

Острый венозный тромбоз: базовые принципы терапии

В последние годы отмечается неуклонный рост частоты тромботического поражения вен, что связано с общим старением населения, увеличением распространенности онкологических заболеваний, все более частым возникновением наследственных и приобретенных нарушений системы гемостаза, неконтролируемым приемом гормональных средств и ростом травматизма. Эпидемиологические данные показывают, что частота возникновения тромбоза глубоких вен нижних конечностей (наиболее частой и опасной его разновидности) в общей популяции составляет около 160 на 100 тыс. с частотой фатальной тромбоемболии легочных артерий 60 на 100 тыс. населения. Легочная тромбоемболия, обусловленная в основном тромбозом в системе нижней полой вены, стала одной из главных причин послеоперационной летальности, особенно в травматологии и ортопедии. В экономически развитых странах эмболические осложнения вышли на первое место среди причин материнской смертности.

Вместе с тем следует признать, что тактика лечения острых венозных тромбозов еще не стандартизирована как у нас в стране, так и за рубежом. Для лечения больных применяют разнообразные хирургические вмешательства и схемы консервативной терапии. Отсутствие общепринятой системы лечебных мероприятий приводит к частому развитию тромбоемболии легочных артерий, значительному числу рецидивов тромбоза и постоянному увеличению числа больных с тяжелыми формами хронической венозной недостаточности нижних конечностей вплоть до возникновения трофических язв.

! На всех этапах лечебной помощи пациентам с венозными тромбозами, которая заключается, во-первых, в ранней и объективной диагностике заболевания, во-вторых, в адекватном лечении и в-третьих, в полноценной реабилитации, врач должен придерживаться четкой программы, осознавая ответственность за судьбу больного и необходимость использования оптимальных мер, имеющихся в арсенале современной клинической практики. По нашему мнению, лечение тромботического поражения глубоких вен необходимо проводить, исходя из его локализации и распространенности, длительности заболевания, опасности развития тромбоемболии легочных артерий, наличия сопутствующей патологии и тяжести состояния больного. С этих позиций и следует принимать решение о тактике ведения пациента в каждом конкретном случае.

Тактика ведения больного

Лечебные схемы должны предусматривать решение определенных задач. Их хорошо сформулировала известный специалист в области терапии сосудистых заболеваний S. Naas (Институт экспериментальной хирургии, г. Мюнхен). В несколько измененном виде они выглядят следующим образом.

Задачи лечения венозного тромбоза

1. Остановить распространение тромбоза.
2. Предотвратить тромбоемболию легочных артерий, которая угрожает жизни больного в острой фазе и является причиной хронической гипертензии малого круга кровообращения в отдаленном периоде.
3. Не допустить прогрессирования отека и тем самым предотвратить

возможную венозную гангрену и потерю конечности.

4. Восстановить проходимость вен, чтобы в последующем избежать развития посттромбофлебитической болезни.

5. Предупредить рецидив тромбоза, который существенно ухудшает прогноз заболевания.

Указанные лечебные задачи решаются с помощью разнообразных средств, применяемых как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.

! Подозрение на тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тем более установленный диагноз являются показанием к экстренной госпитализации больного. Если позволяют условия, пациент должен быть помещен в специализированный ангиохирургический стационар. Когда это невозможно, лечение тромбоза может быть проведено в общехирургическом или, в крайнем случае, в терапевтическом отделении.

В последнее время на страницах медицинской печати широко обсуждается возможность амбулаторного лечения венозного тромбоза с использованием нового поколения антикоагулянтных средств. Но и в этом случае необходима кратковременная госпитализация, во время которой с помощью инструментального обследования (ультразвукового сканирования и ретроградной илеокавографии) следует подтвердить диагноз и определить характер тромботического поражения. Лечение вне стационара возможно лишь при полной уверенности врача в отсутствии угрозы массивной тромбоемболии легочных артерий. Если подобная опасность существует, необходимо оперативное вмешательство.

! Не обсуждая вопросы хирургического лечения венозного тромбоза, которые выходят за рамки данной статьи, необходимо отметить, что основной задачей оперативных вмешательств является предотвращение легочной эмболии.

В настоящее время с этой целью при выявлении в процессе проводимого обследования эмболоопасного (флотирующего) тромба в зависимости от конкретной клинической ситуации выполняют прямую или катетерную тромбэктомия, чрескожную

имплантацию кава-фильтров различной конструкции, перевязку магистральных вен или пликацию нижней полой вены. Во всех остальных случаях задачи лечения (в том числе и предотвращение возможной эмболизации малого круга кровообращения) решаются с помощью консервативной терапии. Более того, она в обязательном порядке должна проводиться после любого из перечисленных хирургических вмешательств.

