

О.О. Тарабрін¹, д. мед. н., професор, Ю.В. Давидова², д. мед. н., професор, А.Ю. Лиманська², к. мед. н., А.О. Огородник², к. мед. н., Ю.Ю. Кобеляцький³, д. мед. н., професор,

Ю.В. Волкова⁴, д. мед. н., професор, І.І. Тютрін⁵, д. мед. н., професор, член-кор. РАПН, В.В. Убут⁵, д. мед. н., професор, член-кор. РАПН, Д.О. Момот⁵, к. мед. н.,

¹ Одеський державний медичний університет, ² ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», ³ ГУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», ⁴ Харківська міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова, ⁵ Томський національний дослідний медичний центр РАН, Сибірський державний медичний університет

Профілактика та лікування тромботичних ускладнень у сучасних умовах

За матеріалами конференції

Серед актуальних клінічних проблем в усьому світі тромбопрофілактика посідає одне з найперших місць, а шляхи її проведення – одне з найбільш обговорюваних питань. На II Міжнародному симпозиумі з тромбозу і гемостазу, який відбувся 27-29 червня, були розглянуті найактуальніші питання профілактики тромботичних ускладнень у пацієнтів із COVID-19, у вагітних жінок та хірургічних пацієнтів.



Доктор медичних наук, професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Одеського державного медичного університету Олег Олександрович Тарабрін розкрив тему порушень гемостазу в пацієнтів із COVID-19, а також надав рекомендації з їх профілактики та лікування у своїй доповіді «Патофізіологічні маркери порушень системи гемостазу при COVID-19. Огляд рекомендацій і перший досвід».

Яким є патогенез порушень системи гемостазу при COVID-19?

COVID-19 супроводжується нейтрофілією в периферичній крові та легенях пацієнтів, причому ступінь інфільтрації нейтрофілами і макрофагами корелює із тяжкістю ураження легень. У зв'язку з тим що нейтрофіли є одним із основних джерел хемокінів і цитокінів, розвиток цитокінової бурі може призвести до гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), що є основною причиною летальних випадків.

Асоційована із захворюванням дисфункція клітин ендотелію призводить до надмірного утворення тромбіну й зниження фібринолізу, що вказує на стан гіперкоагуляції в пацієнтів із COVID-19. Гіпоксія, що виявляється в пацієнтів із COVID-19, може сприяти розвитку тромбоутворення не лише шляхом збільшення в'язкості крові, а й через шляхи передачі сигналів індукованими гіпоксією факторами (HIFs). Зазначені зміни в системі гемостазу були підтверджені виявленням оклюзії та мікротромбозів легеневих судин.

Яким є механізм розвитку пневмонії при COVID-19?

Багато хто вважає, що в основі COVID-19 лежить пневмонія. І лікують COVID-19 як пневмонію. Але досвід показує, що пневмонія є вторинною і розвивається пізніше й далеко не завжди. Насправді, з точки зору патофізіології, первинним є ураження клітин крові й запалення стінок судин, що спричиняє розвиток так званого гемолітичного мікротромбоваскуліту.

Ігнорування тяжкого ураження ендотелію судин може сприяти різним патологічним реакціям (наприклад, посиленню набряку легень) і ятрогенним ураженням. Саме тому слід не допускати у хворого перевантаження рідиною і знижувати високий серцевий викид.

COVID-19 викликає порушення кровотоку в мікросудинах, тромбози у великих і дрібних судинах. Причому не тільки в легенях, а й у серці, головному мозку, шкірі, нирках. Але поки що здебільшого це сприймається як ускладнення інфекції.

Як змінюються лабораторні показники системи гемостазу при COVID-19?

При COVID-19 у пацієнтів спостерігається:

- лімфопенія;
- високі показники рівня лейкоцитів і нейтрофілів;
- високі значення D-димера;

- високі значення концентрації сечовини крові й креатиніну;
- подовження протромбінового часу в секундах;
- зниження концентрації фібриногену.

Патологічні зміни гемостазу, й особливо істотне підвищення D-димера, асоційовані із несприятливим прогнозом при COVID-19. А пневмонія, пов'язана із COVID-19, найчастіше супроводжується розвитком ДВЗ-синдрому (дисеміноване внутрішньосудинне згортання). Тому призначення низькомолекулярних гепаринів (НМГ), зокрема еноксапарину натрію, дозволяє полегшити стан гіперкоагуляції й покращити прогноз для пацієнта.

Які лабораторні тести рекомендовані при COVID-19?

- Клінічний аналіз крові з акцентом на рівень тромбоцитів.
- Протромбіновий час: дослідження при надходженні в динаміці.
- Продукти деградації фібрину: критерій розвитку ДВЗ-синдрому.
- D-димер: високі значення визначають несприятливий прогноз захворювання.

