

Актуальность проблемы венозной тромбоземболии у разных категорий больных и современные возможности ее профилактики

По материалам научно-практического семинара с международным участием BEMISOR, 23 апреля, г. Киев

Актуальность проблемы венозной тромбоземболии (ВТЭ) сегодня не вызывает сомнений ввиду значительной распространенности этого состояния и высокой частоты развития серьезных осложнений, вплоть до летального исхода. Ведение пациентов с ВТЭ и ее профилактика требуют мультидисциплинарного подхода, соответствующей теоретической и практической подготовки врачей, постоянного совершенствования их знаний по данному вопросу. Наиболее современную и ценную с практической точки зрения информацию по диагностике, лечению и профилактике ВТЭ украинские врачи смогли получить на научно-практическом семинаре BEMISOR, состоявшемся 23 апреля в г. Киеве. В мероприятии приняли участие ведущие специалисты в области хирургии, ортопедии и травматологии, внутренней медицины, анестезиологии и интенсивной терапии из Италии, Испании, Великобритании и Украины. В данной публикации мы представляем обзор нескольких докладов, прозвучавших на семинаре.



О проблеме ВТЭ в целом и методах диагностики этого заболевания рассказал **заведующий кафедрой внутренней медицины медицинского факультета Университета Феррары (Италия), профессор Давид Имберти.**

– ВТЭ представляет собой жизнеугрожающее патологическое состояние, которое характеризуется образованием тромба в венах (преимущественно в глубоких венах нижних конечностей) с последствиями, обусловленными ростом, прогрессированием или разрушением

этого тромба. Так, при разрушении тромба его отдельные фрагменты могут мигрировать в малый круг кровообращения, вызывая развитие тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА). Согласно современным представлениям тромбоз глубоких вен (ТГВ) и ТЭЛА рассматривают как проявления одного заболевания – ВТЭ.

По данным Европейского консенсуса по проблеме ВТЭ, частота развития ТГВ в общей популяции составляет в среднем 160 случаев, ТЭЛА – 60 случаев на 100 тыс. населения в год. Таким образом, суммарная частота ВТЭ достигает 220 случаев на 100 тыс. населения в год (90-183 случая на 100 тыс. населения в год по результатам других эпидемиологических исследований).

рецидива сохраняется на протяжении всей жизни пациента.

ВТЭ характеризуется достаточно высокими показателями смертности, которые в соответствии с результатами исследований ICOPER составляют 13% в течение периода пребывания в стационаре и 18% – в первые 3 мес после эпизода ВТЭ.

Факторы риска развития ВТЭ можно разделить на две большие группы: врожденные (тромбофилические состояния) и приобретенные. Последние, в свою очередь, представлены тремя подгруппами: общие; связанные с хирургическим вмешательством или травмой; ассоциирующиеся с тяжелыми соматическими заболеваниями.

Среди общих приобретенных факторов наиболее значимыми являются возраст, длительная иммобилизация, наличие ВТЭ в анамнезе, прием пероральных контрацептивов, антипсихотиков, гормональная заместительная терапия.