Антикоагулянтная терапия

Краеугольным камнем лечебных мероприятий при венозном тромбозе служит антикоагулянтная терапия, которая показана всем больным с клиническими и лабораторными признаками активного тромбообразования (позитивный D-димер-тест, данные радионуклидного исследования с фибриногеном, меченым I141, дуплексного ультразвукового ангиосканирования, рентгеноконтрастной флебографии), что обычно соответствует первым 3 нед заболевания.

! Это наиболее действенное средство прекращения прогрессирования тромбоза с доказанным лечебным эффектом.

Антикоагулянтная терапия предполагает последовательное применение прямых (нефракционированный или низкомолекулярные гепарины) и непрямых (антивитамины-К) антикоагулянтов. Проводиться она должна с обязательным учетом противопоказаний к данным препаратам.

Гепарины

Обычный **нефракционированный гепарин (НФГ)** с лечебной целью назначают в суточной дозе 450 ЕД на 1 кг массы тела пациента, что составляет для взрослого человека около 30 000–40 000 ЕД в сутки. Следует учитывать, что значительная часть внутривенно вводимого гепарина связывается с крупномолекулярными гликопротеинами — фибриногеном, фактором Виллебранда, фибронектином, а также с клетками крови, становясь менее активной. Повышение уровня этих белков в крови, которое наблюдается при многих остро протекающих заболеваниях (инфекционно-септических, воспалительных, некротических процессах), ослабляет действие гепарина. Резистентность к нему нередко наблюдается у беременных.

В таких случаях может потребоваться увеличение дозы препарата.

Оптимальным методом лечебного применения НФГ является непрерывная внутривенная инфузия. Для достижения максимально быстрого антикоагулянтного эффекта первоначально инъецируют 5000 ЕД гепарина в виде болюса, остальную часть суточной дозы вводят капельно с помощью инфузомата.

При других способах введения рассчитывают однократную дозу гепарина путем деления суточной дозы на количество инъекций (8 при дробном внутривенном введении с интервалом в 3 ч, 3 при подкожном введении с периодичностью в 8 ч).

! Внутримышечного назначения гепарина следует избегать, поскольку в местах инъекций легко образуются обширные гематомы.

Оптимальную дозировку НФГ подбирают индивидуально на основании определения активированного частичного тромбопластинового времени и тромбинового времени. Оптимально удлинение этих показателей в 1,5–2 раза от нормы. В первые сутки терапии анализ крови проводят непосредственно перед каждой очередной инъекцией. При достижении терапевтического уровня исследование гемостаза осуществляют ежедневно. Длительность гепаринотерапии зависит от клинической ситуации и составляет в среднем 7–10 сут.

! Многолетний опыт применения НФГ выявил ряд его существенных недостатков: низкую биодоступность при подкожном введении, быструю элиминацию из организма и значительную частоту геморрагических осложнений, достигающую 10%. К тому же у 5–8% больных гепарин вызывает тромбоцитопению, которая примерно в 30% случаев осложняется «рикошетными» тромбозами.

При длительном применении НФГ (более 2–4 нед) возможно развитие остеопороза.

В 80-е годы путем химической, или ферментативной, деполимеризации стандартного (нефракционированного) гепарина были созданы препараты, получившие общее название «**низкомолекулярные гепарины**» (НМГ). К ним относят дальтепарин, надропарин, эноксапарин и др. Отличительной особенностью НМГ является преобладание в них фракций с молекулярной массой менее 5400 дальтон и почти полным отсутствием крупномолекулярных компонентов (более 12000 дальтон), преобладающих в НФГ. Важной чертой всех НМГ является их более слабая антикоагулянтная активность, чем у обычного гепарина, и вместе с тем более выраженный противотромботический эффект, что связано

с преобладанием анти-Ха-активности над антитромбиновым действием.

! Главными достоинствами НМГ по сравнению с НФГ являются меньшая частота геморрагических осложнений, крайне редкое развитие тромбоцитопений, более продолжительное действие и отсутствие необходимости частого лабораторного контроля в связи с тем, что при лечении умеренными дозами НМГ параметры свертывания крови изменяются мало. Кроме того, их применение гораздо удобнее: обычно их вводят подкожно 1 раз в сутки при профилактическом режиме и 2 раза – при лечебном.

