

УДК 616-08-039.75

В.Ю. Субботін, А.М. Строкань

Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ

ОСОБЛИВОСТІ АНТИКОАГУЛЯНТНОЇ ТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ ГОСТРИХ ТРОМБОЗІВ ВЕН НИЖНІХ КІНЦІВОК У ПОРАНЕНИХ

Резюме. *Гострі посттравматичні тромбози вен нижніх кінцівок – це поширене захворювання, яке зустрічається у 10–20% постраждалих. При цьому частота тромбозів глибоких вен (ТГВ) становить 30–50% випадків. Головна небезпека цих захворювань обумовлена таким частим ускладненням, що несе загрозу летального результату, як тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА). ТЕЛА зустрічається приблизно в 10% випадків ТГВ. Дані стаціонарів свідчать про те, що частота ТЕЛА становить від 20 до 70 випадків на 100 тис. населення і займає 4-е місце за частотою летального результату в розвинених країнах, а серед серцево-судинних причин – 3-є місце після інфаркту міокарда і гострого порушення мозкового кровообігу. Десята частина всіх смертей у стаціонарі обумовлена ТЕЛА і спостерігається у 76% нехірургічних пацієнтів. При цьому приблизно 75% ТЕЛА протікають безсимптомно.*

Ключові слова: *тромбози, тромбоемболія легеневої артерії, ретромбоз, інгібітор тромбоутворення, вени нижніх кінцівок, дуплексне дослідження, антикоагулянтна терапія.*

Актуальність. У середині ХХ ст. німецький патолог Рудольф Вірхов описав основні механізми внутрішньосудинного згортання крові. Класична тріада Вірхова включає три фактори, що призводять до формування тромбу в просвіті вени, – уповільнення кровотоку, зміна складу крові в бік підвищення коагуляції і пошкодження ендотелію судинної стінки. Ендотелій судини є ключовою структурою в запобіганні розвитку венозного тромбозу і відіграє роль фізіологічного бар'єра, що захищає кров від тромбогенної поверхні субендотеліального шару. Крім цього, він синтезує антикоагулянтні речовини, є інгібітором тромбоутворення й агрегації тромбоцитів і активує фібриноліз. При пораненні кінцівки відбуваються адгезія і міграція лейкоцитів, які руйнують ендотеліальний шар і оголюють субендотеліальний шар. Циркуючі тромбоцити активуються, і починається агрегація тромбоцитів – перший крок у формуванні тромбу. Крім того, при порушенні харчування навіть у молодого контингенту постраждалих розвиток гострого венозного тромбозу може бути спровоковано порушенням синтезу антитромбіну III, білків S і C, мутацією генів V фактора і протромбіну. Безбілкове голодування і спрага також підвищують ризик венозно-

го тромбоутворення. Важливе значення мають місцеві чинники, також механічна компресія вен або тривала іммобілізація, носіння невідповідного взуття, позиційне короткострокове здавлення також призводять до тромбоутворення в місцях уповільнення кровотоку, як правило, в місці розташування венозних клапанів або в міжм'язових венах.

Найбільш частими факторами ризику виникнення гострого венозного тромбозу є літній вік, ожиріння, оперативне втручання, варикозна хвороба і хронічна венозна недостатність, наявність онкологічного захворювання, тривалий постільний режим, генетично обумовлені вроджені тромбофілії, переломи кісток нижніх кінцівок, тривалі подорожі, вірусні та бактеріальні інфекції. Гострому тромбофлебіту поверхневих вен дуже часто передують: гострі респіраторні захворювання дихальних шляхів, тонзиліти, алергічні стани, переохолодження, зловживання жирною їжею, алкоголем, нікотином [8]. Всі ці перераховані фактори також можна сміливо віднести і до ТГВ. На відміну від варикотромбофлебіту, ТГВ найчастіше протікають з прихованою клінічною картиною, а першим проявом нерідко буває ТЕЛА.

Мета дослідження – встановити, які тактика лікування і показання до хірургічного лікування визначаються локалізацією тромбу і його характером; як флотуючий емболонебезпечний характер тромбозу диктує необхідність в активній хірургічній тактиці.