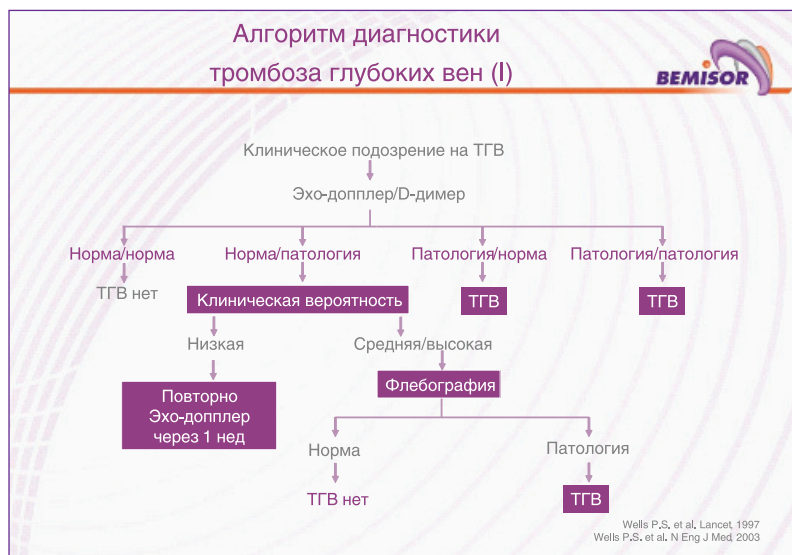
Из приобретенных факторов риска, ассоциирующихся с проведением операций или травмами, в первую очередь следует выделить длительность оперативного вмешательства более 30 мин у пациентов старше 40 лет; наличие центрального венозного катетера, травмы нижних конечностей, политравмы; переломы или другие состояния, требующие длительной иммобилизации. Наиболее часто ТГВ развивается при операциях на коленном (76%) и тазобедренном (50-60%) суставах, при абдоминальных (32%), гинекологических (28%) и нейрохирургических

(27%) вмешательствах (Bergqvist et al., 1986). Высокий риск ВТЭ сохраняется в течение 7-10 дней после проведения общехирургических операций, 4 нед – после онкологических, 4-6 нед – после ортопедических.

Следует помнить, что при наличии нескольких факторов риск ВТЭ существенно возрастает, достигая 100% при ≥4. Алгоритм диагностики ТГВ включает сбор анамнеза, физикальное обследование, применение специальных шкал, лабораторные и инструментальные исследования.

ТГВ может быть заподозрен при наличии соответствующей клинической картины (прежде всего боли и внезапно развившегося отека нижней конечности) и результатов физикального обследования, однако окончательный диагноз не может быть установлен только на их основании ввиду низкой чувствительности и специфичности.

Следующим шагом в диагностике ТГВ является использование прогностической шкалы Wells и определение уровня D-димера (продукта деградации фибрина). Положительные результаты, полученные при применении этих методов, требуют проведения инструментального исследования для подтверждения диагноза. Методом первого выбора в данном случае является доплеровское ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей, характеризующееся достаточно высокими показателями специфичности и чувствительности (96%). Золотым стандартом диагностики ТГВ до настоящего времени остается флебография, однако ввиду высокой стоимости, инвазивного характера данной процедуры и наличия современных методов УЗИ ее используют преимущественно в сомнительных случаях. В некоторых лечебных учреждениях для диагностики ТГВ применяют плетизмографию. И наконец, очень перспективными методами диагностики ТГВ являются спиральная КТ, МРТ и сцинтиграфия, которые в настоящее время находятся на этапе клинической валидации.



В идеале диагноз ТГВ должен быть максимально ранним, полным и точным. При этом врач должен ответить на следующие вопросы: есть ли тромбоз? Каковы характеристики тромба? Есть ли осложнения? Какова причина тромбоза? Только получив ответы на них, врач может назначить адекватное лечение с учетом конкретной клинической ситуации.

Нередко при ТГВ, особенно при отсутствии своевременной диагностики и адекватного лечения, развиваются осложнения:

– ранние – ТЭЛА, венозная гангрена, гнойные осложнения и сепсис (за исключением ТЭЛА встречаются редко);

– поздние – постфлебитический синдром, рецидив ТГВ, хроническая постэмболическая легочная гипертензия.

В диагностике наиболее частого и жизнеугрожающего раннего осложнения ТГВ – ТЭЛА, – помимо оценки риска, клинической картины и данных физического обследования, используют такие методы диагностики:

– для определения источника тромбоэмболии – доплеровское УЗИ сосудов нижних конечностей;

– для установления предварительного диагноза – определение уровня D-димера и газов артериальной крови, рентгенографию органов грудной клетки, ЭКГ;

– для подтверждения диагноза – сцинтиграфию, спиральную КТ, ангиографию.

