

ВЕНОЗНИЙ ТРОМБОЕМБОЛІЗМ: ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ, ПРОФІЛАКТИКА

Міждисциплінарні
клінічні рекомендації

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ КЛІНІЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ РОЗРОБЛЕНІ ЗА ПОГОДЖЕННЯ ТА СПРИЯННЯ:

Асоціації судинних хірургів України

Асоціації хірургів України

Асоціації анестезіологів України

Асоціації кардіологів України

Української асоціації ортопедів-травматологів

Міжнародної асоціації ендovasкулярної хірургії
та інтервенційної радіології

Асоціації акушерів-гінекологів України

Українського науково-медичного товариства онкологів

Української асоціації фахівців ультразвукової діагностики

Робоча група:

В.Н. Бойко, Я.С. Березницький, І.К. Венгер, В.К. Гринь, С.І. Герасименко, Ф.С. Глумчер, О.В. Губка, І.М. Гудз, А.О. Гуч, І.І. Кобза, В.М. Коваленко, М.П. Комаров, В.В. Корсак, І.І. Лісний, Я.М. Лутай, Б.О. Матвійчук, В.І. Медвідь, В.І. Мирошниченко, В.Г. Мішалов, М.Ю. Ничитайло, О.С. Ніконенко П.І. Нікульников, О.М. Пархоменко, Ю.В. Поляченко, В.О. Прасол, Ю.В. Родін, В.І. Русин, О.О. Сергеев, О.М. Скупой, В.І. Смержевський, Т.Ф. Татарчук, Б.М. Тодуров, В.А. Філіпенко, П.Д. Фомін, С.М. Фуркало, В.І. Черній, Л.М. Чернуха, В.В. Черняк, А.О. Штутин, І.Б. Щепотін

ЗМІСТ

Список скорочень	5
Вступ	6
Докази і ступені рекомендацій	7
Визначення і клінічні проблеми	7
Фактори ризику виникнення венозного тромбоемболізму	10
Діагностика	11
Діагностика тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок	11
Рецидивуючий тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок	16
Тромбофілія	18
Злоякісні пухлини	26
Діагностика тромбоемболії легеневої артерії (тела)	27
Лікування тромбозу глибоких вен	35
Загальні положення	35
Трансфасціальний тромбоз	45
Тромбоз м'язових вен	46
Імобілізація	46
Амбулаторне лікування тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок	47
Рецидив тромбозу глибоких вен	47
Заходи з усунення тромботичних мас	48
Тромболітична терапія при тромбозі глибоких вен нижніх кінцівок	48
Хірургічна тромбектомія	49
Лікування тромбоемболії легеневої артерії	51
Первинне лікування венозного тромбоемболізму в онкологічній практиці	55
Тривала антикоагулянтна терапія у вторинній профілактиці венозного тромбоемболізму	56
Профілактика	58
Профілактика венозного тромбоемболізму	58
Профілактика венозного тромбоемболізму в хірургії	63
Урологічна хірургія	68
Тромбоз глибоких вен в гінекології	69
Тромбоз глибоких вен в акушерстві	71
Пацієнти з онкологічними захворюваннями	81
Ортопедична хірургія і травма	84
Політравма	95
Нейрохірургія	98
Хворі терапевтичного профілю	99
Пацієнти відділень інтенсивної терапії (ІТ)	104
Опіки	105
Профілактика венозного тромбоемболізму під час авіаподорожі	106
Гепариніндукована тромбоцитопенія	106
Заключення	109
Література	110

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

АВК – антагоніст вітаміну К	НФГ – нефракціонований гепарин
АПС – активований протеїн С	П/ш – підшкірно
АТ – антитромбін	PS – протеїн S
АФС – антифосфоліпідний синдром	ППК – періодична пневматична компресія
АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час	ПС – протеїн С
БГГП – багатий на гістидин глікопротеїн	ПТИ – протромбіновий індекс
ВА – вовчаковий антикоагулянт	ПТХ – післятромботична хвороба
В/в – внутрішньовенно	СЕК – ступінчаста еластична компресія
ВООЗ – Всесвітня Організація Охорони Здорov'я	СМ – спинний мозок
ВТЕ – венозний тромбоемболізм	СЧВ – системний червоний вовчак
ГПТ – гепариніндукована тромбоцитопенія	ТАП – тканинний активатор плазміногену
ДВЗ – дисеміноване внутрішньосудинне згортання	ТГВ – тромбоз глибоких вен
ЕКГ – електрокардіографія	ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії
ЗГТ – замісна гормональна терапія	ТЕХ – тромбоемболічна хвороба
ІМТ – індекс маси тіла	ТЗКолС – тотальне заміщення колінного суглоба
ІТ – інтенсивна терапія	ТЗКулС – тотальне заміщення кульшового суглоба
ІТАП – інгібітор тканинного активатора плазміногену	ТЛТ – тромболітична терапія
ІТС – імпульсна технологія для стоп	ТФ – тромбоцитарний фактор
КОК – комбіновані оральні контрацептиви	УЗД – ультразвукове дослідження
КТ – комп'ютерна томографія	ФГ – флебографія
КТ-ФГ – комп'ютерна томографічна флебографія	ХВН – хронічна венозна недостатність
МНВ – міжнародне нормалізоване відношення	ЧД – частота дихання
МРТ – магнітно-резонансна томографія	ЧСС – частота скорочень серця
МЯР-ФГ – магніто-ядерна резонансна флебографія	ШЗЕ – швидкість зсідання еритроцитів
НМГ – низькомолекулярний гепарин	FDA (Food and Drug Administration) – Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США
НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати	

ВСТУП

Венозний тромбоз і емболія – одне з найбільш тяжких за перебігом і життєвозагрозливих ускладнень у клінічній медицині. Масивний тромб, мігруючи переважно з системи нижньої порожнистої вени до легеневої артерії, спричиняє оклюзію судин її русла, що проявляється гострою серцево–судинною та легеневою недостатністю. Діагностика ембологенного венозного тромбозу та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), яка не супроводжується тяжкими гемодинамічними розладами, складна з огляду на неспецифічність симптомів. У той же час, раннє виявлення ускладнення та негайне адекватне лікування хворого, як правило, дають можливість врятувати йому життя і попередити віддалені несприятливі наслідки захворювання.

Понад 160 років тому R. Virchow визначив тріаду факторів, що спричиняють виникнення венозного тромбозу: підвищена здатність крові до зсідання, уповільнення току крові у венах, пошкодження стінки судини. Від того часу світова медична наука зробила великий крок у розв’язанні проблем венозного тромбозу і емболії: встановлено наявність вродженої тромбофілії та її окремих видів, визначені деякі чинники набутої тромбофілії, впроваджені в клінічну практику непрямі антикоагулянти, нефракціонований та низькомолекулярні гепарини, тромболітичні лікарські засоби, синтетичні антикоагулянти для парентерального введення та застосування всередину, опрацьовано техніку виконання операції тромбемболектомії з легеневої артерії, винайдені кава–фільтри тощо. Проте, щороку у країнах Європи та США від венозного тромбозу та емболії помирають майже 500 тисяч хворих.

Венозний тромбоз і емболія – найбільш тяжке ускладнення у хворих як терапевтичного, так і хірургічного профілю, яке можливо ефективно попередити. Починаючи з 1986 р. Американською Асоціацією Пульмонологів запропоновані 8 консенсусів з профілактики та лікування венозного тромбозу і ТЕЛА. У 2006 р. вийшов друком Український Національний Консенсус «Артеріальні, венозні тромбози та тромбоемболії. Профілактика та лікування». Необхідність видання нового Консенсусу зумовлена зміною підходів щодо стратифікації окремих ступенів ризику виникнення венозного тромбозу та емболії і, відповідно, необхідністю обґрунтування диференційованих показань до застосування неспецифічних (механічних) та специфічних (фармакологічних) способів профілактики, опрацьованих

на підставі принципів доказової медицини. Колективом клініцистів більшості клінічних спеціальностей сформульовані адаптовані до умов України рекомендації щодо діагностики, профілактики та лікування венозного тромбозу та ТЕЛА. Сподіваємося, що новий Консенсус допомагатиме лікарю–практику в покращенні якості медичної допомоги пацієнтам.

ДОКАЗИ І СТУПЕНІ РЕКОМЕНДАЦІЙ

Матеріал викладено з використанням основних принципів доказової медицини, які дозволять практичному лікарю обрати та застосувати найефективніші лікувально–діагностичні заходи. Згідно міжнародних рекомендацій вони розподіляються на 3 класи: Клас I – користь заходів встановлена, Клас II – дискутабельна: IIa – більше, IIb – менше доказів щодо ефективності та Клас III – визнана неефективність та шкідливість заходів. Вірогідність доказів базується на:

Ступінь А – даних багатоцентрових рандомізованих клінічних досліджень.

Ступінь В – даних рандомізованих досліджень, але з малою кількістю пацієнтів і не повністю рандомізованих.

Ступінь С – думці експертів, ступінь доказів низька.

Тромбоз глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) є важливими проблемами охорони здоров'я з потенційно тяжкими наслідками. Гостра ТЕЛА може бути фатальною, а у віддаленому періоді, внаслідок її рецидивів, можливе формування легеневої гіпертензії. Як наслідок ТГВ виникає післятромботична хронічна венозна недостатність (ХВН), яка спричиняє рефлюкс крові по глибоких венах або їх обструкцію, що супроводжується змінами шкіри та утворенням виразок і справляє несприятливий вплив на якість життя хворих та збільшення витрат в системі охорони здоров'я.

ВИЗНАЧЕННЯ І КЛІНІЧНІ ПРОБЛЕМИ

ТГВ нижніх кінцівок і тазу – це часткове або повне перекриття просвіту магістральних і м'язових вен тромбами, схильними до збільшення та емболізації легень. Спонтанне або під впливом стандартного лікування

розчинення тромбів із збереженням функції венозних клапанів можливе лише як виняток. У подальшому відбувається часткова сполучнотканнна організація тромбу, переважно з його реканалізацією та руйнуванням клапанів. ХВН виникає відносно часто. Несвоєчасне встановлення діагнозу ТГВ представляє високий ризик смерті та тривалий перебіг захворювання внаслідок прогресування процесу, ймовірність виникнення ТЕЛА, довготривалий перебіг післятромботичного процесу у 50% спостережень. Правильний діагноз і своєчасно розпочате лікування ТГВ забезпечують зниження безпосереднього та раннього ризику. Помилкове встановлення діагнозу зумовлює призначення неадекватного лікування, значні витрати коштів. При застосуванні тільки клінічного обстеження, навіть якщо воно стандартизоване, ймовірність «пропустити» ТГВ не перевищує 10%, в той час як ризик помилкового діагнозу становить 70%.

ТГВ і ТЕЛА об'єднують у поняття венозного тромбоемболізму (ВТЕ). Дуже часто ТГВ нижніх кінцівок і ТЕЛА виникають одночасно, у багатьох хворих їх перебіг безсимптомний. У 75% спостережень при ТГВ нижніх кінцівок існує прихована ТЕЛА, а у 80% хворих за наявності ТЕЛА відзначають інвалідність і/або смерть. За даними патологоанатомічного дослідження ТЕЛА виявляють у 7,2–16% хворих, у 50–100 хворих на 100 000 населення за рік саме ТЕЛА є причиною смерті. У 300 хворих на 100 000 населення перенесений раніше венозний тромбоз є причиною утворення трофічних виразок нижніх кінцівок. Існуючі дані дозволяють стверджувати, що майже у 25% населення світу в той чи інший період життя виникає ВТЕ.

Після інсульту і ортопедичних втручань ТГВ виникає більш ніж у 50% пацієнтів. В умовах багатопрофільного стаціонару ТЕЛА спостерігають у 15–20 на 1000 пацієнтів. За її виникнення госпітальна летальність становить 10%. Після хірургічних втручань на органах черевної та грудної порожнини ТГВ виникає у 33 % пацієнтів. У терапевтичних стаціонарах ТГВ виявляють у 17% хворих. ТЕЛА є причиною смерті 2–5 жінок на кожні 1000 пологів.

У США та Європі щороку ТГВ виявляють з частотою майже 160 на 100 000 населення, симптомну нефатальну ТЕЛА – 20 на 100 000 фатальних ТЕЛА, підтвержену даними патологоанатомічного дослідження – 50 на 100 000. Трофічні венозні виразки відзначають у 300 на 100 000 населення, при цьому майже 25% з них виникають внаслідок ТГВ. Загальні витрати на

лікування ХВН у країнах Європейського Союзу щороку досягають 600–900 млн. € (720 млн. – 1 млрд. доларів США), що становить 1–2% загального бюджету охорони здоров'я, а у США– до 2,5 млрд. € (3 млрд. доларів).

Визначення тріади факторів R. Virchow (венозний стаз, порушення зсідання крові та зміни ендотелію), що спричиняють виникнення ВТЕ, є актуальним і сьогодні. Для появи ВТЕ необхідне існування хоча б двох з цих факторів. Основними факторами, що спричиняють виникнення ВТЕ, є іммобілізація, травма, хірургічне втручання, інфекція, післяпологовий період, а також вік, ожиріння, злоякісні новоутворення, наявність в анамнезі відомостей про тромбоз, варикозні зміни вен, дегідратація, проведення гормональної терапії. Від виду фактору ризику (гострого чи хронічного) залежить тип та тривалість лікування.

Слід пам'ятати, що пацієнтів госпіталізують до лікарні, в основному, за наявності факторів ризику ВТЕ, проте, ускладнення виникає після виконання операції або виписування з стаціонару.

Труднощі діагностики, частота ВТЕ й обмежені можливості надання ефективної спеціалізованої медичної допомоги (майже 50% хворих з масивною ТЕЛА вмирають протягом 30 хв. від моменту її виникнення) свідчать, що найголовнішим в боротьбі з цією патологією є ПРОФІЛАКТИКА.

Незважаючи на те, що ВТЕ вимагає максимально ефективною профілактики, такий підхід дуже складно впровадити через організаційні та економічні труднощі. Потрібно максимально використовувати систему стимулів, застережень та, за можливості, застосовувати комп'ютеризовані електронні сигнали настороженості.

Для ефективного проведення профілактики кожен лікар повинен знати ситуації, загрозові щодо виникнення ВТЕ.

ФАКТОРИ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЕМБОЛІЗМУ:

- попередні ТГВ і ТЕЛА;
- вік старше 60 років;
- хірургічні втручання;
- травма;
- іммобілізація довше 3 днів;
- ожиріння;
- застосування естрогенів;
- тромбоцитоз;
- поліцитемія;
- вагітність і пологи;
- дегідратація;
- гепарин-індукована тромбоцитопенія;
- злоякісні пухлини;
- цитостатична терапія;
- гострі або хронічні захворювання легень;
- гострі або хронічні інфекційні захворювання;
- інсульт;
- інфаркт міокарда;
- серцева недостатність у стадії декомпенсації;
- наркоз з використанням міорелаксантів;
- тромбофілія.

ДІАГНОСТИКА

ДІАГНОСТИКА ТРОМБОЗУ ГЛИБОКИХ ВЕН НИЖНІХ КІНЦІВОК

КЛІНІЧНА ДІАГНОСТИКА

Складність вирішення проблеми ТГВ значною мірою зумовлена труднощами її діагностики. У багатьох хворих перебіг ТГВ і ТЕЛА протягом більш–менш тривалого часу безсимптомний. В момент виникнення масивної ТЕЛА, що реально загрожує життю хворих, клінічні ознаки ТГВ нижніх кінцівок відсутні майже у 50% з них.

Симптоми ТГВ:

- спонтанний біль в ділянці стопи і гомілки, що посилюється під час ходьби;
- поява болю в литкових м'язах при тильному згинанні стопи (симптом Homans), передньо-задньому стисканні гомілки (симптом Moses);
- біль при пальпації вздовж магістральних вен;
- набряк гомілки і стопи або виявлення асиметрії окружності (понад 1,5 см) гомілки і стегна (окружність гомілки вимірюють на відстані 10 см нижче коліна, стегна – на 15–20 см вище нього).

Окремі симптоми (набряк, біль, відчуття напруження, ціаноз, посилений венозний малюнок) та класичні клінічні ознаки ТГВ (симптоми Homans, Sigg, Paug, Bisgaard та ін.) виявляють у 60–90% амбулаторних хворих, проте, вони неспецифічні. У іммобілізованих хворих, особливо за тривалого ліжкового режиму, перебіг ТГВ часто безсимптомний, наведені ознаки виявляють з частотою 0–20%, проте, вони відносно високо специфічні. В цілому, на практиці перше припущення про наявність ТГВ підтверджується лише у 20% спостережень.

У кожного хворого припущення про наявність ТГВ повинне негайно бути підтвержене для визначення методів подальшого лікування. Аналіз даних анамнезу і фізичних методів дослідження для цієї мети недостатні.

Велике значення має визначення клінічної ймовірності ТГВ, що ґрунтується на анамнезі і клінічних даних (табл. 1).

Таблиця 1. Визначення клінічної ймовірності наявності ТГВ

Клінічна характеристика	Кількість балів
Активна злаякісна пухлина	1
Параліч або нетривала іммобілізація нижньої кінцівки	1
Ліжковий режим (понад 3 доби), велика операція (понад 12 тиж.)	1
Біль, ущільнення по ходу глибоких вен	1
Набряк всієї нижньої кінцівки	1
Набряк гомілки (окружність на 3 см більша, ніж інтактної)	1
Видимий набряк на симптоматичній нозі	1
Колатеральні вени	1
Раніше діагностований ТГВ	1
Альтернативний діагноз, близький до ТГВ	- 2

Ймовірність ТГВ: висока – 2 бали і більше; невисока – до 2 балів.

Таким чином, виявлення та аналіз даних анамнезу і клінічних досліджень не є недоцільними, навпаки, вони є вихідною точкою всіх подальших лікувань і заходів.

Діагностичний процес слід розпочинати з оцінки клінічної ймовірності, яка повинна бути задокументованою. Для цього може бути придатною шкала або основане на результатах обстеження емпіричне судження.

Д-ДИМЕРИ

Д-димери – це кінцеві продукти протеолізу фібрину, який з'єднується з фактором XIII. Різноманітні Д-димер-тести мають різну чутливість. Оскільки немає міжнародних стандартів для визначення Д-димерів, неможливо прямо порівнювати результати різноманітних тест-систем, тому слід використовувати показники, які застосовані у проспективних

дослідженнях. Чутливість ELISA–тестів та латексних підсилених фотометричних імунних тестів становить майже 95%; ручних латекс-аглютинаційних тестів – децю нижча.

Підвищений рівень Д-димерів визначають при нетромботичних захворюваннях і станах (операція, кровотеча, травма, пухлина, запальні стани, вагітність), отже, їх специфічність у діагностиці ТГВ знижується. Метод придатний переважно для виключення діагнозу ТГВ, ніж для його встановлення (на основі високої чутливості і, тим самим, високої позитивної оцінки).

Визначення концентрації Д-димерів у крові є першим маловитратним кроком у діагностиці ТГВ. Взаємозв'язок показників Д-димер-тесту з тривалістю існування симптомів і можливістю початку антикоагулянтної терапії не встановлений. Можливо, більшу діагностичну цінність мають Д-димер-тести для виключення рецидиву ТГВ, ніж для його першого прояву, оскільки результати морфологічних і гемодинамічних досліджень часто не однозначні.

Майже у 15% пацієнтів наприкінці вторинної профілактики ТГВ або після її завершення виявляють підвищений вміст Д-димерів; відповідно, у них більш високий ризик виникнення рецидиву, ніж за нормального вмісту Д-димерів. Клінічна цінність цього факту не встановлена.

Д-димер-тест може допомогти виключити діагноз ТГВ. Чим чутливіший тест, тим менша кількість додаткових заходів потрібна для виключення ТГВ. Рекомендовано поєднувати клінічну ймовірність ТГВ з даними Д-димер-тесту.

КОМПРЕСІЙНЕ УЛЬТРАЗВУКОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Достовірний діагноз ТГВ встановлюють на підставі аналізу результатів інструментальних методів дослідження: ультразвукового дуплексного сканування і флебографії. Після визначення клінічної ймовірності та вмісту Д-димерів компресійне ультразвукове дослідження (УЗД) є стандартним методом діагностики ТГВ.

Компресійне УЗД має велику діагностичну цінність для встановлення або виключення діагнозу симптомного ТГВ. Чутливість і специфічність при тромбозі проксимальних (підколінний і стегновий) сегментів ста-

новлять 95–100%. За тромбозу дистального сегмента (гомілкові вени) також можна досягти високих результатів. Передумовою є застосування високочутливих апаратів останнього покоління за умови ретельного проведення дослідження досвідченим фахівцем. Існують обмеження діагностичної цінності у пацієнтів з ожирінням або лімфедемою. За таких ситуацій дослідження окремих ділянок (таз, відвідний канал, гомілка) може бути мало інформативним. З іншого боку, проведення компресійного УЗД дає важливі дані для диференційної діагностики від кисти Baker, розриву м'язів, аневризми чи пухлини, які можуть бути діагностовані вже під час першого обстеження.

Основні прямі ознаки ТГВ за даними ультразвукового сканування: збільшення діаметра вени, неможливість стиснути її датчиком, збільшення ехогенності вмісту в порівнянні з такою рухомою кров'ю, відсутність кровотоку в ураженій судині (за наявності оклюзійного тромбу), омивання током крові неоклюзійного тромбу, відсутність симптому посилення кровотоку під час дистальної компресії кінцівки.

Непрямі ознаки ТГВ за даними ультразвукового сканування: відсутність дихальних модуляцій в спектрі венозного кровотоку дистальніше ділянки тромбозу, підсилення кровотоку по колатеральних венах.

Слід пам'ятати, що при припущенні про наявність ТГВ необхідно проводити ультразвукове сканування вен обох нижніх кінцівок, оскільки білатеральний ТГВ виникає у 2–32% спостережень за наявності унілатеральних симптомів.

Підвищення якості ультразвукової апаратури та більша увага до сканування дистальних сегментів нижніх кінцівок дозволили встановити, що тромбоз нижче рівня підколінної вени виникає у 12–49% хворих, ізольований тромбоз передньої литкової вени – у 0,3%, проте, майже 40% хворих симптомний ізольований тромбоз виникає у венозних синусах литкового та камбалоподібного м'язів. За даними літератури частота ТЕЛА за такої локалізації тромбозу досягає 33%. Проксимальне поширення тромбу на підколінну вену і навіть вище виявляють у 4–38% спостережень.

Для діагностики ТГВ на рівні клубових та нижньої порожнистої вен використовують менш чутливий, проте, здатний візуалізувати глибокі структури конвексний датчик. За такої ситуації можливості компресій-

ного методу ангіосканування значно обмежені, тому використовують кольорове картування та дуплексне сканування потоку крові.

Компресійне УЗД застосовують для підтвердження або виключення діагнозу ТГВ. Для діагностики стану вен тазу необхідна ультразвукова інформація про кровоплин.

Таким чином, ультразвукове ангіосканування дозволяє надійно діагностувати ТГВ, проте, не завжди чітко візуалізуються клубові і нижня порожниста вени без спеціальної підготовки кишківника. Необхідне виконання контрастної флебографії, яка дозволяє визначити характер і локалізацію проксимальної частини тромбу. Ретроградна іліокавографія є обов'язковим методом дослідження під час вирішення питання про необхідність імплантації қава-фільтру.

ФЛЕБОГРАФІЯ

Однозначні результати флебографії (ФГ) можна отримати тільки за умов застосування стандартизованої техніки, тому до її якості слід ставити найвищі вимоги, щоб використати специфічні переваги методу і виявити найменші тромби в кишнях клапанів, оцінити стан литкових вен і колатеральний кровоток. Негативний результат ФГ за таких умов дозволяє з впевненістю виключити наявність ТГВ. Недоліком ФГ є інвазивність і необхідність застосування контрастної речовини, тому сьогодні цей метод стоїть завжди після ультразвукового дослідження.

ФГ дозволяє встановити чи виключити діагноз ТГВ. Її застосування показане, насамперед, в неясних ситуаціях за наявності венозних тромбозів проксимальної локалізації.

МАГНІТНО-ЯДЕРНА РЕЗОНАНСНА ФЛЕБОГРАФІЯ (МЯР-ФГ) ТА КОМП'ЮТЕРНА ТОМОГРАФІЧНА ФЛЕБОГРАФІЯ (КТ-ФГ)

Цінність МЯР- та КТ-ФГ для діагностики ТГВ не встановлена. Обидва методи мають переваги (порівняно зі стандартизованими) під час діагностики ТГВ проксимальних сегментів, зокрема, одночасне просторове зображення навколосудинних структур, а при КТ-ФГ – можливість діагностики емболії легеневої артерії.

В діагностиці ТГВ дані МЯР- та КТ-ФГ є порівнюваними з результатами УЗД та ФГ на рівні підколінно-стегнового сегменту, проте, мають переваги на рівні клубових та нижньої порожнистої вен. КТ-ФГ дозволяє одержати додаткову інформацію про можливі джерела емболії та наявність анатомічних причин при тромбозі вен тазу і нижніх кінцівок.

РЕЦИДИВУЮЧИЙ ТРОМБОЗ ГЛИБОКИХ ВЕН НИЖНІХ КІНЦІВОК

Діагностика повторного ТГВ завжди складніша за діагностику первинного тромбозу, передусім, при ураженні того самого венозного сегмента. Надійний алгоритм не розроблений. Клінічна ймовірність виникнення рецидиву ТГВ часто завищена, оскільки перший епізод тромбозу вже є фактором ризику, немає можливості порівняти дані, складнішою є й діагностика. Перед завершенням вторинної медикаментозної профілактики ТГВ рекомендують провести контрольне обстеження (УЗД, ФГ) і дані задокументувати. Такі самі проблеми виникають і під час оцінки даних Д-димер-тесту.

Діагностика рецидиву ТГВ складніша при ураженні того самого венозного сегмента, що й раніше. Готового стандарту діагностичних заходів немає. Попередні контрольні дослідження (УЗД, ФГ, визначення рівня Д-димерів) полегшують встановлення діагнозу.

ДІАГНОСТИЧНІ АЛГОРИТМИ

Діагностичні алгоритми логічно пов'язують проведення різноманітних досліджень. Їх цінність доведена у проспективних дослідженнях. На практиці слід використовувати алгоритм, ефективність і надійність якого перевірена досвідом, і він відповідає конкретній клінічній ситуації.