У пацієнтів із вираженим підвищенням D-димера (у 3-4 і більше разів) рекомендується розглянути питання про госпіталізацію навіть за відсутності тяжкої симптоматики. Помірне подовження протромбінового часу при надходженні було відзначено в пацієнтів, які потребували госпіталізації до відділень інтенсивної терапії.

Які існують практичні рекомендації з профілактики тромбозу і ведення пацієнтів із COVID-19, коагулопатіями та ДВЗ-синдромом?

Фармакологічна тромбопрофілактика має проводитися всім іммобілізованим і тяжкохворим пацієнтам із COVID-19, якщо до неї немає протипоказань.

Необхідно враховувати можливість тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) у пацієнтів із раптовим погіршенням оксигенації, дихальною недостатністю, зниженням артеріального тиску.

Важливо розглянути можливість переходу на НМГ (30 мг 2 р./добу або 40 мг 1 р./добу в еквіваленті еноксапарину з корекцією на функцію нирок і масу тіла при ожирінні) у пацієнтів, які приймають прямі пероральні антикоагулянти або антагоністи вітаміну К для профілактики інсульту при фібриляції передсердь або попередніх венозних тромбоемболічних ускладненнях.

• Якщо кліренс креатиніну >30 мл/хв, призначають НМГ 100 МО/кг (1 мг/кг) підшкірно з інтервалом 12 год курсом 3-5 днів або фондапаринукс підшкірно відповідно до інструкції з контролем активованого часткового тромбoplastинового часу. Перевагою НМГ є його протизапальна активність, а фондапаринукс можливо використовувати за високого ризику гепарин-індукованої тромбозитопенії.

• Якщо кліренс креатиніну <30 мл/хв або при гострому ураженні нирок призначають нефракціонований гепарин (НФГ) 5000 МО підшкірно або знижені дози НМГ.

Ранній початок антикоагулянтної терапії НМГ та внутрішньовеним імуноглобуліном ефективно покращує прогноз у пацієнтів із тяжкою і критичною формою COVID-19.

Чи ефективне застосування НМГ у хворих із гострим респіраторним дистрес-синдромом?

В основі патогенезу ГРДС лежить мікросудинне тромбоутворення, тому застосування антикоагулянтів, зокрема еноксапарину натрію, може мати додаткову користь. Було виявлено, що застосування НМГ дозволяє зменшити летальність, а також збільшити парціальний тиск кисню.

Цікаво, що максимальний вплив на параметри оксигенації відзначено при застосуванні доз НМГ >5000 МО на добу, що еквівалентно понад 50 мг еноксапарину, тобто застосовувати дози мають перевищувати звичайні профілактичні.



Доктор медичних наук, професор Юлія Володимирівна Давидова, кандидат медичних наук Аліса Юрївна Лиманська, кандидат медичних наук Артем Олександрович Огородник (ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ) у своїй доповіді «Гра престолів: як виграти битву із тромбозом» розкрили основні питання тромбопрофілактики у вагітних жінок та представили клінічні кейси ефективного ведення пацієнток із венозною тромбоемболією.

Наскільки високою є частота венозного тромбозу під час вагітності?

Частота венозного тромбозу під час вагітності та в післяпологовому періоді становить 1 випадок на 1000 пологів. Більшість випадків венозної тромбоемболії (ВТЕ) відбуваються антенатально при рівномірному розподілі за всіма трьома триместрами. У 50% випадків епізод ВТЕ відбувається до 20-го тижня вагітності. Тромбоз глибоких вен (ТГВ), який є частою причиною ВТЕ, складає 75-80%, а тромбози тазових вен – 10-12%.

Більшість гестаційних ТГВ є ілеофemorальними, на відміну від невагітних, у яких ТГВ здебільшого є поплітофemorальними.

Постнатальний ризик розвитку ВТЕ збільшується приблизно у 20 разів. На сьогодні є дані, що такий ризик триває щонайменше до 12 тиж після пологів, а більшість тромбоемболічних епізодів трапляються в перші 3 тиж після пологів.

Які зміни прокоагулянтної системи крові відбуваються під час вагітності?

Під час вагітності виникають зміни системи гемостазу, які спричиняють виникнення тромбозів, а саме:

- збільшується концентрація факторів VII, VIII, X і vWF;
- відбувається виражене підвищення рівня фібриногену;
- зменшується рівень білка S;
- відбувається п'ятикратне збільшення рівня інгібітора активатора плазміногену типу 1;

- у III триместрі різко збільшується концентрація інгібітора активатора плазміногену типу 2, що продукується плацентою;
- маркери генерації тромбіну (протромбін F1 і F2 та комплекси тромбін-антитромбін) збільшуються.

Нормалізація балансу протизгортальної і згортальної систем крові відбувається через 6-8 тиж після пологів.