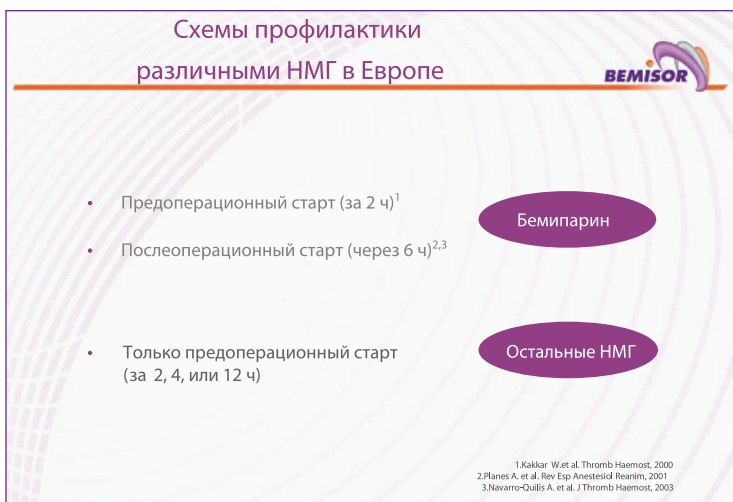
На основании только клинической картины устанавливать диагноз ТЭЛА не рекомендуется ввиду ее низкой специфичности и чувствительности.



С докладом «Профилактика ВТЭ в ортопедической хирургии и травматологии» выступил консультант ортопед госпиталя им. принца Филиппа, г. Лланелли, Уэльс, (Велико-

британия), доктор Питер Кнадд.

– Пациенты, перенесшие ортопедические операции и травмы, относятся к группе риска развития ВТЭ. По данным Американской академии хирургов-ортопедов (American Academy of Orthopaedic Surgeons, AAOS), частота ТГВ у этой категории пациентов варьирует от 20% (переломы костей таза, открытая менискэктомия) до 70-100% (эндопротезирование коленных и тазобедренных суставов, травмы позвоночника). При этом наиболее высокая летальность (30%) отмечается среди лиц с бессимптомным течением ВТЭ, в то время как при своевременно установленном диагнозе этот показатель не превышает 10%. Но даже при благоприятном исходе тромбоэмболические осложнения после ортопедических вмешательств и травм ассоциируются со значительными экономическими затратами и увеличением пребывания пациентов в стационаре с вытекающими из этого последствиями.



Факторы риска развития ВТЭ у травматологических и ортопедических пациентов мало отличаются от таковых у больных общехирургического профиля: пожилой возраст, ВТЭ в анамнезе, наследственность, варикозное расширение вен, онкопатология, застойная сердечная недостаточность, ожирение, курение, прием пероральных контрацептивов, повышенная вязкость крови, обширное повреждение тканей, иммобилизация, паралич и др.

В многочисленных контролируемых исследованиях и нескольких метаанализах была показана высокая эффективность профилактики ВТЭ в ортопедической хирургии и травматологии. Она обеспечивала снижение на 50-77% риска развития послеоперационного ТГВ и более чем на 60% общей смертности (таблица).

Таблица. Эффективность профилактики тромбоэмболических осложнений в ортопедической хирургии и травматологии	
	Снижение частоты ТГВ (%)
Тотальное эндопротезирование тазобедренных суставов	63-77
Тотальное эндопротезирование коленных суставов	50
Перелом шейки бедра	74
Переломы нижних конечностей	66

Доказательства в пользу применения профилактики ВТЭ у ортопедических и травматологических больных столь убедительны, что ее отсутствие при наличии факторов риска является непростительной ошибкой врача. За развитие тромбоэмболических осложнений у пациента из группы риска ВТЭ, которому не была проведена адекватная тромбопрофилактика, врач может нести правовую ответственность.

Следует напомнить основные принципы профилактики ВТЭ в ортопедической хирургии и травматологии:

– не назначается пациентам с общими противопоказаниями;

– проводится в соответствии с протоколом в зависимости от степени риска ВТЭ;

– препаратами первого выбора являются НМГ;

– медикаментозная терапия должна сопровождаться механическими методами тромбопрофилактики и ранней мобилизацией.