Матеріали та методи дослідження. Особливого значення набуває діагностика захворювання, найбільш значна роль у якій належить дуплексному ангіоскануванню і рентгеноконтрастній комп'ютерній томографії.

Дуплексне сканування включає в себе білатеральне дослідження вен нижніх кінцівок, вен малого тазу і нижньої порожнистої вени. В цілому, згідно з деякими дослідженнями, чутливість і специфічність ультразвуку вкрай висока і перевищує 90% [9, 10]. При цьому адекватно оцінити всі три пари вен гомілки можливо лише в 60–90% випадків [11]. Разом з цим, дуплексне сканування має велике значення в диференціальній діагностиці у хворих при підозрі на ТГВ. Дослідження дозволяє виявити такі захворювання, що симулюють схожу клінічну картину, як міжм'язова гематома, лімфостаз, загострення хронічної венозної недостатності, здавлення вен ззовні, гостре запалення або загострення хронічних дегенеративних уражень суглобів [12]. Крім того, за наявності металевих сторонніх тіл (куля, осколок), коли показано проведення МРТ, ультразвукове дослідження є методом вибору.

Дуплексне дослідження має ряд обмежень, що стосуються діагностики стану вен вище пахової зв'язки. В екстрених ситуаціях при непідготовленому кишечнику, при розвиненій підшкірно-жировій клітковині або за наявності асцити клубові вени і нижню порожнисту вену візуалізувати на всьому протязі досить складно. Більш точну діагностику в визначенні поширеності і наявності або відсутності флотації тромбу в іліокавальній зоні дає флебографічне дослідження.

У КЛ «Феофанія» дотримуються такої тактики хірургічного лікування: при флотуючій проксимальній кінцівці тромбу в підколінній або поверхневій стегновій вені (ПСВ) > 3 см проводиться тромбектомія або транслокація тромбу дистальніше впадання глибокої стегнової і великої підшкірної вен з перев'язкою ПСВ

лігатурою нижче впадання глибоких стегнових вен чи плікація ПСВ. При флотації тромбу в клубовій і нижній порожнистій вені виправдана імплантація кавафільтра. При цьому розглядається питання проведення системно-локального тромболізу, який виконується за системою *dry needle*. Інтродьюсер, за допомогою якого встановлено кавафільтр, не вилучається, зберігається компресія зони пункції. Обов'язковою умовою є відсутність поранень та інших операцій протягом 14 діб.

Результати та їх обговорення. При тромбектомії з ілеофemorального сегмента можливе виникнення ретромбозу, ризик якого зростає за наявності залишкових тромботичних мас, щільно фіксованих до поверхні ендотелію венозної стінки, відсутності адекватного хорошого кровотоку у глибоких венах вище зони лігированої магістральної вени, при «старому» тромбозі давністю більше 10 діб. У цих ситуаціях тромбектомія раніше супроводжувалася накладенням артеріовенозної фістули для посилення швидкості кровотоку в вені і запобігання виникненню ретромбозу. На сьогодні доведено, що використання гепарину з переходом на пероральні прямі антикоагулянти в лікувальних дозах з еластичною компресією і ранньою активізацією пацієнта не вимагає додаткових хірургічних втручань.

При варикотромбофлебіті хірургічне лікування показано при тромбозі в басейні великої чи малої підшкірної вени. Операцію Троянова – Тренделенбурга – Бебкока ми виконуємо, якщо рівень запалення при висхідному сафенотромбозі поширюється на стегно, інакше виконується тільки перев'язка гирла за Дітеріхсом [13].

Одночасно методом лікування тромбофлебіту підшкірних вен є консервативна терапія, що включає в себе призначення нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), антитромбоцитарних препаратів, еластичної компресії.

Питання про доцільність застосування антикоагулянтної терапії при тромбофлебіті на сьогодні є дискусійним. В одному дослідженні, яке охопило 436 хворих, при порівнянні ефективності призначення низькомолекулярних гепаринів (НМГ) з призначенням компресійного трикотажу і НПЗП протягом 10 діб було доведено, що НМГ ефективніші і в запобіганні

прогресуванню тромбу, і в профілактиці ТЕЛА [14].

