© В.В. Бойко, В.О. Прасол, І.А. Тарабан, П.О. Болдіжар, П.В. Іванчов, В.В. Корсак, Д.В. Оклей, 2016

УДК 616–0051–036–056.24–616–005.755:615.273

В.В. БОЙКО[1], В.О. ПРАСОЛ[1], І.А. ТАРАБАН[1], П.О. БОЛДІЖАР[2], П.В. ІВАНЧОВ[3], В.В. КОРСАК[2], Д.В. ОКЛЕЙ[1]

[1]Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева НАМН України, Харків;
[2]Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра хірургічних хвороб, Ужгород;
[3] Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра хірургії № 3, Київ

АНТИКОАГУЛЯНТНА ТЕРАПІЯ ПРИ ТРОМБОЕМБОЛІЧНИХ СТАНАХ У ХВОРИХ ІЗ ВИСОКИМ РИЗИКОМ КРОВОТЕЧІ

Обстежено 71 пацієнта з поєднаною патологією: венозними тромбоемболічними ускладненнями (ВТЕУ) та кровотечами різної локалізації. З метою удосконалення хірургічної тактики у даної категорії пацієнтів нами запропоновано алгоритм лікування та профілактики ВТЕУ. Він передбачає проведення заходів, спрямованих у першу чергу на припинення кровотечі. Для попередньої зупинки кровотечі перевагу віддавали неінвазивним і малоінвазивним методикам, а для остаточного гемостазу – відкритим видам оперативних втручань. Проведення після досягнення гемостазу антикоагулянтної терапії в лікувальних дозах дозволило запобігти прогресуванню тромботичного процесу і стало абсолютно необхідним лікувальним заходом при ВТЕУ.

Ключові слова: венозні тромбоемболічні ускладнення, кровотеча, антикоагулянтна терапія

Вступ. Венозні тромбоемболічні ускладнення (ВТЕУ), що включають тромбоз глибоких вен (ТГВ), та поверхневих вен нижніх кінцівок, а також тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) є однією з гострих проблем охорони здоров'я. Щорічно в загальній популяції реєструють 50–70 випадків ВТЕУ на 100000 населення, до того ж в похилому та старечому віці частота ТГВ збільшується та може досягати 200–500 випадків. Епізоди ТЕЛА виникають з частотою 35–40 на 100000 населення в рік [1]. Дослідження, проведені в США і Європі, показали, що щорічно ВТЕУ вражають більш ніж 600000 осіб у США [8] і більше 1 млн. європейців [10].

Крім того, ВТЕУ займають третє місце в структурі смертності після інфаркту та інсульту [8], щорічно стають причиною смерті приблизно у 300000 і 450000 жителів США і Європи, відповідно [10]. Пацієнти, які перенесли клінічно вагомий ТГВ, мають високий ризик рецидиву ВТЕУ (враховуючи фатальну і не фатальну ТЕЛА), який зберігається протягом тривалого часу. [5]. Антикоагулянтна терапія є основою лікування ТГВ і профілактики ВТЕУ, яка показана всім пацієнтам при відсутності протипоказань [1, 3, 4]. Одним із таких протипоказань є кровотечі, в тому числі і в післяопераційному і післяпологовому періоді. Незважаючи на наявність рекомендацій по терапії ВТЕУ у пацієнтів із високим ризиком кровотечі, результати лікування не задовольняють багатьох фахівців [2, 6, 7, 9].

Мета дослідження. Оптимізувати тактику хірургічного лікування і вторинної профілактики тромбоемболічних ускладнень у хворих із кровотечами.

Матеріали та методи. Нами обстежено 71 пацієнта, який перебував на лікуванні в клініці Інституту загальної і невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України (м. Харків) за період з 2010 по 2014 рр. з поєднаною патологією: ВТЕУ і кровотечами різної локалізації. Вік пацієнтів варіював від 32 до 81 років (середній вік – 67 років). З них у 23 (32,4%) хворих був діагностований ТГВ у системі нижньої порожнистої вени, а потім виявлені геморагічні ускладнення. У 48 (67,6%) пацієнтів основне захворювання ускладнилося кровотечею різного ступеня важкості та згодом був діагностований ТГВ. Новоутворення різної локалізації виявлено у 43 (60,6%) пацієнтів, прицьому IV клінічна група онкозахворювання була діагностована у 18 (25,4%) хворих. За джерелом кровотечі хворі розподілилися таким чином (рис. 1).