Наведені методи повинні бути логічно пов'язані в алгоритм. Вирішальними критеріями для вибору або відмови від застосування методу є надійність і вартісна ефективність.

СХЕМА ДІАГНОСТИЧНОГО АЛГОРИТМУ



При припущенні про наявність ТГВ рекомендоване використання діагностичного алгоритму з клінічної ймовірності виникнення ТГВ (табл. 1). Якщо клінічну ймовірність оцінюють як «невисоку», використовують Д-димер-тест; за негативних показників тесту ймовірність існування ТГВ настільки мала, що можна відмовитись від призначення антикоагулянтів. За «високої» клінічної ймовірності, як і за «невисокої» за умови позитивного Д-димер-тесту наступним кроком є проведення компресійного УЗД: при негативному результаті діагноз ТГВ виключений при позитивному результаті слід негайно призначати лікування (за сумнівної ситуації – при тромбозі проксимальних сегментів показана ФГ).

Окремі дослідження свідчать про доцільність повторного (через 7 діб) обстеження, за умови початкових негативних результатів УЗД антикоагулянтну терапію протягом зазначеного часу не проводять. Якщо немає можливості застосувати УЗД чи ФГ, а за даними клінічного обстеження ймовірність ТГВ висока, до повного завершення діагностичного процесу слід застосовувати антикоагулянти.

ТРОМБОФІЛІЯ

Лікар повинен мати на увазі можливість існування тромбофілії і виявляти її.

Патогенез ВТЕ мультифакторний, включає фактори ризику навколишнього середовища, набуті і генетичні чинники. Природжена схильність до венозного тромбозу (тромбофілія) має бути виявлена у пацієнтів за документально невизначеного тромботичного епізоду або позитивного сімейного анамнезу.

Тромбофілія – це порушення різних ланок системи гемостазу та реологічних властивостей крові, що характеризуються підвищеною схильністю до тромбозу кровоносних судин та ішемією органів.

Частіше вона передається спадково.

Частота вродженої тромбофілії у пацієнтів за підтвердженим ідіопатичним тромбозом, що спостерігають поза хірургічної, травматологічної чи онкологічної клініки, становить майже 25%. Найбільш частою генетичною передумовою у пацієнтів європейського походження є:

- резистентність активованого протеїну С (АПС), фактора V (Лейдена);
- дефіцит антитромбіну III (АТ III), протеїну С (ПРС) або протеїну S (ПС);
- гіпергомоцистеїнемія;
- мутація гена протромбіну G20210A;
- комбінована тромбофілія.

Таблиця 2. Класифікація основних видів тромбофілії та методи її діагностики (за З.С. Баркаганом, 1996, з доповненнями, 2001)

Основні варіанти	Методи виявлення
1. Гемореологічні форми	
1.1. Поліглобулія, поліцитемія, синдроми підвищеної в'язкості крові	Визначення кількості еритроцитів, тромбоцитів у крові та їх спонтанної агрегації, гематокриту (підвищення), ШЗЕ (зменшення)

<p>1.2. Гемоглобінопатія, що супроводжується зменшенням здатності еритроцитів до деформування</p>	<p>Визначення форми, середнього об'єму, здатності еритроцитів до деформування, їх гістограми на лічильниках клітин крові, типу Hb, гемолізу</p>
<p>1.3. Форми, пов'язані з гіпервіскозністю плазми (парапротеїнемія, гіперфібриногенемія)</p>	<p>Віскозиметрія плазми та сироватки, визначення рівня фібриногену, пара протеїнів, кріоглобулінів, важких та легких ланцюгів імуноглобулінів</p>
<p>2. Форми, зумовлені порушеннями судинно-тромбоцитарного гемостазу</p>	
<p>2.1. Тромбоцитемія та гіпертромбоцитоз (первинний, симптоматичний, у тому числі неопластичний)</p>	<p>Визначення кількості тромбоцитів у крові, їх гістограми, оцінка ступеня агрегації</p>
<p>2.2. Форми з підвищеною спонтанною агрегацією та адгезивністю тромбоцитів та /або підвищеною чутливістю до агоністів агрегації (колагену, АДФ, адреналіну, арахідонової кислоти), у тому числі “синдром в'язких тромбоцитів”</p>	<p>Визначення стимульованої та спонтанної агрегації тромбоцитів</p>
<p>2.3. Форми, що пов'язані з гіперпродукцією та підвищеною мультимерністю фактору Віллебранда, а також зниженням антиагрегантного потенціалу плазми – тромбоцитарна тромбоцитопенічна пурпура (хвороба Мошковіц), мікроангіопатична гемолітична анемія та ін.</p>	<p>Визначення ристоміцин-агрегації, рівня фактора Віллебранда в плазмі та пов'язаного з ним антигену ФВ (див. також п. 2.2)</p>
<p>3. Форми, пов'язані з дефіцитом та/або аномаліями первинних фізіологічних антикоагулянтів</p>	

3.1. АТ III 3.2. ПС 3.3. ПІС	Визначення активності та антигену АТ III, його спорідненість до гепарину; вмісту ПС та ПІС (загального, вільного)
3.4. Тромбомодуліну	Визначення вмісту загального тромбомодуліну
3.5. Інгібітора зовнішнього шляху активації зсідання крові (ТФРІ)	Визначення ТФРІ
3.6. Надлишок інгібітора ПС	Визначення інгібітора ПС
3.7. Дефіцит кофактору II гепарину	Визначення кофактору II гепарину
3.8. Надлишок багатого гістидином глікопротеїну (БГГП) – інгібітора комплексу (плазмовий антитромбін-гепарин”)	Визначення рівня БГГП у сироватці
4. Форми, пов’язані з дефіцитом та аномаліями плазмових факторів зсідання крові та фібринолізу	
4.1. Аномалії фактора V (Лейдена), резистентність до APC	Тест резистентності до APC. Визначення аномалії гена фактора V (Arg506Gln), форма Кембридж (Arg306Thr).
4.2. Аномалії фактора V (Лейдена), резистентність до APC	Генетичні дослідження мутації (протромбін 20210 G A
4.3. Тромбогенна дисфібриногенемія	Тромбіновий та анцистроновий (рептилазний) час зсідання; рівень пептидів А і В; хроматографія фібриногену; визначення лізису фібриногену; визначення швидкості полімеризації фібрин–мономеру
4.4. Дефіцит і/або аномалії плазміногену	Ослаблення всіх видів фібринолізу, що усувають шляхом додавання до плазми плазміногену

4.5. Дефіцит та порушення вивільнення тканинного активатора плазміногену (ТАП)	Ослаблення активації еуглобулінового фібринолізу під час проведення проби з манжетою
4.6. Високий рівень інгібіторів ТАП (ІТАП–1 та ІТАП–2)	Визначення вмісту ТАП, ІТАП–1, ІТАП–2, α_2 -анти плазміну
4.7. Рідкісні форми (дефіцит фактора XII, плазмового прекалікреїну, високомолекулярного кініногену)	Гіпокоагуляція в АПТВ та депресія XIIа-залежного фібринолізу; зниження активності фактора XII, зниження активності та рівня антигенів відповідних компонентів системи.
5. Форми, пов'язані з підвищенням рівня та недостатньою активацією факторів зсідання	
5.1. Підвищення рівня та активації комплексу "тканинний фактор + фактор VII + фактор Ха + Ca ²⁺ ", включаючи симптомні форми при гестозі, гіперліпідемії, атеросклерозі, органів черевної порожнини	Визначення вмісту та активної форми фактора VII у плазмі
5.2. Підвищення рівня фактора VIII	Визначення активності фактора VIII у плазмі (активність понад 170%)
5.3. Гіперфібриногенемія (див. п. 1.3)	Визначення вмісту фібриногену в плазмі, в'язкості плазми, ШОЕ
6. Аутоімунна та інфекційно-імунна тромбофілія	
6.1. Антифосфоліпідний синдром (АФС) 6.1.1. Первинний АФС 6.1.2. Вторинний АФС при системних імунних захворюваннях та пухлинах: – форми з антитілами до β_2 ГП–1, аннексину V, протромбіну та ін. – форми з резистентністю до ПС (див. п. 4.1)	Визначення вовчакового антикоагулянту (ВА) з використанням коагуляційних фосфоліпідзалежних методів та тесту з мікрофільтрацією плазми; антитіл до β_2 - ГП–1, аннексину V, фактора II та мембранних глікопротеїнів тромбоцитів. Те ж + визначення резистентності до ПС

<p>6.2. При хворобі та синдромі Бехчета</p>	<p>За критеріями діагностики хвороби Бехчета + розгорнуте дослідження гемостазу (за розділами II–IV)</p>
<p>6.3. При імунному тромбоваскуліті 6.3.1. Лікарські форми, у тому числі гепарин–індукована тромбоцитопенія (ГТТ)</p>	<p>Облік динаміки визначення кількості тромбоцитів у крові на 6–ту та 12–ту добу лікування з застосуванням гепарину та інших препаратів</p>
<p>6.4. При інфекційно–імунних захворюваннях 6.4.1. Тромбогеморагічна лихоманка 6.4.2. Гемолітикоуремічний синдром 6.4.3. Бактеріальний ендокардит, сепсис</p>	<p>Облік динаміки кількості тромбоцитів у крові на 6–ту та 12–ту добу лікування з застосуванням гепарину та інших препаратів</p>
<p>7. Паранеопластичні форми</p>	
<p>Синдром Труссо та ін.</p>	<p>Виявлення основного захворювання</p>
<p>8. Метаболічні форми з комплексом порушень у різних ланках системи гемостазу</p>	
<p>8.1. Діабет, діабетична ангіопатія (див. також п. 2.2; 5.1) 8.2. Гіперліпідемія: вроджена, симптоматичні (див. також п. 5.1.). 8.3. Гіпергомоцистеїнемія (гомоцистеїнурія): генетично зумовлена (рання) та набута симптомна (пізня) 8.4. Гіперурикемія (спадкова, вторинна)</p>	<p>Діагностика основних метаболічних розладів; розгорнуті дослідження коагуляційного та тромбоцитарного гемостазу. Визначення рівня гомоцистеїну у плазмі крові та у добовій сечі. Визначення мутації 5, 10–метилентетрагідрофолатредуктази (C677T, Arg→Val) (MTHFR). Проба з навантаженням метіоніном. Визначення рівня сечової кислоти у сироватці крові.</p>

9. Ятрогенні (у тому числі медикаментозні форми)

9.1. Під час катетеризації, стентуванні та шунтуванні судин, протезуванні клапанів серця, імплантації қава-фільтрів, тромбектомії

9.2. Медикаментозні форми

9.2.1. При застосуванні естрогенних контрацептивів

9.2.2. Форми, що обумовлені гемостатичною терапією – концентраціями факторів протромбінового комплексу, десмопресину та ін.

9.2.3. Форми, зумовлені застосування антикоагулянтів:

– ГІТ

– кумариновий тромботичний некроз шкіри

9.2.4. Тромбоз при застосуванні інгібіторів фібринолізу

9.3. При трансплантації кісткового мозку (печінкова венооклюзійна хвороба)

9.4. Тромбоз при гемотерапії онкологічних захворювань

10. Тромбози змішаного генезу*

Облік тромбогенних впливів; розгорнуте дослідження коагуляційного та тромбоцитарного гемостазу

Поява тромбоцитопенії на 6–14-ту добу лікування, у подальшому – тромбозу.

Наявність причинного фактора + дефіцит ПС або резистентність фактора Va до APC

** Встановлено, що при поєднанні тромбогенних факторів, зазначений у пунктах 1–9, частота виникнення тромбозу значно перевищує таку при кожному факторі окремо.*

Аномалії у фібринолітичній системі сприяють підвищенню ризику виникнення ВТЕ, проте, їх клінічне значення недостатньо вивчене. Високий рівень факторів плазми VIII, IX або XI є незалежним фактором ризику, проте, їх вроджений характер ще досліджується.

Не всі види вродженої тромбофілії мають однаковий тромботичний ризик. Найбільш високий він за комбінованих дефектів дефіциту анти-тромбіну і найнижчого рівня фактора V Лейдена. Ризик виникнення

тромбозу надзвичайно високий за наявності дефекту фактору V Лейдена або протромбіну 20210A, він у 50–60 разів вище, ніж у загальній популяції. Також дуже високий ризик тромбозу, коли гетерозиготні дефекти присутні в обох мутаціях.

Набуті порушення, пов'язані з підвищеним ризиком виникнення ВТЕ, включають АФС, мієлопроліферативні захворювання та набуту резистентність до АРС. Припускають, що за дефіциту АТ III та РС також підвищується ризик виникнення тромбозу. Виражений зв'язок встановлений між симптомним ВТЕ та обома АФС: первинним (без системного червоного вовчаку – СЧВ) та вторинним (з СЧВ). У пацієнтів з СЧВ за наявності люпус-антикоагулянту, ризик виникнення ВТЕ вищий, ніж на його відсутності. Так само, у пацієнтів за наявності антитіл до кардіоліпідів ризик ВТЕ значно більший, ніж за їх відсутності.

Справжню поліцитемію, ідіопатичну (спадкову) тромбоцитемію та хронічну мієлоїдну лейкемію розпізнають у напрямку зменшення значущості щодо підвищеного ризику виникнення ВТЕ, особливо тромбозу печінкової або ворітної вени.

Можливість існування тромбофілії слід мати на увазі за наступних ситуацій:

- відомості в анамнезі про ТГВ і ТЕЛА у кровних родичів;
- виникнення тромбозу без видимих причин (ідіопатичний тромбоз);
- виникнення тромбозу під час ситуацій, які зазвичай легко переносяться, зокрема, при застосуванні естрогенів, вагітності, тривалій подорожі чи перельоті;
- поява тромбозу у пацієнтів віком до 40 років;
- поєднання артеріального і венозного тромбозу;
- поєднання тромбозу з загибеллю плода;
- повторний викидень;
- тромбоз незвичайної локалізації (вен головного мозку, брижі кишечника);
- рецидивуючий тромбофлебіт;
- утворення вогнищ некрозу шкіри внаслідок застосування кумаринів.

Найпоширеніші форми тромбофілії:

- резистентність до активованого РС (мутація Лейдена тощо)
- гіпергомоцистеїнемія (мутація гена метилентетрагідрофолатредуктази)
- дефект протромбіну (G20210A)
- дефект РС
- дефект PS
- дефект АТ III
- підвищення рівня фактора Віллебранда
- підвищення рівня фактора VIII
- АФС

Набутий дефіцит АТ III і РС більш поширений, ніж відповідний вроджений дефіцит. Хворих з такими порушеннями обстежували для виявлення стану гіперкоагуляції, пов'язаного з синдромом дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові (ДВЗ-синдром), сепсисом за наявності потенційно будь-якого мікроорганізму, тяжким гострим респіраторним дистрес-синдромом, тяжким ушкодженням тканин, пошкодженням голови, жировим емболізмом, тяжким панкреатитом, солідною пухлиною, гематологічними злоякісними захворюваннями, відшаруванням плаценти, емболізмом амніотичною рідиною, гігантською гемангіомою, великою аневризмою судин, зміїним укусом, тяжкою реакцією на трансфузію, відторгненням трансплантата та ГПТ, проте, їх зв'язок з тромбозом не доведений.

У пацієнтів з ВТЕ за наявності тимчасових сприяючих факторів ризику частота виникнення рецидиву невелика, і навпаки, у пацієнтів за неспровокованого ідіопатичного ВТЕ – вона значна, що зумовлює необхідність проведення скринінгу щодо виявлення тромбофілії. Ризик виникнення рецидиву ВТЕ не підвищується або дещо підвищується для фактора V Лейдена, мутації гена протромбіну та титру антитіл до кардіоліпіну, проте, він значно підвищений за умови дефіциту АТ III, РС та PS і ще вище – для фактора VIII. Ризик появи рецидиву ВТЕ у пацієнтів за дефіциту АТ III, РС або PS вище протягом 1 року, особливо якщо перший епізод «спонтанний». Доведено, що застосування при залишковому ТГВ дуплексного сканування, кількісного ELISA з визначенням вмісту Д-димерів та скринінгу щодо тромбофілії через 1 міс після припинення антикоагулянтної терапії з приводу вперше виявленого ідіопатичного ВТЕ можуть допомогти у прогнозуванні ризику виникнення рецидиву ВТЕ.

Результати лікування набутих гематологічних розладів, зокрема, наявності лупус-антикоагулянту, антитіл до кардіоліпінів, пов'язаних зі схильністю до ВТЕ, найбільш несприятливі внаслідок високої частоти виникнення рецидиву. Якщо ж антикоагулянтну терапію припиняють, збільшується смертність.

Роль тромбофілії у виникненні ТГВ у пацієнтів, яким здійснене хірургічне втручання, обговорюється, зокрема у хворих, яким проводили відповідну тромбопрофілактику. Поки лише деякі автори наводять дані, що підтверджують підвищений ризик виникнення післяопераційного ТГВ за наявності тромбофілії, решта – не знайшли такий зв'язок. Wahlander та співавтори встановили, що наявність тромбофілії сприяє підвищенню ризику виникнення пізнього післяопераційного тромбозу.

Пацієнти, у яких виявляють один тимчасовий фактор ризику, особливо за післяопераційного ТГВ, мають позитивний прогноз. При так званому «ідіопатичному» тромбозі майже у 20% пацієнтів через 2 роки після припинення застосування антикоагулянтів виникає рецидив. Ще несприятливіший прогноз відзначають за наявності персистуючого фактору ризику, наприклад, пухлини або АФС.

З'ясування причин виникнення тромбофілії немає значення для діагностики та початкової терапії ТГВ. Воно доцільне лише для вирішення питань тривалості вторинної профілактики та деяких інших.

ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ

За наявності ТГВ без видимої причини протягом 1 року ризик існування пухлини є високим. Це дає підстави вважати пухлину причиною виникнення тромбозу за відсутності інших видимих причин. За наявності пухлини також частіше виникає венозна тромбоемболія: на момент встановлення остаточного діагнозу майже у 15% хворих з ТГВ виявляють пухлину. Крім того, у пацієнта з ідіопатичним ТГВ ризик наявності невстановленої злоякісної пухлини підвищений на 3–15%. Це свідчить про доцільність виключення діагнозу пухлини як причини ТГВ у неясних ситуаціях. За даними досліджень, під час ретельного обстеження хворого можна виявити пухлину. Майже у 50% таких пацієнтів виявляють локальні пухлини, їм показане радикальне лікування. Зв'язок між

зниженням смертності та виявленню пухлини не доведений. Тому обсяг обґрунтованої програми обстеження хворого не може бути визначений.

При виявленні ідіопатичного ТГВ рекомендують провести обстеження для виключення можливої злоякісної пухлини.

Наступна програма обстеження має тільки рекомендаційний характер: цілеспрямований анамнез і обстеження, основані лабораторні дослідження, застосування відповідно до віку і статі плану виявлення пухлин, рентгенівське дослідження, УЗД органів черевної порожнини, тест на приховану кров у калі.

ДІАГНОСТИКА ТРОМБОЕМБОЛІЇ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ (ТЕЛА)

Клінічні прояви ТЕЛА залежать від локалізації емболів, ступеня порушення легеневого кровотоку, наявності супутніх захворювань. Клінічні ознаки, незважаючи на їх неспецифічність, дають вагомий підстави припустити наявність захворювання і орієнтовно судити про локалізацію ураження. Про можливість виникнення ТЕЛА свідчать наявність задишки, болю в грудях, втрата свідомості, при цьому у 97% хворих задишка, тахіпное та біль в грудях поєднані. Під час аналізу даних міжнародного реєстру ICOPER, у більшості (89%) хворих виявлені клінічні ознаки ТЕЛА і стабільні показники гемодинаміки, у 4% – відзначено нестабільність гемодинаміки (систоличний артеріальний тиск нижче 90 мм рт. ст.), у 7% – перебіг захворювання безсимптомний. Частота виявлення основних клінічних ознак ТЕЛА наведена у табл. 3.

Таблиця 3. Частота виявлення основних клінічних симптомів ТЕЛА за даними реєстру ICOPER (2454 пацієнта)

Клінічна ознака	Частота виявлення ознаки, %
Задишка	82
Тахіпное (ЧД понад 20 за 1 хв.)	60

Тахікардія (ЧСС більше 100 за 1 хв.)	40
Біль в грудях	49
Кашель	20
Втрата свідомості	14
Кровохаркання	7

Примітка. ЧСС – частота скорочень серця; ЧД – частота дихання.

Визначення клінічної ймовірності – важливий компонент ведення пацієнтів при припущенні про наявність ТЕЛА. Як перший етап діагностики у клінічній практиці частіше використовують правило (шкалу) P. S. Wells (табл. 4) і Женевський рахунок (табл. 5).

Таблиця 4. Шкала оцінки ймовірності виникнення ТЕЛА на підставі аналізу клінічних ознак (P. S. Wells, M. Rodger, 2000)

Ознака	Кількість балів
Клінічні симптоми ТГВ нижніх кінцівок (як мінімум, їх набряк і болючість під час пальпації по ходу вен)	+3
Під час проведення диференційної діагностики наявність ТЕЛА більш імовірна, ніж альтернативний діагноз	+3
Тахікардія (ЧСС більше 100 за 1 хв.)	+1,5
Імобілізація чи хірургічне втручання протягом останніх 4 тиж.	+1,5
ТГВ нижніх кінцівок чи ТЕЛА в анамнезі	+1,5
Кровохаркання	+1
Онкологічні захворювання на сьогодні або 6 міс назад і менше	+1

Якщо сума балів за шкалою менше 2, ймовірність ТЕЛА низька; 2–6 балів – помірна, понад 6 балів – висока.

Таблиця 5. Переглянутий Женевський рахунок клінічної вірогідності ТЕЛА (G. Le Gal і співавт., 2006)

Ознака	Кількість балів
Вік 70 років і старше	+1
ТЕЛА чи ТГВ в анамнезі	+3
Хірургічне втручання (під загальним знеболюванням) чи травма (нижніх кінцівок) протягом минулого місяця	+2
Активне злоякісне новоутворення	+2
Кровохаркання	+2
ЧСС, за 1 хв.	
75–94	+3
94 і більше	+5
Біль в одній нижній кінцівці	+3
Біль під час пальпації по ходу глибоких вен, набряк однієї нижньої кінцівки	+4

Якщо сума балів за шкалою становить 0–3, імовірність ТЕЛА низька; при 4–10 балів – помірна, 11 балів і більше – висока.

Масивна ТЕЛА (емболи локалізовані в головних легеневиx артеріях або легеневому стовбурі) частіше проявляється ознаками гострої серцево–легеневої недостатності. Виникають колапс, виражена задишка (як правило, інспіраторна, не супроводжується ортопноє), тахікардія, біль за грудниною. Збільшення печінки, набухання і пульсацію яремних вен (ознаки правошлуночкової недостатності) виявляють за умови вимкнення з кровообігу понад 60% артеріального русла легень. Діагноз легеневої емболії легше встановити за наявності ознак ТГВ нижніх кінцівок, проте, на жаль, вони часто відсутні.

Всім пацієнтам при виникненні ТЕЛА рекомендовані наступні дослідження:

- електрокардіографія (ЕКГ)
- рентгенографія органів грудної клітки
- ехокардіографія
- перфузійна сцинтиграфія легень, або спіральна комп'ютерна томографія, або
- ангіопульмонографія
- УЗД магістральних вен нижніх кінцівок.

Специфічні ознаки ТЕЛА за даними ЕКГ: гостра поява змін, що свідчать про поворот осі серця за годинниковою стрілкою і частково ішемію міокарда, зокрема, поява зубця Q у III відведенні з одночасним збільшенням амплітуди зубця S у I відведенні і негативного зубця T у III відведенні (синдром Мак – Гінна – Уайта); негативних симетричних зубців T у відведеннях V1 – V3(4); підйом сегмента ST у відведеннях III, aVF, aVR і V1–V3(4); блокада правої ніжки передсердно-шлуночкового пучка; зміщення перехідної зони до лівих грудних відведень. Тільки у 33% пацієнтів на ЕКГ виявляють ознаки перевантаження правих відділів серця. Майже у 20% хворих за наявності ТЕЛА зміни на ЕКГ взагалі можуть бути відсутніми.

Рентгенологічні ознаки ТЕЛА малоспецифічні: розширення верхньої порожнистої вени, збільшення правих відділів серця, вибухання артеріального конусу, високе розташування куполу діафрагми на боці ураження, дископодібні ателектази, інфільтрація тканини легенів, плевральний випіт. Високоспецифічним для ТЕЛА є лише симптом Вестермарка (розширення кореня легені і збіднення малюнку в зоні ураження), проте, його спостерігають рідко (у 5% хворих) навіть при тромбоемболії великих легеневих судин. Рентгенологічні ознаки найбільш показові при інфаркті–пневмонії, проте, їх спостерігають лише у 37% хворих.

Дані ЕКГ і рентгенологічного дослідження грудної клітки мають вирішальне значення для виключення пневмонії, пневмотораксу, інфаркту міокарда та перитоніту.

Ехокардіографія дозволяє опосередковано підтвердити діагноз ТЕЛА і диференціювати легеневу емболію від інфаркту міокарда, випітного пе-

рикардиту, розшарування аорти тощо. За даними дослідження виявляють гіпокінезію і дилатацію правого шлуночка; парадоксальну рухливість міжшлуночкової перегородки; регургітацію на тристулковому клапані; відсутність/ зменшення спадіння нижньої порожнистої вени під час вдиху; дилатацію легеневої артерії; ознаки легеневої гіпертензії. Можливе виявлення перикардiального випоту, шунтування крові справа наліво через відкрите овальне вікно, інколи – тромби у правих відділах серця, які можуть бути джерелом емболії легеневої артерії. Також описані кілька специфічних ознак ТЕЛА: МакКонела (збереження рухливості верхівкового сегмента правого шлуночка за наявності гіпокінезії інших його відділів) та «60/60» (час прискорення потоку в легеневій артерії менше 60 мс і градієнт тиску за недостатності тристулкового клапана від 30 до 60 мм рт. ст.).

В діагностиці ТЕЛА інформативним (у 87% спостережень) є також **радіонуклідне дослідження**. Для дефектів перфузії емболічного генезу характерні: чітке окреслення, трикутна форма і розташування, що відповідає зоні кровопостачання ураженої судини (частка, сегмент); нерідко – численні дефекти перфузії. Діагностична цінність дослідження знижується при оклюзії дрібних гілок легеневої артерії.