На нашу думку, необхідність у застосуванні антикоагулянтів виникає у хворих з поверхневими тромбофлебитами великої і малої підшкірних вен тільки в разі переходу тромбозу в систему глибоких вен по комунікантних венах або при супутньому тромбозі глибоких вен. Частота цього, за даними різних авторів і нашими даними, коливається від 6,2 до 10%. Досвід лікування цих хворих (за даною методикою) доводить правоту нашої тактики лікування – при цьому ми не спостерігали випадків ТЕЛА.

Одним з найбільш ефективних компонентів консервативного лікування гострих венозних тромбозів є антикоагулянтна терапія. У всіх випадках (за винятком наявності протипоказань) при гострому тромбозі глибоких вен лікування починають з прямих антикоагулянтів: нефракціонований гепарин (НФГ) або НМГ протягом мінімум 5 діб. Відразу після надходження в хірургічне відділення хворим з гострим флеботромбозом призначають антикоагулянти прямої дії: гепарин по 20 тис. Од на добу внутрішньовенно (1000 Од/год) або підшкірно (5000 Од 4 рази на добу). Ефективність антикоагулянтної терапії НФГ визначається подовженням часу згортання крові в 1,5–2,5 разу від початкового; збільшенням активованого часткового тромбопластинового часу в 1,5–2,5 разу.

Отримані дані показали, що випадки неефективності при одноразовому прийомі навіть трохи нижче, ніж при дворазовому введенні препарату. Неефективність лікування при використанні одноразово становила 4,1%, дворазово на добу – 7,2%, частота великих кровотеч – 1,3 і 1,2%, відповідно. Таким чином, це дослідження продемонструвало біоеквівалентність одноразового застосування НМГ двічі на день.

Ми маємо в своєму розпорядженні досвід лікування 26 поранених при ТГВ. У 2 пацієнтів

флеботромбоз локалізувався в нижній порожнистій вені, у 9 – в клубово-стегновому сегменті, в 15 хворих – у поверхневій стегновій або підколінній вені (табл.). Середній вік хворих – 28,3 року.

Тривалість лікування становила 10 днів. За 2 дні до відміни ін'єкційного прямого антикоагулянта додатково призначали прямий антикоагулянт – рівароксабан. Це дозволяло нам вибрати оптимальну дозу варфарину для подальшої терапії на амбулаторному етапі лікування. При ускладненнях у вигляді кровотеч протамін сульфат тільки частково блокує антикоагуляційний ефект НМГ, тому при серйозних кровотечах вводять свіжозаморожену плазму. Переваги НМГ дозволили призначати їх одноразово або двічі на добу без лабораторного контролю за параметрами коагуляції. НМГ менше впливають на тромбоцити, однак ризик гепарин-індукованої тромбоцитопенії все-таки зберігається на рівні 1% [16].

Результати 14 великих рандомізованих досліджень [17] довели високу ефективність НМГ на початку лікування ТГВ і переваги перед стандартним НФГ за такими параметрами: швидше відбувається лізис тромбу (визначається на контрольних дослідженнях); спостерігається менше ускладнень у вигляді кровотеч; відзначається більш низька летальність за 90 днів у хворих з онкологічними захворюваннями і менший ризик рецидиву ТГВ; відсутність необхідності в лабораторному контролі.

У цілому, переваги НМГ у порівнянні зі звичайним гепарином такі:

1. Велика ефективність [18].
2. Менша кратність введення.
3. Менше ускладнень (гепарин-індукована тромбоцитопенія, остеопороз) [19, 20].
4. Можливість лікування в амбулаторних умовах.
5. Немає потреби в лабораторному контролі.