Найбільш частою локалізацією кровотечі була матка і органи шлунково-кишкового тракту.

Розподіл хворих залежно від локалізації тромботичного процесу зображено на рисунку 2. Як видно, у більшості хворих (80,3%) тромботичний процес проявився в стегново-підколінній і клубово-стегновому сегментах.

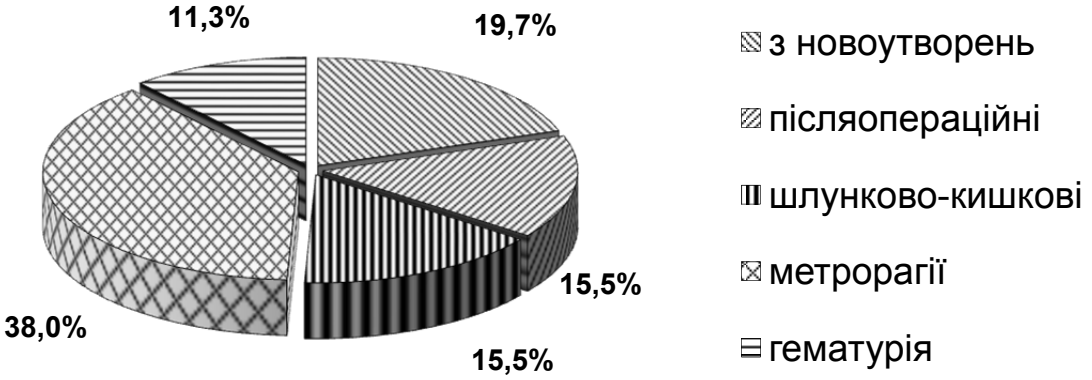

Рис. 1. Розподіл хворих за джерелом кровотечі

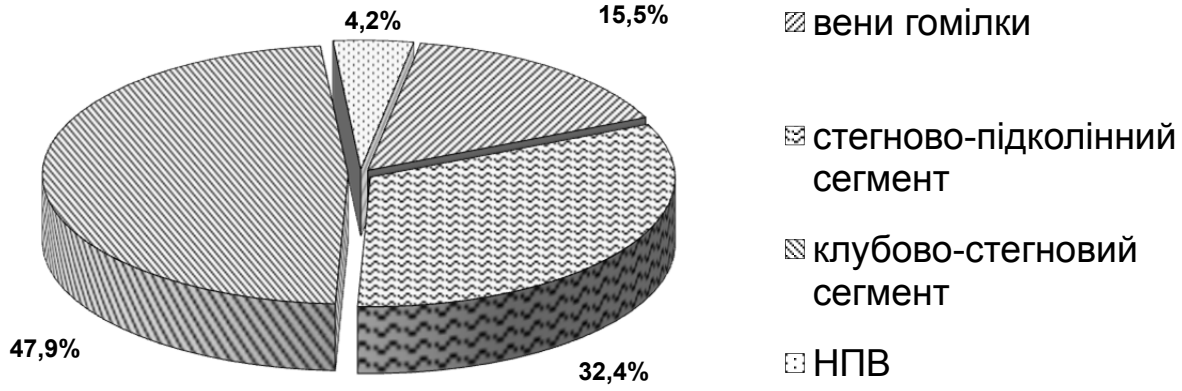

Рис. 2. Розподіл хворих за локалізацією тромботичних мас

Результати досліджень та їх обговорення. З метою удосконалення хірургічної тактики у даної категорії пацієнтів нами розроблений і застосований алгоритм лікування та профілактики ВТЕУ (рис. 3).