Указанные свойства создают предпосылки для амбулаторного лечения больных острыми флеботромбозами.

В настоящее время наиболее покупаемым и чаще всего используемым в мире из НМГ является **эноксапарин (Клексан®)**. Он имеет среднюю массу, равную 4500 дальтон, с достаточно узким профилем ее распределения. Технология получения Клексана позволяет сохранить наибольшее число мест связывания полисахаридных цепей с антитромбином-III.

! Период полувыведения эноксапарина в 4 раза больше, чем у НФГ. Кроме того, биодоступность этого препарата у человека при подкожном введении превышает 90%, в то время как у обычного гепарина она ниже – 30%.

НМГ значительно реже приводят к остеопорозу, что делает предпочтительным их применение у пожилых пациентов, в травматологии и ортопедии, при беременности и в постклимактерическом периоде. При воспалительных и онкологических процессах НМГ существенно меньше связываются «острофазовыми» белками, что не требует увеличения дозы препарата. Введение НМГ легче переносится больными, поскольку они не вызывают значительных локальных реакций в местах инъекций.

! В лечебных целях НМГ вводят дважды в сутки подкожно в переднюю брюшную стенку. Это менее трудоемко для медицинского персонала и не так обременительно для больного, как многодневная круглосуточная внутривенная инфузия НФГ, осуществляемая только в стационаре при постоянном наблюдении за больным и ежедневном контроле показателей гемостаза.

При применении НМГ следует помнить, что эти препараты дозируются в иных единицах, нежели НФГ. Если дозы НФГ измеряются в антитромбиновых единицах, то НМГ – в анти-Ха-единицах, при этом одни в другие перевести невозможно. Ряд НМГ (например, эноксапарин) дозируется в весовых единицах (мг). Лечебная доза эноксапарина составляет 1 мг/кг массы

тела больного 2 раза в сутки, надпарина – 0,6-1,2 мл (6150-12300 анти-Ха МЕ), а при большой массе тела (90 кг и более) доводится до 1,8 мл.

Чрезвычайно важным моментом антикоагулянтной терапии следует признать стабильный уровень гипокоагуляции. Исследование с помощью меченого фибриногена показывает, что прекращение инфузии гепарина всего лишь на несколько часов или пропуск одной инъекции приводит к выраженной активации процесса тромбообразования. То же относится и к типичной врачебной ошибке: к назначению не прямых антикоагулянтов (антивитаминов-К) после отмены гепарина. Подобная неграмотность чревата развитием рецидивного венозного тромбоза. Назначать эти препараты следует до предполагаемой отмены гепарина (за 3-4 сут).

Непрямые антикоагулянты

В клинической практике используют производные кумарина (варфарин, аценокумарол, этил бискумацетат и др.) и индандиона (фенилин). В настоящее время за рубежом наиболее широко применяют варфарин. В отличие от России фенилин из-за высокой токсичности там назначают редко.

Дозы этих антикоагулянтов существенно отличаются. Они составляют 600 мг/сут для этил бискумацетата, 12-18 мг/сут – для варфарина и аценокумарола. Поддерживающие дозы двух последних средств обычно равны 3-6 мг в сут. Принимают кумарины 1 раз в день. Фенилин назначают сначала в дозе 90-120 мг (в три приема), затем – по 30-60 мг в сутки.

! Эффективную дозу не прямых антикоагулянтов подбирают по величине протромбинового времени. Гепарин может быть отменен (с постепенным снижением дозировки, когда международное нормализованное отношение достигнет терапевтического уровня (2,5-3,0) в течение 2 дней подряд.

Индивидуальная реакция на антивитамины-К варьирует в очень больших пределах. На их эффективность влияют алиментарные факторы, алкоголь, многие лекарственные средства, а также сопутствующие заболевания печени, желудка и кишечника.

! У лиц, злоупотребляющих алкоголем, носителей вируса гепатита и пациентов старше 75 лет от назначения не прямых антикоагулянтов целесообразно воздержаться и использовать другие, менее опасные препараты (например, дезагреганты).

Антивитамины-К противопоказаны при беременности, поскольку на ранних сроках могут быть причиной аномалий развития плода, а на поздних – геморрагических осложнений у рожениц и новорожденных.

