



Эффективность, безопасность и удобство анти тромботической терапии: больше не нужно компромиссов

Венозный тромбоз (ВТЭ), включающий такие патологические состояния, как тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), является широко распространенным, жизнеугрожающим и в то же время труднодиагностируемым заболеванием. Отсутствие специфических симптомов и нередко даже бессимптомное течение обуславливают несвоевременность постановки диагноза, запоздалое начало лечения и высокую смертность пациентов. А поскольку ТГВ и ТЭЛА могут развиваться у пациентов разного профиля, врачам всех специальностей необходима настороженность в отношении ВТЭ и знание общих принципов диагностики, лечения и профилактики указанной патологии. В данной статье предлагаем читателям ознакомиться с двумя докладами, которые прозвучали на VII Всеукраинской научно-практической конференции с международным участием «Сухаревские чтения» и были посвящены проблеме ВТЭ. Ведущие отечественные специалисты рассказали участникам конференции о современных препаратах для лечения и профилактики ВТЭ, которые не заставляют врача выбирать между эффективностью, безопасностью и удобством терапии.



Об особенностях диагностики и лечения ТЭЛА в отделениях терапевтического профиля рассказал член-корреспондент НАМН Украины, руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии НИЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич Пархоменко.

Докладчик подчеркнул, что проблема ВТЭ носит междисциплинарный характер, поэтому ТГВ и ТЭЛА не должны рассматриваться только как хирургическая патология. По некоторым данным, ВТЭ развивается практически с одинаковой частотой у пациентов хирургического и терапевтического профилей. Так, высокий риск ВТЭ характерен для пациентов с застойной сердечной недостаточностью, серьезным респираторным заболеванием или тяжелой инфекцией органов грудной клетки. Также риск существенно повышен у пациентов, которые находятся на постельном режиме и имеют дополнительные факторы риска, такие как ВТЭ в анамнезе, сепсис, острое неврологическое или воспалительное заболевание и т.д.

К сожалению, терапевты практически не проводят оценку риска ВТЭ и его профилактики у пациентов высокого риска. В хирургических отделениях ситуация лучше, однако и там имеются свои проблемы, например, недостаточная длительность применения антикоагулянтов.

Очень серьезной проблемой является своевременная диагностика ТЭЛА, особенно в стационарах нехирургического профиля. Как показывает практика, даже кардиологи редко проявляют настороженность в отношении ТЭЛА и сосредотачиваются только на лечении основного заболевания.

Профессор напомнил, что клиническая картина ТЭЛА неспецифична и характеризуется полиморфизмом — от бессимптомного течения до выраженных гемодинамических нарушений. Наиболее характерными симптомами ТЭЛА являются внезапная одышка, потеря сознания, падение артериального давления, пароксизмы фибрилляции предсердий, боль за грудиной. Эти признаки могут быть реакцией на острую перегрузку правого предсердия и желудочка и требуют незамедлительного подтверждения или исключения диагноза ТЭЛА.

Лечебно-диагностический алгоритм при подозрении на ТЭЛА определяется

ее клинической вероятностью и риском неблагоприятного исхода. Удобным практическим инструментом для оценки клинической вероятности ТЭЛА являются специальные шкалы, такие как шкала Wells и Женевский алгоритм. Определение степени риска также производится по специальной шкале, включающей такие параметры, как частота сердечных сокращений, артериальное давление, частота дыхания, температура тела, нарушения сознания, возраст, пол, сопутствующие заболевания.

При высокой вероятности ТЭЛА и высоком риске (шок или гипотония) показано немедленное проведение компьютерной томографии (КТ). При подтверждении диагноза проводят специфическое лечение — тромболитическое или хирургическую эмболектомию.

В настоящее время показания к проведению тромболитической терапии несколько расширились. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) последнего пересмотра (2014 г.) был выделен дополнительный промежуточно-высокий риск. Если ранее тромболитическую терапию было рекомендовано проводить только при высоком риске неблагоприятного исхода ТЭЛА (гемодинамическая нестабильность, шок, гипотензия, остановка кровообращения и др.), то сейчас пациенты с промежуточно-высоким риском и наличием маркеров повреждения миокарда (тропонинов) либо дисфункции правого желудочка также подлежат ее проведению.