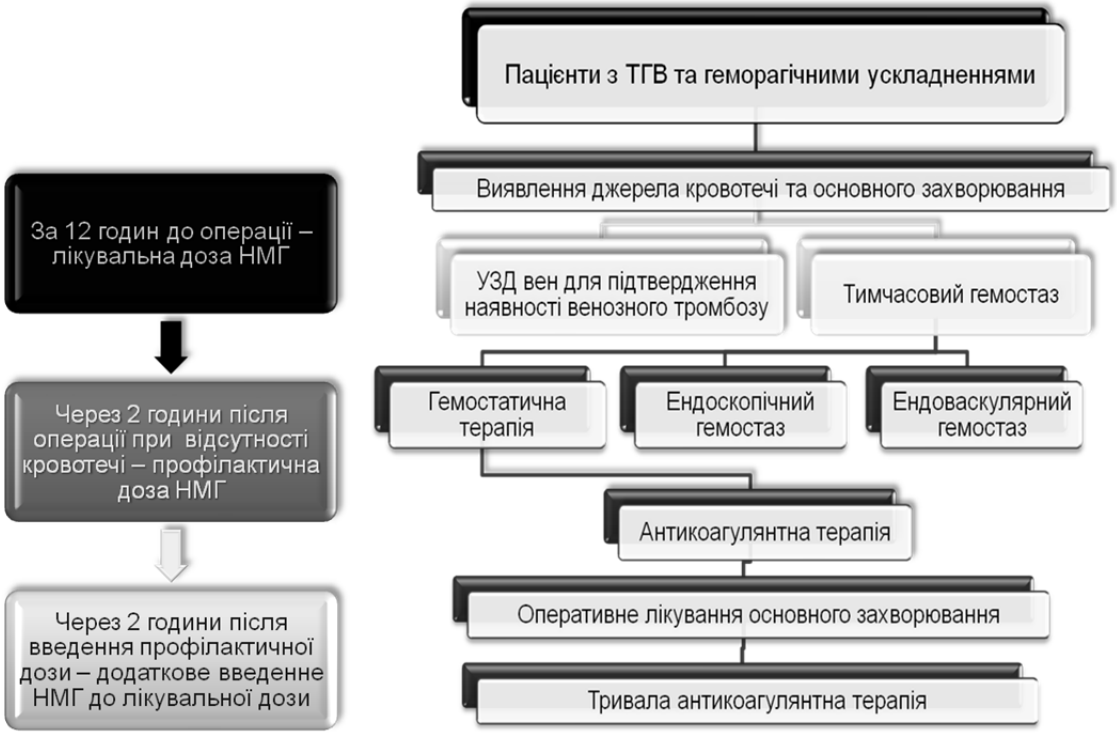

Рис. 3. Алгоритм діагностики та лікування ТГВ у поєднанні з кровотечами різної локалізації

Алгоритм передбачає проведення заходів, спрямованих перш за все на припинення кровотечі. Після досягнення гемостазу з використанням удосконалених методик здійснювали лікування ВТЕУ і профілактику їх рецидиву. Як заходи профілактики здійснюють введення прямих антикоагулянтів у лікувальних дозах. Для попередньої зупинки кровотечі перевагу віддавали неінвазивним і малоінвазивним методикам, а для остаточного гемостазу відкриті види оперативних втручань. Запропонована тактика відрізняється тим, що лікувальні заходи, спрямовані на припинення кровотечі, виконували в основному з використанням мінімально інвазивних ендоскопічних і рентгено-ендоваскулярних технологій.

Малоінвазивні методики, що включали ендоваскулярні та ендоскопічні втручання, були застосовані у 42 (59,2%) хворих (табл. 1).

Застосування активної тактики щодо джерела кровотечі дало можливість ефективно виконати гемостаз, запобігти подальшій арозії стінки судини і розвиток маніфестації кровотечі на тлі застосовуваних для вторинної профілактики ВТЕУ антикоагулянтів.