Як визначити наявність гострої ВТЕ у вагітної?

Головні ознаки гострої ВТЕ – це набряки ніг, біль у нозі та задишка. Без лікування ТГВ прогресує до ТЕЛА у 15-24% пацієнток. Тому дуже важливо встановити наявність ТГВ у вагітної ще до розвитку ВТЕ.

Основний діагностичний тест для встановлення гестаційного ТГВ – це компресійне дуплексне ультразвукове дослідження стегнових вен (УЗД СВ). Якщо ультрасонографія підтверджує наявність ТГВ, необхідно призначити лікування антикоагулянтами.

У разі підозри на ТЕЛА обов'язково необхідна променева діагностика – комп'ютерна томографія із контрастом або ангіографія. Променеве навантаження на вагітну та плід має набагато нижчі ризики, ніж відсутність встановленого діагнозу, виявленого місця ураження та вибору адекватного методу лікування.

Як визначити необхідність тромбoproфілактики та дозу НМГ для вагітної?

Шкала кількісної оцінки ризику ВТЕ під час вагітності (Schoenbeck D. et al., 2011) допомагає визначити тактику тромбoproфілактики.

Якщо сума балів за цією шкалою:

- <1 – медикаментозну тромбoproфілактику не застосовувати;
- 1-1,5 – під час вагітності тромбoproфілактику не проводити, але протягом 6 тиж після пологів застосовувати терапію НМГ;
- 2-2,5 – почати профілактику НМГ із 28-го тижня вагітності й продовжувати протягом 6 тиж після пологів;
- 3 – тромбoproфілактику НМГ починати з I триместру й проводити ще протягом 6 тиж після пологів.

Дози НМГ можна розділити на три групи: профілактичні середні, профілактичні високі та лікувальні. Залежно від ваги пацієнтки призначається необхідне дозування. У вагітних щоденну дозу НМГ бажано розбивати на два введення, що є більш ефективним.

Які НМГ застосовують у світі й яким із них слід віддавати перевагу?

Клінічні протоколи США, Австралії та Канади рекомендують для профілактики й лікування тромбоемболічних ускладнень у вагітних із високим ризиком ВТЕ еноксапарин, дальтепарин, тинзапарин. У своїй практиці ми віддаємо перевагу препарату на основі еноксапарину натрію (Клексан).

Якою є тактика ведення вагітної з підозрою на ТЕЛА/високою вірогідністю ТЕЛА?

Таким пацієнткам слід призначити еноксапарин натрію. Рекомендовано робити рентген грудної клітки, УЗД СВ. Якщо у вагітної виявлено проксимальний ТГВ:

- продовжувати введення НМГ (еноксапарин) у терапевтичній дозі;
- проводити оцінку тяжкості ТЕЛА та ризику ранньої смерті;
- співпрацювати з мультидисциплінарною командою, яка має досвід ведення ТЕЛА під час вагітності;
- забезпечити план ведення вагітності, пологів, постнатальний нагляд та подальшу допомогу.

Якщо у вагітної не виявлено проксимального ТГВ, слід виконати комп'ютерну томографію, ангіографію або перфузійне сканування. У разі виявлення ТЕЛА тактика ведення пацієнтки має бути такою ж самою, як і за наявності ТГВ. Рекомендована реперфузійна терапія (системний тромболізіс застосовують, якщо вагітна гемодинамічно нестабільна).

Нещодавні дослідження показують, що у жінок, які отримували еноксапарин, зафіксовано нижчі показники смерті плода (10,3% проти 23,2%) та передчасних пологів (12,3% проти 25%). Живонародження у групі еноксапарину становить 70,3% проти 50,2% у групі без лікування.



Доктор медичних наук, професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії ГУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» Юрій Юрійович Кобеляцький виступив із доповіддю «**Особливості тромбoproфілактики при лапароскопічних операціях**», у якій розповів про підвищений ризик ВТЕ під час лапароскопічних

операцій, а також поділився ефективною тактикою запобігання тромботичним ускладненням у хірургічних пацієнтів.

Чи може хірургічний стрес призвести до уповільнення відновлення після операції та до тромботичних ускладнень?

Незважаючи на технічну досконалість проведення операції, хірургічний стрес може визначити успіх або невдачу втручання. До факторів, що уповільнюють відновлення після операції, відносять передусім хірургічну стрес-відповідь, а також тривогу, страх перед операційною, органні дисфункції, гіпотермію, до- та післяопераційне голодування, гіпоксію, порушення сну, дренажі, назогастральні трубки.

Будь-яка операція завжди посилює напруженість процесів гемокоагуляції, порушення темпу резистентності судинної стінки, посилення синтезу й збільшення концентрації тромбoplastину на поверхні ендотеліоцитів, масивний викид тромбoplastину викликає активацію ключового механізму тромбогенезу і неконтрольоване патологічне згортання крові.