«Золотим стандартом» в діагностиці ТЕЛА вважають **ангіопульмонографію**. Ознаками ТЕЛА є: «ампутація» судини (за умови повної обструкції артерії) і дефект наповнення у просвіті. Ангіографію проводять за невизначених даних скінтіграфії легень на тлі клінічного припущення про наявність ТЕЛА.

Спіральна комп'ютерна томографія з контрастуванням судин дозволяє візуалізувати тромби в легеневій артерії, а також зміни легень, спричинені іншими захворюваннями органів грудної порожнини (пухлини, судинні аномалії, ангіосаркома), які можуть проявлятися дефектами перфузії за даними скінтіграфії легень або дефектами наповнення – за даними ангіопульмонографії. Мультиспіральна (мультидетекторна) КТ завдяки високій інформативності та безпечності у теперішній час замінює ангіопульмонографію як «золотий стандарт» діагностики ТЕЛА. Вона дозволяє адекватно візуалізувати легеневі артерії до рівня сегментарних. Дані клінічних досліджень свідчать, що виявлення тромбу в легневих артеріях за даними односпіральної чи мультиспіральної КТ є достатньою підставою для встановлення діагнозу ТЕЛА.

Вміст Д-димерів визначають тільки після оцінки клінічної вірогідності ТЕЛА. Нормальний рівень Д-димерів (менше 500 мкг/л) в плазмі крові дозволяє з точністю понад 90% відкинути припущення про наявність ТЕЛА у хворих за низької або середньої вірогідності. У хворих за високої клінічної вірогідності ТЕЛА цей тест не проводять.

Візуалізуючі методи (сцинтиграфія легень, ангіопульмонографія, спіральна КТ) слід використовувати якомога раніше.

Діагноз ТЕЛА встановлюють на підставі аналізу результатів клінічного обстеження, інструментальних і лабораторних досліджень, проте, у 66% спостережень тромбоемболію гілок легеневої артерії не діагностують. За життя діагноз правильно встановлюють лише у 34% пацієнтів, у 9% відзначають її псевдопозитивний діагноз.

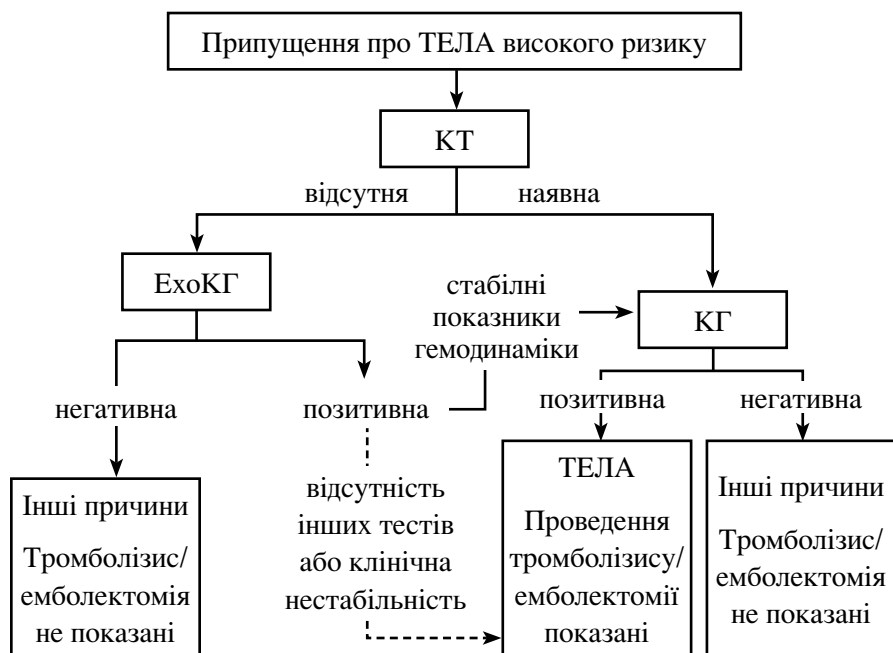
Достовірний діагноз ТЕЛА можливо встановити на підставі оцінки результатів:

- спіральної КТ з контрастуванням
- ангіопульмонографії
- сцинтиграфії легень
- ехокардіографії, проведеної в динаміці.

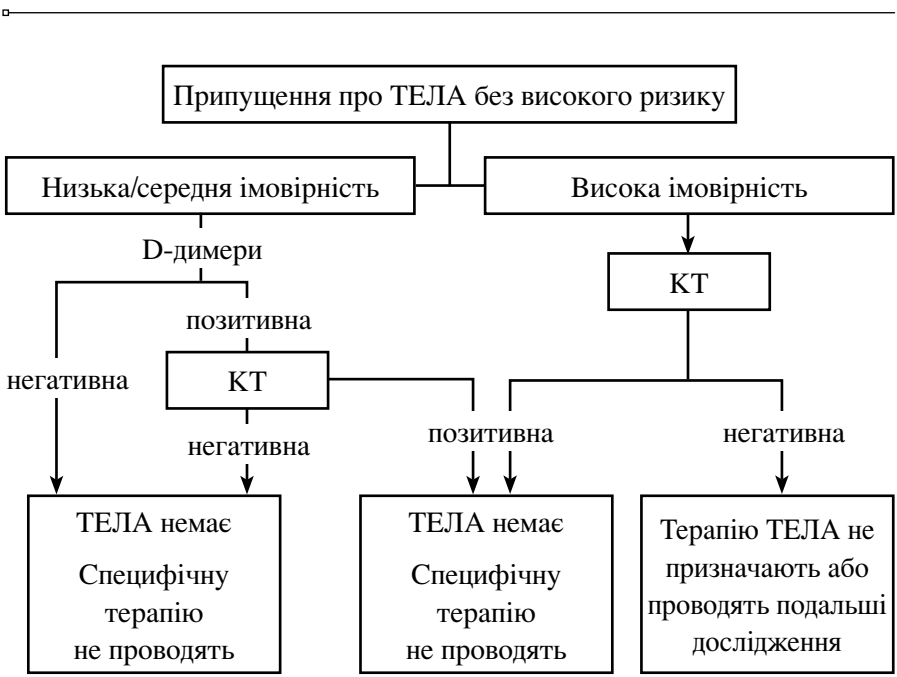
Сьогодні досконалий алгоритм діагностики ТЕЛА базується на результатах КТ. Стратегія діагностики і підходи до лікування ТЕЛА визначаються ризиком виникнення ускладнень і відрізняються за стабільних і нестабільних показників гемодинаміки.

Наявність кардіогенного шоку чи артеріальної гіпотензії значно підвищує ймовірність виникнення ТЕЛА (слід виключити кардіогенний шок, гостру дисфункцію клапанів серця, тампонаду, розшаровуючу аневризму аорти). За такої ситуації для початкової оцінки стану пацієнта найбільш корисне проведення ехокардіографії, яка дозволяє встановити непрямі ознаки гострої легеневої гіпертензії та перевантаження правого шлуночка. Якщо стан пацієнта чи оснащення центра не дозволяють застосування інших (прямих) методів діагностики, позитивний результат ехокардіографії свідчить про доцільність проведення специфічного лікування тільки на підставі даних цього методу. Остаточо підтвердити діагноз у більшості хворих (за умов стабілізації їх стану) дозволяє КТ. Проведення легеневої ангіографії не рекомендують, зважаючи на висо-

кий ризик смертності за нестабільних показників гемодинаміки та ризик виникнення кровотечі на тлі проведення тромболітичної терапії.



У пацієнтів за стабільних показників гемодинаміки діагностику розпочинають з визначення ймовірності існування ТЕЛА на підставі аналізу клінічних даних (правило P. S. Wells та Женевський рахунок). У пацієнтів за високої клінічної ймовірності ТЕЛА, а також за низької ймовірності та підвищеного рівня Д-димерів рекомендують проведення мультиспіральної КТ. Позитивні результати КТ є підставою для початку специфічної терапії. За негативного результату мультиспіральної КТ діагноз ТЕЛА можна виключити. Виключення ТЕЛА за даними односпіральної КТ можливе лише після виключення ТГВ нижніх кінцівок (ультразвукове сканування).



ЛІКУВАННЯ ТРОМБОЗУ ГЛИБОКИХ ВЕН

ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

Мета лікування гострого ТГВ – уникнення смерті хворого та попередження непрацездатності від ТЕЛА, попередження рецидиву ВТЕ та післятромботичної хвороби (ПТХ) внаслідок венозної обструкції і/або дисфункції венозних клапанів. Гостре поширення ТГВ та прогресуючий набряк нижньої кінцівки можуть спричинити підвищення компартмент – тиск, що зумовлює больову синю флегмазію, венозну гангрену та втрату кінцівки.

Антикоагулянти

За підтвердженого діагнозу ТГВ необхідне проведення негайної адекватної антикоагулянтної терапії для попередження прогресування тромбозу та виникнення ТЕЛА.

Лікування гострого ТГВ має на меті попередження виникнення ускладнень, включаючи ТЕЛА та ПТХ. Антикоагулянтну терапію слід починати негайно, що дозволяє суттєво зменшити ризик появи ТЕЛА.

В складі комбінованої антикоагулянтної схеми лікування гострого ТГВ можуть використовуватись нефракціонований гепарин (НФГ), фондапаринукс або низькомолекулярний гепарин (НМГ). НМГ є надійними і ефективними антикоагулянтами, як і НФГ, проте НМГ мають деякі доведені переваги в порівнянні з НФГ.

Лікування гострого ТГВ починають з введення парентеральних форм антикоагулянтів 1 або 2 рази на добу. Одночасно застосовуються перорально антагоніст вітаміну К (АВК). Після досягнення стійкого цільового значення МНВ (2,0-3,0), але не раніше ніж через 5 днів, парентеральне введення антикоагулянту припиняється і продовжується застосування АВК тривало.

В якості нової альтернативної схеми лікування ТГВ застосовується монотерапія ривароксабаном: таблетки 15 мг 2 рази на добу на протязі перших 21 днів з подальшим продовженням застосування таблеток 20 мг один раз на добу тривало. Ривароксабан є прямим інгібітором фактору Ха, що

не має впливу на АТ. Крім того, на відміну від АВК, завдяки широкому терапевтичному вікну, передбачуваній фармакокінетиці та практично відсутній взаємодії з іншими препаратами та продуктами харчування, ривароксабан не потребує рутинного моніторингу параметрів згортання крові, що має важливе значення при тривалому застосуванні.

Обидві вказані схеми антикоагулянтної терапії ТГВ є адекватними щодо ефективності і надійності. Наводимо специфічні дози та схеми застосування різних препаратів (табл. 6).

Таблиця 6. Антикоагулянти, які використовують в Україні для лікування та профілактики венозного тромбозу

Діюча речовина	Препарат	Виробник	Дози	Кратність застосування на добу
<i>Нефракціонований гепарини (НФГ)</i>				
Гепарин	Гепарин	Біолек, Gedeon Richter та ін.	10000-80000 ОД на добу (індивідуальний підхід)	
<i>Низькомолекулярні гепарини (НМГ)</i>				
Дальтепарин	Фрагмін	Pfizer	100 МО/кг п.ш. 200 МО/ кг п.ш.	2 1
Еноксапарин	Клексан	Sanofi– Aventis	1,0 мг/кг п.ш. 1,5 мг/кг п.ш.	2 1
Надропарин	Фраксипарин	GSK	0,1 мл/10кг п.ш.	2
Беміпарин	Цибор	ROVI	115 МО/кг п.ш.	1

<i>Пентасахарид</i>				
Фондапаринукс	Арікстра	GSK	Маса тіла до 50 кг – 5,0 мг п.ш.	1
			Маса тіла 50–100 кг – 7,5 мг п.ш.	1
			Маса тіла понад 100 кг – 10 мг п.ш.	1
<i>Антагоністи вітаміну К</i>				
Варфарин	Варфарин	Orion, Nусomed,	Доза титрується, базуючись на цільовому МНВ (2,0-3,0). Початкова доза – 2,5-5 мг на добу	1
Варфарин	Варфарин-ФС	Фарма Старт		
<i>Прямий інгібітор фактора Ха</i>				
Ривароксабан	Ксарелто	Bayer	Табл. 15 мг двічі на добу протягом 3 тижнів з переходом на табл. 20 мг 1 раз на добу*	2
				1

** При нирковій недостатності легкого та середнього ступеню (кліренс креатиніну ≥ 30 мл/хв) корекція дози ривароксабану не потрібна. При нирковій недостатності тяжкого ступеню препарат застосовується з обережністю. При кліренсі креатиніну менше 15 мл/хв використання ривароксабану не рекомендується.*

Слід підкреслити, що НМГ не є взаємозамінними. Вибір НМГ повинен відображати рівень клінічних доказів по кожному з показань.

Адміністрація по контролю за харчовими продуктами та лікарськими препаратами (FDA, США): «FDA попереджує лікарів та інших спеціалістів охорони здоров'я про важливість пильного вибору того чи іншого НМГ; особливо важливим є той факт, що один НМГ не може бути заміненим на інший»

Американська колегія торакальних лікарів (ACCP): «У зв'язку з тим, що у процесі виробництва НМГ використовуються різні методи деполімеризації, вони (НМГ) відрізняються за фармакокінетикою та антикоагулянтними властивостями і не повинні замінити один інший»

Європейський консенсус (ICS 2006): «Регуляторні органи Європи та Північної Америки розглядають різні НМГ як окремі лікарські засоби. Вони вимагають, щоб кожне з показань для кожного з препаратів було клінічно підтверджено... Заміна одного препарату на інший є неадекватною»

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я: «Робоча група обґрунтовано вважає, що... різні препарати НМГ відрізняються такими параметрами, як молекулярна маса, фізико-хімічні властивості, анти-Ха/анти-Па співвідношення і т.і.»

НМГ значно рідше, ніж НФГ, спричиняють гепарин-індуковану тромбоцитопенію типу II.

Клінічні проблеми з зменшенням кількості тромбоцитів і виникненням нових ділянок оклюзії судин слід очікувати не раніше 9-ї доби, якщо раніше лікування не проводили. Тому за умови тривалого лікування НФГ необхідно щотижня контролювати кількість тромбоцитів. Застосування НФГ завжди вимагає проведення лабораторного контролю, як правило, визначення активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ). Для контролю ефективності НМГ це не потрібне, за винятком вагітних жінок. В практиці доцільно визначати активність фактора анти-Ха: при одноразовому застосуванні НМГ цей показник має бути в межах 1,0–2,0 МО/мл, при дворазовому – 0,6–1,0 МО/мл (слід визначати через кожні 3–4 год.). Необхідно мати на увазі і специфічні особливості кожного НМГ.

Нефракціонований гепарин призначають при вираженій нирковій недостатності і після реконструктивних втручань (відновлення прохідності венозних судин.

Нові пероральні антикоагулянти такі як ривароксабан не асоціюються

з розвитком тромбоцитопенії, що доведено у ряді досліджень ривароксабану при різних показаннях.

Рекомендації

Для ефективного лікування ТГВ необхідно негайно розпочати антикоагулянтну терапію за однією з приведених схем:

- Негайне призначення парентерального антикоагулянту (НМГ, НФГ, фондапаринукс) в комбінації з АВК (ступінь А). Комбіноване лікування необхідно продовжувати до стійкого досягнення цільового значення МНВ (2,0-3,0) але не менше 5 днів, після чого продовжується монотерапія АВК (ступінь А).
- Негайно розпочати прийом ривароксабану. Протягом перших 3 тижнів застосовуються таблетки по 15 мг 2 рази на добу. Після закінчення початкового періоду терапії (3 тижні) продовжується прийом табл. ривароксабану 20 мг один раз на добу.

Перевагою останньої схеми є простота клінічного застосування та відсутність необхідності моніторингу параметрів згортання крові (проте на період переходу з АВК на ривароксабан та навпаки, вимагається моніторинг МНВ).

Внутрішньовенне введення НФГ, яке потребує госпіталізації хворого, у теперішній час використовують рідко.

При застосуванні НФГ на початку лікування швидко досягають та підтримують рівень АЧТЧ у межах 1,5–2,5 разу вище початкового, що вірогідно зменшує частоту виникнення рецидиву венозного тромбозу (ступінь А).

Дані рандомізованих досліджень свідчать, що НМГ, які використовують підшкірно, можуть замінити НФГ у лікуванні ТГВ (**комбінована схема**).

Якщо не заплановане проведення додаткових діагностичних чи лікувальних процедур, безпосередньо після підтвердження діагнозу ТГВ, поряд з початковою антикоагулянтною терапією слід розпочинати вторинну профілактику. Відповідно до сучасних стандартів призначають антагоністи вітаміну К з метою досягнення бажаної величини міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Застосування антагоністів вітаміну К потребує відрегульованого підтримання МНВ на рівні 2,0–3,0 (ступінь А).

Перехід з антагоністу вітаміну К на ривароксабан:

Припинити застосування антагоніста вітаміну К та на наступний день визначити МНВ.

Якщо МНВ перевищує 2,5, тоді необхідно повторити визначення МНВ наступного дня. При цьому антикоагулянт не приймається. Якщо показник знову перевищує 2,5, то визначення МНВ необхідно повторити ще раз приблизно через добу і так далі. АВК мають тривалий період напіввиведення, тому може статися так, що декілька днів пацієнт перед переходом на ривароксабан не приймає антикоагулянтів (поки МНВ не знизиться до 2,5).

Прийом ривароксабану починається при значенні МНВ $\leq 2,5$.

Перехід з ривароксабану на антагоніст вітаміну К:

Перед прийомом першої таблетки АВК (у звичайний час прийому антикоагулянту) необхідно визначити МНВ.

Якщо показник МНВ ≥ 2 , то продовжують прийом АВК (ривароксабан більше не приймають).

Якщо МНВ < 2 , то продовжують прийом ривароксабану одночасно з АВК із повторним визначенням МНВ через добу. У зв'язку з тим, що ефективна концентрація АВК досягається повільно, частині пацієнтів при переході на АВК прийдеться декілька днів приймати ривароксабан та АВК одночасно (поки МНВ не досягне значення $\geq 2,0$).

При переході пацієнтів з АВК на ривароксабан після прийому ривароксабану значення МНВ можуть бути хибно підвищені. Ці значення МНВ не можна використати для оцінки антикоагулянтної активності ривароксабану.

Перехід з ривароксабану на парентеральні антикоагулянти.

Необхідно припинити прийом ривароксабану, ввести першу дозу парентерального антикоагулянту в момент, коли повинна була застосовуватись наступна доза ривароксабану.

Перехід з парентеральних антикоагулянтів на ривароксабан.

У пацієнтів, які отримують парентеральні антикоагулянти, прийом ривароксабану слід розпочинати за 0-2 години до моменту наступного

планового введення парентерального препарату (наприклад низькомолекулярного гепарину) або у момент припинення введення парентерального препарату (наприклад нефракціонованого гепарину для внутрішньовенного введення).

Щодо тривалості лікування, визначальними є причини тромбозу (первинний чи вторинний ТГВ), персистуючі фактори ризику (пухлина, тромбофілія), дані анамнезу (первинний, повторний ТГВ). Такий підхід відображений у табл. 8. За наявності протипоказань до призначення непрямих антикоагулянтів (особливо високого ризику виникнення кровотечі), появи тяжких побічних реакцій (кровотечі) або тимчасових протипоказань (виразкова хвороба) можливе проведення альтернативної антикоагулянтної терапії. Різноманітні НМГ перевірені та придатні для призначення з профілактичною або лікувальною метою. За даними двох досліджень відзначено меншу частоту виникнення кровотечі при застосуванні НМГ, ніж антагоністів вітаміну К за однакової ефективності цих препаратів. Порівняльні дослідження ефективності різноманітних НМГ відсутні. Під час вторинної профілактики щодо частоти виникнення рецидиву ТГВ у пацієнтів за наявності пухлини НМГ мають переваги у порівнянні з непрямыми антикоагулянтами, в той час як смертність і частота кровотечі практично не різняться.

Антагоністи вітаміну К призначають, як правило, з 1–2-ї доби лікування з досягненням терапевтичної межі МНВ 2,0–3,0.

Таблиця 7. Схема насичувальної терапії з використанням варфарину (М. J. Kovacs et al., 2003)

Доба дослідження	Показник МНВ	Доза варфарину, мг
1-ша	–	5
2-га	–	5
3-тя	Менше 1,5	10
	1,5–1,9	5
	2,0–2,9	2,5
	Більше 3,0	–

4-та	Менше 1,5	10
	1,5–1,9	7,5
	2,0–2,9	5
	Більше 3,0	–
5-та	Менше 2,0	10
	2,0–2,9	5
	Більше 3,0	–
6-та	Менше 1,5	10
	1,5–1,9	7,5
	2,0–2,9	5
	Більше 3,0	–

Таблиця 8. Тривалість вторинної профілактики з використанням антагоністів вітаміну К після ВТЕ (ТГВ, легенева емболія)

ВТЕ	Тривалість профілактики, міс.
<i>Перший тромбоемболічний стан</i>	
• за тимчасового фактору ризику	3
• ТГВ дистально чи проксимально, легенева емболія)	6-12
• за ідіопатичного стану чи тромбофілії	12
• за комбінованої тромбофілії чи синдрому АФС	
<i>Рецидивуюча тромбоемболія або активне пухлинне захворювання</i>	Необмежена

Антикоагулянтна терапія ефективна щодо профілактики рецидивів ТГВ. Для вторинної профілактики ТГВ у деяких ситуаціях виправдано протягом тривалого часу призначати НМГ замість антагоністів вітаміну К. Небезпека виникнення кровотечі при цьому менша. Оптимальна доза не визначена.

Згідно результатам багатоцентрового дослідження EINSTEIN EXT, ефективним є тривале застосування ривароксабану 20 мг 1 раз на добу

з метою профілактики рецидиву після завершення основного періоду лікування ТГВ протягом 3, 6 чи 12 міс.

Під час проведення вторинної профілактики слід зважати на ризик виникнення кровотечі. Масивну кровотечу відзначають під час застосування антагоністів вітаміну К (при МНВ 2,0-3,0) з частотою 1-3% протягом року, менш тяжку кровотечу – майже у 5 разів частіше. Особливо слід мати на увазі ризик виникнення кровотечі за тривалості вторинної профілактики 3-6 міс.

Ризик виникнення кровотечі за різного значення МНВ (за даними досліджень) наведений у табл. 9.

Таблиця 9. Частота виникнення масивної кровотечі в кореляції з МНВ

Дослідження	МНВ	Частота виникнення кровотечі, %
Kearon та співавт., 1999	2,0-3,0	3,8
Schulman та співавт., 1997	2,0-2,85	2,4
Kearon та співавт., 2003	2,0-3,0	0,9
Kearon та співавт., 2003	1,5-1,9	1,1
Ridker та співавт., 2003	1,5-2,0	0,9

МНВ вище 4,0 пов'язане з підвищеною частотою геморагічних ускладнень. Призначати антагоністи вітаміну К можна з першого тижня гепаринотерапії, за винятком пацієнтів, яким показаний тромболізіс, хірургічне втручання або за наявності супутніх захворювань, що сприяють масивній кровотечі.

Гепарин слід призначати, як мінімум, на 5 діб та припиняти його застосування, коли МНВ стабілізується на рівні 2,0-3,0.

Антагоністи вітаміну К застосовують протягом 3-6 міс у пацієнтів після першого епізоду ВТЕ за відсутності діючих факторів ризику. За наявності діючих факторів ризику тривалість лікування більша. Пацієнтам з рецидивним ТГВ призначають більш тривалу схему антикоагулянтної

терапії, ніж тим, у яких виник перший епізод. Оптимальна тривалість антикоагулянтної терапії залежить від ризику виникнення рецидиву ВТЕ.

У 2009 р. опубліковані результати дослідження RECOVER, в якому встановлено, що ефективність прямого інгібітора тромбіну дабігатрану, що призначали всередину в дозі 150 мг двічі на добу була аналогічною ефективності варфарину щодо попередження повторного ТГВ і фатальної ТЕЛА під час лікування пацієнтів з приводу гострого ТГВ. Застосування дабігатрану також не потребувало додаткового моніторингу і було достовірно безпечнішим щодо виникнення клінічно значущої кровотечі (масивної та невеликої), її частота становила 5,6% – при використанні дабігатрану та 8,8% – варфарину ($p=0,002$).

Встановлені дози НМГ можуть бути застосовані при особливих станах – вагітність, активний раковий процес (часто резистентні до антагоністів вітаміну К).

Рекомендації

При ТГВ гомілки (як найбільш розповсюдженій клінічній ситуації) призначають антикоагулянтну терапію на 3 міс. За ідіопатичного ТГВ гомілки лікування більш тривале (**ступінь А**).

Застосування еластичних компресійних панчох (II клас, які треба носити щонайменше 2 роки) сприяють більш швидкому зменшенню інтенсивності болю та набряку, ймовірності виникнення ПТХ.

НМГ та ниркова недостатність

Підвищений ризик виникнення кровотечі не доведений у пацієнтів за наявності ниркової недостатності, яким призначали профілактичні дози НМГ. Проте, у пацієнтів за тяжкої ниркової недостатності профілактичні дози НМГ повинні бути менші і цих пацієнтів слід обстежувати з метою попередження можливої кровотечі.

У пацієнтів за наявності ниркової недостатності при застосуванні НМГ в лікувальних дозах збільшується ризик виникнення масивної кровотечі через тривалий період їх напіввиведення. Дійсний ризик виникнення масивної кровотечі не був оцінений у дослідженнях. Такі дослідження необхідно проводити з кожним НМГ з огляду на їх різні фармакологічні властивості. Масивна кровотеча виникла в 1 (2%) пацієнта з 50 – за нормальної функції нирок та у 16 (30%) з 53 – якщо рівень креатиніну

перевищував 2 мг/дл ($P < 0,001$). Таким чином, виробники рекомендують зменшувати на 50% дозу НМГ у пацієнтів з тяжкого ушкодження нирок.

Хоча протаміну сульфат ефективний щодо припинення гепарин-індукованої кровотечі у деяких моделях на тваринах, дані щодо такої законності у людини обмежені.