Таблиця 1

Малоінвазивні методики, що застосовуються для зупинки кровотечі

Вид малоінвазивного втручання	Кількість пацієнтів
Емболізація маткових артерій	27 (64,3%)
Емболізація лівої шлункової артерії	3 (7,1%)
Емболізація бронхіальних бронхових гілок	4 (9,5%)
Коагуляція поліпа сечового міхура	1 (2,4%)
Коагуляція пухлини прямої кишки	1 (2,4%)
Аргоноплазмена коагуляція виразки дванадцятипалої кишки, що кровоточить	4 (9,5%)
Ендоскопічне кліпіювання виразки шлунка, що кровоточить	2 (4,7%)
ВСЬОГО	42 (100%)

Проведення після досягнення гемостазу антикоагулянтної терапії в лікувальних дозах дозволило запобігти прогресуванню тромботичного процесу і стало абсолютно необхідним лікувальним заходом при ВТЕУ.

Через 24 годин після досягнення тимчасового гемостазу за допомогою консервативних, ендоскопічних або ендоваскулярних методів ми починали вводити прямі антикоагулянти в лікувальних дозах для лікування ТГВ. Пацієнтів готували до радикальної операції з лікування основного захворювання та усунення джерела кровотечі на тлі ТГВ. Основні заходи були спрямовані на поповнення крововтрати і корекцію супутньої патології, як правило, це була патологія серцево-судинної системи і зміни, викликані пухлинами різної локалізації.

Останнє введення антикоагулянтів здійснювалося за 12 годин до початку оперативного лікування. Через 2 години після закінчення оперативного лікування при відсутності геморагічних ускладнень вводилася профілактична доза прямих антикоагулянтів. Контролювали виділення по дренажах, рівень гемоглобіну і АТ, якщо не було підозри на геморагії, ще через 2 години додатково доводили антикоагулянти сумарно до рівня лікувальної дози.

При тривалій антикоагулянтній терапії у хворих з високим ризиком кровотечі, перевагу віддавали новим пероральним антикоагулянтам (НОАК), які надають вибіркову блокуючу дію на ключові ферменти коагуляційного каскаду – фактор IIa (тромбін) або фактор Xa [6, 7]. Ці препарати відрізняються від антагоністів вітаміну К (АВК) поліпшеною фармакокінетикою і фармакодинамікою, не вимагають підбору дози, мають мінімальну взаємодію між ліками і відсутність необхідності регулярного лабораторного контролю [9].

У пацієнтів з онкопатологією перевагу віддавали однократному введенню клексану з розрахунку 1,5 мг/кг, тривалість введення залежала від прогнозу лікування від новоутворення, як правило, до закінчення хіміотерапії або променевої терапії, якщо ці методики застосовувалися.

Безпосередні результати хірургічного лікування і профілактики ТГВ у хворих із кровотечами різної локалізації наведені в таблиці 2.

У однієї пацієнтки з тромбозом поверхневої стегнової вени було виявлено прогресування тромбозу до рівня загальної стегнової вени. У 2 (2,8%) пацієнтів з ТЕЛА розвинулася шлунково-кишкова кровотеча. Їм в 1-у добу проводилася гемостатична терапія, але через прогресування дихальної недостатності хворі померли. Найбільше летальних випадків було 9 (12,6%), з них – 5 у ранньому післяопераційному періоді. Рецидив кровотечі розвинувся у 5 (7,0%) хворих з онкопатологією. Цим хворим через недоцільність використання малоінвазивних методик був проведений остаточний гемостаз «відкритим» засобом.

Таблиця 2

Безпосередні результати лікування і профілактики ТГВ у хворих із кровотечами різної локалізації

Результати лікування		Кількість хворих, n=71
Кількість операцій:	малоінвазивні (ендоваскулярні, ендоскопічні)	42 (59,2%)
	«відкриті» (судинні, загальнохірургічні)	29 (40,8%)
Пролонгація ТГВ		1 (1,4%)
ТЕЛА		2 (2,8%)
Рецидив кровотечі		5 (7,0%)
Летальність		9 (12,6%)

Висновки. 1. Поєднання ТГВ із кровотечею, що триває, частіше трапляється при онкопатології у жінок з доброякісними новоутвореннями матки.

2. При поєднанні кровотечі та ТГВ необхідно починати антикоагулянтну терапію після зупинки кровотечі.