Таблиця

Показники кількості хворих і результат прийому антикоагулянтів

Усього хворих	Флеботромбоз нижньої порожнистої вени, к-ть хворих	Флеботромбоз у клубово-стегновому сегменті, к-ть хворих	Флеботромбоз підколінної вени, к-ть хворих	Неефективність одноразового прийому антикоагулянта	Використання двократно на добу антикоагулянта
26	2	9	15	4,1%	7,2%

6. Економічна перевага – зниження вартості лікування до 60% у порівнянні з НФГ, особливо в амбулаторних хворих [21].

Наявні недоліки НМГ не мають принципового значення:

1. Не застосовуються у хворих з гепарин-індукованою тромбоцитопенією.
2. Не оцінюється ефективність за АЧТЧ.
3. Не застосовуються при епіперидуральній анестезії.

Поява і широке впровадження НМГ поступово витісняють НФГ з традиційної схеми лікування. На підтвердження цього можна навести постулат, висунутий в одному з найбільш авторитетних посібників з судинної хірургії в 2005 році: «Оскільки НМГ стають доступнішими для застосування, вони замінили внутрішньовенне введення НФГ при лікуванні ТГВ» [22].

Це твердження має і економічне обґрунтування. На думку ряду авторів, застосування НМГ у порівнянні з внутрішньовенним введенням НФГ економічно ефективніше як при стаціонарному, так і при амбулаторному застосуванні [23].

Тривалість антикоагулянтної терапії залежить від ризику повторного тромбозу. Якщо ризик повторного тромбозу невеликий (тромбоз глибоких вен / ТЕЛА внаслідок травми або операції; гетерозигот за фактором Лейдена V) – тривалість подальшої антикоагулянтної терапії 3 місяці. Якщо ризик середній (ідіопатичний тромбоз; перший рецидив ТГВ / ТЕЛА; зберігаються чинники тромбозу: онкологічне захворювання, імобілізація, дефіцит протеїну С і S) – тривалість лікування складе більше 6 місяців. При високому ризику тромбоутворення (вроджена тромбофілія – гомозиготи за фактором Лейдена, дефіцит антитромбіну; наявність антифосфоліпідних антитіл; рецидив ТГВ / ТЕЛА більше 2 разів) антикоагулянти призначають протягом усього життя [24, 25].

Необхідно відзначити, що призначати НМГ можна на дуже тривалий термін, вони можуть бути гідною альтернативою варфарину. В одному дослідженні у хворих з онкологічними захворюваннями НМГ призначали протягом 6 місяців, недоліків перед варфарином не відзначено [26].

Методи лабораторного контролю застосування антикоагулянтів включали: визначення часу згортання і АЧТЧ для пацієнтів, що отримують НФГ, INR – підбір дозування варфарину. При терапії НМГ не використали лабораторний контроль.

Ефективність антикоагулянтної терапії ґрунтувалася на:

- клінічній оцінці;
- динаміці набряку;
- зниженні больового синдрому;
- наявності або відсутності ТЕЛА, за наявності – швидкість відновлення показників дихальної недостатності;
- частоті і виразності специфічних ускладнень, викликаних антикоагулянтною терапією;
- даних ультразвукового ангіосканування;
- динаміці тромботичного процесу в проксимальному або дистальному напрямку;
- фіксації тромбу при флотації;
- появі реканалізації.

Висновки. На сьогодні проблема лікування пацієнтів з тромбофлебітом і тромбозами вен нижніх кінцівок є актуальною. Це пов'язано з переважним виникненням захворювань у працездатному віці, частою інвалідизацією пацієнта, особливо після перенесеного тромбозу глибоких вен внаслідок розвитку посттромбофлебітичного синдрому, ризиком летального результату при розвитку ТЕЛА.

Антикоагулянтна терапія при гострих тромбозах глибоких вен є основним методом консервативного лікування. Переваги перед НФГ і більша безпека застосування НМГ робить їх препаратами вибору. Можливість тривалого застосування НМГ є ще одною незаперечною перевагою перед НФГ. Методом вибору може стати прийом пероральних антикоагулянтів (рivarоксабан у дозі 20 мг 1 раз на добу). Наш досвід свідчить про доцільність використання антикоагулянтної терапії при тромбофлебіті поверхневих вен у випадках поширення тромбозу в глибоку венозну систему. Активна хірургічна тактика в поєднанні з адекватною антикоагулянтною терапією дозволяє досягти гарних результатів лікування при гострих ембологенних тромбозах системи нижньої порожнистої вени.