Физические методы тромбопрофилактики включают применение современных функциональных техник, которые обеспечивают раннюю мобилизацию больных (например, стабильный остеосинтез, компрессионных чулок, пневматической компрессии, ранней активной и пассивной кинезотерапии, в отдельных случаях кава-фильтров. Согласно рекомендациям Американской коллегии торакальных врачей (American College of Chest Physicians, ACCP) механические методы тромбопрофилактики используют преимущественно у пациентов с высоким риском геморрагических осложнений (уровень доказательности 1А), их

также можно применять в качестве дополнения к антикоагулянтам (2А). При использовании физических методов необходим тщательный контроль правильности их применения и приверженности к ним больных (1А).

В метаанализе К.Р. Brookenthal и соавт. (2001), включавшем 40 исследований (n=3482),

было показано, что практически все применявшиеся при тотальном эндопротезировании коленных суставов методы тромбопрофилактики (НМГ, варфарин, пневматическая компрессия) достоверно превосходили по эффективности плацебо, за исключением только декстрана и ацетилсалициловой кислоты (АСК).

Наиболее низкая частота ТГВ была отмечена в группе НМГ; она была достоверно меньше, чем в группе варфарина. Различий в частоте симптоматической и фатальной ТЭЛА, больших кровотечений и общей смертности между группами не было.

В метаанализе К.В. Freedman и соавт. (2001), включавшем 52 исследования (n=10 923), применение всех методов тромбопрофилактики (НМГ, НФГ, варфарина, АСК, пневматической компрессии) при тотальном эндопротезировании тазобедренных суставов сопровождалось более низкой частотой ТГВ по сравнению с плацебо. Однако АСК и НФГ были менее эффективны по сравнению с другими средствами, особенно НМГ.

В настоящее время проведение тромбопрофилактики у ортопедических и травматологических больных регламентируется руководствами нескольких авторитетных организаций – AAOS (2007), ACCP (2008), Британской ортопедической ассоциации (British Orthopaedic Association, BOA, 1996) и NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2007). Однако единого консенсуса относительно наиболее эффективной схемы профилактики ВТЭ пока не существует. Приведенные руководства отличаются, в частности, по таким ключевым положениям, как стратификация риска (по рекомендациям BOA и AAOS профилактика проводится в соответствии со степенью риска ВТЭ; ACCP рекомендует индивидуализированный подход) и использование механических методов (от обязательного до избирательного применения). Поэтому в настоящее время BOA рекомендует, чтобы в каждой больнице был принят локальный протокол тромбопрофилактики у ортопедических и травматологических больных, который будет основываться на имеющейся доказательной базе, ресурсах лечебного учреждения и обсуждении между хирургами, анестезиологами и гематологами.

В нашей клинике принята следующая схема профилактики ВТЭ при ортопедических операциях.

• **Предоперационный период:**

– оценка степени риска;

– противотромботические чулки у всех пациентов;

– гидратация.

• **Во время операции:**

– пневматическая компрессия манжетой, наложенной на голень контралатеральной ноги;

– противотромботические чулки у всех пациентов;

– спинальная анестезия + блокада бедренного нерва (при тотальном эндопротезировании коленного сустава).

• **Послеоперационный период:**

– противотромботические чулки;

– периодическая пневматическая компрессия манжетами, наложенными на голени (в течение всего периода пребывания в стационаре);

– начало применения НМГ в течение 24 ч после операции с курсом лечения



9 дней (более продолжительным у лиц с высоким риском ВТЭ);

– ранние мобилизация и выписка из стационара.

В настоящее время в Европе применяются две схемы использования НМГ для профилактики послеоперационной ВТЭ – с пред- (за 2, 4 или 12 ч) и послеоперационным началом (не ранее чем через 6 ч после операции). При этом только один НМГ – бемипарин (Цибор®) – можно применять как для предоперационного (за 2 ч до операции), так и послеоперационного старта медикаментозной тромбопрофилактики (через 6 ч после операции).