У пацієнтів за тяжкої ниркової недостатності препаратом вибору для надійної антикоагуляції є НФГ (на основі співвідношення ризик/користь), якщо порівнювати з НМГ та ефективністю протаміну сульфату у гепаринізованих пацієнтів.

ТРАНСФАСЦІАЛЬНИЙ ТРОМБОЗ

Особливою є ситуація коли тромботичний процес розпочинається у великій чи малій підшкірній вені і поширюється на глибокі вени (трансфасціальний тромбоз). Найчастіше це відбувається у місці впадіння стовбурів підшкірних вен у стегнову чи підколінну вену, рідше – тромби поширюються через перфорантні вени. Поки глибока венозна система не уражена, проведення антикоагулянтної терапії недоцільне (доведено в дослідженнях). При поширенні процесу на глибокі вени виникає ТГВ з можливим ризиком, що потребує відповідного лікування.

Для лікування тромбофлебіту використовують антикоагулянти і нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП):

Якщо тромбофлебіт виник внаслідок ін'єкцій, застосовують НПЗП місцево у вигляді мазей або в таблетках **(ступінь А)**.

Якщо тромбофлебіт виник раптово, призначають гепаринотерапію тривалістю не менше 4 тиж. **(ступінь В)**.

За висхідного тромбофлебіту великої підшкірної вени ноги може бути доцільне перев'язування вени в ділянці сафенофеморального сполучення для попередження поширення тромботичного процесу на стегнову вену і виникнення ТЕЛА. При виникненні варикотромбофлебіту (тромботичне ураження варикозно змінених підшкірних вен) радикальна операція – кро-сектомія (перев'язування вени в ділянці сафенофеморального сполучення), видалення тромбованих і нетромбованих уражених вен з перев'язуванням неспроможних проникних вен – забезпечує прискорення реабілітації хворих.

Лікування трансфасціального тромбозу аналогічно такому ТГВ. При виникненні варикотромбофлебиту слід виконати кросектомію з венекзерезом. Оптимальна тривалість вторинної профілактики не визначена.

ТРОМБОЗ М'ЯЗОВИХ ВЕН

Виникнення ізольованого тромбозу можливе в венозних синусах камбалоподібного м'яза (у 67% спостережень) або в обох головках литкового м'яза (у 33%). При поширенні процесу на магістральні глибокі вени першими, як правило, уражуються задні великогомілкові або малогомілкові вени з поширенням тромбозу на підколінну вену. Частота прогресування процесу та сприяючі чинники невідомі, досліджень в цьому напрямку немає, потреба використання спеціальної тактики лікування обговорюється. Результати великих досліджень свідчать, що поширення тромбозу венозних синусів на магістральні вени можна попередити шляхом комбінованого застосування НМГ в терапевтичних дозах протягом 10 діб та проведенням компресійної терапії.

Оптимальна тактика лікування ізольованого тромбозу венозних синусів не опрацьована. Доцільно проведення компресійної і нетривалої антикоагулянтної терапії.

ІММОБІЛІЗАЦІЯ

Призначення пацієнтам при гострому ТГВ нижніх кінцівок суворого ліжкового режиму до останнього часу сприймалося як догма. В той же час, за умови проведення оптимальної антикоагулянтної терапії іммобілізація у порівнянні з мобільністю хворого не сприяла зниженню ні частоти, ні тяжкості легеневої емболії. Іммобілізація як основа лікування хворого у стаціонарі, відповідно до вимог сьогодення, показана тільки за наявності супутніх захворювань або при плануванні втручання з усунення тромбів.

Іммобілізація пацієнтам з ТГВ будь-якої локалізації не показана, вона можлива для зменшення симптомів болісного набряку.

Мобільність пацієнтів є основною передумовою для амбулаторного лікування ТГВ. Це можливе як за дистального, так і проксимального

тромбозу. Морфологічні особливості тромбу (флотуючий, фіксований до стінки, оклюзуючий) при цьому не мають значення.

АМБУЛАТОРНЕ ЛІКУВАННЯ ТРОМБОЗУ ГЛИБОКИХ ВЕН НИЖНІХ КІНЦІВОК

Пацієнти, у яких ТГВ виник поза лікарнею, рідко мають супутні захворювання, що потребують негайної госпіталізації. Страхи щодо можливих ускладнень під час амбулаторного лікування у великих рандомізованих дослідженнях відзначені як необґрунтовані. Всі елементи терапії ТГВ може виконувати досвідчений сімейний лікар. Найважливішим є проведення оптимальної антикоагулянтної терапії з правильним підбором доз, а також співпраця сімейного лікаря з стаціонаром. В окремих ситуаціях потрібна допомога деяких служб (компресійна терапія, ін'єкції, дозована ходьба).

Амбулаторне лікування ТГВ вимагає достатнього досвіду та знання особливостей захворювання.

РЕЦИДИВ ТРОМБОЗУ ГЛИБОКИХ ВЕН

На перший погляд, ВТЕ – це обмежене у часі захворювання, яке можна ефективно вилікувати протягом 6 міс шляхом застосування антикоагулянтів. Проте, за даними численних досліджень відзначено несподівано високу частоту рецидиву ТГВ: у дослідженні тривалістю 10 років (за даними Італійського та Американського реєстрів) частота рецидиву становила майже 30%. Ризик виникнення рецидиву може бути високим за наявності залишкового венозного тромбозу або підвищенні рівня Д-димерів. Ці дані зумовили необхідність проведення досліджень для встановлення, чи слід застосовувати антикоагулянтну терапію протягом 3–6 міс, або, можливо, потребує невизначеного призначення.

В дослідження, в яких вивчали ефективність тривалої антикоагулянтної терапії (більше 6 міс), включали пацієнтів з високим ризиком виникнення рецидиву, ідіопатичним ТГВ і ТЕЛА. Незважаючи на точне визначення терміну «ідіопатичний», майже у кожному сучасному дослідженні доведено, що за тривалої антикоагулянтної терапії ризик виникнення пізнього рецидиву зменшується майже на 67%.

Рекомендації

Оптимальна тривалість антикоагулянтної терапії потребує подальшого вивчення. Необхідно уточнити адекватну тривалість застосування антагоністів вітаміну К у пацієнтів за ідіопатичного ВТЕ (**ступінь В**).

ЗАХОДИ З УСУНЕННЯ ТРОМБОТИЧНИХ МАС

Метою таких заходів (додатково до антикоагулянтної терапії) є попередження чи зменшення тяжкості ПТХ. Користь зазначених заходів у порівнянні з такою антикоагулянтної терапії повністю не доведена, показання до їх застосування слід розглядати критично з огляду на частоту виникнення життєво загрозливих ускладнень.

Заходи з усунення тромбів (тромболізіс, операція, комбіноване лікування, інші інвазивні втручання) мають сенс особливо, у пацієнтів молодого віку, при виникненні першого поширеного епізоду ТГВ та невеликої тривалості захворювання.

ТРОМБОЛІТИЧНА ТЕРАПІЯ ПРИ ТРОМБОЗІ ГЛИБОКИХ ВЕН НИЖНІХ КІНЦІВОК

Застосування системного тромболізісу при ТГВ сприяє зменшенню частоти рецидивного ТГВ та ПТХ. За даними рандомізованих досліджень з системного призначення стрептокінази, функція венозних клапанів зберігалася краще, ніж при використанні гепарину. В огляді даних 6 клінічних досліджень системний тромболізіс виявився у 3,7 разу ефективніший, ніж гепарин. В об'єднаному аналізі 13 рандомізованих досліджень тільки у 4% пацієнтів, яким призначали гепарин, досягнутий значний або повний лізіс, після системного застосування стрептокінази – у 45%. Проте, тривала інфузія стрептокінази часто є причиною появи алергічних реакцій та геморагічних ускладнень – у 3 рази частіше, ніж у пацієнтів, яким призначали гепарин. До того ж, частота задовільного лізісу тромбів недостатньо висока, щоб зробити позитивні висновки щодо використання системного тромболізісу.

Прямий (селективний) катетерний тромболізіс при тромбозі глибоких вен нижніх кінцівок – прями катетерні методи з використанням

урокинази для лікування проксимального ТГВ забезпечували досягнення повного лізису тромбу у 72% пацієнтів за супутнього зменшення вираженості симптомів. Селективна доставка тромболітичного агента дозволяє досягти високої концентрації речовини в межах тромбу, що б було неможливим за умови його системного призначення. З огляду на одночасний вплив високої концентрації тромболітичного агента на великі сегменти тромбу, ефект тромболізу підвищується, зменшуються тривалість лікування, загальна кількість призначеного тромболітичного агента, частота загальних ускладнень, пов'язаних з тромболізисом.

Під час лізису тромбів стеноз судини може бути скориговані шляхом здійснення ангіопластики та стентування (за умови виникнення рестенозу). Успішне проведення катетерного тромболізу з приводу ілеофemorального ТГВ зумовлює покращання якості життя пацієнтів, прохідність вен та збереження функції венозних клапанів.

Рекомендації

Прямий катетерний тромболізис використовують під час лікування ТГВ, особливо ілеофemorального сегменту у активних пацієнтів за низького ризику кровотечі, тому що ризик появи ПТХ вище, ніж при дистальному ТГВ (**ступінь В**).

Треба уникати використання системного тромболізу, оскільки він менш ефективний, і за більшої тривалості лікувальної інфузії підвищується ризик виникнення геморагічних ускладнень.

ХІРУРГІЧНА ТРОМБЕКТОМІЯ

Хірургічне видалення тромбів рекомендоване, насамперед, при синій флегмазії. Пацієнт повинен бути поінформований про можливі переваги та ризики цієї процедури. Виявлення флотуючого тромбу не завжди є показанням до виконання оперативного втручання. Тромболізис чи тромбектомію необхідно здійснювати у спеціалізованих центрах, які мають достатній досвід виконання подібних втручань. Відновлення прохідності тромбованої вени та збереження функції клапанів важливе для зменшення ризику виникнення та тяжкості ПТХ. За даними тривалих досліджень встановлене поліпшення прохідності клубової вени після тромбектомії у поєднанні з проведенням антикоагулянтної терапії. За даними рандомізо-

ваних досліджень, ілеофemorальна венозна тромбектомія з формуванням тимчасової артеріовенозної фістули у порівнянні з антикоагулянтною терапією забезпечила поліпшення прохідності вени, клінічних та гемодинамічних результатів зі збереженням функції клапанів.

Рекомендації

Хірургічна венозна тромбектомія показана за наявності симптомного ілеофemorального ТГВ та неможливості застосування прямого катетерного тромболізу (ступінь С).

Катетерні механічні маніпуляції - черезшкірну катетерну механічну тромбектомію у теперішній час використовують з метою розчинення, фрагментації та аспірації тромбів і емболів у пацієнтів за гострого масивного ТГВ і ТЕЛА. Застосування цієї маніпуляції більш доцільне за наявності тромбів, тривалість існування яких не перевищує 10–14 діб.

Її ефективність за тривалого існування тромбоемболії менш прогнозована. Даних щодо короткочасних та тривалих ефектів механічного катетерного втручання на стінку судин, венозні клапани та судини легень недостатньо. Метод потребує подальшої оцінки та проведення рандомізованих контрольованих досліджень до того, як будуть надані певні рекомендації.

Застосування кава-фільтрів

В деяких ситуаціях виникають показання до імплантації кава-фільтру, хоча за даними контрольованих досліджень їх цінність остаточно не доведена. У дослідженнях відзначене попередження легеневої емболії при застосуванні кава-фільтрів, проте, це не мало суттєвого впливу на смертність і сприяло збільшенню частоти рецидивів ТГВ у порівнянні з такою в контрольних групах. Кава-фільтри можливо застосовувати за наявності протипоказань до проведення антикоагулянтної терапії, рецидивуючої легеневої емболії за умови застосування адекватної антикоагулянтної терапії, а також підвищеного ризику виникнення кровотечі (наприклад, при політравмі). Завдяки технічним вдосконаленням запропоновані нові типи кава-фільтрів. Через досить високий ризик виникнення ускладнень (тромбоз фільтру, рецидивуюча легенева емболія) слід віддавати перевагу тимчасовим кава-фільтрам.

Імплантація кава-фільтрів показана за виняткових ситуацій за умови всебічного аналізу ризику. При їх використанні, якщо можливо, слід віддавати перевагу тимчасовим кава-фільтрам.

Фільтр встановлюють у нижню порожнисту вену у пацієнтів з приводу проксимального ТГВ, якщо проведення антикоагулянтної терапії протипоказане або її адекватне застосування недостатнє для попередження ТЕЛА.

У пацієнтів груп високого ризику з політравмою та переломами кісток тазу встановлення кава-фільтра сприяло зменшенню частоти виникнення ТЕЛА. Ускладненнями були тромбоз зони імплантації фільтра, його міграція, тромбоз нижньої порожнистої вени. У теперішній час доступні та досліджуються знімні фільтри, проте, показання до їх застосування не обґрунтовані.

Рекомендації

Встановлення кава-фільтру показане пацієнтам за наявності ТЕЛА або проксимального ТГВ, якщо їм протипоказане проведення антикоагулянтної терапії, та з приводу рецидиву ТЕЛА, незважаючи на застосування антикоагулянтної терапії (**ступінь В**).

Розглядається доцільність імплантації кава-фільтрів пацієнтам за масивної травми та переломів тазу (**ступінь С**). Вказівки щодо імплантації або видалення знімних кава-фільтрів не встановлені.

ЛІКУВАННЯ ТРОМБОЕМБОЛІЇ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ

Основною метою лікувальних заходів з приводу ТЕЛА є нормалізація перфузії легень і попередження тяжкої хронічної постемболічної легеневої гіпертензії. Відновлення прохідності легеневих артерій здійснюють консервативним і хірургічним (емболектомія) шляхами. Консервативне лікування передбачає лізис тромбу і попередження тромбоутворення. Вибір методу лікування залежить від тяжкості порушень гемодинаміки і обсягу ураження легеневого артеріального русла.

За немасивної ТЕЛА призначають гепаринотерапію, використовують як НФГ, так і один з НМГ (**ступінь А**). Зручність застосування, невелика ймовірність виникнення алергічних реакцій та гепарин-індукованої тромбоцитопенії обґрунтовують переваги НМГ для лікування хворих цієї категорії.

Лікування з використанням НФГ розпочинають з внутрішньовенного болюсного введення препарату в дозі 5000–10 000 ОД. Потім починають внутрішньовенне крапельне введення препарату. Початкова швидкість інфузії залежить від маси тіла хворого, її обчислюють за номограмою. Гепаринотерапію проводять за обов'язкового контролю АЧТЧ.

Вперше АЧТЧ визначають через 4–6 год. терапії, швидкість інфузії коригують залежно від вираженості антикоагулянтного ефекту. Рекомендоване дотримання АЧТЧ на рівні в 1,5 – 2,5 разу вище, ніж контрольне значення для даної лабораторії (табл. 10).

Таблиця 10. Номограма для визначення дози гепарину під час лікування ТЕЛА (Raschke та співавт., 1996)

Значення АЧТЧ	Початкова доза 80 МО/кг болюс, далі з швидкістю 18 МО/кг за 1 год.
До 35 с (до 1,2 х контроль)	80 МО/кг болюс, збільшення швидкості інфузії на 4 МО/кг за 1 год.
35–45 с (1,2–1,5 х контроль)	40 МО/кг болюс, збільшення швидкості інфузії на 2 МО/кг за 1 год.
36–70 с (1,5–2,3 х контроль)	Без змін
71–90 с (2,3–3,0 х контроль)	Зменшення швидкості інфузії на 2 МО/кг за 1 год.
Більше 90 с (понад 3,0 х контроль)	Припинення інфузії на 1 год., зменшення швидкості інфузії на 3 МО/кг за 1 год.

Для лікування ТЕЛА застосовують підшкірно еноксапарин (клексан) по 1 мг/кг двічі на добу або 1,5 мг/кг 1 раз на добу та дальтепарин (фрагмін) по 100 МО/кг двічі на добу або 200 МО/кг 1 раз на добу (у пацієнтів при онкологічних захворюваннях). Інші НМГ, рекомендовані для лікування

гострого ТГВ, також використовують при ТЕЛА, зокрема, (надропарин (фраксипарин) по 86 МО/кг двічі на добу підшкірно. Тривалість застосування НФГ або НМГ 5-7 діб (ступінь А). Альтернативним методом антикоагулянтної терапії ТЕЛА є фондапаринукс (Арікстра), який призначають підшкірно залежно від маси тіла (до 50 кг – 5,0 мг – 50–100 кг – 7,5 мг; понад 100 кг – 10,0 мг). Застосовують 1 раз на добу. Тривалість лікування від 5 до 9 днів.

Поряд з терапією призначають антикоагулянти непрямої дії – антагоністи вітаміну К. Лабораторний контроль здійснюють шляхом визначення МНВ, яке повинне протягом всього курсу лікування перебувати в межах 2,0 – 3,0 (ступінь А).

За високої клінічної достовірності ТЕЛА антикоагулянтну терапію слід розпочинати негайно, до отримання результатів діагностичних тестів.

Тромболітичну терапію (ТЛТ) проводять всім пацієнтам за наявності масивної ТЕЛА, виражених розладів гемодинаміки (висока легенева гіпертензія, кардіогенний шок і/або серцева недостатність) і низького ризику виникнення кровотечі (ступінь В). Тромболітичний препарат вводиться внутрішньовенно (табл. 11).

Таблиця 11. Рекомендовані режими ТЛГ з приводу ТЕЛА

Препарат	Звичайна схема	Прискорена схема
Стрептокіназа	250 тис. ОД за 30 хв, далі 100 тис. ОД/год протягом 12–24 год	1,5 млн. ОД протягом 2 год
Урокіназа	4400 МО/кг за 10 хв, далі 4400 МО/кг за 1 год про- тягом 12–24 год	3 млн. ОД про- тягом 2 год
Альтеплаза	100 мг протягом 2 год	0,6 мг/кг про- тягом 15 хв (максимальна доза 50 мг)

Ефективність ТЛТ оцінюють за результатами клінічних, ехокардіографічних досліджень, даними повторної перфузійної скінтиграфії легень і контрольної ангіопульмонографії. По завершенні ТЛТ проводять гепаринотерапію з переходом на антикоагулянти для застосування всередину.

Хірургічне видалення тромбів з легеневого русла здійснюють у пацієнтів, які перебувають у критичному стані, або за відсутності клінічного ефекту від ТЛТ (**ступінь В**).

Проведення ТЛТ на тлі антикоагулянтної терапії дозволяє покращити результати лікування хворих з масивною ТЕЛА, а також зменшити частоту рецидивів ВТЕ, проте, користь ТЛТ в кожній ситуації слід порівнювати з ризиком виникнення кровотечі. Імовірність появи кровотечі у хворих за масивної ТЕЛА висока, незалежно від того, чи проводять їм окремо антикоагулянтну чи антикоагулянтну терапію і ТЛТ. У багатьох дослідженнях незалежними факторами ризику вважали вік хворого, збільшення (індекс маси тіла 30 кг/м^2 і більше) чи зменшення маси тіла (менше 70 кг), жіночу стать, наявність артеріальної гіпертензії, проведення ангіографії.

Оскільки у більшості хворих ТЛТ з приводу масивної ТЕЛА проводять за життєвими показаннями, більшість протипоказань є відносними. Абсолютними протипоказаннями до проведення ТЛТ вважають активну внутрішню кровотечу та внутрішньочерепний крововилив.

Тромболізис діє як «медична емболектомія». Дослідження свідчать, що швидке зменшення вираженості проявів «тромботичної оклюзії» внаслідок розчинення тромбів у легеневій артерії зменшує тяжкість правопушпункової серцевої недостатності. У віддаленому періоді тромболізис поліпшує кардіопульмональний резерв, забезпечує повне розсмоктування легневих емболів, попереджає або зменшує вираженість легеневої гіпертензії, покращує стан хворого.

Сьогодні переваги тромболітичних препаратів щодо ефективності під час лікування ТЕЛА не встановлені. Проте, ризик виникнення артеріальної гіпотензії при застосуванні стрептокінази надає переваги використанню альтеплази та урокінази. Введення альтеплази (100 мг протягом 2 год) дозволяє більш швидко досягти тромболітичного та гемодинамічного ефекту, ніж при використанні інших режимів. У зв'язку з цим єдиним режимом фібринолітичної терапії, схваленим FDA (Food and Drug

Administration, США) при ТЕЛА, є введення альтеплази (тканинний активатор плазміногену) в дозі 100 мг протягом 2 год.

Рекомендації

Проведення ТЛТ показане у пацієнтів за масивною ТЕЛА та нестабільних показників гемодинаміки за відсутності абсолютних протипоказань (ступінь А). Якщо ТЛТ протипоказана, потрібне використання механічних катетерних методів або відкритої хірургічної емболектомії (**ступінь С**). ТЛТ не рекомендують хворим за стабільних показників гемодинаміки без ознак перевантаження/ дисфункції правого шлуночка.

ПЕРВИННЕ ЛІКУВАННЯ ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЕМБОЛІЗМУ В ОНКОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Специфічних досліджень з вивчення первинного лікування ВТЕ у пацієнтів з онкологічними захворюваннями немає. Проте, є численні дослідження, в яких порівнювали ефективність використання НФГ і НМГ під час первинного лікування ТГВ, включаючи хворих на рак. Мета-аналіз цих досліджень свідчив, що НФГ, який вводили внутрішньовенно з стандартним моніторингом АЧТЧ, або НМГ при підшкірному введенні залежно від маси тіла без потреби у моніторингу дози, однаково ефективні та безпечні у первинному лікуванні ТГВ.

Рекомендації, розроблені для пацієнтів без онкологічних захворювань, можливо екстраполювати для використання у пацієнтів з онкологічними захворюваннями при виникненні у них ТГВ.

Застосування НМГ для лікування ТГВ забезпечує можливість амбулаторного ведення пацієнтів з тромбоемболією, пов'язаною з онкологічним захворюванням. Первинне лікування ТЕЛА у таких хворих не є специфічним. Проте, в деяких дослідженнях оцінювали ефективність використання як внутрішньовенно НФГ, так і підшкірно НМГ для лікування ТЕЛА.

В дослідженні, до якого були включені 108 пацієнтів з ТЕЛА, оцінювали ефективність амбулаторного використання НМГ. У 22% пацієнтів діагностоване онкологічне захворювання, рецидив тромбозу виник у 5,6% з них, кровотеча – у 2,9%. Таким чином, пацієнтам з онкологічним захворюванням

при виникненні ТЕЛА можна призначати НФГ або НМГ для її первинного лікування, за винятком хворих за нестабільних показників гемодинаміки. Амбулаторна терапія з використанням НМГ є пріоритетною у хворих за потенційно меншої тривалості життя, коли його якість є основною проблемою.

Безпечність та ефективність встановлення кава-фільтрів у пацієнтів за умови виникнення тромбозу, пов'язаного з онкологічним захворюванням, не досліджені.

Взагалі, якщо проведення антикоагулянтної терапії протипоказане через загрозу виникнення активної кровотечі, встановлення кава-фільтрів не рекомендоване через високий ризик виникнення рецидиву тромбозу у таких пацієнтів.

ТРИВАЛА АНТИКОАГУЛЯНТНА ТЕРАПІЯ У ВТОРИННІЙ ПРОФІЛАКТИЦІ ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЕМБОЛІЗМУ

Пацієнти з онкологічними захворюваннями входять до групи високого ризику виникнення як рецидиву тромбозу, так і кровотечі на тлі проведення антикоагулянтної терапії з використанням антагоністів вітаміну К.

Дослідження, що включало 676 пацієнтів з ВТЕ, пов'язаним з онкологічною хворобою, було достатнім для визначення результатів лікування. Всім пацієнтам протягом 5–7 діб призначали НМГ, далі – продовжували терапію з застосуванням або НМГ у повній лікувальній дозі протягом 1 міс, з подальшим використанням 75–80% повної лікувальної дози протягом наступних 5–6 міс., або антагоністів вітаміну К з контролем МНВ від 2–3 до 6 міс. У 52% спостережень відзначене зменшення частоти рецидиву ВТЕ після використання протягом 6 міс НМГ без значного підвищення ризику виникнення геморагічних ускладнень. При цьому у 27 (8,8%) з 336 пацієнтів через 6 міс виник рецидив на тлі використання дальтепарину, у 53 (17,4%) з 336 – на тлі застосування антагоністів вітаміну К.

За даними кількох проспективних рандомізованих клінічних досліджень, у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, яким призначали НМГ протягом тривалого періоду, показники виживання, пов'язані з онкологічною хворобою, були більші. Ці дані дуже важливі з огляду на те, що застосування НМГ, якщо порівнювати з плацебо, не пов'язане з несприятливим

впливом (немає загрози збільшення частоти кровотечі), і, таким чином, вони можуть бути використані як потенційно нова корисна (допоміжна) протиракова терапія. Ці попередні дані слід підтвердити результатами подальших проспективних клінічних досліджень.

Загальні рекомендації

Пацієнти з онкологічними захворюваннями, у яких виник епізод ТГВ, є групою високого ризику щодо появи рецидиву тромбозу, його частота становила – 27,1% на рік, за відсутності онкологічного захворювання – 9%. У тому ж дослідженні, ризик виникнення кровотечі у пацієнтів з онкологічним захворюванням, яким проводили антикоагулянтну терапію, становив 13,3% на рік, за його відсутності – 2,1%. Сумарна частота рецидиву тромбоемболії протягом 12 міс після епізоду тромбозу, пов'язаного з онкологічним захворюванням, становила 20,7%, за його відсутності – 6,8% (Prandoni та співавтори). Частота виникнення кровотечі – відповідно 12,4 і 4,9%.

При лікуванні ТГВ у пацієнтів з пухлиною слід дотримувати зазначених рекомендацій. Під час початкової антикоагулянтної терапії зважають підвищений ризик виникнення кровотечі, особливо за наявності пухлин травного каналу та метастазів у печінці. Про це не слід забувати і під час проведення вторинної профілактики з використанням антагоністів вітаміну К. За доведеного пухлинного процесу доцільне проведення вторинної профілактики.

Під час лікування та профілактики ТГВ у пацієнтів з онкологічними захворюваннями слід віддавати перевагу НМГ у порівнянні з НФГ та непрямими антикоагулянтами. Оптимальна інтенсивність вторинної профілактики ще розробляється у клінічних дослідженнях.

