

ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ОНКОГИНЕКОЛОГИИ

А.О. Духин, В.А. Любешкина

ФГБОУ ВПО РУДН, Москва

Статья посвящена существующим сегодня мерам профилактики тромбоэмболических осложнений и их эффективности при хирургических вмешательствах в онкогинекологии. Наибольшие успехи достигнуты при использовании низкомолекулярных гепаринов.

Ключевые слова: тромбоз, ТЭЛА, профилактика, операция, бемипарин.

PREVENTION OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN GYNECOLOGIC ONCOLOGY

A.O. Dukhin, Doctor of Medicine, Ph.D. in Medical Sciences, Professor

V.A. Lyubeshkina

Federal State Budgetary Educational Institution, Moscow

The article is devoted to the existing measures for the prevention of thromboembolic complications and their efficacy in surgical intervention in gynecologic oncology. Low-molecular-weight heparins have shown the best results for the treatment.

Key words: thrombosis, pulmonary thromboembolism (PTE), prevention, surgery, bemiparin.

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) — собирательное понятие, объединяющее тромбоз подкожных и глубоких вен, а также тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА). В клинической практике врача любой специальности, особенно хирургической, крайне важное значение имеют, в первую очередь, тромбоз глубоких вен (ТГВ) и ТЭЛА, возможности их своевременной диагностики и лечения и, конечно, меры профилактики. Венозная тромбоэмболия представляет собой одну из наиболее серьезных и, к сожалению, до конца нерешенных проблем современной медицины.

ВТЭО оказывают значительный социальный и экономический ущерб, характеризуются высокими показателями распространенности и летальности по всему миру. Ежегодно в мире диагностируется более 900 тыс. эпизодов ТГВ и ТЭЛА, которые становятся причиной около 300 тысяч смертей [1]. После инфаркта миокарда и инсульта тромбоэмболические осложнения становятся третьей ведущей причиной смерти среди сердечно-сосудистых заболеваний. Так, по данным E. Oger (2000), J.A. Heit

и соавт. (2001), R.H. White и соавт. (2005), ежегодная частота возникновения ТГВ составляет 90–220 случаев на 100 тыс. населения. Точные статистические данные по заболеваемости и смертности от ТЭЛА на сегодняшний день неизвестны во многом из-за высокой частоты. Однако, по данным 25-летнего популяционного исследования M.D. Silverstein и соавт. (1998), проведенного в штате Миннесота (США), примерная распространенность ТЭЛА оценивается как один случай на тысячу человек населения в год. Другие исследования определяют этот показатель от 0,5 до 2,08 на тысячу населения в год. В США от легочной эмболии, как непосредственной причины смерти, погибают около 200 тыс. человек в год. Отмечено, что риск ТЭЛА резко возрастает у лиц, находящихся на стационарном лечении, причем независимо от диагноза. P.D. Stein (2004) показал, что среди госпитализированных пациентов распространенность ТЭЛА в США составляет уже 0,4%, по некоторым данным, достигает 12–15% (по результатам аутопсии), а у онкологических больных на каждой второй аутопсии

обнаруживаются признаки тромботических осложнений (Kakkaretal, 1999). Смертность при ТЭЛА достигает 30%, однако адекватная тактика ведения пациента с точной диагностикой и своевременно начатым лечением позволяет снизить этот показатель до 2–8%. В то же время ВТЭО потенциально предотвратимы, подчеркивается значение профилактических мероприятий.

Установлено, что ВТЭО — многофакторное заболевание со сложными механизмами развития. Среди факторов риска — артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, возраст, беременность и роды, злокачественные новообразования, антифосфолипидный синдром, наследственные тромбофилии и т.п. Для профилактики тромбоэмболических осложнений разработан алгоритм, который включает определение степени риска с учетом общего состояния пациента, его индивидуальных особенностей и соматического здоровья, анамнеза и наследственности, а также оценку объема предстоящей манипуляции или операции и проведение профилактических мероприятий, соответствующих степени риска. Оценка хирургического вмешательства, его длительность и объем необходимо обязательно проводить, так как операция сама по себе значительно повышает риск тромботических осложнений: более 30% случаев тромбоэмболии легочной артерии и тромбозов глубоких вен непосредственно связаны с общехирургическими вмешательствами, при ортопедических операциях их частота составляет уже около 50% [5].