Основным диагностическим методом при высокой клинической вероятности ТЭЛА, но невысоком риске (без шока или артериальной гипотензии) является эхокардиография (ЭхоКГ). Данный метод позволяет выявить признаки гипертензии малого круга кровообращения, что служит косвенным проявлением обструкции сосудистого русла. Для обнаружения источника тромбоза необходимо выполнить компрессионное УЗИ сосудов нижних конечностей. При отрицательных результатах ультразвукового исследования (УЗИ) рекомендуется провести спиральную КТ.

При низкой/средней вероятности ТЭЛА можно использовать определение уровня D-димера — специфического фрагмента расщепления входящего в состав тромба нерастворимого фибрина. Повышение концентрации D-димера в крови выше 500 мкг/л является одним из наиболее достоверных маркеров ТГВ. Докладчик подчеркнул,

что определение уровня D-димера не следует использовать для недавно прооперированных пациентов. В данном случае фибринолиз и соответствующее повышение D-димера обусловлены ответом организма на хирургическое повреждение тканей. Диагностическую ценность он может иметь перед выпиской пациента из стационара, когда его состояние уже стабилизировалось. В то же время данный диагностический метод может быть успешно использован у пациентов терапевтического профиля, не имеющих факторов риска активации фибринолиза. В случае отрицательной реакции на наличие D-димера в крови можно уверенно говорить об отсутствии ВТЭ. Если показатель повышен, рекомендуется проведение ЭхоКГ.

Пациентам с ТЭЛА показана терапия антикоагулянтами. При этом можно выбрать одну из трех схем:

- монотерапия новыми пероральными антикоагулянтами: ривароксабан по 15 мг 2 раза в день в течение 21 дня с переходом на 20 мг 1 раз в день; апиксабан 10 мг 2 раза в день в течение 7 дней, а затем — 5 мг 2 раза в день (с 8-го дня до 6 мес) и далее по 2,5 мг 2 раза в день (после 6 мес терапии);

- переходная терапия: начало лечения низкомолекулярным гепарином (НМГ) в течение 5-7 дней с последующим переходом на прием дабигатрана по 150 мг 2 раза в день;

- бриджинг: одновременное начало терапии НМГ и варфарином с последующим переходом на монотерапию варфарином при периодическом контроле международного нормализованного соотношения.

Важно отметить, что только при использовании ривароксабана и апиксабана нет необходимости в стартовом назначении гепаринов (так называемого гепаринового моста). Иными словами, выбирая ривароксабан, мы можем начинать терапию сразу с перорального приема этого препарата, в то время как дабигатран, например, мы можем назначить только спустя неделю применения НМГ.

Следует отметить, что определение уровня D-димера позволяет не только оценить риск наличия ТЭЛА у пациента, но и дифференцировать терапевтическую тактику. Так, при уровне D-димера, незначительно превышающем нормальный показатель, риск тромботических событий является относительно низким. В данном случае эффективность профилактической антикоагулянтной терапии примерно

одинакова при использовании разных антикоагулянтов. Иная ситуация с пациентами высокого риска, у которых имеет место повышение уровня D-димера вдвое и более от нормы. К примеру, в исследовании MAGELLAN было показано, что на фоне профилактического применения ривароксабана у пациентов с двукратным повышением уровня D-димера частота ВТЭ в течение 35 дней была практически вдвое ниже, чем при использовании эноксапарина (3,4 vs 6,4% соответственно). Таким образом, у пациентов с более высоким показателем D-димера назначение ривароксабана более оправдано, чем применение НМГ.

Ривароксабан — прямой ингибитор фактора Ха для перорального приема, который с каждым годом находит все более широкое применение в клинической практике благодаря оптимальному соотношению таких параметров, как эффективность, безопасность и удобство лечения.

Ривароксабан характеризуется оптимальным периодом полувыведения. Этот показатель очень важен для антикоагулянтов, поскольку определяет контролируемость терапии и риск геморрагических осложнений. Более длительный период полувыведения будет способствовать увеличению времени активного кровотечения и определенным трудностям в его остановке. Следовательно, период полувыведения антикоагулянта должен быть не слишком большим. Современные пероральные антикоагулянты имеют такой период полувыведения: дабигатран — 12-17 ч, апиксабан — 12 ч, эноксабан — 9-11 ч, ривароксабан — 5-9 ч у молодых и 11-13 ч у пожилых лиц.