Аргументы в пользу проведения профилактики ВТЭ у больных терапевтического профиля привел доктор Рафаэль Родригез-Розадо (отделение внутренней медицины

госпиталя им. Северо Очоа, г. Мадрид, Испания).

– Проблема ВТЭ актуальна для пациентов не только хирургического, но и терапевтического профиля. По данным Lindblad и соавт. (1991), приблизительно при трети аутопсий лиц нехирургического профиля, умерших в стационаре, выявляли ВТЭ. Alikhan и соавт. (2004) отмечали, что приблизительно 30% случаев фатальной ТЭЛА приходилось на терапевтических больных. Согласно данным Mismetti и соавт. (2000), риск развития ТГВ без проведения тромбопрофилактики у пациентов терапевтических отделений достигает 19%. Ранняя смертность при ТГВ составляет 3,8%, при ТЭЛА – 38,9% (Leizorovicz et al., 2004).

Наиболее часто ВТЭ встречается в следующих клинических ситуациях: при повреждении спинного мозга с параличом (40-100%), ишемическом инсульте (30-75%), наличии центрального венозного катетера (30-60%), политравме (30-50%), инфаркте миокарда (17-34%), лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (10-30%), при наличии онкологических заболеваний и проведении химиотерапии (5-20%), в случае длительной иммобилизации – более 3-4 дней (10-18%). Факторами риска ВТЭ также являются сахарный диабет, хроническое обструктивное заболевание легких, прием антипсихотиков, постоянный водитель ритма, тромбофилические состояния и др. В 0,05-1,5% ВТЭ встречается у беременных, в 0,25-3% – в послеродовом периоде.

Ввиду вышеприведенных данных не вызывает сомнения необходимость проведения тромбопрофилактики у больных терапевтического профиля с наличием факторов риска.

Продолжение на стр. 40.

Актуальность проблемы венозной тромбоземболии у разных категорий больных и современные возможности ее профилактики

По материалам научно-практического семинара с международным участием BEMISOR, 23 апреля, г. Киев

Обоснования тромбопрофилактики у терапевтических больных



Высокая распространенность ВТЭ

1. Почти все пациенты имеют 1 и более факторов риска ВТЭ
2. Внутрибольничные ТГВ и ТЭЛА в большинстве случаев не проявляются клинически
3. Трудно спрогнозировать, у каких пациентов разовьются симптоматические тромбоземболические осложнения
4. Скрининг с применением неинвазивных методов затратный и неэффективный

Неблагоприятные последствия непродвинутой ВТЭ

1. Симптоматические ТГВ/ТЭЛА, фатальная ТЭЛА (затраты на диагностику и лечение)
2. Повышенный риск повторной ВТЭ
3. Посттромботический синдром

Эффективность тромбопрофилактики

1. Высокоэффективна в профилактике ТГВ в целом и проксимального ТГВ
2. Высокоэффективна в профилактике симптоматической ВТЭ и фатальной ТЭЛА
3. Выгодное соотношение стоимость/эффективность доказано в многочисленных исследованиях

ENDORSE



Выводы:

- ВТЭ часто встречается в клинической практике. Профилактика ВТЭ характеризуется выгодным соотношением стоимость/эффективность
- Целесообразность проведения тромбопрофилактики следует рассматривать у всех терапевтических больных так же, как это осуществляется у пациентов хирургического профиля

Cohen A.T. et al., Lancet, 2008; 371: 387-394

Бемипарин у нехирургических пациентов: застойная сердечная недостаточность



Изменения через 24 ч	Бемипарин 3500 МЕ/сут (n=50)	Плацебо (n=50)	p
Протеин С (%)	+3,5	-4,0	0,01
D-димер (нг/мл)	-14,0	+24,3	0,009
PF 1+2 (нмоль/л)	-0,11	+0,11	0,01
Фактор VII: с(%)	-1,7	0,0	0,04