Продолжительность приема не прямых антикоагулянтов должна

быть не менее 3 мес, поскольку в эти сроки наиболее велика вероятность рецидива тромбоза у больных с обратимыми факторами риска (тромбоз после операции или травмы). В ряде случаев (длительная иммобилизация) целесообразно пролонгировать назначение этих средств до 6 мес. При идиопатическом характере тромбоза и его рецидиве следует продолжить применение не прямых антикоагулянтов до 1 года. У больных с постоянно сохраняющимися факторами риска (врожденные тромбофилии, злокачественная опухоль с рецидивирующими тромбозами), возможно, обоснована пожизненная антикоагулянтная терапия.

! Большое значение имеют регулярность приема не прямых антикоагулянтов и тщательность лабораторного контроля. В связи с данными обстоятельствами, пациентам, которые не способны уяснить важность тщательного соблюдения регламента терапии и не будут следовать указаниям врача, данные препараты назначать не следует.

Гемореологически активные и флебоактивные препараты

Гемореологически активные средства при флеботромбозе используют с целью улучшения микроциркуляции, снижения вязкости крови и уменьшения адгезивно-агрегационного потенциала форменных элементов. В течение 3-5 дней переливают реополиглюкин в дозе 400-800 мл/сут. Препараты **низкомолекулярного декстрана** особенно показаны в случаях резко выраженных нарушений венозного оттока, обусловленных подвздошно-бедренным венозным тромбозом (синяя флегмазия).

После прекращения гепаринизации и в период постепенной отмены не прямых антикоагулянтов применяют **дезагреганты**: пентоксифиллин, тиклопедин, клопидогрел. В качестве дезагрегантного средства может быть назначена ацетилсалициловая кислота (в дозе 125-350 мг в сутки).

Большая группа **флебоактивных средств** не только улучшает венозный и лимфатический отток, но и уменьшает проницаемость капилляров, повышает тонус сосудистой стенки, оказывает противоотечное действие (детралекс, троксерутины, эскузан, цикло-3-форт и др.). Их назначают на срок 4-6 нед и в последующем используют для курсового лечения в период реабилитации.

Противовоспалительные средства

Необходимость применения **нестероидных противовоспалительных средств (НПВС)** определяется наличием воспалительной реакции со стороны венозной стенки и перивазальных тканей, а также болевого синдрома, затрудняющего активизацию пациента. Кроме того, НПВС подавляют синтез тромбосана А₂, в результате чего снижается агрегация тромбоцитов и развивается умеренно выраженная гипокоагуляция.

! Предпочтительно использование производных арилалкановых кислот (диклофенак и кетопрофен).

Используют НПВС чаще в виде инъекций или ректальных свечей в связи с возможным ulcerогенным действием. Следует помнить, что эти препараты могут потенцировать геморрагические осложнения во время антикоагулянтной терапии. В первые месяцы беременности НПВС противопоказаны.

Что касается **антибиотиков**, то их применение при неосложненном венозном тромбозе по меньшей мере бессмысленно, так как патологический процесс носит асептический характер. Исключение должно быть сделано для больных с воспалительными очагами, инфарктной пневмонией, «входными воротами» для инфекции (открытые переломы, операционная травма и др.), гнойничковыми поражениями кожи, а также для пациентов с высоким риском септических осложнений (сахарный диабет, СПИД и др.).

Тромболитическая терапия

Тромболитическая терапия, на которую возлагались большие надежды, в своем сегодняшнем виде их не оправдала. Потенциальная возможность восстановить проходимость вен и сохранить неповрежденным их клапанный аппарат на практике очень редко может быть реализована. Определенные перспективы имеет регионарное введение активаторов эндогенного фибринолиза непосредственно в зону поражения. К сожалению, у основного контингента больных венозным тромбозом существуют абсолютные противопоказания к лечебному тромболитису (послеоперационный и послеродовой период, новообразования, последствия травм и др.). Кроме того, очень велико количество геморрагических осложнений, остается высоким процент рецидива тромбоза, значительны экономические затраты. Все это пока не позволяет рекомендовать данный метод к широкому клиническому применению.

Местное лечение

Для местного лечения наряду с локальной гипотермией в проекции сосудистых пучков целесообразно использование мазей, основным действующим веществом которых являются гепарин и НПВС. Хорошо зарекомендовали себя гели с гепарином и кетопрофеном, а также мази, содержащие диклофенак. Их следует наносить тонким слоем на медиальную поверхность бедра и заднюю поверхность голени. Не следует применять согревающие спиртовые и мазевые компрессы, которые способны лишь усилить приток крови, поддерживать явления флебита и способствовать прогрессированию тромбоза.

Статья напечатана в сокращении.

«Медицина неотложных состояний»,
№ 4(5), 2006 г.