотечения рекомендуется неограниченное по продолжительности лечение с периодической повторной оценкой соотношения «риск/польза». Длительный прием антикоагулянтов показан также больным с онкологической патологией или тромбофилией как постоянно действующими факторами риска развития ТГВ.

Вторичная профилактика ВТЭ с применением ривароксабана более безопасна по сравнению с использованием варфарина с точки зрения риска геморрагических осложнений (по результатам программы исследований EINSTEIN).

Хорошие результаты были получены при назначении в целях вторичной профилактики ВТЭ препарата Аспирин Кардио®, но только после окончания терапии антикоагулянтами. Так, при наличии фактора риска (например, травма, роды или хирургическое вмешательство) после 3 мес профилактики антикоагулянтами может применяться Аспирин Кардио®. В исследовании WARFASA относительный риск рецидива ВТЭ на фоне приема препарата Аспирин Кардио® в дозе 100 мг/сут был значительно ниже (p=0,02) и составил 0,58 (0,36-0,93) по сравнению с плацебо при сопоставимой частоте геморрагических осложнений.

Заведующий отделением хирургии инфекционного эндокардита ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Алексей Антонович Крикунов представил современный алгоритм ведения пациентов с наиболее грозным тромбоэмболическим осложнением – ТЭЛА.



Он напомнил, что в настоящее время ТЭЛА рассматривают не как изолированную нозологическую форму, а как одно из проявлений ВТЭ. Это связано с тем, что в 90% случаев причиной ТЭЛА является ТГВ, а приблизительно у половины пациентов с ТГВ нижних конечностей имеет место бессимптомная ТЭЛА.

Несмотря на успехи современной медицины, летальность при ТЭЛА все еще достигает 50%. Это связано прежде всего с несвоевременностью ее диагностики и лечения, что, в свою очередь, обусловлено бессимптомным или малосимптомным течением ТГВ как основной причины ТЭЛА.

Заподозрить ТЭЛА можно при наличии таких неспецифических симптомов, как внезапная одышка, тахипноэ (более 20 в мин) и тахикардия (более 100 уд/мин), особенно на фоне признаков ТГВ. Для оценки вероятности ТЭЛА широко используют клинические шкалы (Wells, Женевская шкала), в которых учитываются такие факторы риска, как иммобилизация, послеоперационный период, установленные

венозные катетеры, ТГВ и ТЭЛА в анамнезе и др. Сопоставив имеющиеся симптомы с перечисленными факторами риска, можно предполагать наличие у пациента ТЭЛА.

! Определенную роль в диагностике ТЭЛА играет измерение концентрации D-димера (специфического продукта деградации фибрина) в сыворотке крови. Концентрация D-димера ≤ 500 нг/мл у пациентов со средним и низким риском ТЭЛА, установленным с помощью одной из вышеупомянутых шкал, позволяет исключить диагноз ТЭЛА. Однако следует учитывать, что количественное определение D-димера применяется именно для исключения ТГВ и ТЭЛА, но не для подтверждения диагноза.

Это связано с тем, что повышенный уровень D-димера может быть обусловлен целым рядом других патологических состояний — острым инфарктом миокарда, злокачественными новообразованиями, воспалительными процессами, сепсисом, оперативным вмешательством и некоторыми системными заболеваниями.

! При наличии признаков ТЭЛА для уточнения диагноза пациенту необходимо срочно провести ангиопульмонографию. В случае недоступности этого метода альтернативой может быть компьютерная томография с контрастным усилением, однако ее диагностическая ценность существенно ниже. Так, компьютерная томография позволяет идентифицировать 96% случаев эмболии субсегментарных артерий и только 54% суб-субсегментарных.