Эффективность и безопасность ривароксабана были доказаны в рамках большой исследовательской программы EINSTEIN. Метаанализ исследований EINSTEIN DVT и EINSTEIN PE продемонстрировал сопоставимую частоту рецидива ВТЭ в группах пациентов, получавших ривароксабан и эноксапарин+варфарин, но при этом суммарная частота массивных кровотечений в группе ривароксабана была на 46% меньше, чем в группе эноксапарина+варфарин.



Заведующий отделением хирургии сосудов Винницкой областной клинической больницы, кандидат медицинских наук Олег Михайлович Скупой рассказал об особенностях профилактики ВТЭ у онкологических пациентов.

Докладчик отметил, что наличие злокачественной опухоли существенно повышает риск ВТЭ. Еще в 1685 г. французский врач Арман Труссо впервые связал венозный тромбоз и злокачественные новообразования, описывая случаи развития тяжелого тромбоза вен нижних конечностей у больных раком.

Продолжение на стр. 36.

Продолжение. Начало на стр. 35.

По иронии судьбы через несколько лет он обнаружил у себя одностороннее увеличение объема голени (основное проявление им же описанного синдрома) и вскоре умер от рака желудка.

Наличие злокачественной опухоли может повышать риск тромбоза посредством нескольких механизмов, лежащих в основе триады Вирхова:

— гиперкоагуляция, вызванная непосредственно опухолью и опосредованная повышением экспрессии тканевого фактора;

— повреждение эндотелия вследствие оперативного вмешательства, установки венозного катетера, разрушения стенки сосуда опухолью и др.;

— венозный стаз, обусловленный обездвиженностью больного или сдавлением вен опухолью.

Согласно данным R.L. Bick и соавт. (2003) у онкологических пациентов частота развития ВТЭ в 4-7 раз выше в сравнении с лицами, у которых нет рака. В целом примерно 10-20% случаев ВТЭ приходится на пациентов со злокачественными опухолями. При этом венозные тромбозы и эмболии у данной категории больных протекают значительно тяжелее и ассоциируются с худшим прогнозом выживаемости, чем у лиц без онкопатологии. Таким образом, тромбопрофилактика является чрезвычайно важным компонентом ведения больных со злокачественными новообразованиями.

Препаратами выбора для вторичной профилактики и лечения ВТЭ у онкологических пациентов являются НМГ. Назначение антагонистов витамина К пациентам онкологического профиля не рекомендовано и ограничено в связи с побочными эффектами химиотерапии или необходимостью проведения оперативного вмешательства. В свою очередь, длительное инвазивное введение гепаринов сопряжено с рядом неудобств для пациентов. Согласно данным экспертов NICE онкологические пациенты с ВТЭ, особенно те из них, кто получает паллиативную терапию, отдают предпочтение неинвазивному лечению ривароксабаном. **В связи с этим NICE (2012) рекомендовал ривароксaban в качестве альтернативы для лечения и профилактики ВТЭ у онкологических пациентов.**

Преимуществом ривароксана у онкологических пациентов является не только удобство и возможность проведения длительного курса в амбулаторных условиях, но и высокая эффективность и безопасность. Так, в объединенном анализе исследований EINSTEIN DVT и EINSTEIN PE в подгруппе пациентов со злокачественными опухолями (n=655) у лиц, получавших ривароксaban, отмечался более низкий риск рецидивов ВТЭ по сравнению с группой эноксапарин+варфарин (4,5% и 6,6% соответственно), а также более низкая частота больших кровотечений (2,3% и 5% соответственно).

На сегодняшний день ривароксaban — один из ключевых препаратов для антикоагулянтной терапии. Он является эффективным и более безопасным средством лечения ВТЭ по сравнению с НМГ и антагонистами витамина К. Пероральная монотерапия ривароксabanом без необходимости рутинного лабораторного мониторинга повышает удобство лечения, позволяет раньше выписывать пациентов из стационара или изначально лечить их амбулаторно.