Особливе значення має розвиток периферичної венозної гіпертензії та венодилатації із закономірним зниженням об'ємної швидкості кровотоку у м'язово-венозних синусах, що призводить до виникнення венозного стазу на фоні інтра- й післяопераційної гіперкоагуляції, викликані операційною травмою.

Якими є загальні підходи до профілактики ВТЕ?

Передусім у кожного хворого необхідно оцінити ступінь ризику розвитку тромбоемболії. Профілактичні заходи слід проводити у всіх хворих, які відносяться до груп ризику, до тих пір, поки існує ризик розвитку тромбоемболії (наприклад, в ортопедії – не менше 35 днів, в онкохірургії – 28 днів, після інсульту – протягом усього життя).

Загальна передопераційна профілактика ВТЕ включає швидку активацію хворих, своєчасне поповнення рідини, обмеження гемотрансфузій, більш досконалий діагностичний контроль із виявлення прихованих форм ТГВ.

Зі сторони хірурга для мінімізації тромботичних ускладнень велике значення має використання максимально шадної техніки оперативного втручання, запобігання інфікуванню ран, ефективно знеболювання, профілактика гіповолемії та дегідратації.

Якщо говорити про питання компетенції анестезіолога, то запобігти ВТЕ може своєчасне лікування дихальної та циркуляторної недостатності, використання регіонарних методів анестезії (застосування їх у травматології у 4 рази знижує ризик розвитку тромбозу глибоких вен порівняно із загальною анестезією із застосуванням штучної вентиляції легень і міорелаксантів), введення лікарських речовин тільки у вени верхніх кінцівок, а також профілактика інтраопераційної гіпотермії, інфузійно-трансфузійна терапія, гемодинамічна підтримка і післяопераційне знеболювання.

Які фактори сприяють збільшенню ризику ВТЕ при лапароскопічних операціях?

Раніше існувала думка, що лапароскопічні операції несуть менші ризики ВТЕ завдяки можливості швидшої активації пацієнта. Але, на жаль, це не так.

Існує декілька факторів, які впливають на збільшення ризику тромботичних ускладнень при лапароскопічних втручаннях, а саме:

- ендоскопічні операції можуть бути більш тривалими за часом;
- пневмоперитонеум викликає компресію нижньої порожнистої вени, стаз крові у нижній частині тіла й, як наслідок, гіперкоагуляцію;
- зворотне положення Тренделенбурга, необхідне для покращення візуалізації при лапароскопічній хірургії, знижує венозне повернення;

- періопераційна венозна дилатація розглядається як важливий фактор венозного тромбозу.

Як проводити фармакологічну профілактику ускладнень ВТЕ у хірургічних пацієнтів?

Тромбoproфілактику необхідно обов'язково починати до операції. Серед усіх НМГ найбільшу терапевтичну силу має еноксапарин, який використовується навіть для лікування інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST.

Хворим із середнім ризиком тромботичних ускладнень призначається еноксапарин натрію у дозі 2000 МО/20 мг підшкірно 1 р./добу. Препарат необхідно вводити за 2 год до операції й відновити введення через 12 год. Післяопераційну профілактику слід проводити протягом 7-10 днів.

Пацієнтам із високим ризиком слід вводити еноксапарин натрію у дозі 4000 МО/40 мг підшкірно 1 р./добу за 12 год до операції й відновлювати введення через 12 год після операції. Профілактика має бути довготривалою – до 4 тиж, із контролем кількості тромбоцитів.

НМГ не є взаємозамінними препаратами, тому ні в якому разі не можна переходити з одного препарату на інший протягом одного циклу тромбoproфілактики.

Використання до операції еноксапарину не пов'язане зі збільшеною крововтратою, необхідністю переливання крові, подовженням часу операції або перебування у стаціонарі серед пацієнтів, які перенесли великі гінекологічні втручання.

Які існують протипоказання для проведення профілактики ТГВ?

Фармакологічна профілактика ТГВ не рекомендована за наявності:

- активної або недавньої кровотечі, а також за високого ризику кровотечі (активна виразкова хвороба);
- коагулопатій (міжнародне нормалізоване відношення, МНВ >1,5);
- запланованих хірургічних процедур у найближчі 6-12 год;
- тромбоцитопенії (<50 000);
- порушень гемостазу.

Протипоказання до використання механічних методів профілактики включають ішемію кінцівок внаслідок захворювання периферичних судин та порушення цілісності шкірних покривів.



Згідно із принципами сучасної доказової медицини, ризик венозної тромбоемболії та кровотечі необхідно оцінювати відразу при госпіталізації пацієнта або під час проходження хірургічного лікування. Тему «**Періопераційний скринінг гемостазу в пацієнтів із підвищеним індексом маси тіла**» широко висвітлила **завідувач кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова, доктор медичних наук, професор Юлія Вікторівна Волкова.**

Що відноситься до факторів ризику розвитку тромбозу?