До недавнего времени было принято оценивать степень тяжести ТЭЛА по объему обструкции сосудистого русла легких: массивная, субмассивная и немассивная. Однако в современной медицинской практике прогноз ТЭЛА определяется не только объемом поражения сосудистого русла, но и многими другими факторами. Поэтому было принято решение отказаться от приведенной классификации. В настоящее время тяжесть ТЭЛА предлагается оценивать на основании наличия у пациента факторов риска ранней смертности. Таковыми признаны: кардиогенный шок, артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст.), обнаружение признаков дисфункции правого желудочка (признаки дилатации, гипокинезии или перегрузки правого желудочка на ЭхоКГ, повышение давления в правом желудочке при катетеризации, подъем BNP или NT-proBNP), выявление повышенного уровня маркеров повреждения миокарда (положительный анализ на сердечные тропонины Т и I).

В настоящее время оптимальным методом лечения острой ТЭЛА с высоким риском смерти, сопровождающейся кардиогенным шоком и/или персистирующей гипотензией, считается системный

тромболизис. Однако существует ряд противопоказаний к его проведению. При наличии абсолютных противопоказаний (геморрагический инсульт или инсульт неизвестного генеза в анамнезе, ишемический инсульт в течение последних 6 мес, заболевания или опухоль ЦНС, недавно перенесенная травма или операция (в течение 3 мес), желудочно-кишечные кровотечения, кровотечения неясного генеза) предпочтение следует отдавать хирургическому лечению — эмболектотомии. Хирургическое вмешательство также показано при неэффективности тромболизиса.

! Следует подчеркнуть, что медикаментозный тромболизис сопровождается отсроченным парадоксальным прокоагулянтным эффектом. Поэтому после проведения тромболизиса необходима антикоагулянтная терапия с помощью НФГ. Рекомендуются болюсное введение НФГ в дозе 60 ЕД/кг непосредственно после введения тромболитика с последующим его применением в поддерживающей дозе 12 ЕД/кг/ч. При этом следует поддерживать показатель активированного частичного тромбопластинового времени в пределах 50-70 с. Терапию НФГ необходимо продолжать в течение 5-7 дней с дальнейшим переходом на непрямые антикоагулянты.

Подбор дозы непрямого антикоагулянта проводят одновременно с гепаринотерапией на протяжении 4-5 дней до достижения целевого значения МНО 2,5, после чего гепарин отменяют. Общая длительность антикоагулянтной терапии должна составлять не менее 3 мес.

! При ТЭЛА невысокого риска проведение системного тромболизиса, как правило, не рекомендуется. Основным методом лечения в таких случаях является антикоагулянтная терапия — НФГ, НМГ или фондапаринукс в течение минимум 5 дней с последующим переходом на прием АВК (в Европе для лечения ТЭЛА уже применяют ривароксабан с первого дня в качестве антикоагулянтной монотерапии. — Прим. ред.)

При наличии абсолютных противопоказаний к проведению антикоагулянтной терапии или активном кровотечении необходима установка кава-фильтра. У пациентов, имеющих кратковременные противопоказания к назначению антикоагулянтов, следует рассмотреть возможность временной установки кава-фильтра (после устранения противопоказаний рекомендуется сразу назначить антикоагулянты). У больных, которые имеют длительные противопоказания, следует рассмотреть возможность установки постоянного кава-фильтра. Установка кава-фильтра рекомендуется также пациентам с рецидивирующей ТЭЛА независимо от проведения адекватной антикоагулянтной терапии.

Подготовил Вячеслав Килимчук

37

В.П. Перепелица, В.С. Хоменко, М.П. Суслик, Л.В. Хоменко, М.В. Хренов, І.В. Борачук, О.М. Муравець, КУ «Центральна міська лікарня № 1», м. Житомир

Випадок успішного лікування гострого мезентеріального тромбозу з використанням системного тромболізу

Гостра мезентеріальна ішемія — одна з найбільш проблематичних і складних з погляду діагностики та лікувальних підходів патологія. Цілком зрозуміло, що рівень летальності на тлі гострого порушення мезентеріального кровообігу, який досягає 100% [1, 4], свідчить про вкрай незадовільні результати лікування таких пацієнтів. На гостру оклюзію верхньої брижової артерії (тромботична й емболічна) припадає в середньому близько 75% серед усіх видів гострих порушень мезентеріального кровообігу [2]. Тяжкі супутні соматичні захворювання, похилий вік, пізній термін госпіталізації критично ускладнюють лікувальну тактику.