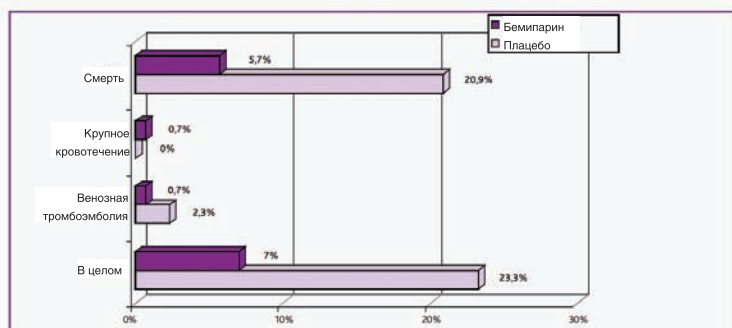
“При застойной СН бемипарин может изменять состояние гиперкоагуляции”

De Lorenzo F. et al. Am Heart J 2002

Тромбопрофилактика бемипарином у терапевтических больных



Объединенный анализ 4 клинических исследований, изучавших тромбопрофилактику бемипарином у нехирургических пациентов (Miras-Parra, 2005; Modesto-Alaront, 2006; Prieto-Seva, 2007; Rodriguez-Maas, 2007). Исследование Modesto-Alaront включало контрольную группу плацебо. Показана частота значимых симптоматических событий (подтвержденных ВТЭ, крупных кровотечений и смерти) (n=928; бемипарин-885)



Mart nez-Gonz lez J., G mez Outes A., Rocha E. XXth International Congress of Thrombosis, Athens, 25 -28 Jun 2008. P144

Продолжение. Начало на стр. 38.

В 2008 г. были представлены результаты международного перекрестного исследования ENDORSE (n=68 183), целью которого было оценить распространенность ВТЭ в отделениях неотложной помощи (более половины больных – терапевтического профиля) и определить долю пациентов с наличием факторов риска, которые получили адекватную тромбопрофилактику. Было показано, что средняя распространенность ВТЭ составляет 52% (от 35-75% в разных странах). Адекватную тромбопрофилактику проводили приблизительно у 50% больных, однако в некоторых странах этот показатель составлял 20-30% и ниже. Исследование ENDORSE продемонстрировало, что ВТЭ часто встречается не только в хирургической, но и терапевтической практике. Тромбопрофилактика является эффективной и экономически выгодной, поэтому возможность и необходимость ее проведения должны быть оценены у всех пациентов терапевтических стационаров, как это принято в отношении больных с хирургической патологией.

В настоящее время АССР рекомендует проводить тромбопрофилактику с использованием НМГ, низких доз НФГ или фондапаринукса у пациентов, госпитализированных с острой неотложной нехирургической патологией (уровень доказательности 1А). При поступлении в ОРИТ необходимо оценить степень риска ВТЭ, после чего большая часть пациентов должна получать тромбопрофилактику. Так, тромбопрофилактику проводят у пациентов, госпитализированных по поводу застойной сердечной недостаточности, тяжелых респираторных заболеваний, у прикованных к постели больных с наличием одного или более дополнительных факторов риска (онкопатология, ВТЭ в анамнезе, острые неврологические заболевания, воспалительные заболевания кишечника) (уровень доказательности 1А).

Профилактика ВТЭ показана лицам с онкологическими заболеваниями, пребывающим в стационаре или получающим в схемах полихимиотерапии талидомид и леналидомид. Препаратами выбора в данной клинической ситуации являются НМГ, так как, помимо их основного антикоагулянтного действия, они обладают доказанными противоопухолевыми свойствами, влияя на ангиогенез, клеточную адгезию и пролиферацию, экспрессию онкогенов, апоптоз и др. В ряде исследований (Kakkar et al., 2004; Altinbas et al., 2004; Lee et al., 2005; Klerk et al., 2005) было показано, что применение НМГ у лиц со злокачественными новообразованиями независимо от проведения химиотерапии ассоциировалось с увеличением выживаемости по сравнению с больными, не получавшими НМГ. Наилучший эффект был получен у пациентов с локализованными опухолями. Способность НМГ повышать выживаемость больных с онкопатологией была подтверждена в двух метаанализах (Lazo-Langner et al., 2007; Akl et al., 2007).