В 1960-х гг. В. Каккар, используя йод-125-меченный фибриноген, продемонстрировал естественную картину развития тромботических осложнений у 132 больных после оперативного вмешательства. Автор показал, что тромбы, подтвержденные также флебографически, сформировались в первые 1–3 дня после операции у 40 больных (30%). У 14 из них тромб спонтанно лизировался в течение последующих 72 часов, а у 26 пациентов лизиса не было отмечено. В последней группе из 26 пациентов у четверых развилась ТЭЛА. Сегодня механизмы тромбообразования изучены более детально. Обширные оперативные вмешательства, как и любой другой род травмы, включают

механизмы системной воспалительной реакции, заключающейся в выработке и выделении в кровь большого количества биологически активных веществ. Каскад цитокинов активизирует лейкоциты и способствует их адгезии к эндотелию сосудов. Выделяемые активированными лейкоцитами мощные оксиданты вызывают гибель эндотелиальных клеток с последующим обнажением субэндотелиального слоя. Кроме того, тромбообразованию способствует выброс тканевого тромбопластина в кровяной поток непосредственно при иссечении тканей. Это существенно активизирует систему свертывания. Кроме того, стазу крови в венозном русле способствует длительная иммобилизация больных в послеоперационном периоде [2, 3].

В исследовании White и соавт. (2003), охватившем более 1,6 млн больных, подвергшихся хирургическим вмешательствам, было установлено, что важнейшие предикторы развития ВТЭО в первые три месяца после операции — возраст (относительный риск (ОР) — 1,1 на каждые 5 лет), венозная тромбоэмболия (ВТЭ) в анамнезе (ОР 6,2) и наличие злокачественного новообразования (ОР 1,7). Хирургическое лечение, применяемое у больных со злокачественными новообразованиями, — дополнительный фактор риска развития тромбоэмболических осложнений, поскольку у таких пациентов система свертывания крови уже оказывается преактивированной ко времени операции. Связь ВТЭО со злокачественными опухолями подтверждена документально. Еще в 1865 г. в лекции Арман Труссо описал три случая сочетания тромбофлебита и рака. Риск тромбоза среди пациентов с онкологическими заболеваниями приблизительно в четыре раза выше, чем в популяции, и этот риск возрастает в 6–7 раз при консервативном (химио-, гормонолучевая терапия), и оперативном лечении.

Что определяет предрасположенность онкологических больных к тромбозам? В ряде случаев это сочетание причин. Многие опухолевые клетки продуцируют тканевый тромбопластин и опухолевый прокоагулянт цистеиновую транспептидазу. Борьба организма с опухолью сопровождается ростом содержания в крови провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли альфа, интерлейкинов,

интерферона гамма), способных повреждать клетки эндотелия, снижая его противотромботические свойства. Прогрессии тромбоза способствует цитостатическая и гормональная терапия, повреждающая как эндотелий, так и опухолевые клетки с высвобождением коагулянтных субстанций в кровотоки [9]. Кроме того, сам по себе рост опухоли может создавать условия для тромбообразования за счет замедления кровотока при сдавлении сосудов и их инфильтрации. Оперативные вмешательства в значительной мере увеличивают риск тромбоза. Исследования, проведенные в ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, показали, что под влиянием оперативного вмешательства сразу же активизируется система гемостаза, которая нарастает к концу операции. Усиливается общая свертывающая способность крови, повышаются содержание факторов внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования, агрегационная активность тромбоцитов. В послеоперационном периоде гиперкоагуляция нарастает, развивается гиперкомпенсированная форма хронического внутрисосудистого свертывания крови, что способствует тромбообразованию в глубоких венах нижних конечностей и микроциркуляторном русле жизненно важных органов [1, 4].