Незважаючи на те що першу успішну емболектотомію з а. mesenterica superior виконано понад 50 років тому [3], остання так і не стала рутинним оперативним втручанням у пацієнтів з гострим мезентеріальним тромбозом. Розвиток рентгеноваскулярної хірургії відкрив нові обрії для широкого впровадження у клінічну практику доступного, малотравматичного і, головне, патогенетичного підходу до лікування. Основними сучасними різновидами рентгеноваскулярних втручань є: трансфеморальна тромбемболектотомія — у разі локалізації ембола в ділянці устя а. mesenterica superior (клас рекомендацій IIa, рівень доказовості C); катетеризація а. mesenterica superior із постійною медикаментозною інфузією, у тому числі фібринолітиків — при периферичній емболії без ознак перитоніту (IIa, C); локальний фібриноліз — у разі периферичної емболії без ознак перитоніту (IIa, C); стентування — при стенозі й оклюзії устя артерії (I, B) [8]. Проте гостра проблема оснащення вітчизняних медичних закладів, які надають ургентну хірургічну допомогу, практично унеможливило виконання зазначеного алгоритму.

У разі проведення лапаротомії доцільною вважається ретроградна катетеризація з оперативним втручанням на центральному сегменті а. mesenterica superior.

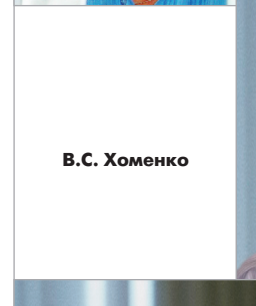
Суто резекційні методики співставлено з надзвичайно високим показником летальності, і навіть у успішних випадках при радикальному видаленні гангренозно зміненої кишки й ліквідації явищ синдрому системної запальної відповіді хворий перетворюється на «кишкового інваліда», який приречений на страждання від синдрому короткого кишечника [5].

Відсутність відповідних протоколів лікування ще більше ускладнює надання допомоги.

Досвід використання системного тромболізу в якості монотерапії або в поєднанні з резекційними методиками у світовій літературі представлено поодинокими повідомленнями. McBride і Gaines 1994 року надали дані про проведення успішного системного тромболізу у 80-річної пацієнтки шляхом внутрішньовенної 13-годинної інфузії стрептокінази, при цьому автори наголошують на 12 успішних випадках, висвітлених у літературних джерелах [7]. Так, A. Bergauer і співавт. описали



В.П. Перепелица



В.С. Хоменко



М.П. Суслик

випадок успішного системного тромболізу у хворого з ізольованим розшаруванням верхньої брижової артерії і тромбозом устя останньої [6].

За даними Schoots і співавт., здійснений систематичний аналіз наявної літератури з 1966 по 2003 р. свідчить про те, що в 48 пацієнтів, у яких проводили системний тромболізис при тромбоемболії а. mesenterica superior, клінічного успіху вдалося досягти в 30 випадках без призначення додаткового хірургічного лікування. Підкреслюється, що ліквідація болювого синдрому в перші години є найважливішим клінічним показником [9]. Не існує єдиної думки щодо терміну від початку захворювання, протягом якого доцільно проводити системний тромболізис. Орієнтуючись на морфологічні зміни в стінці кишечника, які виникають на тлі гострої ішемії, автори зазначають, що незворотна деструкція слизової оболонки настає через 6 год, трансмуральний інфаркт — через 8 год від появи перших ознак припинення кровообігу.

Д.В. Юшкевич і співавт. описали випадок успішного системного тромболізу у пацієнтки через 13 год після початку захворювання [10]. За даними Schoots і співавт., успішна, суто консервативна терапія з використанням гепарину і тромболітиків, імовірно, матиме успіх у разі часткової оклюзії однієї з гілок верхньої брижової артерії або оклюзії основного стовбура, дистальніше відходження а. ileocolica і за умови, що лікування було розпочато протягом 12 год з моменту появи симптомів.

Таким чином, не існує єдиної думки стосовно оптимальних термінів початку тромболізу.

Продовження на стор. 38.