Рекомендації

Для первинного лікування ВТЕ у пацієнтів з онкологічними захворюваннями доцільне внутрішньовенне введення НФГ або підшкірне – НМГ, залежно від маси тіла пацієнта, відповідно до рекомендацій виробника (ступінь А). Перевагу слід віддавати призначенню НМГ для амбулаторного лікування.

Для вторинної профілактики рецидиву ВТЕ показане використання НМГ **(ступінь В)**.

За умови продовження активного раку або при застосуванні активної протиракової терапії вважають за доцільне проведення тривалої антикоагулянтної терапії з використанням НМГ **(ступінь С)**.

ПРОФІЛАКТИКА

ПРОФІЛАКТИКА ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЕМБОЛІЗМУ

Загальні положення.

У 1970–х роках для профілактики ТГВ використовували низькі дози НФГ (5000 ОД протягом 8 год або 12 год підшкірно), щоб зменшити частоту як ТГВ, так і фатальної ТЕЛА. У 1980-ті роки опубліковані два мета-аналізи з профілактики ТГВ з використанням НФГ або плацебо. Дослідження показали, що частота виникнення асимптомного ТГВ зменшилася з 22 до 9%, фатальної ТЕЛА – з 0,8 до 0,3%. Частота появи кровотечі збільшилася з 3,8 до 5,9%.

За даними мультицентрового дослідження встановлено, що при порівнянні з показниками у контрольній групі (без профілактики) під впливом НМГ зменшується не тільки частота фатальної ТЕЛА, а й загальна хірургічна смертність.

Загальний висновок з рандомізованих досліджень: немає значних розбіжностей між результатами застосування НМГ і НФГ, проте, НФГ слід призначати 2–3 рази на добу, тоді як НМГ – 1 раз на добу. При використанні НМГ менше ризик виникнення гепарин–індукованої тромбocyтопенії. Призначення НМГ у високих дозах більш ефективне, проте, пов'язане з більшою частотою виникнення геморагічних ускладнень, ніж при використанні НФГ, при застосуванні НМГ у низьких дозах ефективність подібна, проте, ризик виникнення кровотечі менший.

У мета-аналізі, проведеному Clagett, Reisch, узагальнені дані щодо використання декстрану, доведено що частота виникнення фатальної ТЕЛА зменшується (RR 0,22; 95% CI 0,11–0,44), хоча вплив декстрану на ТГВ був відносно незначним (RR 0,76, 95%; CI 0,64–0,91). Профілактичний вплив декстрану на фатальну ТЕЛА був уточнений і перевірений. Встановлено, що фібрин у присутності декстрану не утворює поперечних зв'язків, отже, він легко лізується під дією фібринолітичної системи організму. Проте, декстрану притаманний ризик перевантаження рідиною та виникнення анафілактоїдних реакцій, тому в останній час від його щоденного використання відмовляються. Взагалі, периопераційну інфузію декстрану вважають ефективною у

короткочасній хірургії та використовують у деяких центрах з метою профілактики.

Загальні положення з профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень:

Використання аспірину як засобу монопрофілактики ВТЕ не рекомендується **(ступінь 1А)**.

Приймаючи рішення про призначення і дозування НМГ, фондапаринуксу чи інших антитромботичних засобів, які виводяться з сечею, слід брати до уваги функцію нирок, особливо у пацієнтів старшого віку, хворих на цукровий діабет або за високого ризику виникнення кровотечі **(ступінь 1А)**. Залежно від ситуації рекомендовано: не призначати антикоагулянти, які накопичуються при нирковій недостатності, зменшити дозу препарату або контролювати вміст чи вплив препарату на зсідальну систему **(ступінь 1В)**. У пацієнтів за тяжкої ниркової недостатності (рівень креатиніну понад 2 мг/дл) препаратом вибору є НФГ **(ступінь 1С)**.

Механічні методи профілактики ВТЕ застосовують у пацієнтів за високого ризику виникнення кровотечі **(ступінь 1А)** або як додатковий метод у схемах профілактики ВТЕ на основі антикоагулянтів **(ступінь 2А)**.

При застосуванні механічних методів профілактики ВТЕ слід звертати особливу увагу на правильність їх використання і дотримання рекомендацій **(ступінь 1А)**.

КОМПРЕСІЙНА ТЕРАПІЯ

Компресійну терапію призначають для лікування симптомів ТГВ, при цьому тривале еластичне бинтування нижніх кінцівок за методом Fischer так само ефективне, як і підібрані компресійні панчохи. Як правило, під час лікування ТГВ достатньо компресійних панчіх II класу. Застосування компресійної терапії сприяє зменшенню ймовірності виникнення ПТХ майже на 50%.

Тривалість компресійної терапії визначається результатами контрольних флебологічних досліджень, які проводять на момент завершення антикоагулянтної терапії та через 6 міс. За наявності порушення венозного відтоку зі схильністю до набряку компресійну терапію слід продовжу-

вати. Збереження мобільності хворих при виникненні ТГВ є важливим й ефективним чинником відновлення кровообігу. «Контрольованою» вважають ходьбу по 20–30 хв тричі на день.

Компресійна терапія забезпечує зменшення частоти і тяжкості ПТХ. Її слід розпочинати якомога раніше і поєднувати з контрольованою ходьбою.

Ступінчаста еластична компресія (СЕК). Як свідчать дані кількох досліджень та трьох систематичних оглядів, використання компресійних панчіх сприяє зменшенню частоти виникнення асимптомного ТГВ майже на 50–60%, проте, кількість обстежених пацієнтів була надто мала, щоб оцінити ефективність профілактики ТЕЛА.

Періодична пневматична компресія (ППК) сприяє зменшенню частоти виникнення асимптомного ТГВ на 69%, проте, кількість обстежених пацієнтів теж була недостатньою, щоб оцінити ефективність профілактики ТЕЛА.

Комбіновані модифікації. Дані рандомізованих контрольованих досліджень свідчать, що поєднане застосування методів профілактики більш ефективно, ніж використання кожного методу окремо.

Поєднання включають НФГ і СЕК, НФГ і антитромбоцитарні засоби, НФГ і ППК, декстран і СЕК, СЕК і ППК, НФГ. Проте, кількість досліджень щодо вивчення ефективності деяких комбінацій недостатня, особливо у пацієнтів з груп високого ризику. За даними рандомізованого дослідження, що включало 2551 хворого, яким здійснене кардіохірургічне втручання, відзначене зменшення частоти ТЕЛА з 4% – у пацієнтів, яким призначали НФГ, до 1,5% – при використанні НФГ у поєднанні з ППК (RR 0,37; 95% CI 0,22 – 0,63).

У більшості проведених досліджень тривалість профілактики становила 5–7 діб, проте, результати деяких досліджень свідчать, що ризик зберігається і після виписування хворого з клініки. Продовження профілактики, до 1 міс сприяє зменшенню частоти асимптомного ТГВ майже на 50–70%, проте, потрібні подальші дослідження з оптимізації строків профілактики понад 1 тиж. в різних групах пацієнтів.

Кожний лікар повинен вміти провести профілактику ВТЕ.

Профілактика ВТЕ включає застосування немедикаментозних заходів:

-
- Максимально рання активізація хворих після операції, з приводу інфаркту міокарда, інсульту.
 - Застосування компресійного лікувального трикотажу (гольфи, панчохи, колготи) або бинтування еластичними бинтами нижніх кінцівок перед операцією і після неї; носіння еластичних панчіх при варикозному ураженні вен.
 - Переміжна пневматична компресія нижніх кінцівок з використанням спеціальних манжет при порушенні здатності вставати і ходити (паралізація, травма, тощо).
 - Механічні заходи профілактики застосовують за наявності протипоказань до призначення антикоагулянтів і за високого ризику виникнення кровотечі.

Медикаментозна профілактика передбачає застосування антикоагулянтів (НФГ, НМГ, антагоністи вітаміну К, прямі і непрямі інгібітори фактора Ха).

Для парентерального застосування (підшкірно) в Україні зареєстрована ціла низка препаратів:

- НФГ в дозі 5000 ОД через кожні 8–12 год,
- НМГ 1–2 рази на добу: дальтепарин (Фрагмін) – 2500–5000 МО, надропарин (Фраксипарин) – у хворих загальнохірургічного профілю – 0,3 мл; у ортопедичних хворих – дозування залежно від маси тіла, еноксапарин (Клексан) – 20–40 мг, беміпарин натрію (Цибор) – 2500 – 3500 МО, а також непрямий інгібітор фактора Ха фондапаринукс (Арікстра) – 2,5 мг підшкірно 1 раз на добу не раніше ніж через 6 год після завершення операції.
- З антикоагулянтів для застосування всередину в Україні сьогодні використовують антагоніст вітаміну К (Варфарин) та перший представник класу прямих інгібіторів фактора Ха ривароксабан (Ксарелто).

При призначенні НМГ необхідно мати на увазі вік пацієнта і функцію нирок. Порушення функції нирок може спричинити виникнення кровотечі.

Антагоністи вітаміну К (Варфарин) за високого ризику виникнення ВТЕ діють ефективно. Проте, на підставі багаторічного досвіду доведено необхідність певного часу для досягнення їх протитромботичного ефекту,

крім того, наявність вузького терапевтичного вікна вимагає ретельного клінічного та лабораторного контролю. Корекція дози необхідна залежно від маси тіла, використання інших препаратів, функції нирок.

Прямий пероральний інгібітор фактора Ха ривароксабан, на відміну від варфарину, застосовується у фіксованій дозі незалежно від віку та маси тіла пацієнта, а також не потребує моніторингу параметрів згортання крові.

Застосування аспірину як монотерапії через його недостатню ефективність щодо попередження розвитку ВТЕ не рекомендують (ступінь А).

Вибір методу профілактики і тривалості антикоагулянтної терапії визначають індивідуально, проте, мінімальна тривалість терапії має бути не менше 7 діб.

Низький ризик: пацієнти, у яких немає факторів ризику і здійснене мале хірургічне втручання. Даних недостатньо, щоб давати рекомендації. На основі співвідношення ризик/користь та екстраполяції з досліджень для пацієнтів за помірною ризику в деяких країнах є досвід використання СЕК, панчох на доповнення до ранньої мобілізації після операції та за умови адекватної гідратації (**ступінь С**).

Помірний ризик: пацієнти віком старше 40 років, яким виконане велике оперативне втручання з приводу непухлинного захворювання. НФГ по 5000 ОД починають застосовувати до операції і продовжують двічі або тричі на добу щоденно або НМГ дозують залежно від рекомендацій виробника для пацієнтів з групи середнього ризику (**ступінь А**). Альтернативний метод, особливо у пацієнтів за високого ризику виникнення або за появи гострої кровотечі – ППК і СЕК застосовують постійно, до мобілізації пацієнта після операції (**ступінь А**).

Високий ризик: пацієнти віком старше 60 років за наявності додаткових факторів ризику. НФГ по 5000 ОД починають вводити за 2 год до операції і продовжують після неї тричі на добу) (**ступінь А**) або НМГ(еноксапарин) призначають і дозують залежно від рекомендацій виробника (**ступінь А**). Обидва препарати можна поєднувати з механічними методами (СЕК або ППК) (**ступінь В**). Фондапаринукс – 2,5 мг підшкірно 1 раз на добу не раніше, ніж через 6 год після операції (**ступінь А**). Ривароксабан застосовують через 6 – 10 год після операції. Здійснення СЕК протипоказане у пацієнтів за критичної ішемії нижніх кінцівок

(ступінь С). При використанні лапароскопічних втручань зменшується венозний кровоток у нижніх кінцівках, активізується коагуляція крові. Профілактичне підшкірне введення НФГ, НМГ або СЕК рекомендовані тільки у пацієнтів за наявності додаткових факторів ризику **(ступінь С).**

ПРОФІЛАКТИКА ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЕМБОЛІЗМУ В ХІРУРГІЇ

Обсяг профілактичних заходів залежить від ступеня ризику виникнення тромбозу:

Низький ризик виникнення ВТЕ – еластична компресія нижніх кінцівок перед і після операції **(ступінь А).**

Середній ризик – застосування НФГ у низьких дозах або НМГ **(ступінь А),** еластична компресія нижніх кінцівок.

Високий ризик – НМГ і ППК нижніх кінцівок або застосування компресійного трикотажу **(ступінь А).**

Пацієнтам всіх категорій ризику виникнення ВТЕ необхідна також рання активізація після операції і адекватна гідратація.

Тривалість профілактичного застосування антикоагулянтів становить у середньому 28 днів **(ступінь А).**

Гепарини вводять за 2–3 год до операції – при використанні НФГ, за 12–14 год – при використанні НМГ. За значного ризику виникнення геморагічних ускладнень, пов'язаних з характером втручання або видом анестезії (регіонарна анестезія), гепарини призначають через 4–6 год після операції **(ступінь А).** За високого ризику виникнення ВТЕ призначення антикоагулянтів перед операцією більш ефективне.

Застосування спинномозкової анестезії під час оперативного втручання сприяє зменшенню ризику виникнення венозного тромбозу. Проте, за такого виду знеболювання на тлі застосування антикоагулянтів можливе утворення спинномозкової гематоми. У зв'язку з цим необхідно дотримувати наступних правил:

1. При порушенні зсідання крові не рекомендують застосування епідуральної анестезії.

-
2. Слід уникати застосування спинномозкової анестезії, якщо до операції використовувались антикоагулянти. Введення НМГ припиняють за 24 год до операції – при використанні лікувальних доз і за 12 год – при використанні профілактичних доз НМГ і поновлюють через 6 год після видалення спинномозкового катетера.
 3. При використанні фондапаринуксу першу дозу вводять через 6–8 год при атравматичній пункції. При застосуванні післяопераційної епідуральної аналгезії, якщо був введений фондапаринукс, катетер видаляють через після 36 год після введення останньої дози і за 12 год до введення наступної дози препарату.

Градуирований компресійний трикотаж (еластичні панчохи, колготи) підбирають індивідуально для пацієнта, відповідно до його розмірів. Тиск, який здійснює компресійний трикотаж, повинен становити 16–20 мм рт. ст. в положенні хворого лежачи. Компресійний трикотаж використовують протягом усього періоду іммобілізації пацієнта до відновлення рухливості у повному обсязі.

Пневматичну компресію нижніх кінцівок застосовують також протягом усього періоду відновлення рухливої активності пацієнта, проте, її не можна використовувати за умови їх критичної ішемії.

Профілактика ВТЕ у пацієнтів, яким заплановане виконання лапароскопічного хірургічного втручання

Пацієнтам без додаткових факторів ризику ВТЕ проводять загальноприйнятну профілактику, окрім швидкої активізації хворих (**ступінь 1В**).

Пацієнтам за наявності додаткових факторів ризику ВТЕ рекомендовано профілактику з використанням принаймні одного методу (НМГ, НФГ у низьких дозах, фондапаринукс, ППК, СЕК) (**ступінь 1С**).

Пацієнти загальнохірургічного профілю та з судинними захворюваннями

Ризик

Пацієнтам, у яких виконані неортопедичні оперативні втручання, притаманний високий ризик виникнення ВТЕ (табл. 12).

Таблиця 12. Визначення категорії ризику виникнення ВТЕ у пацієнтів загальнохірургічного профілю

Категорія ризику	Частота венозного тромбозу литки, %	Частота проксимального венозного тромбозу, %	Частота фатальної ТЕЛА, %
Високий	40–80	10–30	Понад 1
Середній	10–40	1–10	0,1–1
Низький	Менше 10	Менше 1	Менше 0,1

Для визначення даних, зведених у табл. 12, використаний FUT (тест споживання фібриногену) і шпитальний легеневий емболізм (модифікації Salzman, Hirsh, 1982). Хоча вони основані на старих даних, їх використовують для визначення категорії ризику.

Ризик підвищується залежно від:

- віку хворого
- наявності ожиріння
- злоякісності
- попереднього епізоду венозного тромбозу
- варикозної хвороби
- тромбофілічних станів

Ризик також залежить від:

- характеру та тривалості втручання
- типу анестезії
- іммобілізації
- дегідратації
- наявності сепсису

Таблиця 13. Категорія ризику у зв'язку з клінічними факторами ризику у пацієнтів різних груп

Категорія ризику	Загальна хірургія	Гінекологія	Акушерство*
Високий	<p>Велика загальна хірургія, вік старше 60 років</p> <p>Велика загальна хірургія, вік 40–60 років, рак або в анамнезі відомості про ТГВ/ТЕЛА</p>	<p>Велика загальна гінекологічна хірургія, вік старше 60 років</p> <p>Велика загальна гінекологічна хірургія, вік 40–60 років, рак або в анамнезі відомості про ТГВ/ТЕЛА</p>	Відомості в анамнезі про ТГВ/ТЕЛА
Середній	<p>Тромбофілія</p> <p>Велика загальна хірургія, вік 40–60 років, без інших факторів ризику**</p>	<p>Тромбофілія</p> <p>Велика загальна гінекологічна хірургія, вік 40–60 років</p> <p>Велика гінекологічна хірургія, вік до 40 років на естрогенна терапія</p>	<p>Тромбофілія</p> <p>Вік старше 35 років</p> <p>Кесарів розтин</p> <p>Ожиріння</p>

Низький	Мала хірургія, вік старше 60 років	Мала хірургія, вік старше 60 років	Вік старше 35 років, без інших факторів ризику
	Мала хірургія, вік 40–60 років, в анамнезі відомості про ТГВ/ТЕЛА або естрогенна терапія	Мала гінекологічна хірургія, вік до 40 років, відсутність інших факторів ризику**	
	Хірургія, вік до 40 років, відсутність інших факторів ризику**	Мала гінекологічна хірургія, вік 40–60 років, відсутність інших факторів ризику**	
	Мала хірургія, вік 40–60 років, відсутність інших факторів ризику**		

Примітка. * Ризик виникнення ТГВ у пацієнтів акушерського профілю за наявності з преєкламсії та інших невстановлених факторів, проте, профілактику слід проводити.

** Ризик підвищений внаслідок інфекційної хвороби, наявності варикозного ураження вен, загальну іммобілізації хворого.

Ризик виникнення ВТЕ у пацієнтів після операцій на органах черевної порожнини або таза триває після їх виписування з стаціонару, тобто, рекомендації з профілактики слід надавати з огляду на її тривалість.

Незважаючи на те, що у пацієнтів з судинними захворюваннями інтраопераційно використовують гепарин та у периопераційному періоді – антитромботичні засоби, вони належать до групи середнього ризику.

Частота виникнення післяопераційного асимптомного ТГВ становить майже 18% – у пацієнтів після втручання на органах черевної порожнини та 15% – після реконструкції периферійних судин. За даними літературних джерел, частота виникнення проксимального ТГВ у пацієнтів після таких

втручань становить 4–6%. Частота симптомного ВТЕ у строки до 90 діб після великих селективних або невідкладних судинних втручань від 1,7 до 2,8%. За даними проспективного Європейського реєстру судинних оперативних втручань, частота клінічного ТГВ становила 0,9% – після операцій на аортальному сегменті і 0,7% – на стегново-підколінному. Ризик ВТЕ у пацієнтів після лапароскопічних втручань має бути меншим. За даними з малих проспективних досліджень, за відсутності профілактики частота ТГВ, підтверджена результатами ультразвукового дуплексного сканування або венографії, становила 0–2%. В інших проспективних дослідженнях з використанням деяких форм профілактики, відзначено низьку частоту ТГВ, за винятком одного, в якому в 11 з 20 пацієнтів виник ТГВ. Аналіз великої кількості даних з оглядів, реєстрів свідчить, що ризик виникнення ВТЕ після лапароскопічних втручань не перевищує 1%. Про використання заходів профілактики в цих дослідженнях детально не повідомлено.

Ожиріння – це незалежний фактор ризику виникнення раптової фатальної ТЕЛА. В баріатричній хірургії частота клінічного ВТЕ становить 1,2%, фатальної ТЕЛА – 0,3%.

УРОЛОГІЧНА ХІРУРГІЯ

Ризик

У 1970–х роках частота ТГВ за відсутності профілактики становила 32% у пацієнтів після простатектомії та 9% – після трансуретральної резекції. Сьогодні вона коливається від 1 до 5%, ТЕЛА є найбільш частою причиною післяопераційної летальності.

Рекомендації

Пацієнтам, яким планують виконання трансуретрального втручання або інших маніпуляцій низького ризику, специфічна профілактика ВТЕ, крім ранньої активізації і адекватної гідратації, не показана (**ступінь 1А**). Пацієнтам за помірного та високого ризику, яким показане здійснення великих урологічних процедур, показана стандартна профілактика ВТЕ (**ступінь 1А**).

Рекомендована схема стандартної профілактики ВТЕ: НФГ у низьких дозах (5000 ОД перед операцією та двічі або тричі на добу після неї)

(ступінь 1А) та/або СЕК чи ППК, які слід розпочинати безпосередньо перед операцією і продовжувати до повної активізації пацієнта **(ступінь 1А)**, НМГ за схемою, рекомендованою виробником **(ступінь 1А)**, фондапаринукс **(ступінь 1С)** або поєднання медикаментозних (НМГ, НФГ у низьких дозах або фондапаринукс) з оптимальними механічними методами профілактики ВТЕ (СЕК та/або ППК) **(ступінь 1В)**.

У пацієнтів при виникненні активної кровотечі або її високого ризику під час ліжкового режиму проводять оптимальну механічну профілактику ВТЕ з використанням СЕК та /або ППК до зменшення ризику кровотечі **(ступінь 1А)**, після чого механічні методи профілактики ВТЕ замінюють або доповнюють медикаментозною профілактикою **(ступінь 1С)**.

На основі аналізу результатів рандомізованого дослідження та шляхом екстраполяції з досвіду у пацієнтів, яким виконували загальнохірургічне втручання, рекомендована ППК + СЕК **(ступінь В)**. НФГ **(ступінь А)** вводили, починаючи з 5000 ОД за 2 год до операції та продовжували тричі на добу після неї. Як альтернативу призначали НМГ у дозах, відповідно рекомендацій виробника (екстраполяція з загальної хірургії, **(ступінь С)**).

ТРОМБОЗ ГЛИБОКИХ ВЕН В ГІНЕКОЛОГІЇ

Ризик

Тромбоемболічні ускладнення в гінекологічній хірургії спостерігають майже з тією ж частотою, що і в загальній хірургії. У пацієток, яким здійснене велике гінекологічне втручання (тривалістю понад 30 хв) віком старше 40 років, відзначають високий ризик виникнення післяопераційного ТГВ. Ризик підвищується за наявності додаткових факторів, зокрема, ожиріння, попереднього епізоду ТГВ, злоякісної пухлини або іммобілізації. Частота ТГВ значно менше за наявності доброякісних пухлин та під час вагінальних маніпуляцій. ТЕЛА – основна причина смерті після гінекологічних втручань з приводу онкологічних захворювань, вона становить майже 20% периопераційної летальності після гістеректомії. Фактори ризику виникнення ТГВ такі самі, як і після загальнохірургічних втручань.

Додатковий ризик виникнення ВТЕ – це використання комбінованих оральних контрацептивів (КОК), що містять естроген (застосовують

18% жінок Великої Британії). За умови їх встановлення ризик виникнення ВТЕ підвищується з 5 до 15–30 на 100 000 жінок. Проте, він менше, ніж ризик вагітності, що оцінюють як 100 на 100 000 жінок, що завагітніли. Ризик післяопераційного ВТЕ підвищився з 0,5 до 1% – при споживанні пігулок, ніж без такого. Абсолютний ризик при застосуванні КОК має балансувати проти ризику призупинення їх використання за 4–6 тиж. до хірургічного втручання, що включає небажану вагітність, вплив хірургії та анестезії на вагітність, ризики подальшого закінчення термінів. Кожна ситуація має бути оцінена щодо впливу додаткових факторів ризику.

Перед великим оперативним втручанням слід припинити застосування КОК щонайменше за 4 тиж. і призначити альтернативну контрацепцію. Якщо використання КОК планово не було припинене, необхідно провести профілактику як у середній групі ризику. КОК не треба відмінити перед малою операцією без іммобілізації. Тільки прогестеронові оральні контрацептиви не треба відмінити, навіть якщо іммобілізацію не планують.

Замісна гормональна терапія (ЗГТ) є фактором ризику виникнення ВТЕ, якщо її застосовують напередодні планової або невідкладної хірургічної операції. ЗГТ не повинна бути відмінена рутинно до передбаченої операції, при цьому застосовують відповідну тромбопрофілактику, зокрема, НФГ та НМГ. Черезшкірна ЗГТ справляє менший вплив на коагуляцію крові і має менший ризик виникнення ВТЕ, ніж при застосуванні препаратів усередину.

Рекомендації

Пацієнтки з групи низького ризику: повинні застосовувати СЕК (ступінь В) на доповнення до ранньої активізації та адекватної гідратації (ступінь 1А).

Пацієнткам без додаткових факторів ризику, яким заплановане лапароскопічне втручання, стандартна профілактика ВТЕ не показана, крім ранньої активізації (ступінь 1В).

Пацієнтки з групи середнього ризику: НФГ (5000 ОД через кожні 12 год), НМГ (призначають і дозують залежно від рекомендацій виробника) або ППК (ступінь А). НМГ – є препаратами вибору, оскільки вони мають переваги у призначенні: 1 раз на добу і менша вірогідність виникнення гепарин–індукованої тромбоцитопенії. ППК є методом вибору у пацієнтів за високого ризику виникнення кровотечі.

Пацієнтки з групи високого ризику: рекомендовані НМГ – доза залежно від рекомендацій (**ступінь А**). НФГ (5000 ОД через кожні 8 год, (**ступінь А**) або ППК (у період лікування у стаціонарі).

ТРОМБОЗ ГЛИБОКИХ ВЕН В АКУШЕРСТВІ

Вагітність

За наявності ТГВ вагітним призначають гепарини у терапевтичних дозах. Застереження щодо використання НМГ, які існують в різних джерелах літератури, не є переконливими. На підставі більш ніж 10-річного досвіду використання та відсутності проникності крізь гематоплацентрний бар'єр НМГ визнані безпечними як для плоду, так і для матері. Немає загальної думки щодо того, в який спосіб, в якій дозі і з якою тривалістю слід призначати НМГ для лікування гострого тромбозу. Через високий ризик виникнення ТЕЛА в пери- та постнатальному періоді вважають за доцільне продовжувати антикоагулянтну терапію, як мінімум, протягом 6 міс після пологів. Оптимальна доза і тривалість такого лікування не стандартизовані.