Хорошо известно, что НМГ обладают рядом преимуществ по сравнению с НФГ, среди которых – более стабильный и предсказуемый антикоагулянтный эффект, отсутствие необходимости в регулярном контроле показателей свертываемости крови, возможность подкожного введения, более продолжительный период полувыведения и, следовательно, меньшая кратность введения в сутки, более высокое соотношение анти-Ха/анти-Па-активности, более низкий риск кровотечений.

В метаанализе Mismetti и соавт. (2000) было продемонстрировано значительное сокращение частоты ТГВ (ОР 0,44; p<0,01) и ТЭЛА (ОР 0,48; p<0,01) на фоне применения НФГ у больных терапевтического профиля по сравнению с группой контроля. Однако при применении НФГ несколько увеличивалась частота больших кровотечений (ОР 1,87). В свою очередь, назначение НМГ по сравнению с НФГ сопровождалось дополнительным снижением риска ТГВ (ОР 0,83) и ТЭЛА (ОР 0,74) и ассоциировалось с достоверной более низкой частотой больших кровотечений (ОР 0,48; p=0,049).

Среди НМГ препаратом первого выбора может быть бемипарин. Это единственный представитель II поколения НМГ, который имеет преимущества по сравнению с другими средствами этого класса, в частности наибольшее соотношение анти-Ха/анти-Па-активности и самый длительный период полувыведения.

Эффективность и безопасность бемипарина у терапевтических больных была изучена в ряде исследований. Так, De Lorenzo и соавт. (2002) показали, что препарат достоверно снижает гиперкоагуляцию у больных с застойной сердечной недостаточностью по сравнению с плацебо. В исследовании Miras-Parra и соавт. (2005) 208 пациентов получали бемипарин в дозе 2,5 тыс. МЕ/сут и 89 – в дозе 3,5 тыс. МЕ/сут. Только у 1 (0,3%) из 297 пациентов была диагностирована ВТЭ (нефатальная ТЭЛА) в течение 41-дневного периода наблюдения. Частота больших кровотечений составила всего 1,3% и была ниже в группе бемипарина 2,5 тыс. МЕ/сут. За время исследования умерли 22 пациента (7,4%) от причин, не связанных с ВТЭ. Авторы сделали вывод о высокой эффективности и безопасности бемипарина при его применении с целью профилактики ВТЭ у терапевтических пациентов.

В исследовании ANCIANOS принимали участие лица старше 65 лет (n=570), находившиеся на постельном режиме в домашних условиях или в гериатрических отделениях. Им назначали бемипарин в дозе 2,5 или 3,5 тыс. МЕ/сут. Профилактика проводилась до момента снижения риска ВТЭ и/или мобилизации больного. Частота ВТЭ на фоне бемипарина составила 0,6% (3 случая дистального ТГВ), больших кровотечений – всего 0,4% и умеренной тромбоцитопении – 1,4%. Полученные результаты позволили сделать вывод, что применение бемипарина является эффективной стратегией тромбопрофилактики у пожилых пациентов нехирургического профиля с умеренным или высоким риском ВТЭ, которые лечатся в гериатрических центрах или в условиях стационара на дому.

Высокая эффективность и безопасность бемипарина у терапевтических больных была подтверждена и объединенным анализом данных 4 исследований (Martinez-Gonzalez et al., 2008).

Таким образом, представленные доклады убедительно продемонстрировали высокую актуальность проблемы ВТЭ в хирургии, ортопедии и травматологии, терапевтической практике, а также важную роль тромбопрофилактики и наиболее эффективные подходы к ее проведению у отдельных категорий больных.

Подготовила Наталья Мищенко