Природним механізмом в організмі людини, що обмежує крововтрату, є коагуляційний каскад. Всі компоненти цієї системи можна розподілити на декілька рівнів, між якими спостерігається чітка взаємодія і взаєморегуляція. При будь-яких порушеннях даної системи можуть відбуватися потенційні негативні зміни, які призводять до виникнення загрозливих для життя хворого артеріального та венозного тромбозів. Тромбоз у системі нижньої порожнистої вени є найбільш частим і небезпечним варіантом патологічного процесу й основним джерелом емболії легеневої судин. У довгостроковій перспективі тромбоз глибоких вен (ТГВ) призводить до формування посттромбофлеботичної хвороби, що проявляється хронічною венозною недостатністю аж до розвитку

Продовження на стор.

О.О. Тарабрін¹, д. мед. н., професор, **Ю.В. Давидова**², д. мед. н., професор, **А.Ю. Лиманська**², к. мед. н., **А.О. Огородник**², к. мед. н., **Ю.Ю. Кобеляцький**³, д. мед. н., професор, **Ю.В. Волкова**⁴, д. мед. н., професор, **І.І. Тютрін**⁵, д. мед. н., професор, член-кор. РАПН, **В.В. Убут**⁵, д. мед. н., професор, член-кор. РАПН, **Д.О. Момот**⁵, к. мед. н., член-кор. РАПН.

¹ Одеський державний медичний університет, ² ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», ³ ГУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», ⁴ Харківська міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова, ⁵ Томський національний дослідний медичний центр РАН, Сибірський державний медичний університет

Профілактика та лікування тромботичних ускладнень у сучасних умовах

Продовження. Початок на стор.

трофічних виразок, які істотно знижують працездатність і якість життя пацієнтів.

Вивченими факторами ризику розвитку тромбозу є: вагітність, іммобілізація, хірургічні операції, тривалі й численні авіаперельоти, спадкові патології, що характеризуються станом гіперкоагуляції й загрозливими для життя проявами внаслідок порушень складу та властивостей крові з первинними (спадкова патологія) або вторинними, викликаними зовнішніми впливами (злоскісні процеси, пароксизмальна нічна гемоглобінурія, мієлопроліферативні порушення), причинами. Аналізуючи можливі фактори ризику тромбоутворення, слід окремо виділити ожиріння. Тип жиророзподілу, зокрема при абдомінальному ожирінні, є потужним предиктором виникнення порушень гемостазу та обміну ліпідів.

Як ожиріння впливає на процеси тромбоутворення?

Ожиріння відіграє ключову роль у патогенезі метаболічного синдрому, який, у свою чергу, збільшує ризик розвитку судинних захворювань у 1,5-2 рази (Mottillo S. et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. Am Coll Cardiol, 2010). У пацієнтів із ожирінням відзначається підвищений вміст макрофагів у жировій тканині, спостерігається порушення взаємодії між макрофагами та адипоцитами, що є основною причиною розвитку дисфункції цих клітин (Davi G. et al. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress. JAMA, 2002; 288: 2008-2014).

Виділяють два типи макрофагів:

- M1 – активуються інтерфероном гамма (ІФН- γ) і секретують прозапальні цитокіни (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- α);
- M2 – активуються ІЛ- 4 і ІЛ-3 і секретують проти-запальні цитокіни (ІЛ-10).

В осіб без надлишкової маси тіла в жировій тканині переважає фенотип макрофагів M2, а в осіб із ожирінням – фенотип M1 (Rega-Kaun G. et al. More than a simple storage organ: Adipose tissue as a source of adipokines involved in cardiovascular disease. Thromb Haemost, 2013; 110).

За даними дослідження MEGA (Multiple Environmental and Genetic Assessment of risk factors for venous thrombosis), в осіб із ІМТ >25 кг/м² ризик утворення тромбозу зростає у 2 рази, при ІМТ >30 кг/м² ризик підвищувався у 3 рази, а при ІМТ >40 кг/м² – більш ніж у 3 рази (Pomp E.R., le Cessie S. et al. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. Br.J. Haematol, 2007; 139(2)).

У патогенезі тромбозу також відіграють роль тромбоцитарні мікрочастинки, що виділяються з мембранних бульбашок активованих тромбоцитів і впливають на вироблення тромбіну. За даними ряду досліджень, кількість тромбоцитарних мікрочастинок безпосередньо корелює з ІМТ й окружністю талії та має зворотний кореляційний зв'язок зі зменшенням маси тіла (Murakami T. et al. Impact of weight reduction on production of platelet-derived microparticles and fibrinolytic parameters in obesity. Thromb. Res., 2007; 119).