Список використаних джерел

1. Widmer L.K., Stahelin H.B., Nissen C. et al. Venen-, Arterienkrankheiten, koronare Herzkrankheiten bei Berufstätigen: epidemiologische Untersuchung. Basler Studie I–III 1981; 1959–1978.
2. Silverstein M.D., Heit J.A., Mohr D.N., Petterson T.M., O'Fallon W.M., Melton L.J. 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study // *Arch Intern Med.* 1998; Mar 23; 158: 6: 585–593.
3. Nordstrom M., Lindblad B., Bergqvist D., Kjelstrom T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population // *J Intern Med.* 1992; 232: 155–160.
4. Beyth R.J., Cohen A.M., Landefeld C.S. Long-term outcome of deepvein thrombosis // *Arch Intern Med.* 1995; 155: 1031–1037.
5. Anderson F.A., Wheeler H.B., Goldberg R.J., Hosmer D.W., Patwardan N.A., Jovanovic B. et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism // *Arch Intern Med.* 1991; 151: 933–938.
6. Dalen J.E., Alpert J.S. Natural history of pulmonary embolism // *Prog Cardiovasc Dis.* 1975; 17: 259–270.
7. Kistner R., Ball J., Nordyke R., Freeman G. Incidence of pulmonary embolism in the course of thrombophlebitis of the lower extremities // *Am J Surg* / 1972; 124: 169–176.
8. Савельев В.С. Флебология.– М., 2001.
9. White R.H., McGahan J.P., Daschbach M.M., Hartling R.P. Diagnosis of deep-vein thrombosis using duplex ultrasound // *Ann Int Med* 1989; 111: 297–304.
10. Lensing A., Davidson B., Prins M., Buller H. Diagnosis of deep-vein thrombosis with ultrasound imaging in symptomatic patients and asymptomatic high-risk patients / In: Hull R., Raskob G., Pineo G., editors. Venous thromboembolism: an evidence-based atlas. Armonk, NY: Futura Publishing Co; 1996, p. 115–124.
11. Atri M., Herba M.J., Reinhold C., Leclerc J., Ye S., Illescas F.F. et al. Accuracy of sonography in the evaluation of calf deep vein thrombosis in both postoperative surveillance and symptomatic patients // *AJR* 1996; 166: 1361–1367.
12. Чуриков Д.А., Кириенко А.И. Ультразвуковая диагностика болезней вен. Руководство практикующих врачей.– М.: Литтерра, 2006.– С. 35–46.
13. Кириенко А.И. Варикотромбофлебит в практике амбулаторного хирурга // *Амбулат. хирургия.*– 2001.– № 2.– С. 33–36.
14. A pilot randomized double-blind comparison of a low-molecular-weight heparin, a nonsteroidal anti-inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial vein thrombosis // *Arch Intern Med.* 2003; Jul 28; 163: 14: 1657–1663.
15. Стуров Н.В. Клиническая фармакология НМГ: важнейшие аспекты.
16. Weitz J.I. Low-molecular-weight heparins // *N Engl J Med.* 1997; Sep 4; 337: 10: 688–698.
17. Volteas S.K., Kalodiki E., Nicolaidis A.N. Low molecular weight heparins in the initial treatment of deep vein thrombosis // *Int Angiol.* 1996; Mar; 15: 1: 67–74.
18. Breddin H.K., Hach-Wunderle V., Nakov R., Kakkar V.V. Effects of a low-molecular-weight heparin on thrombus regression and recurrent thromboembolism in patients with deep-vein thrombosis // *N Engl J Med.* 2001; Mar 1; 344: 9: 626–631.
19. Warkentin T.E., Levine M.N., Hirsh J., Horsewood P., Roberts R.S., Gent M., Kelton J.G. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin // *N Engl J Med.* 1995; May 18; 332: 20: 1330–1335.
20. Monreal M., Lofoz E., Olive A., del Rio L., Vedia C. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin // *Thromb Haemost.* 1994; Jan; 71: 1: 7–11.
21. Bossuyt P.M., Prins M.H. Does low-molecular-weight heparin reduce the costs of venous thromboembolism treatment? // *Haemostasis.* 2000; 30: Suppl 2: 136–140.
22. Rutherford R. Vascular Surgery, sixth edition, Prevention and medical treatment of acute deep venous thrombosis, 2005.
23. Hull R.D., Raskob G.E., Rosenbloom D. et al. // *Arch Intern Med.* 1997; 157: 289–294.
24. Schulman S., Granqvist S., Holmström M., Carlsson A., Lindmarker P., Nicol P., Eklund S.G., Nordlander S., Lärffars G., Leijd B., Linder O., Loogna E. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group // *N Engl J Med.* 1997; Feb 6; 336: 6: 393–398.
25. Buller H.R., Agnelli G., Hull R.D., Hyers T.M., Prins M.H., Raskob G.E. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // *Chest.* 2004; 126: 401S–428S.