Подготовил Вячеслав Килимчук

VII Сухаревские чтения: в фокусе внимания — боевые повреждения магистральных сосудов и тромбоэмболические осложнения

23-24 апреля 2015 года в г. Киеве проходила VII Всеукраинская научно-практическая конференция с международным участием «Сухаревские чтения», посвященная памяти основателя сосудистой хирургии в Украине профессора И.И. Сухарева. Организаторами конференции традиционно выступили ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова НАМН Украины» и Ассоциация ангиологов и сосудистых хирургов Украины. В мероприятии приняли участие ведущие украинские ученые и клиницисты в области ангиологии и сосудистой хирургии, а также авторитетные зарубежные эксперты. Наибольшее внимание в этом году было уделено вопросам диагностики, лечения и профилактики венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Краткий обзор наиболее интересных докладов представляем вниманию читателей.

Уже больше года на востоке Украины продолжаются военные действия, а отечественные врачи ежедневно оказывают помощь раненым на поле боя. Поэтому неудивительно, что практически на всех конференциях хирургического профиля активно обсуждаются вопросы оказания медицинской помощи в условиях боевых действий. Не стали исключением и Сухаревские чтения. Первый доклад на мероприятии был представлен **начальником клинической службы Главного военного-медицинского центра «Главный военный клинический госпиталь», полковником медицинской службы Владимиром Михайловичем Роговским.**



Он рассказал о том, что за 2014 год в военных медицинских центрах и госпиталях нашей страны было пролечено более 5000 раненых, пострадавших при проведении антитеррористической операции (АТО). Среди ранений преобладали осколочные (61,6%), реже встречались взрывная травма (27%), огнестрельные ранения (9,1%) и ожоги (2,3%).

Особенностями современной боевой травмы являются множественный, смешанный и комбинированный характер и преобладание повреждения конечностей, что, по всей видимости, связано с применением средств индивидуальной защиты.

С ранениями сосудов в 2014 году в военные медицинские центры поступило 43 пациента. Наиболее часто отмечались повреждения сосудов нижней (58%) и верхней конечности (28%), значительно реже — шеи (5%) и другой локализации (9%).

Докладчик напомнил об основных этапах медицинской эвакуации в условиях АТО:

- 1 — зона боевых действий;
- 2 — центральные районные больницы и мобильные военно-медицинские госпитали;
- 3 — военные госпитали и многопрофильные учреждения МЗ Украины г. Харькова и г. Днепропетровска;
- 4 — тыловая госпитальная база.

На первом уровне (поле боя) оказывается первая доврачебная помощь, которая включает: временную остановку кровотечения (прямое давление на рану, жгут, местное кровоостанавливающее средство), транспортную иммобилизацию, спасательные мероприятия и эвакуацию.

На втором уровне оказывают первую врачебную помощь, а также может быть начата квалифицированная хирургическая помощь в объеме damage control:

- контроль и исправление наложения жгута;
- окончательная коррекция повреждения сосуда с осторожностью, в зависимости от оборудования и тактической ситуации;
- в случае задержки эвакуации: ревизия сосудов, тромбоэктомия, гепаринизация через сосудистый доступ, первичная ампутация или перевязка сосудов в случае раздробления конечности;
- восстановление кровотока, возможно — с помощью временного сосудистого шунта;

- фасциотомия при необходимости;
- внешняя транспортная иммобилизация;
- медицинская эвакуация.

На третьем уровне оказывается специализированная ангиохирургическая помощь:

- реконструктивно-восстановительные операции на сосудах;
- лечебная иммобилизация;
- фасциотомия.

На четвертом (тыловом) уровне, как правило, осуществляется наблюдение, хирургическая коррекция и дальнейшая реабилитация.

Почти половину вмешательств у раненых в АТО с повреждениями сосудов составило аутовенозное протезирование. У 72,2% пациентов были получены удовлетворительные результаты лечения с восстановлением кровообращения. Ампутации выполнены в 25,5% случаев. Летальность составила 2,3% (1 пациент). Частота ампутации четко зависела от срока поступления с момента ранения: чаще всего они проводились при поступлении через 12-24 ч и позже.