Іншим важливим патогенетичним фактором ризику тромбоутворення при ожирінні є гіперактивність тромбоцитів і зниження їх чутливості до впливу антиагрегантів. При цьому тромбоцити мають підвищені адгезивні й агрегаційні характеристики у відповідь як на стимулюючий агент, так і на спонтанний. У результаті гіперактивності тромбоцитів відбувається мобілізація кальцію, а також підвищений синтез і секреція тромбоксану (Balimond L. et al. Atherothrombotic risk in obesity. Hamostaseologie, 2013; 33: 259-68).

Які підходи до профілактики тромбозу застосовуються у пацієнтів із підвищеним ІМТ?

Доповідач наголосила, що на сьогодні, на жаль, не існує єдиного підходу до профілактики та лікування тромбозу в пацієнтів із ожирінням. Більше того, клінічне використання стандартної антикоагулянтної і антиагрегантної терапії у таких хворих є обмеженим зважаючи на недостатність інформації щодо впливу підвищеного ІМТ на ефективність та безпеку такого лікування (Blokhin I.O., Lentz S.R., 2013). У більшості клінічних досліджень антитромбоцитарних препаратів хворі на ожиріння знаходяться у групі виключення, а дослідження, що існують, носять обсерваційний та ретроспективний характер.

Тромбопрофілактика в осіб із підвищеним ІМТ має бути мультимодальною і включати:

- ранню мобілізацію пацієнта;
- механічну тромбопрофілактику (переміжна пневматична компресія або градуйовані компресійні панчохи);
- фармакологічна тромбопрофілактика (НМГ або НФГ у низьких дозах).

Немає єдиної думки й щодо вибору антикоагулянтів. При порівнянні ефективності нефракціонованого та низькомолекулярного гепарину (Birkmeyer N.J. et al. Comparative effectiveness of unfractionated and low-molecular-weight heparin for prevention of venous thromboembolism following bariatric surgery. Arch. Surg., 2012) відзначено, що частота венозного тромбозу достовірно знижується при застосуванні НМГ порівняно із НФГ у низьких дозах. У дослідженні S.N. Kothari et al. «Порівняння тромбоемболічних явищ та кровотеч після лапароскопічного шлункового шунтування у пацієнтів, які отримували профілактичні дози нефракціонованого гепарину або еноксапарину» (A comparison of thromboembolic and bleeding events following laparoscopic gastric bypass in patients treated with prophylactic regimens of unfractionated heparin or enoxaparin. Am. J. Surg., 2017), пацієнти отримували 40 мг еноксапарину до операції і 2 р./добу до моменту виписки або 5000 ОД гепарину до операції і 3 р./добу до моменту виписки. Достовірних відмінностей у частоті венозного тромбозу не виявлено.

Разом із тим Європейські рекомендації з проведення профілактики тромбозу в осіб із ожирінням (European Society of Anesthesiology: European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: surgery in the obese patient. Eur. J. Anaesthesiol., 2018) віддають перевагу НМГ (1С).

Європейська асоціація анестезіологів (European Society of Anesthesiology) рекомендує наступну тактику тромбопрофілактики у хворих на ожиріння:

- НМГ більш ефективні, ніж НФГ у низьких дозах (1С);
- у небаріатричній хірургії за наявності показань до тромбопрофілактики в пацієнтів із ІМТ >40 кг/м² може бути доцільним застосування НМГ у більш високих профілактичних дозах – 3000-4000 анти-Ха ОД підшкірно кожні 12 год (2С);
- у баріатричній хірургії в пацієнтів із низьким ризиком венозного тромбозу рекомендовано застосування НМГ у дозі 3000-4000 анти-Ха ОД (залежно від ІМТ) підшкірно кожні 12 год (2В);
- у баріатричній хірургії в пацієнтів із високим ризиком ВТЕ рекомендовано застосування НМГ у дозі 4000-6000 анти-Ха ОД підшкірно кожні 12 год (2В);
- при високому ризику ВТЕ рекомендовано продовжену тромбопрофілактику до 10-15 днів після виписки;

- при лапароскопічних баріатричних операціях у пацієнтів із ожирінням ризик ВТЕ є нижчим порівняно з таким при відкритих втручаннях;
- у пацієнтів із низьким ризиком ВТЕ під час і після баріатричних операцій рекомендовано застосування тільки антикоагулянтів або переривчастої пневматичної компресії (ППК) (2С);
- у пацієнтів із високим ризиком ВТЕ (вік >55 років, ІМТ >55 кг/м², ВТЕ в анамнезі, цукровий діабет, гіперкоагуляція, легенева гіпертензія) під час і після баріатричних операцій рекомендовано поєднувати ППК із уведенням антикоагулянтів (1С).