26. Lee A.Y., Levine M.N., Baker R.I., Bowden C., Kakkar A.K., Prins M. et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer // N Engl J Med. 2003; 349: 146–153.

27. Prandoni et al. 1992, Lopaciuk et al. 1992, IMS; Thery et al., Circulation 1992; 85: 1380–1389; Lensing et al., Arch Intern Med 1995; 155: 601–607.

28. Charbonnier et al. for the FRAXODI group, Thromb Haemost 1998; 79: 897–901.

29. Bernard A. Charbonnier, Jean-Noël Fiessinger, J.D. Banga, Ernst Wenzel, Pascal d'Azemar, Luc Sagnard, по порученню дослідницької групи FRAXODI.

ОСОБЕННОСТИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ ТРОМБОЗОВ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У РАНЕННЫХ

В.Ю. Субботин, А.М. Строкань

Резюме. *Острые посттравматические тромбозы вен нижних конечностей – распространенное заболевание, которое встречается у 10–20% пострадавших. При этом частота тромбозов глубоких вен (ТГВ) составляет 30–50% случаев. Главная опасность этих заболеваний обусловлена таким частым осложнением, которое несет угрозу летального исхода, как тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). ТЭЛА встречается примерно в 10% случаев ТГВ. Данные стационаров свидетельствуют о том, что частота ТЭЛА составляет от 20 до 70 случаев на 100 тыс. населения и занимает 4-е место по частоте летального исхода в развитых странах, а среди сердечно-сосудистых причин – 3-е место после инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения. Десятая часть всех смертей в стационаре обусловлена ТЭЛА и наблюдается у 76% нехирургических пациентов. При этом примерно 75% ТЭЛА протекает бессимптомно.*

Ключевые слова: *тромбозы, тромбоэмболия легочной артерии, ретромбоз, ингибитор тромбообразования, вены нижних конечностей, дуплексное исследование, антикоагулянтная терапия.*

FEATURES ANTICOAGULATION IN TREATMENT ACUTE VENOUS THROMBOSIS OF LOWER EXTREMITIES INJURIES

V. Subbotin, A. Strokan

Resume. *Acute post-traumatic lower extremity venous thrombosis is a common disease that is found in 10–20% of patients. The frequency of deep vein thrombosis (DVT) is 30–50%. The main danger of diseases caused by this common complication that threatens death as pulmonary embolism (PE). Pulmonary embolism occurs in about 10% of DVT. These hospitals indicate that the incidence of pulmonary embolism is 20 to 70 cases per 100 thousand population and occupies fourth place in frequency of death in developed countries, and among cardiovascular causes – third after myocardial infarction and acute cerebrovascular circulation. One tenth of all deaths in hospital due to pulmonary embolism observed in 76% of non-surgical patients. This approximately 75% of asymptomatic pulmonary embolism.*

Keywords: *thrombosis, pulmonary embolism, retromboz, inhibitor thrombosis, veins of the lower extremities, duplex research anticoagulation.*