Таким образом, оперативные вмешательства на органах малого таза у пациенток с гинекологическими и онкогинекологическими заболеваниями сопряжены с повышенным риском возникновения ВТЭО и требуют обязательного применения мер тромбопрофилактики. Оптимальным следует признать подход, согласно которому профилактику ВТЭО проводят всем больным хирургического профиля, но характер применяемых профилактических мер определяется индивидуально. Отнесение пациентки к группе с низким, умеренным или высоким риском осуществляется на основании существующих балльных шкал, учитывающих планируемый объем и продолжительность оперативного лечения, соматический статус, анамнез пациентки и другие факторы риска возникновения тромбоэмболических осложнений [2, 7]. В существующих на данный момент протоколах по профилактике тромботических осложнений во всех случаях рекомендуется наиболее ран-

нее прекращение постельного режима и активизация больных после оперативного лечения. Однако у больных с повышенным риском венозного тромбоза ($> 0,5\%$, по шкале Rogers > 7 , по шкале Caprini > 0) подобный подход не должен быть единственным способом профилактики, так как не обеспечивает достаточной защиты. У пациенток с низким риском ВТЭО (1,5%, по шкале Rogers 7–10, по шкале Caprini 1–2) рекомендуется использовать механические методы профилактики интраоперационно и в послеоперационном периоде.

Механические методы включают использование специального противоэмболического компрессионного трикотажа у пациентов с длительным постельным режимом и обычного лечебного и профилактического трикотажа у мобильных больных, обеспечивающего адекватный венозный отток. Эластические бинты могут быть использованы только в случае, когда бандаж создан врачом или обученной медицинской сестрой, владеющими правильной техникой бинтования. В любом другом случае использование эластических бинтов не может считаться методом профилактики ВТЭО и недопустимо в клинической практике.

Среди существующих методов механической тромбопрофилактики во всем мире эксперты предпочитают переменную пневматическую компрессию с использованием манжет, воздействующих на стопу и, одновременно, на голень. У пациенток с умеренным риском ВТЭО (3,0%, по шкале Rogers > 10 , по шкале Caprini 3–4) рекомендуется использовать фармакологические методы профилактики (низкомолекулярные гепарины — уровень доказательности 1B) либо механическую профилактику (уровень 2C), вместо отсутствия профилактики [6]. У пациенток с высоким риском ВТЭО необходимо использовать фармакологическую профилактику, которую рекомендуется одновременно дополнить механическими методами компрессии. К фармакологическим средствам профилактики тромбозов относятся лекарственные препараты из группы антиагрегантов и антикоагулянтов. Профилактическая эффективность антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота) не имеет достаточной доказательной базы, а по имеющимся данным не превышает

таковую по сравнению с антикоагулянтами, поэтому их применение не рекомендуется в качестве единственного способа профилактики. В отношении антикоагулянтной терапии доказано, что она позволяет существенно сократить частоту фатальных случаев ТЭЛА, а также снизить риск рецидивов ВТЭО и поздних осложнений.

Наибольшие успехи достигнуты при использовании препаратов из класса низкомолекулярных гепаринов (НМГ). По данным многочисленных исследований, эти препараты зарекомендовали себя как эффективные и безопасные лекарственные средства по сравнению с другими антикоагулянтными препаратами для профилактики ВТЭО у пациентов не только хирургического, но и терапевтического профиля. НМГ обладают рядом потенциальных преимуществ перед нефракционированным гепарином (НФГ), включая высокую анти-Ха активность, прогнозируемый антикоагулянтный эффект, более длительный период полувыведения, лучшую биодоступность и меньшую частоту развития кровотечений. В рандомизированном многоцентровом исследовании с участием 184 пациентов хирургического профиля низкого и среднего риска развития ВТЭО сравнили эффективность НМГ (бемипарина) со стандартным НФГ. Бемипарин вводился подкожно по 2500 МЕ каждые 24 ч, начиная с первой дозы за 2 ч до начала операции. НФГ назначался в дозе 5000 МЕ подкожно каждые 12 ч. Продолжительность антикоагулянтной терапии составляла в обеих группах семь дней. В итоге ни в одной группе ТГВ и ТЭЛА отмечено не было, однако были выявлены преимущества бемипарина в безопасности использования: уменьшилась частота случаев кровотечений, требующих переливания крови (0 против 9%, $p < 0,035$) и снизилась частота образования гематом в области операционных ран (6 против 18%, $p = 0,015$) [3].