У клінічній практиці зазвичай призначення препаратів для профілактики тромбоутворення доцільне, наприклад, при іммобілізації (тобто при одному значному факторі ризику) і за наявності додаткових факторів: ожиріння, тромбоз в анамнезі, серцева недостатність тощо.

У доповіді «Золоті стандарти лабораторного супроводу антитромботичної терапії» член-кореспондент РАПН, доктор медичних наук, професор Іван Іларіонович Тютрін, кандидат медичних наук Дмитро Олександрович Момот, член-кореспондент РАПН, доктор медичних наук, професор Володимир Васильович Убут (Томський національний дослідний медичний центр РАН, Сибірський державний медичний університет, РФ) зазначили, що золотим стандартом у медицині є оптимальне поєднання діагностичних методів або терапевтичних заходів, що дозволяють досягти найкращих результатів лікування. Золотий стандарт діагностики є комплексною програмою діагностичних обстежень, що дозволяють лікарю сформулювати цілісне уявлення про стан здоров'я пацієнта, а також виявити наявні у нього патологічні стани й виробити ефективну тактику та схему їх лікування.

Що на сьогодні є золотим стандартом антитромботичної терапії?

Як зазначили автори доповіді, тромбоеластографія є золотим стандартом інтраопераційного моніторингу гемостазу. Золотий стандарт у дослідженні агрегаційної здатності тромбоцитів – це турбідиметричний оптичний метод за Борном і О'Брайеном (Періопераційне ведення пацієнтів із порушеннями системи гемостазу, 2018. Професійна асоціація: Загальноросійська громадська організація «Федерація анестезіологів і реаніматологів»). Низькомолекулярні гепарини досі залишаються золотим стандартом антитромботичної терапії та профілактики тромбоутворення.

У дослідженнях показана ефективність НМГ у дозі 3000-4000 анти-Ха ОД 2 р./добу в пацієнтів із низьким і 4000-6000 анти-Ха ОД 2 р./добу – із високим ризиком ВТЕ (Woo H.D., Kim Y.J., 2013; Shelkrot M. et al., 2014). При цьому в пацієнтів із низьким ризиком збільшення дози не супроводжувалося зниженням частоти ВТЕ, але підвищувало концентрацію анти-Ха у крові вище терапевтичної і збільшувало частоту кровотеч (Imberti D. et al., 2014).

Ацетилсаліцилова кислота залишається золотим стандартом антитромбоцитарної терапії. На даний час для обстеження пацієнтів із тромбофлебітом вен основним методом є ультразвукове ангіосканування.

Які переваги має застосування еноксапарину для профілактики тромбоутворення?

Що стосується антитромботичної терапії, то кожен НМГ має свої особливості. На сьогодні еноксапарин натрію є одним із таких, що забезпечують оптимальне співвідношення низько-, середньо- й високомолекулярної фракції гепарину – 20, 60 і 20% відповідно. Це важливо розуміти лікарям будь-якого профілю, оскільки високомолекулярна фракція гепарину має більш швидку антикоагулянтну дію. Тому дане співвідношення у складі препарату гарантує рівномірний вплив еноксапарину за рахунок низької та високої фракцій, натомість основна, середньомолекулярна, фракція гепарину дозволяє забезпечити персоналізований підхід в антикоагулянтній терапії та можливість контролю дії препарату.

Таким чином, профілактика ВТЕ за допомогою НМГ, таких як еноксапарин, є ефективною й життєво необхідною в пацієнтів із групи ризику тромботичних ускладнень. Тромбопрофілактика дозволяє покращити прогноз для пацієнта і зменшити частоту ймовірних ускладнень.

Підготували Анастасія Романова, Катерина Пашинська



Доведений та передбачуваний захист¹



Наявність
мультидозового
флакона²



Висока ефективність
та безпека, що доведено
клінічними дослідженнями¹



Шприц-доза
з захисною
системою голки³



SANOFI

Інформація про препарат КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл: по 0,2 мл, 0,4 мл, 0,8 мл у шприц-дозі із захисною системою голки, РП № UA/7182/01/01, зміни затверджено Наказом МОЗ України №978 від 26.04.2019; КЛЕКСАН®300, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл: по 3 мл в багатодозовому флаконі, РП № UA/10143/01/01, зміни затверджено Наказом МОЗ України №1655 від 22.07.2019.