Докладчик отметил наиболее актуальные проблемы, с которыми пришлось столкнуться при оказании помощи при ранении магистральных сосудов в условиях АТО:

- отсутствие полноценной эвакуации, что существенно ухудшает результаты лечения;
- низкий уровень подготовки санитарных инструкторов и лиц, оказывающих первую медицинскую помощь, часто — неправильное применение кровоостанавливающих жгутов и их использование без надобности;
- неудовлетворительное обеспечение специальными инструментами и расходными материалами для проведения операций на магистральных сосудах этапов, на которых оказывается специализированная ангиохирургическая помощь.

Для решения указанных проблем необходимо:

- достаточное количество автомобильного транспорта для эвакуации, а при расстоянии более 100 км — санитарная авиация; раненые должны попадать на этап специализированной медицинской помощи не позднее 2 ч с момента ранения;
- улучшение подготовки санинструкторов и лиц, оказывающих первую помощь; акцентирование внимания на том, что кровоостанавливающий жгут является не первоочередной, а крайней мерой, и обучение другим методам остановки кровотечений;
- присутствие сосудистых хирургов на этапе квалифицированной хирургической помощи, для чего следует мобилизовать сосудистых хирургов и обеспечить ротацию в мобильных полевых госпиталях и районных больницах в зоне боевых действий;
- овладение хирургами общего профиля методикой временного шунтирования сосудов;
- нормальное обеспечение этапов, на которых предоставляется специализированная ангиохирургическая помощь, специальными инструментами и расходными материалами для проведения операций на магистральных сосудах.

Ведущий научный сотрудник отдела хирургии сосудов ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова НАМН Украины», вице-президент Ассоциации ангиологов и сосудистых хирургов Украины, доктор медицинских наук, профессор Лариса Михайловна Чернуха посвятила выступление современным подходам к лечению тромбоза глубоких вен (ТГВ).



Она напомнила, что современная стратегия лечения острых венозных тромбозов предусматривает антикоагулянтную терапию, профилактику тромбоэмболии легочной артерии — ТЭЛА (хирургические и эндоваскулярные вмешательства, предупреждающие миграцию тромбоза в легочную артерию), профилактику рецидива заболевания.

Согласно рекомендациям Американской коллегии торакальных врачей (ACCP, 2012) у пациентов с острым изолированным дистальным ТГВ сосудов нижней конечности без наличия тяжелых симптомов или факторов риска усугубления тромбоза рекомендуется не начинать антикоагулянтную терапию, а проводить наблюдение за пациентом, выполняя серийную визуализацию глубоких вен. При наличии тяжелых симптомов или факторов риска усугубления тромбоза необходимо назначить антикоагулянты.

У пациентов с острым проксимальным ТГВ сосудов нижних конечностей рекомендовано назначить антикоагулянт в режиме монотерапии. Такое лечение в амбулаторных условиях может подойти 60-95% пациентов с проксимальным ТГВ. С этой целью предпочтительно использовать новые пероральные антикоагулянты, например ривароксaban, на фоне приема которых частота массивных кровотечений приблизительно в два раза меньше по сравнению с варфарином. Пациентам с проксимальным ТГВ не рекомендовано проводить системный тромболитиз в связи с его невысокой эффективностью и высоким уровнем геморрагических осложнений.

У пациентов с острым илеофemorальным ТГВ может быть применен катетер-управляемый тромболитиз (в тех центрах, где имеется опыт его проведения) или чрескожная механическая тромбэктомия. При сочетании катетеруправляемого тромболитиза и чрескожной механической тромбэктомии вероятность лизиса тромба достоверно увеличивается наряду со значимым снижением риска развития посттромбофлебического синдрома. При использовании чрескожной механической тромбэктомии без катетеруправляемого тромболитиза (имеются противопоказания к применению тромболитиков) на время выполнения процедуры необходима постановка временного кава-фильтра.

Показаниями к оперативному лечению ТГВ являются наличие флотирующего тромба или частично фиксированного к стенке вены, прогрессирующий рост тромба в проксимальном направлении на фоне адекватной консервативной терапии, острый тромбоз с ТЭЛА в анамнезе, противопоказания к антикоагулянтной терапии.