Согласно крупному систематическому обзору 17 исследований, результаты которых были опубликованы в 1994–2003 гг., НМГ существенно превосходят НФГ в лечении ТГВ, особенно по снижению смертности и риска больших кровотечений в начальном периоде терапии. Сегодня НМГ практически вытеснили НФГ в лечении большинства пациентов с ВТЭО.

Ferretti и соавт. (2006) провели метаанализ рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых сравнивалась эффективность НМГ и непрямым оральных антикоагулянтов (НОА) в профилактике ВТЭО во время антикоагулянтной терапии и после ее прекращения. Лечение продолжалось не менее трех месяцев, при этом использовались НМГ: эноксапарин — в 5 РКИ (4000 МЕ/сут или 1,5 мг/кг/сут), дальтепарин — в 2 РКИ (3500–5000 МЕ/сут), надропарин — в 2 РКИ (85 МЕ/кг или 1025 МЕ/10 кг/сут), тинзапарин (175 МЕ/кг/сут) и бемипарин (3500 МЕ/сут) — по 1 РКИ. В качестве НОА применялись варфарин (8 РКИ) и аценокумарол (3 РКИ) с поддержанием целевого международного нормализованного отношения (МНО) 2–3. Во время активного лечения применение НМГ сопровождалось меньшей частотой рецидивов ВТЭО по сравнению с группой НОА (5,1 против 8,5%; $p = 0,001$). Авторы метаанализа пришли к выводу, что применение НМГ по сравнению с НОА приводит к значительному снижению риска рецидивов ВТЭО во время активной терапии и не сопровождается повышенным риском таких рецидивов после ее прекращения [5]. Прогресс в разработке лекарственных препаратов для профилактики венозных тромбозов направлен на повышение удобства и эффективности их применения.

В современном хирургическом сообществе, включая врачей-гинекологов, отмечается смещение стратегии начала тромбопрофилактики в сторону послеоперационного периода, особенно при повышенном риске массивных кровотечений. Послеоперационный старт тромбопрофилактики — наиболее перспективное направление в предотвращении ТГВ и ТЭЛА. Во многих странах Европы НМГ считаются стандартным методом профилактики послеоперационных ВТЭО у пациентов высокого риска. Предоперационное назначение тромбопрофилактики основано на предположении, что хирургическое вмешательство само по себе и сопутствующее ему ограничение подвижности — главная причина тромбоза. Тем не менее, так как большинство тромбов образуются послеоперационно, начало антикоагулянтной терапии по завершении операции также может предотвращать венозный тромбоз.

Еще один фактор «за» послеоперационное начало тромбопрофилактики — широкое применение нейроаксиальной анестезии, однако этот метод обезболивания ассоциируется с риском возникновения спинальной гематомы и последующего паралича, причем этот риск повышается при длительном использовании антикоагулянтов. Начало тромбопрофилактики, слишком близко связанное по времени с операцией (от -2 до +4 ч), приводит к повышенным рискам кровотечения и нейроаксиальной компрессионной гематоме, что обосновывает отсрочку тромбопрофилактики до того момента, когда в месте инъекции образуется стабильный сгусток. Подчеркивая значение повышенного риска образования гематомы при периоперационной профилактике, Американское общество регионарной анестезии и медицины боли (ASRA) рекомендует устанавливать иглу, по крайней мере, через 10–12 ч после предоперационного введения НМГ с тем, чтобы процедура не проводилась на пике активности антикоагулянта. При послеоперационном старте тромбопрофилактика начинается спустя несколько часов после извлечения катетера, что значительно повышает безопасность нейроаксиальной блокады.