Склад. Діюча речовина: еноксапарин; 1 мл розчину містить еноксапарину натрію 10 000 анти-Ха МО, що еквівалентно еноксапарину натрію 100 мг; 1 шприц-доза містить 2000 МО анти-Ха/0,2 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 20 мг, або 4000 МО анти-Ха/0,4 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 40 мг, або 8000 анти-Ха МО/0,8 мл, що еквівалентно 80 мг еноксапарину натрію; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій (і спирт бензиловий в КЛЕКСАН®300). Еноксапарин натрію – це біологічна речовина, яку отримують шляхом лужної деполімеризації бензилового ефіру гепарину, який походить зі слизової оболонки кишечника свиней. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Група гепарину. Код АТХ В01А В05. **Показання.** Препарат показаний для застосування дорослим для: профілактики венозних тромбоемболічних (ВТЕ) ускладнень у хірургічних пацієнтів з помірним та високим ризиком, особливо у пацієнтів, які підлягають ортопедичним або загальному хірургічним оперативним втручанням, в тому числі оперативним втручанням з приводу онкологічних захворювань. Профілактики ВТЕ ускладнень у терапевтичних пацієнтів з гострими захворюваннями (такими як гостра серцева недостатність, дихальна недостатність, тяжкі інфекції або ревматичні захворювання) та зниженою рухливістю, які мають підвищений ризик виникнення венозної тромбоемболії. Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), за винятком випадків ТЕЛА, при яких може бути необхідним проведення тромболітичної терапії або хірургічного втручання. Профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу. При гострому коронарному синдромі: для лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без підйому сегмента ST (NSTEMI), у комбінації з пероральним прийомом ацетилсаліцилової кислоти; для лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI), в тому числі у пацієнтів, яким планується медикаментозне лікування або подальше черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до еноксапарину натрію, гепарину або його похідних, в тому числі інших низькомолекулярних гепаринів, або до будь-якої з допоміжних речовин. Наявність в анамнезі імуноопосередкованої гепариніндукованої тромбоцитопенії у межах останніх 100 днів за наявності циркулюючих антитіл. Активна клінічно значуща кровотеча і стани з високим ризиком виникнення кровотечі, в тому числі нещодавно перенесений геморагічний інсульт, виразка шлунково-кишкового тракту, присутність злоякісного новоутворення з високим ризиком кровотечі, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному мозку, спинному мозку або очах, відоме або підозрюване варикозне розширення вен стравоходу, артеріовенозні мальформації, судинні аневризми або серйозні вади розвитку інтраспінальних або інтрацеребральних судин. Спинальна або епідуральна анестезія або локорегіонарна анестезія, якщо еноксапарин натрію використовувався для лікування у межах попередніх 24 годин. Додатково для КЛЕКСАН®300: підвищена чутливість до бензилового спирту; з огляду на вміст бензилового спирту еноксапарин натрію у формі випуску в багатодозових флаконах не повинен призначатися новонародженим та недоношеним новонародженим. **Спосіб застосування та дози.** Препарат не можна вводити внутрішньом'язово. Для профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень після оперативних втручань, лікування ТГВ і ТЕЛА, лікування нестабільної стенокардії та NSTEMI еноксапарин натрію слід вводити шляхом п/ш ін'єкцій. Для лікування гострого STEMI застосування препарату слід розпочинати з однократної в/в болюсної ін'єкції з подальшим негайним п/ш введенням. Для профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу препарат вводиться у артеріальну лінію діалізного контуру. Див. повну інструкцію для медичного застосування препарату, **Побічні реакції.** Дуже часто: підвищення рівнів печінкових ферментів (головним чином рівнів трансаміназ більш ніж у 3 рази від верхньої межі норми). Часто: геморагічні явища, геморагічна анемія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз; алергічна реакція; головний біль; кропив'янка, свербіння, еритема; гематома у місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції, інша реакція у місці ін'єкції (наприклад набряк, крововилив, гіперчутливість, запалення, об'ємне утворення, біль або інші реакції). **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Еноксапарин слід призначати вагітним лише у разі встановлення лікарем чіткої потреби у такому лікуванні. За вагітними жінками, які отримують еноксапарин, необхідно здійснювати ретельне спостереження щодо виникнення ознак кровотечі або надмірної антикоагулянтної дії, а також потрібно застерегти таких пацієнток про ризик геморагічних явищ. Всмоктування еноксапарину при пероральному прийомі є малоімовірним, тому його можна застосовувати під час годування груддю. **Діти.** Безпека та ефективність застосування еноксапарину наразі не встановлені. КЛЕКСАН®300 містить бензиловий спирт і не повинен застосовуватися у новонароджених та у недоношених новонароджених. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

1. Iqbal Z., Cohen M. Enoxaparin: a pharmacologic and clinical review. Expert Opin Pharmacother. 2011 May;12(7):1157-70.
2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН®, 10 000 анти-Ха МО/мл: по 3 мл в багатодозовому флаконі, РП № UA/10143/01/01, зміни затверджено Наказом МОЗ України №1655 від 22.07.2019
3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл: по 0,8 мл у шприц-дозі із захисною системою голки, РП № UA/7181/01/01; по 0,2 мл, або 0,4 мл у шприц-дозі із захисною системою голки, РП № UA/7182/01/01, зміни затверджено Наказом МОЗ України №978 від 26.04.2019.