Початкова антикоагулянтна терапія ТГВ при вагітності не відрізняється від такої у невагітних жінок. Для вторинної профілактики антикоагулянтну терапію слід проводити, як мінімум, протягом періоду іммобілізації. З цією метою перевагу слід віддавати НМГ. Під час годування груддю можна призначати варфарин з огляду на рекомендації педіатрів щодо застосування антагоністів вітаміну К.

Призначення антагоністів вітаміну К вагітним проблематичне. Вони можуть спричинити ембріопатію у першому триместрі вагітності, а в останньому – гепатопатію плода. Під час годування груддю вплив такого антикоагулянту, як варфарин, добре вивчений, розроблена схема його застосування. Ризик виникнення ретромбозу після вагітності невисокий, це стосується також періоду вагітності. Зрозуміло, що у вагітних при тромбофілії ризик виникнення повторного ТГВ під час другої вагітності дуже високий. За такої ситуації слід ретельно обмірковувати доцільність профілактичного застосування НМГ, тому при появі першого епізоду ТГВ у вагітних слід виключити тромбофілію.

Ризик

Вагітність – фактор ризику виникнення ТГВ, частота якого збільшується у 10 разів у порівнянні з таким у невагітних жінок. Найбільший ризик у післяродовому періоді. ТЕЛА є основною причиною материнської смерті у Великій Британії.

Під час вагітності та в післяродовому періоді поряд з загальними існують специфічні фактори ризику виникнення ВТЕ, зокрема:

- ожиріння
- вік старший за 35 років
- нефротичний синдром
- варикозна хвороба вен нижніх кінцівок
- цукровий діабет
- тромбофілічні стани
- кесарів розтин
- хірургічні процедури у час вагітності та в післяродовому періоді.

Таблиця 14. Рекомендована стратегія дій за різних клінічних ситуацій

Клінічна ситуація	Рекомендований алгоритм
поодинокий попередній ВТЕ (не вагітність, незалежний від КОК) пов'язаний з тимчасовим фактором ризику або постійними факторами ризику, зокрема, ожирінням тощо	Аntenатальний період: певні або профілактичні дози НМГ±СЕК, панчохи Обговорити доцільність антенатального призначення НМГ з жінкою. Постнатальний період: антикоагулянтна терапія протягом щонайменше 6 тиж. ± СЕК панчохи

<p>Одиничний раніше перенесений спонтанний ВТЕ або вагітність, або залежний від КОК, або ВТЕ на основі тромбофілії без проведення тривалої антикоагулянтної терапії, або ВТЕ та додаткові постійні фактори ризику (патологічне ожиріння, нефротичний синдром)</p>	<p>Аntenатальний період: профілактичні дози НМГ ± СЕК, панчохи. Дуже сильною обставиною щодо більш інтенсивної терапії при дефіциті антитромбіну</p> <p>Постнатальний період: антикоагулянтна терапія протягом щонайменше 6 тиж. ± СЕК панчохи</p>
<p>Більш ніж 1 епізод ВТЕ, без тромбофілії та без тривалої антикоагулянтної терапії</p>	<p>Аntenатальний період: профілактичні дози НМГ + СЕК, панчохи</p> <p>Постнатальний період: антикоагулянтна терапія протягом щонайменше 6 тиж. + СЕК, панчохи</p>
<p>Попередні епізоди ВТЕ у жінок, яким проводили тривалу антикоагулянтну терапію (тобто, з приводу тромбофілії)</p>	<p>Аntenатальний період: введення з антикоагулянтів для застосування всередину на НМГ до 6-го тижня вагітності + СЕК, панчохи</p> <p>Постнатальний період: відновлення тривалої антикоагулянтної терапії з частковим перекриттям НМГ під контролем МНВ на терапевтичному рівні, як перед вагітністю + СЕК, панчохи</p>

<p>Тромбофілія (підтверджена лабораторно), проте, без попереднього ВТЕ</p>	<p>Аntenатальний період: спостереження або профілактичне призначення НМГ ± СЕК, панчохи. Показання для призначення НМГ повинні бути більш обґрунтовані за наявності дефіциту антитромбіну, чим при інших видах тромбофілії, у симптомних родичів (якщо порівнювати з асимптомними родичами та за наявності додаткових факторів ризику).</p> <p>Постнатальний період: антикоагулянтна терапія протягом щонайменш 6 тиж. ± СЕК, панчохи</p>
<p>Наступний кесарів розтин</p>	<p>Оцінити ризик виникнення ВТЕ. За наявності додаткових факторів ризику, зокрема, непередбачений розтин в родах, вік старше 35 років, високий ВМІ тощо, планують проведення тромбопрофілактики щонайменш до виписування з лікарні*</p>
<p>Наступні звичайні пологи</p>	<p>Оцінити ризик виникнення ВТЕ. За наявності двох додаткових факторів ризику або більше зокрема, вік старше 35 років, високий ВМІ тощо необхідне проведення тромбопрофілактики ± СЕК, панчохи щонайменш до виписування з лікарні*</p>

Примітка. * За наявності кількох факторів ризику необхідно продовжити профілактику після виписування.

Таблиця 15. Офіційні нормативи антенатальної профілактики і терапевтичні дози НМГ

Профілактика	Еноксапарин	Дальтепарин	Надропарин
Нормальна вага	40 мг щоденно	5000 ОД щоденно	0,3 мл щоденно
Маса тіла менше 50 кг	20 мг щоденно	2500 ОД щоденно	0,3 мл щоденно
Маса тіла 50–70 кг	40 мг щоденно	5000 ОД щоденно	0,4 мл щоденно
Вага більше 90 кг	40 мг за 12 год	5000 ОД за 12 год	4500 ОД за 12 год
Терапевтична доза	1 мг/кг за 12 год	100 ОД/кг за 12 год	0,1 мл/10 кг за 12 год

Жінкам за високого ризику ВТЕ, включаючи тих, у кого в анамнезі є відомості про підтверджений ВТЕ слід запропонувати консультацію до вагітності для узгодження плану дій, оскільки ризик тромбоутворення існує з початку вагітності.

- Жінок, у яких в анамнезі є відомості про ВТЕ або з явним сімейним анамнезом ВТЕ, особливо якщо його спостерігали у віці до 50 років, слід обстежити для виявлення успадкованої або набутої тромбофілії до вагітності **(ступінь С)**.
- В ідеалі в усіх жінок необхідно оцінювати фактори ризику виникнення ВТЕ у ранньому періоді вагітності або перед нею. Необхідно повторити обстеження, якщо жінку госпіталізують з приводу таких ускладнень, як нестримне блювання або прееклампсія, що потребує дотримання ліжкового режиму **(ступінь С)**.
- Систематичні огляди та дані ретроспективних досліджень підтверджують, що НМГ у теперішній час є препаратами вибору під час вагітності, якщо порівнювати їх з НФГ щодо ефективності й безпеки **(ступінь В)**.

Ризик виникнення гепариніндукованої тромбоцитопенії та остеопорозу в період вагітності зменшується на тлі застосування НМГ, якщо порівнювати з НФГ.

Загальний ризик виникнення рецидиву ТГВ в період вагітності становить 2–3%, він вище у пацієток, за наявності тромбофілії або при появі спонтанного тромбозу (у 6%).

- Жінкам, у яких попередній ВТЕ був пов'язаний з тимчасовим фактором ризику, якого більше не має та за відсутності підтвердженої тромбофілії або інших факторів ризику, слід пропонувати проведення післяпологової профілактики з використанням НМГ **(ступінь С)**.
- СЕК, панчохи під час вагітності необхідно призначати на доповнення у додаток до післяпологової профілактики **(ступінь С)**. Жінки, у яких попередній ВТЕ був естроген-залежним (вагітність, застосування КОК), або за наявності додаткових факторів ризику, зокрема, ожиріння, тромбопрофілактику з використанням НМГ під час вагітності слід розпочинати якомога раніше **(ступінь С)**.
- Жінкам за попереднього ВТЕ та тромбофілії треба пропонувати проведення тромбопрофілактики з використанням НМГ антенатально та протягом 6 тиж. після пологів **(ступінь В)**.

У жінок, яким проводять тривалу антикоагулянтну тромбопрофілактику ВТЕ, та за дефіциту антитромбіну ризик його виникнення дуже високий (30%) під час вагітності.

- Пацієнткам, які застосовують антагоністи вітаміну К, рекомендовано переходити на НМГ після підтвердження вагітності у зв'язку з високим ризиком ембріопатії при використанні варфарину між 6 та 12 тижнями вагітності. В обох ситуаціях дозування НМГ має бути подібним до того, яке використовують для лікування ВТЕ **(ступінь В)**.
- Жінкам за попереднього ВТЕ та тромбофілії, зокрема дефіцит протеїну С, фактору V Leiden, протромбіну 20210A або протеїну S, за умови помірно підвищеного ризику виникнення ВТЕ, слід призначати **НМГ у високих профілактичних дозах з раннього строку вагітності (ступінь С)**.

Жінкам за відсутності відомостей в анамнезі про венозний тромбоз, проте, за наявності підтверджених тромбофілічних дефектів, може бути за потрібне проведення тромбопрофілактики. Це залежить від типу тромбофілії, сімейного анамнезу та наявності додаткових факторів

ризик (ожиріння, іммобілізація, нестримне блювання). Всім необхідно призначити антикоагулянтну профілактику протягом наступних пологів. Ризик виникнення тромбозу треба обговорювати з пацієнткою під час антенатального періоду, призначати СЕК, панчохи.

- Жінкам за наявності антифосфоліпідного синдрому та після кількох абортів треба призначати тромбопрофілактику з використанням НФГ (можливе застосування антикоагулянтів у поєднанні з низькими дозами аспірину – 75 мг на добу) з моменту встановлення вагітності **(ступінь А)**.
- Хоча ця терапія призначена для попередження переривання вагітності, що пов'язане з тромбозом плаценти, у таких жінок ризик виникнення ВТЕ є високим, і профілактику НМГ слід продовжувати щонайменш від 2 до 5 діб після пологів. У жінок за наявності антифосфоліпідного синдрому та попереднього ВТЕ післяпологову профілактику проводять протягом 6 тиж. **(ступінь С)**.
- При виникненні вагітності у пацієток, яким показане проведення антикоагулянтної терапії для лікування ВТЕ, антагоністи вітаміну К слід замінити на НФГ або НМГ **(ступінь 1А)**. Препаратами вибору для профілактики ВТЕ у вагітних є НМГ **(ступінь 1В)**.

Попередження рецидиву ВТЕ у вагітних

Вагітним, які в минулому перенесли епізод ВТЕ, спричинений транзиторними, відсутніми в подальшому факторами ризику, за відсутності тромбофілії, показане клінічне динамічне спостереження в допологовому періоді та профілактичне призначення антикоагулянтів після пологів **(ступінь 1С)**.

Вагітним, яким з приводу перенесеного ВТЕ призначені антикоагулянти на тривалий час, протягом всієї вагітності показані НМГ чи НФГ у дозах, розрахованих на масу тіла, або НМГ у дозі 75% від розрахованої на масу тіла, або НМГ в проміжних дозах з подальшим переходом на антикоагулянти для застосування всередину після пологів **(ступінь 1С)**.

Ризик спровокованих вагітністю ВТЕ у пацієток за наявності тромбофілії

Вагітним за наявності тромбофілії, у яких раніше не було епізодів ВТЕ, не показане проведення медикаментозної профілактики в допологовому

періоді, проте, до оцінки ризику його виникнення слід підходити індивідуально (**ступінь 1С**).

Жінкам за наявності тромбофілії та епізодів ВТЕ у минулому профілактичне введення НМГ необхідно розпочинати в антенатальному періоді і закінчувати через 6 тиж. після пологів (**ступінь 1В**).

Жінкам, які протягом тривалого часу застосовують антикоагулянти з метою профілактики ВТЕ та за наявності дефіциту антитромбіну одразу після встановлення вагітності необхідно рекомендувати перехід на НМГ. В обох клінічних ситуаціях НМГ застосовують в лікувальних, а не в профілактичних дозах (**ступінь 1В**).

Ризик виникнення ускладнень вагітності при тромбофілії

Жінкам за повторного переривання вагітності в ранні строки (три та більше) або безпричинного переривання вагітності в пізні строки, показаний скринінг для виявлення антитіл до фосфоліпідів (**ступінь 1А**).

Попередження ускладнень вагітності при тромбофілії

Жінкам за наявності антифосфоліпідного синдрому (вовчаковий антикоагулянт або антитіла до кардіоліпінів) і повторним (три та більше) перериванням вагітності в ранні або пізні строки, у яких не було раніше венозного або артеріального тромбозу, у допологовому періоді показане призначення НФГ у профілактичних або середніх дозах чи НМГ у профілактичних дозах у поєднанні з аспірином у низьких дозах (75 мг на добу), починаючи з моменту встановлення вагітності (**ступінь 1В**).

Попередження повторної прееклампсії у жінок без тромбофілії

Жінкам за високого ризику виникнення прееклампсії показане призначення аспірину у низьких дозах протягом усієї вагітності (**ступінь 1В**).

Пологи та післяпологовий період

Ведення пологів: у пацієток, яким протягом антенатального періоду призначали НМГ, а також яким планують здійснення епідуральної анестезії, слід припинити застосування гепарину з початком родової діяльності. Епідуральний або спінальний блок не рекомендований щонайменше протягом 12 год після профілактичного призначення НМГ та 24 год після припинення лікування. НМГ не рекомендовані щонайменше протягом

4 год після встановлення або видалення епідурального катетера, катетер не потрібно видаляти протягом 10–12 год після останньої ін'єкції. Під час планових родів шляхом кесаревого розтину жінкам слід ввести профілактичну дозу НМГ за 1 добу до пологів. У день пологів необхідно ввести профілактичну дозу НМГ через 6 год після операції і не менше ніж через 4 год після видалення епідурального катетера (**ступінь С**).

Ведення післяпологового періоду: крім попереднього ВТЕ та тромбофілії слід мати на увазі, інші фактори ризику для проведення післяпологової профілактики: вік старше 35 років, ожиріння, кесарів розтин (особливо як невідкладне втручання у період пологів), варикозне ураження вен, пре-еклампсія, іммобілізація (**ступінь С**).

Післяпологова профілактика рекомендована жінкам за попереднього ВТЕ, встановленої тромбофілії та наявності інших тромботичних факторів ризику. Першу після пологів денну дозу НМГ (еноксапарин 40 мг, дальтепарин 5000 ОД на добу) вводять підшкірно через 6 год після пологів. За підвищеної кровоточивості тканин слід відкласти перше введення НМГ до 12–24 год після пологів. Післяпологову антикоагулянтну терапію продовжують щонайменше на 6 тиж. у пацієток за попереднього ВТЕ або тромбофілії. У інших пацієток профілактику треба продовжувати до виписування зі стаціонару, а тромбопрофілактику провести повторно, якщо тривалість лікування в стаціонарі перевищує 5 днів (**ступінь В**).

Якщо пацієнтка не бажає продовжувати введення НМГ, антикоагулянти (антагоністи вітаміну К та ін.) призначають з першої або другої доби післяпологового періоду, контролюючи ПТІ. Застосування НМГ можна перервати, якщо МНВ становить 2,0–3,0 протягом двох послідовних днів. СЕК, панчохи треба призначати додатково до НМГ у пацієнтів за високого ризику, СЕК – якщо використання НМГ протипоказане.

Якщо застосування антикоагулянтів протипоказане, СЕК, панчохи слід носити протягом щонайменше 6 тиж. після пологів та поєднувати з введенням аспірину по 75 мг щоденно (ступінь С).

Пацієнткам, у яких ВТЕ спостерігали в період вагітності або після пологів, необхідно провести гематологічне дослідження для виявлення тромбофілії та проконсультувати їх щодо підвищеного ризику використання КОК. Таким жінкам показана контрацепція з використанням

прогестерону. Їх слід проконсультувати щодо профілактичного лікування при майбутній вагітності.

Годування груддю не протипоказане при застосуванні будь-яких антикоагулянтів: НМГ, НФГ або варфарину **(ступінь С)**.

За відсутності додаткових факторів ризику, пацієнткам, яким планують виконання кесарева розтину, застосування спеціальних заходів профілактики, крім ранньої активізації, недоцільне **(ступінь 1В)**.

Породіллям, яким раніше призначали варфарин або НФГ для лікування ВТЕ і планують грудне вигодовування, слід продовжувати застосування цих препаратів **(ступінь 1А)**.

У жінок за наявності численних додаткових факторів ризику (група високого ризику виникнення ВТЕ), яким здійснений кесарів розтин, медикаментозну профілактику слід призначати в поєднанні з компресійними панчохами та/або переміжною пневматичною компресією **(ступінь 2С)**.

Профілактика ВТЕ у жінок за наявності тромбофілії в післяпологовому періоді

Профілактику тромбоутворення в післяпологовому періоді рекомендовано проводити жінкам за наявності тромбофілії, перенесених раніше епізодів ВТУ та інших факторів ризику **(ступінь 1В)**.

Вперше НМГ у високій профілактичній дозі слід вводити підшкірно через 3–4 год після пологів **(ступінь 1В)**.

При епізодах ВТЕ в анамнезі та тромбофілії тривалість профілактичного введення антикоагулянтів становить щонайменше 6 тиж. Для інших пацієток профілактику проводять до виписування з стаціонару. Якщо тривалість стаціонарного лікування перевищує 5 днів, слід повторно оцінити необхідність проведення профілактики **(ступінь 1В)**.

Тактика антикоагулянтної терапії у вагітних з механічними клапанами серця

У вагітних, яким встановлені механічні клапани серця рішення щодо проведення антикоагулянтної терапії слід приймати на підставі оцінки додаткових факторів ризику виникнення ТЕЛА, зокрема, типу клапану, його розташування, епізодів ВТЕ в минулому та побажань пацієнтки **(ступінь 1С)**.

Слід віддавати перевагу антикоагулянтній терапії за однією з наведених схем:

- НМГ з розрахунку на масу тіла протягом усієї вагітності (**ступінь 1С**);
- НФГ з розрахунку на масу тіла протягом усієї вагітності підшкірно двічі на добу в дозі, яка забезпечувала АЧТЧ у період між введеннями препарату, щонайменше, вдвічі більшу за контрольну, або анти-Ха рівень гепарину становив 0,35–0,7 ОД/мл (**ступінь 1С**);
- НФГ або НМГ до 13-го тижня вагітності з переходом на застосування варфарину до запланованого строку пологів, перед якими знову слід призначити НФГ або НМГ (**ступінь 1С**).

ПАЦІЄНТИ З ОНКОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

За даними контрольованого дослідження співвідношення частоти виникнення ВТЕ у пацієнтів з злоякісною пухлиною становило 6,5. Ризик виникнення тромбоемболічної хвороби змінюється залежно від ступеня злоякісності. За наявності злоякісної пухлини яєчників частота ВТЕ становить 120 на 100 000 пацієнтів, первинної злоякісної пухлини мозку – 117 на 100 000, раку підшлункової залози – 110 на 100 000.

Ризик виникнення ВТЕ у пацієнтів з онкологічним захворюванням, яким здійснено операцію, вдвічі більший, ніж за відсутності оперативного втручання. Частота фатальної ТЕЛА становить 1–5%, асимптомного ТГВ – 30–50%.

У пацієнтів з онкологічними захворюваннями, яким проводять хіміотерапію або радіотерапію амбулаторно, підвищення частоти ВТЕ пов'язане з лікуванням. Підвищений ризик залежить від типу пухлини і стадії хвороби. У пацієнтів за наявності раку прямої кишки, яким перед операцією, проводили радіотерапію частота виникнення ВТЕ в строки до 3 міс лікування вища, ніж у тих, яким радіотерапію не проводили (відповідно 7,5 і 3,5%).

Пацієнти, яким здійснене хірургічне втручання

НФГ зменшують ризик виникнення ТГВ і фатальної ТЕЛА у пацієнтів, оперованих з приводу злоякісного новоутворення. НМГ принаймні мають таку саму ефективність, як і НФГ.

Оцінено ефективність периопераційної антитромботичної терапії у пацієнтів з онкологічними захворюваннями. За наявності гінекологічних онкологічних захворювань застосування НФГ двічі на добу виявилось неефективним, якщо порівнювати з відсутністю профілактики, проте, їх призначення тричі на добу було ефективним. У 2070 пацієнтів, 65% з яких здійснено лапаротомію з приводу злякисного новоутворення, оцінено ефективність 2 доз НМГ. Частота виникнення ВТЕ становила 14,9% – у пацієнтів, яким вводили 2500 анти Ха одиниць, і 8,5% – у пацієнтів, яким призначали 5000 ОД одноразово щоденно, без значного збільшення частоти виникнення периопераційної кровотечі.

Використання НМГ протягом 4 тиж після виписування сприяло зменшенню ризику виникнення асимптомного ТГВ з 13,8 до 5,5%, як свідчили дані венографії.

Пацієнти з онкологічними захворюваннями, яким проводили консервативну терапію

НМГ ефективні щодо попередження тромбоемболічної хвороби, пов'язаної з гострою терапевтичною патологією.

У пацієнтів з онкологічними захворюваннями (метастатичний рак грудей, яким проводили хіміотерапію в амбулаторних умовах) при використанні низьких доз варфарину (INR 1,3–1,9) частота симптомної ВТЕ зменшилася з 4,5 до 0,8%. Оцінку ефективності первинної тромбопрофілактики у пацієнтів, яким проводили хіміотерапію для лікування інших типів пухлин, не проводили.

Пацієнтам з онкологічними захворюваннями, які перебувають на ліжковому режимі з приводу гострих загальних захворювань показане проведення стандартної профілактики ВТЕ як за високого ризику (профілактичне введення НМГ, НФГ у низьких дозах або фондапаринуксу) **(ступінь 1А)**.

Для пацієнтів, госпіталізованих з приводу гострої терапевтичної патології, проведення тромбопрофілактики ґрунтоване на визначенні ступеня ризику виникнення ВТЕ, зумовленого гострою супутньою терапевтичною патологією. Призначають НМГ (у дозах відповідно до рекомендацій виробника) або НФГ (5000 ОД через кожні 8 год) **(ступінь А)**.

Пацієнти, яким проводять радіотерапію

Дослідження не проведені.

Пацієнтам з онкологічними захворюваннями, яким проводять терапію або гормональну терапію

Загальноприйнята первинна профілактика ВТЕ не рекомендована (ступінь 1С).

Попередження тромбоемболічної хвороби у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, яким встановлений центральний венозний катетер

Використання НМГ ефективно щодо зменшення частоти ТГВ, підтверджено даними венографії з 62 до 6% . Варфарин (1 мг на добу) ефективний щодо зменшення частоти всіх видів підтвердженого тромбозу, даними венографії, з 37 до 9%.

У пацієнтів з онкологічними захворюваннями, яким встановлений центральний венозний катетер, використання загальноприйнятої тромбопрофілактики для попередження катетер-асоційованого тромбозу не рекомендоване (ступінь 1В).

Рекомендації

У пацієнтів з онкологічними захворюваннями, яким здійснені хірургічні втручання, рекомендовано застосування НФГ (5000 ОД) через кожні 8 год введення розпочинають до операції) або НМГ (ступінь А).

Пацієнтам з онкологічним захворюванням, яким планують оперативне втручання, показане проведення загальноприйнятої профілактики ВТЕ як за високому ризику (профілактичне введення НМГ, НФГ у низьких дозах або фондапаринуксу).

Пацієнтам за високого ризику виникнення ВТЕ після виписування зі стаціонару (за значного обсягу залишкової злоякісної пухлини, відомостей в анамнезі про ВТЕ), слід рекомендувати тривале (до 28 діб після операції) проведення тромбопрофілактики з використанням еноксапарину (ступінь 1А).

У амбулаторних не хірургічних онкологічних хворих, дані доступні тільки для тих, у кого встановлений прогресуючий рак грудей і проведено хіміотерапію. Таким хворим можна рекомендувати використання антагоністів вітаміну К з INR 1,3–1,9 (**ступінь В**).

ОРТОПЕДИЧНА ХІРУРГІЯ І ТРАВМА

Планове заміщення кульшового суглоба

Ризики

За відсутності профілактики у 50% пацієнтів, яким здійснюють планове заміщення великого суглоба, і тих, у яких виник перелом стегнової кістки високий ризик виникнення ТГВ. Частота виникнення проксимального ТГВ і ТЕЛА також висока. Симптоми ускладнень спостерігають у 2–5% хворих. Дослідження клінічного ТГВ і ТЕЛА свідчать, що після операції ризик зберігається до 3 міс. За даними дослідження встановлене зменшення показників виживання протягом 2–3 міс після планового тотального заміщення кульшового суглоба (ТЗКуЛС) з максимальною смертністю у ранньому післяопераційному періоді.

Висока частота проксимального ТГВ (18–36%) відзначена у пацієнтів, яким здійснено ТЗКуЛС, у порівнянні з такою після тотального заміщення колінного суглоба (ТЗКолС), у яких спостерігали переважно дистальний тромбоз.

Сучасну хірургію ТЗКуЛС здійснюють з поступовим зменшенням тривалості госпіталізації (3–6 діб), тому пацієнти, яких виписують з стаціонару, перебувають у групі ризику. Таким чином, більшість клінічних ситуацій виникають після виписування пацієнтів з лікарні, що зумовлює помилкове враження зменшення гостроти проблеми.

Загальні положення

Більшість досліджень в ортопедичній хірургії проведені за участю пацієнтів, яким здійснене планове ТЗКуЛС. Досліджені профілактичні методи включають використання аспірину, декстрану, визначених доз НФГ, НМГ, непрямих інгібіторів фактору Ха, гепариноїдів, рекомбінантного гірудину, прямого інгібітору фактора Ха, антагоністів вітаміну К, СЕК – панчіх, ППК, імпульсну технологію для стоп (ІТС).

Введення НФГ (5000 ОД протягом 8 або 12 год) ефективно для зменшення частоти ТГВ з 46,8 до 23,3% (відносний ризик – relative risk – RR 0,50, 95%) довірчий інтервал – CI 0,43 – 0,58) (за даними мета-аналізу 20 рандомізованих контрольованих досліджень **(ступінь А)** за участі 47 пацієнтів, яким здійснене ЗКС, що було методом вибору у 80-ті роки минулого століття. Доказано, що ефективність НМГ перевищує таку НФГ у плановій хірургії ТЗКуЛС, забезпечує зменшення частоти виникнення ТГВ з 21,2 до 13,8% (RR 0,66; 95% CI 0,19 – 0,84) **(ступінь А)**. Отже, використання НФГ більше не рекомендують.