Доказательства сопоставимой эффективности пред- и послеоперационного введения первой дозы антикоагулянта были получены в многочисленных исследованиях. Предоперационное начало профилактики не обладает доказанными клиническими преимуществами перед послеоперационным и в некоторых случаях ассоциируется с повышенным риском кровотечений. Накопленные на данный момент доказательства поддерживают целесообразность отсроченного (послеоперационного) старта тромбопрофилактики НМГ и пероральными антикоагулянтами во всех случаях [11]. Напомним, что согласно инструкции по применению, большинство НМГ при их назначении с профилактической целью следует начинать вводить за 2 ч до операции. На данный момент только бемипарин (цибор) является первым представителем нового второго поколения и единственным НМГ, одобренным в Европе для применения в режиме старта тромбопрофилактики в послеопера-

ционном периоде. Доказано, что тромбопрофилактика бемипарином одинаково эффективна как при предоперационном (за 2 ч), так и послеоперационном (через 6 ч) старте [10]. Это очень важно с учетом концепции «just in time», согласно которой оптимальное время назначения тромбопрофилактики совпадает с началом повышения риска ВТЭО, что соответствует примерно 5–6 ч после операции. Поэтому именно бемипарин можно рекомендовать в качестве препарата первого выбора в ситуациях, когда послеоперационный старт медикаментозной тромбопрофилактики НМГ более предпочтителен.

Кроме того, у больных со злокачественными новообразованиями органов брюшной полости и малого таза бемипарин по сравнению с другими НМГ характеризуется лучшими показателями эффективности и хорошо изученным профилем безопасности. В 2009 г. в г. Бостоне (США) на XXII конгрессе Международного общества по изучению тромбозов и гемостаза (ISTH) были представлены результаты исследования CANBESURE с бемипарином (CANcer, BEmiparin and SURgery Evaluation) многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, цель которого — оценить эффективность и профиль безопасности продленного курса тромбопрофилактики НМГ II поколения бемипарином у онкологических больных, подвергшихся хирургическим вмешательствам на брюшной полости или полости малого таза [8]. Ранее в исследованиях FAME и ENOXAN II было установлено, что повышение длительности послеоперационной тромбопрофилактики от 7–10 дней до четырех недель достоверно снижает риск развития ТГВ и ТЭЛА. Метаанализ четырех других исследований с использованием НМГ, проведенный Rasmussen и соавт. (2009), показал, что у пациентов, подвергавшихся обширным операциям на брюшной полости или малом тазу, пролонгированная тромбопрофилактика, то есть продолжавшаяся и после выписки из стационара, статистически достоверно снижает риск ВТЭ по сравнению с тромбопрофилактикой только во время пребывания в клинике без увеличения риска геморрагических осложнений.

Высокую эффективность пролонгированной профилактики у онкологических больных, перенесших хирургическое лечение, можно объяснить тем, что после выписки таких пациентов из стационара резко повышается риск ВТЭ, причем риск сохраняется повышенным в течение 3–4 недель. Исходя из этих данных, Американское общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO, 2007) рекомендует начинать тромбопрофилактику до операции или как можно раньше по ее завершении. Продленная тромбопрофилактика (в течение четырех недель) рекомендуется онкологическим больным, подвергшимся обширным полостным операциям. Согласно руководству Американской коллегии торакальных врачей (ACCP, 2008), пациенты после обширных операций по поводу рака или с ВТЭ в анамнезе должны продолжать тромбопрофилактику НМГ после выписки еще в течение четырех недель [9]. Полученные результаты исследования CANBESURE с бемипарином позволили сделать следующие выводы:

- у онкологических больных снижение относительного риска главной конечной точкой в группе бемипарина составило 40% ($p = 0,059$) при исключении из анализа случаев смерти, не связанных с ТЭЛА, и достигло статистически достоверного значения 82% ($p = 0,016$) при использовании для анализа совокупной конечной точки, включающей симптоматические и бессимптомные ТГВ, симптоматические нефатальные ТЭЛА и случаи смерти, связанные с ТЭЛА;

- частота больших и клинически значимых кровотечений была одинаково низкой у пациентов, получавших продленную или краткосрочную тромбопрофилактику, без достоверных различий между группами.