3. ТГВ не є протипоказанням для оперативних втручань за життєвими та абсолютними показаннями.

4. При поєднанні кровотечі та ТГВ необхідно спробувати зупинити кровотечу за допомогою малоінвазивних втручань, відновити крововтрату, після чого, при необхідності, проводити оперативне лікування основного захворювання, що викликало кровотечу.

5. В післяопераційному періоді у виборі прямих антикоагулянтів перевагу слід віддавати НМГ.

6. Для тривалої антикоагулянтної терапії у хворих з високим ризиком кровотечі перевагу слід віддавати НОАК, а не АВК, тоді як у пацієнтів з онкопатологією для вторинної профілактики використовувати клексан до закінчення хіміопроменевої терапії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Венозний тромбоемболізм. Діагностика, лікування, профілактика / О.С. Ніконенко, В.В. Бойко, О.М. Скупий [та ін.] // Міждисциплінарні клінічні рекомендації. — Київ. — 2011. — 63 с.
2. Antithrombotic Therapy for VTE Disease Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / C. Kearon, E. Akl, A. Comerota [et al.] // Chest. — 2012. — № 141 (Suppl 2). — P. 419—494.
3. Cohen A. The use of rivaroxaban for short- and long-term treatment of venous thromboembolism / A. Cohen, M. Dobromirski // Thromb Haemost. — 2012. — № 107 (6). — P. 1035—1043.
4. ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism / S.V. Rjnstantinides, A. Torbicki, G. Agnelli [et al.] // Eur.Heart.J. — 2014. — № 35 (43). — P.3033—3069.
5. Estimated annual number of incident and recurrent, non-fatal and fatal venous thromboembolism (VTE) events in the US / J. Heit, A. Cohen, F. Anderson [et al.] // Blood (ASH Annual Meeting Abstracts).— 2005. — № 106. — P. 910.
6. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies / M.H. Prins, A.W. Lensing, R. Bauersachs [et al.] // Thrombosis Journal. — 2013. — № 11. — P. 21.
7. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism / H. Buller, M. Prins, W. Anthonie [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2012. — № 366. — P. 1287—1297.
8. The Worcester Venous Thromboembolism study: a populationbased study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism / F. Spencer, C. Emery, D. Lessard [et al.] // J Gen Intern Med. — 2006. — № 21. — P. 722—727.
9. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis / S. Schulman, A.K. Kakkar, S.Z. Goldhaber [et al.] // Circulation. — 2014. — № 129. — P. 764—772.
10. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality / A. Cohen, G. Agnelli, F. Anderson [et al.] // Thromb Haemost. — 2007. — № 98. — P. 756—764.

V.V. BOIKO[1], V.A. PRASOL[1], I.A. TARABAN[1], P.O. BOLDIZHAR[2], P.V. IVANCHOV[3], V.V. KORSAK[2], D.V. OKLEI[1]

[1]*Institute of General and Emergency Surgery named after V.T. Zaitsev NAMS of Ukraine, Kharkiv;*
[2]*Uzhhorod National University, Medical Faculty, Department of Surgical Diseases, Uzhhorod;*
[3]*National Medical University of A.A. Bohomoltsia, Department of Surgery № 3, Kyiv*

ANTICOAGULATION THERAPY AT TROMBOEMBOLICAL STATES IN PATIENTS WITH HIGH RISK OF BLEEDING

The study involved 71 patients with combined pathology: venous thromboembolic complications (VTEC) and bleeding various locations. We proposed an algorithm of treatment and prevention of VTEC in order to improve surgical treatment in these patients. It provides measures for primarily to stop bleeding. For preliminary hemostasis we gave preference to non-invasive and minimally invasive techniques, and for the final hemostasis - open types of surgery. After hemostasis we performed anticoagulant therapy in therapeutic doses, which prevented progression of the thrombotic process and become absolutely necessary for treatment of VTEC.

Key words: venous thromboembolic complications, bleeding, anticoagulation therapy

Стаття надійшла до редакції: 05.05.2016 р.