НМГ більш ефективні у порівнянні з антагоністами вітаміну К або, принаймні, такі ж ефективні у попередженні асимптомного ТГВ. Це зумовлене незначним підвищенням частоти геморагічних ускладнень. Коли розпочинали використовувати НМГ до або безпосередньо після виконання хірургічного втручання, спостерігали значне зменшення частоти виникнення проксимального ТГВ з 3 до 0,8%. Частота симптомного ТГВ також зменшувалася з 4,4% – при застосуванні варфарину до 1,5% – НМГ. За даними мета-аналізу, використання варфарину в ортопедичній хірургії RR становив 0,56 – для ТГВ та 0,23 – для ТЕЛА у порівнянні з цими показниками при використанні плацебо. Варфарин був менш ефективним, ніж НМГ, у попередженні тотального і проксимального ТГВ, хоча ризик утворення гематоми в рані підвищувався з 3,3% – у пацієнтів, яким призначали варфарин до 5,3% – при застосуванні НМГ.

Сучасні клінічні дослідження пацієнтів, яким здійснене ТЗКуЛС: 1279 пацієнтів рандомізовані на 3-ю добу після операції на 2 групи: одним призначали НМГ, іншим – варфарин протягом 6 тиж. Оцінювали частоту симптомного ВТЕ (даними підтвердженого радіологічного дослідження), масивної крововтрати або смерті. Частота симптомного ВТЕ становила 3,7% – у групі НМГ та 8,3% – у групі варфарину ($P = 0,01$). Масивна крововтрата відзначена в 1,4% хворих – у групі НМГ та 5,5% – у групі варфарину. Зменшення частоти кровотечі після хірургічного втручання, ймовірно, зумовлене повільним початком дії варфарину, що компенсувалося тривалим збільшенням частоти виникнення кровотечі. Крім того, державні реєстри лікарських засобів показують, що варфарин є основною причиною повторної госпіталізації хворих та виникнення фатальної кровотечі. За цими даними, а також через потребу у моніторингу, мале терапевтичне вікно та ризик взаємодії між лікарськими засобами, деякі

хірурги вважають, що встановити переваги варфарину у порівнянні з НМГ складно.

На відміну від НМГ, пентасахарид фондапаринукс – це синтетична хімічна речовина. Це непрямий інгібітор фактору Ха, виявляє каталітичний ефект щодо полегшення зв'язування антитромбіну до активованого фактору Х та є однією з численних властивостей гепаринів. Цей засіб призначають підшкірно один раз на добу. У світі він зареєстрований як засіб для великої ортопедичної хірургії. У 4 великих рандомізованих дослідженнях за участі хворих після ТЗКулС, ТЗКолС та перелому стегнової кістки порівнювали ефективність тромбoproфілактики з застосуванням фондапаринуксу та еноксапарину. За даними мета-аналізу 4 досліджень в ортопедичній хірургії, на тлі застосування фондапаринуксу частота ВТЕ зменшилася з 13,7 до 6,8% (зниження відносного ризику на 56%, $P < 0,001$) до 11-ї доби. При призначенні фондапаринуксу не раніше 6 год після завершення операції частота виникнення клінічно значущої кровотечі була зіставною в обох групах.

При використанні фондапаринуксу спостерігали зменшення частоти асимптомного ТГВ на 26%, симптомної ТЕЛА – на 56%. За результатами цих двох комбінованих досліджень, частота виникнення масивної кровотечі становила 3% – у пацієнтів, яким призначали фондапаринукс, і 2,1% – еноксапарин ($P > 0,05$). Як і інші антикоагулянти, фондапаринукс може підвищувати ризик виникнення кровотечі у пацієнтів за порушеної функції нирок.

Згідно результатів широкомасштабної програми досліджень, прямий інгібітор фактору Ха ривароксабан є більш ефективним у профілактиці тромбозів після ТЗКулС, ТЗКолС порівняно з препаратом порівняння (еноксапарин), який застосовувався за стандартною схемою. При цьому частота кровотеч достовірно не відрізнялась в обох групах.

За даними мета-аналізу, проведено у 90-ті роки минулого сторіччя, анти-тромбоцитарна терапія у плановій хірургії стегна лише помірно ефективна для захисту від ТГВ, проте, зазначене зменшення ризику виникнення ТЕЛА було значним. Проте, за даними деяких досліджень, аспірин не такий корисний, як стверджують результати мета-аналізу. У 13 000 пацієнтів з переломом стегнової кістки застосовували аспірин або плацебо. Загальна летальність була однаковою в обох групах. Ризик зменшення частоти

симптомного ВТЕ становив відповідно 2,5% проти 1,6% і це було на 50% менше, ніж очікували від НМГ і 33% – пентасахариду. Зменшення ризику виникнення ВТЕ було протипоставлене великому ризику гемотрансфузії, внутрішньої кровотечі та кровотечі з рани. Таким чином, використання аспірину як монотерапії позбавляє пацієнтів більш ефективної профілактики.

База даних Cochrane та дані мета-аналізів свідчать, що СЕК ефективна щодо зменшення частоти ТГВ у госпіталізованих пацієнтів, проте, надійних досліджень в цій галузі, специфічних саме для ортопедичної хірургії, недостатньо. Крім того, використання СЕК у потерпілих з травмою незручне, в ситуаціях, коли кінцівка має постійно бути під наглядом. Оскільки інші методи попередження ВТЕ більш ефективні, використання тільки СЕК, панчохи не рекомендоване.

Переривиста пневматична компресія (ППК) ефективна у пацієнтів, яким здійснено ТЗКулС, частота виникнення ТГВ зменшилася 43,6% – у контрольній групі до 21% – при компресії (**ступінь А**). Це є альтернативою для хірургів або пацієнтів, яким протипоказано хімічну профілактику. ППК можна використовувати як додатковий метод у пацієнтів за надзвичайно високого ризику. У рандомізованому дослідженні за участі 131 пацієнта, яким здійснено ТЗКулС та ТЗКолС, поєднане застосування НМГ і ППК було більш ефективним, ніж НМГ і СЕК, та панчохи (частота ТГВ 0 і 28%).

ІТС у поєднанні з СЕК ефективні щодо зменшення частоти проксимального ТГВ у пацієнтів, яким здійснено ТЗКулС або ТЗКолС, з зменшенням частоти кровотечі або набряку.

Механічні методи більш привабливі для ортопедичних хірургів через відсутність ризику кровотечі. Проте, механічні методи взагалі обтяжливі і потребують ретельного особистого нагляду. Проте, вони є альтернативою в ранньому післяопераційному періоді для хірургів, насторожених щодо ризику виникнення кровотечі та у пацієнтів, яким протипоказана хімічна профілактика. Їх також можна використовувати як додатковий метод у пацієнтів за надзвичайно високого ризику, хоча цей аспект потребує підтвердження у подальших дослідженнях.

Сучасні технології можуть зробити засоби ППК легкими, безшумними, більш портативними і більш ефективними у профілактиці шляхом відчуття венозного об'єму, так, щоб період компресії слідував негайно після венозного наповнення.

За даними мета-аналізу, спінальна та епідуральна анестезія зменшує загрозу тромбоемболізму і, можливо, летальність при переломах стегнової кістки та ТЗКулС. Застосування цього методу не зменшує ризик сам по собі, проте, повинен бути взятий до уваги як корисне доповнення. Попередній досвід країн Європи свідчить, що спинномозкова анестезія може бути надійно застосована за наявності НМГ. Проте, є більш сучасні дані щодо утворення гематоми спинного мозку в дуже рідких ситуаціях. НМГ (або пентасахарид) слід використовувати через 4 год після видалення епідурального катетера. Треба уникати використання НМГ або пентасахариду за умови збереження післяопераційного спинномозкового блоку. Не треба встановлювати катетер, доки рівень в плазмі використаних хімічних агентів найнижчий. Це означає, що післяопераційне призначення лікарських засобів, взагалі безпечніше та більш прогнозоване, ніж передопераційне, за необхідності проведення епідуральної анестезії.

Строки проведення профілактики

Профілактика ВТЕ ускладнюється необхідністю досягнення балансу ризику й користі. При застосуванні хімічної профілактики виникає дилема: в певній дозі препарати призначають до хірургічного втручання, краще проводити тромбопрофілактику, проте, при цьому вище ризик виникнення геморагічних ускладнень. В країнах Європи НМГ призначають в меншій дозі до операції, для забезпечення антикоагулянтного ефекту, нейтралізації інтраопераційної активації факторів коагуляції та венозного стазу. Проте, якщо певну дозу препаратів вводять занадто рано перед операцією, їх інтраопераційний рівень в крові буде неадекватним для ефективної профілактики, а якщо вводять занадто пізно, є загроза виникнення кровотечі. У США НМГ застосовують після операції у вищій дозі та більш часто. Це усуває ризик виникнення хірургічної кровотечі, проте, не впливає на тромби, що вже почали формуватися.

Таким чином, профілактику ВТЕ можливо здійснювати як до, так і після операції, залежно від затверджених рекомендацій з застосування кожного препарату, оснований на фармакокінетичних особливостях активної субстанції, даних клінічних досліджень, а також ретельному аналізу співвідношення ризик/користь.

Засоби ППК та ІТС випускають у стерильних пакетах, що дозволяє використовувати їх під час операції з метою зменшення ризику виникнення кровотечі та періоду, коли пацієнту не проводять профілактику.

Тривалість профілактики в плановій ортопедичній хірургії

У пацієнтів, яким здійснене планове ТЗКулС, ризик виникнення ВТЕ триває і після виписування з стаціонару (у 45–80% спостережень).

За даними рандомізованих контрольованих досліджень, пацієнтам після ТЗКулС показане проведення тривалої (до 35 днів) тромбопрофілактики, що є ефективним та безпечною незалежно від того, чи проводили профілактику у стаціонарі з використанням НМГ або варфарину. Це сприяє зменшенню частоти венографічно підтвердженого тотального і проксимального ТГВ та симптомної ТЕЛА після 7-ї доби більш ніж на 50%. Оптимальна тривалість профілактики не встановлена. Вона повинна бути тривалішою у пацієнтів за більш високого ризику (після ДТП, наприклад, з переломами) та при супутніх захворюваннях (ревматоїдний артрит).

При порівняльному дослідженні ефективності профілактики з використанням варфарину (МНВ 2–3) протягом 9 діб та подовженої профілактики – протягом 1 міс після виписування ВТЕ спостерігали у 5,1% хворих – за короткочасної та 0,5% – за тривалої профілактики. Відзначено, що проведення тривалої профілактики з використанням варфарину пов'язане з більшою частотою виникнення геморагічних ускладнень, ніж при застосуванні НМГ.

Рекомендації

Антикоагулянти, включаючи НМГ, фондапаринукс, ривароксабан, антагоністи вітаміну К, ППК або ІТС у поєднанні з СЕК, призначають в дозах та режимах, що відповідають затвердженим в інструкціях з їх медичного застосування (**ступінь А**).

Для профілактики у стаціонарі вважають за доцільне застосування НМГ, фондапаринуксу, ривароксабану. ППК або ІТС у поєднанні з СЕК-панчолами є альтернативою НМГ у пацієнтів за високого ризику виникнення кровотечі. Механічні засоби застосовують до зменшення цього ризику, потім замінюють засобами хімічної профілактики, які застосовують протягом 5 тиж.

Профілактику з використанням НМГ слід розпочинати перед або після операції, залежно від режиму, визнаного найдоцільнішим за даними досліджень та рекомендованим відповідним регуляторним органом (ступінь А).

Фондапаринукс слід призначати, через 6 - 8 год після втручання.

Ривароксабан (таблетка 10 мг 1 раз на добу) – через 6 – 10 год після операції ТЗКуЛС та ТЗКолС.

Тривалість профілактики

Профілактику ТЕЛА після великих ортопедичних операцій (заміни суглобів) треба продовжувати протягом до 35 діб з використанням НМГ (ступінь А), фондапаринуксу (ступінь В) або ривароксабану всередину.

Тривалість профілактики ВТЕ з застосуванням одного з рекомендованих методів у пацієнтів, яким призначене протезування кульшового чи колінного суглоба або хірургічне лікування перелому стегнової кістки, повинна бути не менше 10 діб (ступінь 1А).

Пацієнтам після протезування кульшового суглоба показана більш тривала післяопераційна профілактика ВТЕ (протягом 10–35 діб) (ступінь 1А) з використанням НМГ (ступінь 1А), АВК (ступінь 1В) або фондапаринуксу (ступінь 1С).

Пацієнтам після хірургічного лікування перелому стегнової кістки показана триваліша післяопераційна профілактика ВТЕ (протягом 10–35 діб) (ступінь 1А) з застосуванням фондапаринуксу (ступінь 1А), НМГ (ступінь 1С) або антагоністи вітаміну К (ступінь 1С).

Початок профілактики ВТЕ

При плануванні великих ортопедичних втручань НМГ можна починати вводити з профілактичною метою як до, так і після операції (ступінь 1А).

Фондапаринукс для профілактики ВТЕ при виконанні великих ортопедичних втручань можна застосовувати через 6–8 год після операції (ступінь 1А).

Ривароксабан при операціях ТЗКуЛС та ТЗКолС рекомендується через 6–10 годин після втручання.

Протезування кульшового суглоба

Показана загальноприйнята антикоагулянтна профілактика: НМГ (у звичайній дозі пацієнтам за високого ризику за 12 годин до операції або через 12–24 год після неї. Після операції або через 4–6 год – у половинній від звичайної дозі – пацієнтам за високого ризику, в подальшому – у звичайній для пацієнтів за високого ризику дозі. Фондапаринукс (2,5 мг через 6–24 год після операції; антагоністи вітаміну К – у підібраній дозі перед операцією або ввечері напередодні операції (ціловий рівень МНС у межах 2,0–3,0, у середньому 2,5 **(ступінь 1А)**).

Застосовувати аспірин, декстрини, НФГ у низьких дозах, СЕК або пристрої для покращання венозного кровотоку у нижніх кінцівках як монопрофілактику ВТЕ не рекомендовано **(ступінь 1А)**.

Пацієнтам за високого ризику виникнення кровотечі рекомендоване здійснення оптимальної механічної профілактики ВТЕ з використанням ППВ або ППК **(ступінь 1А)**.

Планове заміщення колінного суглоба

Частота асимптомного ТГВ, підтвердженого результатами венографії, вище у пацієнтів, яким здійснене ТЗКолС у порівнянні з такою при ТЗКуЛС. Проте, частота ТГВ вища.

Загальні рекомендації

ППК ефективна у пацієнтів, яким здійснено ТЗКолС, вона сприяє зменшенню частоти асимптомного ТГВ з 65 до 6% та більш ефективна, ніж аспірин; НМГ та фондапаринукс більш ефективні, ніж НФГ або варфарин.

Тривалість профілактики

У хворих після ТЗКолС тривалість тромбопрофілактики має складати від 10 до 35 днів після операції **(ступінь 2В)**.

Рекомендації

Хворим після ТЗКолС рекомендовано поводити загальноприйнятую тромбопрофілактику з використанням НМГ (у звичайній дозі за високого ризику), фондапаринуксу, ривароксабану (у фіксованій дозі 10 мг 1 раз на добу) чи антагоністів вітаміну К у скоригованій дозі (цільове МНВ 2,0 – 3,0, у середньому 2,5) **(ступінь 1А)**.

У хворих після ТЗКолС використання ППК є альтернативним методом до антикоагулянтної тромбопрофілактики **(ступінь 1В)**. Як єдиний засіб тромбопрофілактики не рекомендоване застосування аспірину **(ступінь 1А)**, НФГ у низьких дозах **(ступінь 1А)** чи ППК **(ступінь 1В)**.

У хворих після ТЗКолС за високого ризику виникнення кровотечі рекомендоване використання механічної тромбопрофілактики з застосуванням ППК **(ступінь 1А)** чи ІТС **(ступінь 1В)**.

Після зниження ступеня ризику виникнення кровотечі рекомендоване замінити механічну тромбопрофілактику на медикаментозну або поєднувати їх **(ступінь 1С)**.

Хірургія переломів стегнової кістки

Ризик

У пацієнтів, яким здійснене хірургічне втручання з приводу перелому стегнової кістки, мають найвищий ризик виникнення ТГВ (46–60%) та фатальної ТЕЛА (2,5–7,5%). Період ризику виникнення ВТЕ триває протягом 2–3 міс після втручання, незважаючи на проведення загальної короточасної профілактики та ризик загальної смертності у строки спостереження до 90 днів – 13%. Після перелому стегнової кістки ризик вище, більшість оперованих вмирають від судинних ускладнень, незважаючи на застосування у більшості пацієнтів деяких видів короточасної профілактики.

Рекомендації

Пацієнтам, яким здійснене хірургічне втручання з приводу перелому стегнової кістки, рекомендовано проводити тромбопрофілактику з використанням фондапаринуксу **(ступінь 1А)**, НМГ **(ступінь 1В)**, антагоністів вітаміну К у скоригованій дозі (МНВ 2,0 – 3,0, у середньому 2,5) **(ступінь 1В)** або НФГ в низьких дозах **(ступінь 1В)**.

Профілактику слід розпочинати якомога швидше через високий ризик виникнення ТГВ та ТЕЛА. Оскільки інші методи більш ефективні, аспірин як монотерапію не рекомендований для звичайної тромбопрофілактики **(ступінь 1А)**. НМГ так само ефективні, як і НФГ, без збільшення геморагічних ускладнень.

Не рекомендовано для монопрофілактики використовувати аспірин **(ступінь 1А)**.

Пацієнтам, у яких відкладають операцію, показане проведення профілактики ВТЕ з використанням НМГ або НФГ у низьких дозах від моменту госпіталізації до операції **(ступінь 1С)**.

Хворим після перелому стегнової кістки за високого ризику виникнення кровотечі рекомендоване використання механічної тромбопрофілактики **(ступінь 1А)**.

Після зниження ступеня ризику виникнення кровотечі рекомендовано замінити механічну тромбопрофілактику на медикаментозну або поєднувати їх **(ступінь 1С)**.

Призначення НМГ, фондапаринуксу, встановлених доз варфарину (МНВ 2–3) або НФГ відповідають ступеню А рекомендацій. ППК або ІТС у поєднанні з СЕК призначають за наявності протипоказань до фармакологічної профілактики **(ступінь В)**. Якщо операцію відкладають, профілактику слід розпочинати з використанням НМГ, ППК або ІТС + СЕК якомога раніше від моменту перелому стегнової кістки **(ступінь С)**.

Варфарин ефективний у профілактиці асимптомного ТГВ, сприяє 61% зменшенню для ТГВ на 61%, проксимального ТГВ – на 66% у порівнянні з плацебо.

Запізнення госпіталізації або відстрочення хірургічного втручання з приводу перелому стегнової кістки пов'язане з високою частотою ТГВ, що виникає до операції. Частота передопераційного ТГВ, за даними венографії, може перевищувати 62% – для всіх видів ТГВ, 14% – для проксимального ТГВ, якщо хворого госпіталізують через 48 год і пізніше після перелому. Таким чином, якщо відстрочення хірургічного втручання не передбачене, необхідно проводити профілактику з використанням НФГ або НМГ, її слід розпочинати якомога раніше від моменту перелому. Профілактику треба відновлювати відразу після досягнення післяопераційного гемостазу.

Артроскопія колінного суглоба

Ризик

Артроскопія колінного суглоба передбачає різні процедури, від простої діагностичної техніки до великого втручання відновлення пошкоджених м'яких тканин. Як правило, використовують джгут.

Частота ТГВ у пацієнтів, яким виконують артроскопію, за відсутності профілактики, за даними венографії або дуплексного сканування, становить майже 7% щодо всіх видів тромбозу та 1,4% – проксимального ТГВ. Ризик мінімальний під час проведення діагностичної артроскопії, проте, ризик підвищується, якщо джгут використовують протягом більше 1 год або виконують лікувальну артроскопію.

Симптомний ВТЕ спостерігають після артроскопії за відсутності профілактики, проте, це дуже рідкісне ускладнення. За даними проспективного дослідження, у строки спостереження до 10 років за результатами клінічних та радіологічних методів ТГВ підтверджений у 0,6% хворих.

Рекомендації для простої діагностичної артроскопії

Проведення загальноприйнятої профілактики ВТЕ не рекомендоване за відсутності інших факторів ризику (**ступінь С**). За наявності додаткових факторів ризику виникнення ВТЕ, пацієнтам яким заплановане артроскопічне хірургічне втручання або при виникненні ускладнень після артроскопічної операції, показане профілактичне призначення НМГ (**ступінь 1В**).

Рекомендації для артроскопічної хірургії (реконструкції зв'язок)

НМГ призначають до або після операції (ступінь В). ППК рекомендована за наявності протипоказань до застосування НМГ (ступінь С) до повного відновлення можливості пересуватися.

Ізольоване пошкодження кінцівки нижче колінного суглоба

Ризик

У пацієнтів при пошкодженні кінцівки нижче колінного суглоба та іммобілізації частота ТГВ становить 10–35% залежно від типу та тяжкості пошкодження, ризик виникнення ТЕЛА 0,4–2,1%.

Рекомендації

Доступні дані, що основані на аналізі малої кількості досліджень різних типів пошкодження, не дозволяють рекомендувати загальновизнану профілактику за ізольованої травми нижньої кінцівки. Проте, комплексна оцінка ризику у пацієнта, вибір антикоагулянту (НМГ, АВК, прямиї інгібітор фактора Ха, тощо) чи іншого методу профілактики ВТЕ мають бути індивідуалізовані для кожного пацієнта за необхідності.

ПОЛІТРАВМА

Ризик

Частота ТГВ у потерпілих після великої травми перевищує 50%, ТЕЛА – посідає третє місце серед причин смерті тих, хто вижив після першої доби. Ризик особливо високий у пацієнтів за пошкодження спинного мозку, перелому таза та у тих, яким показане виконання операції.

У потерпілих за наявності політравми мають ризик ВТЕ особливо високий. Кількість тканинних факторів, що вивільняються за численних пошкоджень, збільшується внаслідок хірургічного втручання та подальшої тривалої іммобілізації, що спричиняє венозний стаз. За даними флебографії ТГВ виявляють у 58% таких хворих.

Досліджень в цій галузі мало, необхідність проведення тромбопрофілактики оцінюють відповідно до ризику виникнення кровотечі. Проте, якщо внутрішньочеревна кровотеча відсутня і крововтрата контролювана, НМГ (еноксапарин по 20–40 мг двічі на добу) починають вводити у строки до 36 год після пошкодження, вони більш ефективні, ніж НФГ по 5000 ОД двічі на добу. Це сприяє зменшенню частоти підтвердженого за даними венографії ТГВ з 44% – при застосуванні НФГ до 31% – НМГ.

Механічні методи привабливі за умови, коли хімічна профілактика протипоказана, проте, ефективність ППК не вивчена.

Рекомендації

Усім потерпілим за тяжкої травми слід проводити загальноприйнятну профілактику ВТЕ (ступінь 1А).

За відсутності вагомих протипоказань профілактичне введення НМГ потерпілим за тяжкої травми слід розпочинати одразу після зменшення ступеня ризику виникнення кровотечі (**ступінь 1А**). Прийнятною альтернативою може бути поєднання НМГ з механічними методами профілактики ВТЕ за оптимальною схемою (**ступінь 1В**).

Якщо профілактичне введення НМГ потерпілим протипоказане через наявність або загрозу виникнення кровотечі, рекомендовано використовувати механічні методи –ППК або СЕК (**ступінь 1В**). Після зменшення ступеня ризику виникнення кровотечі механічну профілактику ВТЕ слід замінити або доповнити медикаментозною профілактикою (**ступінь 1С**).

Потерпілим з травмою УЗД-скринінг асимптомного ТГВ не показаний (**ступінь 1В**). Його застосовують за високого ризику ВТЕ (з ураженням спинного мозку, перелом нижніх кінцівок, кісток таза, тяжка травма голови), а також при проведенні субоптимальної профілактики ВТЕ (**ступінь 1С**).

У потерпілих при травмї не рекомендоване встановлення кава-фільтрів з профілактичною метою (**ступінь 1С**).

Профілактику ВТЕ продовжують до виписування пацієнта з стаціонару (**ступінь 1С**).

Планова хірургія хребта

Ризик

Частота виникнення ВТЕ, підтвердженого даними венографії, за відсутності профілактики становить 18%. Частота ускладнень у пацієнтів, яким здійснений артродезі хребців, становить 3,7% – для симптомного ТГВ, 2,2% – для ТЕЛА.

Частота асимптомного ТГВ за відсутності профілактики становить 20%, при використанні НФГ – 10%, еноксапарину – 0%. За результатами венографії ТГВ при застосуванні ППК виявлений у 6% хворих, за відсутності профілактики – у 21%.

Рекомендації

Пацієнтам за наявності додаткових факторів ризику (похилий вік, он-

кологічні захворювання, неврологічний дефіцит, відомості про ВТЕ в анамнезі, раніше виконані хірургічні втручання) показане проведення профілактики ВТЕ з використанням НФГ у низьких дозах після операції **(ступінь 1В)**, НМГ після операції **(ступінь 1В)** або ППК за оптимальною схемою у периопераційному періоді **(ступінь 1В)**. Як альтернативний метод профілактики розглядають застосування СЕК **(ступінь 2В)**.

Механічний метод: ППК за оптимальною схемою у периопераційному періоді **(ступінь 1В)**; препарати: НМГ **(ступінь 1В)**; тривалість: протягом періоду госпіталізації **(ступінь С)**.

Ушкодження спинного мозку

Ризик

За відсутності профілактики частота виникнення латентного ТГВ становить 35%. У таких пацієнтів ТЕЛА є третьою за частотою причиною смерті. В дослідженні з 1649 пацієнтів, яким проводили реабілітацію, симптомний ТГВ виявлений у 10%, ТЕЛА – у 3%.