Таким образом, результаты исследования CANBESURE согласуются с данными, полученными в исследованиях ENOXAN II и FAME, и позволяют рекомендовать рутинное применение продленной тромбопрофилактики бемипарином у онкологических пациентов группы высокого риска ВТЭ, под-

вергающихся обширным хирургическим вмешательствам на брюшной полости и полости малого таза.

В заключение отметим, что значение ВТЭ определяется в первую очередь их чрезвычайно высокой распространенностью и потенциальным риском для здоровья и жизни пациентов. Если перенести мировые статистические данные на население РФ, то когорта пациентов с ВТЭ ежегодно увеличивается на 90–100 тысяч человек. В России, как и во всем мире, отмечается тенденция к росту гинекологической заболеваемости, требующей оперативного лечения, пиковые значения наблюдаются у лиц пожилого возраста, зачастую с отягощенным соматическим анамнезом.

С помощью адекватной тромбопрофилактики НМГ можно успешно контролировать риск ВТЭ после больших операций. Исследование и внедрение препаратов нового поколения позволяет повысить эффективность профилактических мероприятий в этих сложных группах пациенток с высоким риском тромбозов и тромбозов, в том числе и пациенток со злокачественными образованиями малого таза, требующих обширных хирургических вмешательств. На сегодняшний день, несмотря на существующие международные рекомендации, проблема профилактики ВТЭ остается крайне острой. В РФ адекватная профилактика венозного тромбоза проводится только каждой четвертой пациентке: врачей пугают риск кровотечения, а также дороговизна препаратов. Добиться изменения ситуации можно только с помощью стандартизации способов профилактики, повсеместного внедрения современных высокоэффективных методик и препаратов, разработки и утверждения национальных клинических рекомендаций, инструкций и стандартов терапии и профилактики тромбозов на основе совокупного мирового опыта, подкрепленного данными доказательной медицины. Эти стандарты и инструкции непременно должны неукоснительно соблюдаться врачами всех специальностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика, лечение и профилактика тромбозов и тромбоемболий / Под ред. Г.Т. Каирова. — Томск, 2011. — С. 33–36.
2. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоемболических осложнений. — М.: Медиа Сфера. — 2010.
3. *Стуров Н.В.* Использование бемипарина в качестве средства профилактики венозных тромбозов в общей хирургии и оперативной онкологии // Трудный пациент. — 2012. — № 12. — Т. 10. — С. 16–20.
4. *Тарабрин О.А., Туренко А.В., Щербаков С.С.* Использование бемипарина в комплексной профилактике и коррекции нарушений гемокоагуляции у больных раком тела матки на этапах хирургического лечения // Здоровье женщины. — 2010. — № 4 (50). — С. 130–133.
5. *Bratzler D.W.* Underuse of venousthromboembolism prophylaxis for general surgery patients: physician practices in the community hospital setting // Arch. Intern. Med. 1998. Vol. 158. P. 1909–1912.
6. *Gould M.K., Garcia D.A., Wren S.M.* Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines // Chest. 2012; 141 (2) (suppl): e227s-e277s.
7. *Holbrook A., Schulman S., Witt D.M.* Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidencebased clinical practice guidelines // Chest. 2012; 141 (2) (suppl): e152s-e184s.
8. *Kakkar V.V., Balibrea J.L., Martínez-González J.* Extended prophylaxis with bempiparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer: the CANBESURE randomized study // Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2010; 8: 1223–9.
9. *Lyman G.H.* Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline // J Clin Oncol. 2013; 31.
10. *Martínez-González J., Vila L., Rodríguez C.* Bemiparin: second-generation, low-molecularweight heparin for treatment and prophylaxis of venous thromboembolism // Expert Rev Cardiovasc Ther. 2008 Jul; 6 (6): 793–802.
11. *Moreno González E., Fontcuberta J., de la Llama F.* Prophylaxis of thromboembolic disease with RO-11 (ROVI), during abdominal surgery // Hepato-Gastroenterology. 1996; 43: 744–747.