Рекомендації

1. Усім пацієнтам за гострого пошкодження спинного мозку (СМ) показане проведення загальноприйнятої профілактики ВТЕ **(ступінь 1А)**.
2. За гострого пошкодження СМ показане профілактичне введення НМГ, яке слід розпочинати одразу після досягнення первинного гемостазу **(ступінь 1В)**. Альтернативним методом може бути поєднання ППК з НФГ у низьких дозах **(ступінь 1В)** або НМГ **(ступінь 1С)**.
3. Якщо профілактичне введення НМГ протипоказане через високий ризик виникнення кровотечі, одразу після пошкодження рекомендоване використання механічних методів – ППК та/або СЕК **(ступінь 1А)**. Після зменшення ступеня ризику виникнення кровотечі механічну профілактику ВТЕ слід замінити або доповнити медикаментозною профілактикою **(ступінь 1С)**.
4. Пацієнтам за неповного пошкодження СМ та наявності ознак спінальної гематоми за результатами КТ або МРТ замість антикоагулянтів слід застосовувати механічні методи профілактики ВТЕ щонайменше протягом кількох днів після травми **(ступінь 1С)**.

-
5. Монопрофілактика з застосуванням НФГ у низьких дозах після гострого пошкодження СМ протипоказана (**ступінь 1А**).
 6. Пацієнтам за пошкодження СМ не рекомендовано з профілактичною метою встановлювати кава-фільтри (**ступінь 1С**).
 7. Під час реабілітаційного періоду у пацієнтів після гострого пошкодження СМ слід продовжувати профілактичне введення НМГ або перейти на антикоагулянти для застосування всередину (цільовий рівень МНС від 2,0 до 3,0 у середньому 2,5, (**ступінь 1С**)).

Тривалість: НМГ та ППК – протягом 3 міс СЕК – необмежено.

НЕЙРОХІРУРГІЯ

Ризик

Частота асимптомного ТГВ, підтвердженого результатами тесту споживання фібриногену (FUT) за відсутності профілактики становить приблизно 22%, проксимального ТГВ – 5%. Ризик особливо високий у пацієнтів за наявності гліоми, його тривалість 1 рік і більше.

Застосування ППК сприяє зменшенню частоти латентного ТГВ з 19,1% (за її відсутності профілактики) до 1,5%. При використанні СЕК і ППК у поєднанні з СЕК частота латентного ТГВ зменшується з 20% (за відсутності профілактики) до 9%.

Хоча при застосуванні НМГ відносний ризик виникнення ВТЕ зменшується до 45%, відносний ризик виникнення масивної кровотечі збільшується до 71%.

Рекомендації

Застосування ППК в усіх пацієнтів у поєднанні з СЕК або без неї (**ступінь А**).

Додаткове використання НМГ сприяє підвищенню ефективності (**ступінь А**). Проте, режим використання і строки призначення НМГ повинні бути індивідуальними через підвищений ризик виникнення кровотечі.

ХВОРИ ТЕРАПЕВТИЧНОГО ПРОФІЛЮ

Ризик

Гострі медичні стани, зокрема, інсульт, застійна серцева недостатність, хвороби дихальної системи, інфекції або інфаркт міокарда пов'язані з високим ризиком виникнення ВТЕ. Наявність супутніх злжакісних новоутворень, відомості про ВТЕ в анамнезі, старший вік, ожиріння, вроджені чи набуті порушення коагуляції зумовлюють збільшення ризику виникнення ВТЕ за умови зменшення рухливості під час лікування у стаціонарі (табл.16).

Таблиця 16. Фактори ризику виникнення ВТЕ у пацієнтів терапевтичного профілю

Високий ризик	Імовірний ризик	Можливий ризик
Відомості про ТГВ чи ТЕЛА в анамнезі	Парапротеїнемія	Високодозна естрогенотерапія
Родинний анамнез ВТЕ	Хвороба Бехчета	Ожиріння (ІМТ понад 25 кг/м ²)
Гостра інфекція	Нефротичний синдром	Варикозна хвороба
Злжакісна пухлина	Поліцитемія	ГІТ
Вік старше 75 років	Пароксизмальна нічна гемоглобінурія	Вроджена або набута тромбофілія
Застійна серцева недостатність	Гіпергомоцистеїнемія	Дефіцит антитромбіну
Інсульт	Дисфібриногенемія	Позитивний вовчаковий антикоагулянт
Імобілізація протягом 4 діб і більше	Мієлопроліферативні захворювання	Антитіла до фосфоліпідів
Вагітність та післяпологовий період	Вік 41 рік і старше	Дефіцит протеїну С

Гостре чи хронічне захворювання легень	Сепсис (тривалістю до 1 міс)	Дефіцит протеїну S
Гостре запальне захворювання	Порушення фібринолізу (плазміногену та активатора плазміногену)	Позитивний фактор V Leiden
Запальне захворювання кишечника		Підвищення титру антитіл до кардіоліпіну
Шок		Мутація гену протромбіну 20210A

Висока частота ТГВ (28–33%) у пацієнтів реанімаційних відділень відзначена у багатьох дослідженнях, частота ВТЕ у пацієнтів загально-терапевтичного профілю становить від 5 до 15%. У таких хворих більш небезпечним є асимптомний проксимальний ТГВ, який асоціюється з більшим рівнем смертності, ніж за ізольованого ТГВ гомілки.

За даними досліджень, майже у 75% спостережень фатальна ТЕЛА виникає саме у пацієнтів терапевтичного профілю. Фатальна ТЕЛА є основною причиною раптової смерті госпіталізованих хворих терапевтичного профілю, а в загальній структурі внутрішньогоспітальної летальності таких хворих доля ТЕЛА становить 7–10%.

В той же час, за даними великих міжнародні реєстрів (IMPROVE, DVT FREE та ін.), у пацієнтів нехірургічного профілю за високого ризику виникнення ВТЕ медикаментозну тромбопрофілактику проводять на недостатньому рівні (менш ніж у 50% хворих), вона потребує більш широкого впровадження в загальну клінічну практику.

Гострі терапевтичні захворювання

Профілактика ВТЕ показана всім пацієнтам терапевтичного профілю, які були госпіталізовані у невідкладному порядку з приводу застійної серцевої недостатності, тяжкого захворювання органів дихання або прикуті до ліжка, за наявності одного чи більше факторів ризику (зляксісне новоутворення за активного перебігу, відомості про ВТЕ в анамнезі, сепсис, гострі неврологічні захворювання, запальні захворювання ки-

щечнику). З метою профілактики ВТЕ у таких хворих використовують антикоагулянтні препарати у низьких дозах (НМГ, НФГ, фондапаринукс). Механічні методи профілактики ВТЕ використовують лише на тлі антикоагулянтної терапії або як самостійний метод у хворих за наявності протипоказань до її проведення.

Для профілактики ВТЕ у хворих терапевтичного профілю рекомендовано застосовувати НФГ, НМГ та фондапаринукс.

Рекомендовані режими профілактики:

- НФГ по 5000 ОД підшкірно через кожні 8–12 год;
- еноксапарин по 40 мг підшкірно через кожні 24 год;
- дальтепарин по 5000 ОД підшкірно через кожні 24 год;
- фондапаринукс по 2,5 мг підшкірно через кожні 24 год.

У трьох рандомізованих подвійних сліпих плацебо–контрольованих дослідженнях, проведених за участю хворих нехірургічного профілю, встановлено, що використання НМГ (еноксапарину або дальтепарину чи фондапаринуксу) 1 раз на добу безпечно і дозволяє практично на 50% знизити ризик виникнення ТГВ порівняно з таким при застосуванні плацебо (табл. 17). Слід зауважити, що у дослідженні ARTEMIS призначення фондапаринуксу у дозі 2,5 мг не супроводжувалося збільшенням частоти виникнення масивної кровотечі у порівнянні з такою при застосуванні плацебо.

Таблиця 17. Основні дослідження з профілактики тромбоемболічних ускладнень у хворих нехірургічного профілю

Показник	Дослідження		
	MEDENOX	PREVENT	ARTEMIS
Кількість хворих	1102	3706	849
Препарат	Еноксапарин	Дальтепарин	Фондапаринукс
Режим дозування	20 мг на добу 40 мг на добу	5000 ОД на добу	2,5 мг на добу

Тривалість терапії, діб	6–14	14	6–14
Діагностика ТГВ	Венографія	УЗД	Венографія
Первинна кінцева точка	Тромбоемболічні ускладнення	Тромбоемболічні ускладнення, раптова смерть	Тромбоемболічні ускладнення
Період спостереження	3 міс	90 діб (Первинна кінцева точка – оцінка на 21–шу добу)	32 доби (первинна кінцева точка – оцінка на 15 день)
Зменшення ризику досягнення первинної кінцевої точки, %	63 (доза 40 мг на добу)	45	49
Масивна кровотеча (препарат/плацебо), %	1,7/1,1	0,5/0,2	0,2/0,2

Ці дані підтверджені результатами мета-аналізу 9 багатоцентрових рандомізованих досліджень, в якому показано, що використання одного з рекомендованих режимів антикоагулянтної терапії сприяло зниженню відносного ризику виникнення симптомної ТЕЛА – на 58%, фатальної ТЕЛА – на 64%, ТГВ – на 53%. Проведення антикоагулянтної профілактики не впливало на показник загальної смертності від усіх причин, що, ймовірно, зумовлене великою частотою смерті, не пов'язані з ВТЕ, проте, спричиненої основним захворюванням.

У деяких рандомізованих дослідженнях порівнювали ефективність і безпеку НФГ і НМГ (еноксапарин) у пацієнтів з гострими терапевтичними захворюваннями. Використання еноксапарину в дозі 40 мг на добу було, принаймні, так само ефективним, як і НФГ (5000 ОД через кожні 8 год) щодо попередження ВТЕ, проте, препарат характеризувався кращим

профілем безпеки, з огляду на достовірне зменшення ризику виникнення масивної кровотечі (на 52% за даними мета-аналізу 8 досліджень, $P=0,049$).

Гострий інфаркт міокарду

Пацієнти, у яких виник гострий інфаркт міокарду, належать до групи високого ризику виникнення ВТЕ. Проте, за умови проведення агресивної загальноприйнятої антитромботичної та тромболітичної терапії інфаркту міокарда, специфічну профілактику, як правило, не використовують.

Гострий інсульт

Гострий ішемічний інсульт

НФГ більш ефективний щодо зменшення частоти виникнення асимптомного ТГВ, ніж плацебо. Застосування НМГ ефективно зменшувала частоту асимптомного ТГВ у порівнянні з відсутністю профілактики за даними 3 рандомізованих досліджень.

За даними систематичного огляду НМГ сприяли значному зменшенню частоти виникнення ТГВ і ТЕЛА, проте, одночасно збільшувалася частота геморагічних ускладнень. Результати мета-аналізу свідчили про зменшення частоти виникнення асимптомного ТГВ з 22% – при застосуванні НФГ до 13% – при використанні еноксапарину.

Гострий геморагічний інсульт

Пацієнтам, у яких виник гострий геморагічний інсульт, проведення антикоагулянтної терапії протипоказане, тому для профілактики ВТЕ використовують механічні методи. Проведені дослідження свідчать, що застосування СЕК у поєднанні з ППК у хворих за наявності геморагічного інсульту дозволяє суттєво знизити ризик виникнення асимптомного ТГВ, виявленого за даними УЗД, з 15,9 до 4,7% через 10 діб спостереження.

Рекомендації

В усіх пацієнтів при виявленні гострих терапевтичних захворювань слід оцінити ступінь ризику виникнення ВТЕ та обрати засоби тромбoproфілактики.

Профілактичну антикоагулянтну терапію з використанням НФГ, НМГ у малих дозах або фондапаринуксу проводять пацієнтам за високого ризику виникнення венозного тромбозу (**ступінь А**):

-
- за декомпенсованої серцевої недостатності;
 - за тяжких гострих і хронічних запальних захворювань (в тому числі захворювань легень);
 - хворим, прикутим до ліжка, за наявності одного або більше факторів ризику виникнення ВТЕ (злякисісне новоутворення з активним перебігом, відомості про ВТЕ в анамнезі, сепсис, гострі неврологічні захворювання, запальні захворювання кишечника).

Пацієнтам, у яких встановлені фактори ризику виникнення ВТЕ, проте, яким проведення антикоагулянтної профілактики протипоказане, застосовують механічні методи попередження венозного тромбозу – компресійний трикотаж та/або ППК (ступінь А).

ПАЦІЄНТИ ВІДДІЛЕНЬ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ (ІТ)

Ризик

Частота ТГВ у пацієнтів відділень ІТ становить від 25 до 32%. У більшості з них виявляють тяжкі фактори ризику виникнення ВТЕ, майже у 5% – ТГВ виникає до надходження до відділення ІТ.

У цих пацієнтів є певні сумніви щодо проведення профілактики ВТЕ, оскільки у них часто виявляють мультисистемні захворювання, що зумовлює проблематичність її застосування. Наприклад, тромбоцитопенія, ниркова недостатність або активна кровотеча (часто шлунково–кишкова) можуть перешкоджати проведенню фармакологічної профілактики. За периферійної артеріальної хвороби або ампутації кінцівки механічна профілактика ВТЕ неефективна або протипоказана. Таким чином, пацієнтам цієї групи неможливе безпечне або ефективне використання деяких стандартних профілактичних заходів.

У рандомізованому дослідженні за участі 325 пацієнтів при порівнянні ефективності НМГ і НФГ встановлено їх зрівнювальну ефективність без різниці у частоті кровотечі.

Рекомендації

У пацієнтів, які поступають до відділення ІТ, слід оцінювати ступінь ри-

зику виникнення ВТЕ і більшості з них призначати засоби профілактики **(ступінь 1А)**.

Пацієнтам за помірною ризику виникнення ВТЕ (наприклад, при загальних захворюваннях або в післяопераційному періоді) показане профілактичне введення НМГ або НФГ у низьких дозах **(ступінь 1А)**.

Пацієнтам за високою ризику (наприклад, після великих втручань з приводу травми або ортопедичних) показане профілактичне введення НМГ **(ступінь 1А)**.

Пацієнтам за високою ризику виникнення кровотечі показане проведення механічної профілактики ВТЕ з використанням СЕК та /або ППК за оптимальними схемами до зменшення ступеня ризику виникнення кровотечі **(ступінь 1А)**. Після цього механічну профілактику ВТЕ слід замінити або доповнити медикаментозною профілактикою **(ступінь 1С)**.

За відсутності протипоказань рекомендуємо проведення комбінованої механічної та фармакологічної профілактики **(ступінь С)**. За наявності протипоказань до проведення профілактики ВТЕ рекомендоване спостереження, застосування дуплексного сканування.

ОПІКИ

У потерпілих з опіками та за наявності додаткових факторів ризику (старший вік, морбідне ожиріння, обширні опіки нижніх кінцівок, одночасне травматичне ураження нижніх кінцівок, введення катетерів у стегнову вену та/або тривала іммобілізація) слід проводити загальноприйнятну профілактику ВТЕ **(ступінь 1А)**.

Пацієнтам з опіками за наявності додаткових факторів ризику ВТЕ слід якомога швидше розпочинати профілактичне введення НМГ або НФГ у низьких дозах **(ступінь 1С)**.

У пацієнтів з опіками за високою ризику виникнення кровотечі слід застосовувати механічні методи профілактики ВТЕ (СЕК та/або ППК) до зменшення ризику кровотечі **(ступінь 1А)**.

ПРОФІЛАКТИКА ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЕМБОЛІЗМУ ПІД ЧАС АВІАПОДОРОЖІ

Під час тривалого (понад 6 год) перельоту з метою профілактики ВТЕ необхідно:

- проводити адекватну гідратацію **(ступінь А)**;
- регулярно робити фізичні вправи для нижніх кінцівок **(ступінь А)**;
- уникати застосування снодійних і алкоголю;
- не використовувати одяг, що стискає;
- регулярно вставати і ходити під час перельоту, здійснювати інтенсивні прогулянки під час зупинок;
- за наявності факторів ризику виникнення тромбозу (особливо за наявності відомостей про тромбофілію або тромбоз в анамнезі) в польоті використовувати еластичні панчохи з тиском 15–30 мм рт. ст. **(ступінь В)**, а також НМГ у профілактичних дозах **(ступінь В)**;
- не використовувати аспірин як засіб профілактики ВТЕ **(ступінь А)**.

ГЕПАРИНІНДУКОВАНА ТРОМБОЦИТОПЕНІЯ

Гепариніндукована тромбоцитопенія (ГІТ) – це важливий несприятливий наслідок застосування гепарину. ГІТ спостерігають в 1% – при терапевтичному, 3% – хірургічному, у 5% – при кардіохірургічному або ортопедичному лікуванні пацієнтів, також діагностують в інших популяціях пацієнтів. Прогресування до вираженого тромбозу зумовлює необхідність ампутації кінцівки або смерть хворого – це найбільш тяжкі ускладнення, які визначають майже у 33% пацієнтів за ГІТ. Тромбоз може виникати в будь-якій ділянці венозного чи артеріального русла. Спонтанна кровотеча і петехії описані як виняток.

ГІТ спостерігають при використанні НФГ в профілактичних або лікувальних дозах. НМГ також можуть спричинити ГІТ, проте, її частота вдвічі або втричі менша, ніж при застосуванні НФГ. Частота виникнення ГІТ здається меншою через менше використання НФГ та більше – НМГ і негепаринових антикоагулянтів. Профілактичні заходи включають використання переважно НМГ або фондапаринуксу, ніж НФГ для післяопераційної профілактики, використання свинячого НФГ краще, ніж бичачого, уникнення непотрібного чи тривалого застосування НФГ. У пацієнтів,

яким нещодавно призначали гепарин, наявність ГІТ можна припустити при зменшенні кількості тромбоцитів на 30% від середнього рівня, за відсутності інших причин тромбоцитопенії. Діагноз може бути встановлений, якщо кількість тромбоцитів зменшується на 50% від середнього рівня за відсутності інших причин тромбоцитопенії.

ГІТ може виникати за відсутності тромбоцитопенії, якщо кількість тромбоцитів не менше 100×10^9 в 1 л (тобто, 350×10^9 /л до 175×10^9 /л). Гостре зменшення кількості тромбоцитів за відсутності інших причин та незрозумілий тромбоз також характерні для ГІТ. Типові симптоми з'являються після використання НФГ або через 8–14 діб після застосування НМГ.

У пацієнтів, яким призначали гепарин у попередні 100 діб, можливе виникнення гострого приступу ГІТ при відновленні використання НФГ або НМГ. Відстрочений приступ ГІТ спостерігали при появі симптомів через кілька днів після переривання введення НФГ.

ГІТ – це реакція імунної відповіді, за якої антитіла в основному спрямовані на комплекс гепарину з тромбоцитарним фактором 4 (ТФ4). Імунні комплекси ТФ4 – гепарин і антитіла, що є імуноглобулінами G (IgG), зв'язуються з тромбоцитами через Fc γ II/ α -рецептори (CD 32), що зумовлює активацію тромбоцитів, їх агрегацію та утворення мікрочасточок. IgA і IgM також виявляють при ГІТ. ГІТ-антитіла спричиняють активацію лейкоцитів та ендотеліальних клітин, що посилює як стан гіперкоагуляції, так і запальний процес. Ця поєднана активація клітин зумовлює «вибухове» утворення тромбіну. З усіх пацієнтів ризик тромбозу за наявності ГІТ найвищий (понад 40%).

Застосовують 2 типи доступних лабораторних аналізів для виявлення ГІТ: тести визначення функції тромбоцитів (тест звільнення серотоніну та оцінка агрегації тромбоцитів) і ELISA-тести, за якими виявляють антитіла до комплексу ТФ4-гепарин. Кожний тест надає унікальну додаткову інформацію. Функціональні тести більш специфічні, ніж ELISA-тест, оскільки позитивний ELISA-тест не завжди свідчить про наявність ГІТ.

Рекомендації

Рання діагностика та лікування ГІТ важливі для поліпшення клінічних результатів. Діагностика ГІТ основана на всебічній інтерпретації клінічної та лабораторної інформації.

Протягом перших 14 днів лікування, кількість тромбоцитів треба контролювати через кожні 2 доби – при застосуванні НМГ, щоденно – при використанні НФГ і щоденно – за високого ризику виникнення ГТТ (**ступінь С**).

Для пацієнтів терапевтичного та акушерського профілю, яким призначають тільки НМГ, без попереднього використання НФГ, немає необхідності для тривалого контролю кількості тромбоцитів. У пацієнтів з супутніми захворюваннями високий ризик несприятливих результатів лікування. Всі лікувальні заклади, включаючи реанімаційні відділення, мають бути обізнані щодо анамнезу хвороби пацієнта щодо ГТТ або попереднього використання НФГ/НМГ.

Лабораторні дослідження слід проводити за наявності припущення про ГТТ. Їх використовують для підтвердження діагнозу ГТТ, проте, за негативних результатів діагноз ГТТ не виключають. Корисне поєднання кількох тестів та їх повторне проведення через кілька днів (**ступінь В**). Первинні рішення щодо лікування не повинні залежати від позитивних результатів лабораторних тестів, а мають бути ґрунтовані на даних клінічних досліджень (наявність, тромбоцитопенія та /або епізодів ВТЕ).

Треба припинити використання НФГ і НМГ, якщо виникає припущення або підтверджується діагноз ГТТ (ступінь А).

Припинити введення гепарину недостатньо. Через виражений стан гіперкоагуляції та високий ризик виникнення тромбозу, пов'язаного з ГТТ, рекомендоване призначення негепаринових антикоагулянтів. Треба мати на увазі різницю між цими препаратами під час прийняття рішення щодо лікування (нирковий або печінковий кліренс, фармакокінетика засобів, ризик виникнення кровотечі, досвід лікаря з застосування цих препаратів, їх доступність, перехресна реактивність до ГТТ–антитіл тощо).

Застосування НМГ протипоказане у пацієнтів з ГТТ (ступінь А).

Для тривалої антикоагулянтної терапії можна використовувати антагоністи вітаміну К. Щоб запобігти варфарин-індукованій гангрені кінцівки/некрозу шкіри у пацієнтів з ГТТ, їх слід призначати тільки після збільшення кількості тромбоцитів понад 100×10^9 в 1 л, або до рівня появи ГТТ (**ступінь С**).

Початкові дози повинні бути низькими (5 мг варфарину). Для спеціальних груп пацієнтів з ГТТ, яким потрібне проведення антикоагулянтної

терапії, зокрема, вагітних, дітей, після виконання кардіохірургічних або судинних втручань, гемодіалізу, призначення специфічних лікарських засобів та їх дози треба обговорювати.

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Вирішення проблеми попередження венозних тромбоемболічних ускладнень залежить від реалізації теоретичних і практичних досягнень сучасної медицини. Сучасні технології часто використовують нераціонально і неефективно, внаслідок чого їх застосування залежить не тільки від об'єктивних чинників, а й компетентності лікаря, його знань в цій галузі, а також суб'єктивної оцінки ступеня ризику. Застосування наведених рекомендацій з комплексної профілактики ТГВ і ТЕЛА дозволить суттєво зменшити частоту цих ускладнень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Наказ МОЗ України від 15.06.2007 №329 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги з профілактики тромботичних ускладнень в хірургії, ортопедії і травматології, акушерстві та гінекології». Київ, 2007.
2. National Institute for Clinical Excellence. Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients undergoing surgery. Methods, Evidence & Guidance, 2007.
3. National Institute for Clinical Excellence. Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital.' Produced by the National Clinical Guideline Centre — Acute and Chronic Conditions (formerly the National Collaborating Centre for Acute Care). Methods, Evidence & Guidance, 2009, p. 511.
4. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Executive Summary / J. Hirsh, G. Guyatt, G. W. Albers [et al.] // Chest. — 2008. — Vol. 133. — P. 71 — 109.
5. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) / J. Hirsh, G. Guyatt, G. W. Albers [et al.] // Chest. — 2008. — Vol. 133. — P. 110 — 112.
6. Prevention of Venous Thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) / W. H. Geerts, D. Bergqvist, G. F. Pineo [et al.] // Chest. — 2008. — Vol. 133. — P. 381 — 453.
7. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease*American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) / C. Kearon, S. R. Kahn, G. Agnelli [et al.] // Chest. — 2008. — Vol. 133. — P. 454 — 545.
8. The Perioperative Management of Antithrombotic Therapy. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) / J. D. Douketis, P. B. Berger, A. S. Dunn [et al.] // Chest. — 2008. — Vol. 133. — P. 299 — 339.
9. Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) / S. M. Bates, Chair; I. A. Greer, I. Pabinger [et al.] // Chest. — 2008. — Vol. 133. — P. 844 — 886.
10. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) / C. Kearon, S. R. Kahn, G. Agnelli [et al.] // Chest. — 2008. — Vol. 133. — P. 454 — 545.
11. Is Recurrent Venous Thromboembolism After Therapy Reduced by Low-Molecular-Weight Heparin Compared With Oral Anticoagulants? / G. Ferretti, E. Bria, D. Giannarelli [et al.] // Chest. — 2006. — Vol. 130. — P. 1808 — 1816.
12. Prevention and treatment of venous thromboembolism / International Consensus Statement. — 2006. — P. 1 — 128.
13. Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition) / T. T. Horlocker, D. J. Wedel, J. C. Rowlinson [et al.] // Regional Anesthesia and Pain Medicine: January/February. — 2010. — Vol. 35 (Issue 1). — P. 64 — 10.
14. Management of Venous Thromboembolism: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians / V. Snow, A. Quaseem, P. Barry [et al.] // Ann. Fam. Med. J. — 2007. — Vol. 5. — P. 74 — 80.
15. Prediction of Pulmonary Embolism in the Emergency Department: The Revised Geneva Score G. Le Gal, M. Righini, P.-M. Roy [et al.] // Ann. Intern. Med. — 2006. — Vol. 144. — P. 165 — 171.
16. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) / A. Torbicki, A. Perrier, S. V. Konstantinides [et al.] // Eur. Heart. J. — 2008. — Vol. 29. — P. 2276 — 2315.
17. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition) / Kearon C., Kahn S. R., Agnelli G. [et al.] // Chest. — 2008. — Vol. 133, Supp. — P. 454 — 545. [Erratum, Chest 2008;134:892].
18. Primary prevention of venous thromboembolism in medical and surgical oncology patients/ Stanley A., Young A. // British Journal of Cancer. — 2010. — Vol. 102, — P. 10 — 16.

Враховуючи продовження досліджень в галузі патогенезу венозного тромбоемболізму та появу нових препаратів, планується внесення доповнень у дані рекомендації кожні 2 роки.