

УДК: 616.12-089-083.98

Код специальности ВАК: 14.01.20

КАРДИОЛОГИЯ И НЕОТЛОЖНАЯ ХИРУРГИЯ: НОВЫЕ ПРОБЛЕМЫ?

Ретроспективное исследование посвящено сравнению опасности развития кровотечений на фоне антикоагулянтной и дезагрегантной терапии, тромбозов и эмболий. Изучены истории болезни 232 пациентов, находившихся на лечении в ОРИТ в 2014–2015 гг. Сделан вывод о более высоком проценте летальных исходов на фоне неадекватной антитромботической терапии или в условиях отсутствия ее проведения. Отмечена эффективность рабелока как препарата, предупреждающего рецидив желудочно-кишечного кровотечения.

Ключевые слова: варфарин, гепарин, желудочно-кишечные кровотечения, тромбоэмболия легочной артерии, острый инфаркт миокарда.

**С.А. Тезяева,
Р.А. Млинник,
Т.В. Вагапова,
С.Ф. Дегтярева,
А.А. Бородкин,
Т.С. Юсипова,**
ГБУЗ НО «Городская
клиническая больница № 5»,
г. Н. Новгород

*Тезяева Светлана Александровна –
e-mail: mur-tin@yandex.ru*

Retrospective study is devoted to the comparison of the danger of bleeding development against the background of anticoagulant and disaggregant therapy and thromboses, as well as embolisms. Case studies of 232 patients were carried out being at treatment in RICD (Resuscitation and Intensive Care Department) in 2014-2015. The conclusion was made concerning a higher percent of lethal outcomes against the background of improper antithrombotic therapy or under conditions of lack of it. Efficiency of rabeloc was noted as a medicine preventing the recurrence of gastrointestinal bleeding.

Key words: warfarin, heparin, gastrointestinal bleeding, pulmonary embolism, acute myocardial infarction.

ВВЕДЕНИЕ

Тромбозы, как артериальные, так и венозные, представляют собой важную проблему современной медицины. Следствием артериальных тромбозов является развитие таких грозных осложнений, как инфаркт миокарда, инсульт, гангрена нижних конечностей и т. д. Венозные тромбозы объединяют два тесно связанных друг с другом по условиям возникновения и клинической манифестации заболевания: тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) и тромбоз эмболию легочной артерии (ТЭЛА) [1]. Несмотря на имеющиеся существенные различия в патогенезе артериальных и венозных тромбозов, общим для них является активация системы гемостаза.

В последнее время врачам любых специальностей (в том числе и анестезиологам-реаниматологам) все чаще

приходится сталкиваться с пациентами, получающими длительную антитромботическую (антиагрегантную и/или антикоагулянтную) терапию в связи с повышенным риском тромбоза. Периоперационное ведение данных пациентов может быть проблематичным, так как перед хирургическим вмешательством и после него подобным больным чаще всего требуется прерывание антитромботической терапии. С одной стороны, прекращение антикоагулянтной и антиагрегантной терапии приводит к увеличению риска развития тромбоземболических осложнений. С другой стороны, на фоне приема антикоагулянтов и антиагрегантов всегда выше риск развития геморрагических осложнений, в данной ситуации рекомендации каждому пациенту должны быть строго индивидуальными. Кроме того, с активным развитием специализированной

медицинской помощи пациентам с сосудистой патологией увеличилось количество этих пациентов, поступающих в хирургические стационары с клиникой кровотечения.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ: оценить реальный риск кровотечений у пациентов, принимающих антикоагулянты и дезагреганты, и методы интенсивной терапии таких осложнений, а также риск фатальных тромбозов и тромбоэмболических осложнений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Ретроспективно анализированы истории болезни 232 пациентов, находившихся на лечении в ОРИТ ГКБ № 5 в 2014–2015 гг.

В 1-ю группу вошли 27 пациентов, получавших различные виды антикоагулянтной и дезагрегантной терапии по поводу острого инфаркта миокарда (ОИМ), постоянной формы фибрилляции предсердий (ФП), тромбоэмболии легочной артерии и тромбозов глубоких вен в анамнезе. Из них 15 больных получали продленную терапию варфарином, два пациента длительно применяли бриленту, пяти больным проводилась тромболитическая терапия в связи с развитием инфаркта миокарда, пять пациентов находились на продленной внутривенной инфузии гепарина. Госпитализация в ОРИТ хирургического профиля была обусловлена развитием геморрагических осложнений: у 25 больных – желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК), в двух случаях развилась обширная напряженная гематома в зоне пункции бедренной артерии. Причина ЖКК: у 23 пациентов источником кровотечения являлись множественные эрозии и язвы желудка и 12-перстной кишки, в двух случаях – геморрагический гастрит.

Во 2-ю группу включены 27 пациентов, у которых в раннем послеоперационном периоде (операции по поводу различных видов патологии) развились тромбозы и эмболии сосудов в различных сосудистых бассейнах: послеоперационная тромбоэмболия легочной артерии – 12 больных; послеоперационный острый инфаркт миокарда – 9 больных; острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу (ОНМК) – 6 больных. Следует уточнить, что у 25 из 27 пациентов в анамнезе отмечалась хроническая форма ФП, мерцательная аритмия, из них только 10 больных до операции получали дезагрегантную терапию (тромбо асс 100 мг/сутки). В раннем послеоперационном периоде все больные получали стандартную профилактику тромбозов и эмболий: клексан 0,4 мг 1 раз в сутки подкожно, что не предотвратило развития тяжелых осложнений. Изучены фатальные тромбозы и тромбоэмболические осложнения в данной группе.

3-ю группу составили пациенты, находившиеся на лечении в ОРИТ в 2014–2015 гг. и оперированные по поводу тромбозов и тромбоэмболий магистральных сосудов раз-

личной локализации. Операции выполнялись в плановом и экстренном порядке. За два года через отделение прошли 178 больных. Все больные с тромбозами и эмболиями сосудов конечностей, тромбозом сонных артерий, а также тромбозами и эмболиями мезентериальных сосудов были оперированы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Что опаснее: кровотечения или тромбозы и эмболии?

В таблице приведены основные характеристики групп пациентов с кровотечениями на фоне антикоагулянтной терапии, тромбозами и тромбоэмболиями различной локализации, а также количество летальных исходов в трех исследуемых группах.

ТАБЛИЦА

Характеристика групп пациентов

Характеристика пациентов, получавших антикоагулянтную и дезагрегантную терапию (группа 1):	Количество больных	Летальные исходы
1. Продленная инфузия нефракционированного гепарина	5	1
2. Длительный прием варфарина	15	1
3. Тромболитическая терапия	5	1
4. Длительный прием бриленты	2	-
Всего	27	3 (11,1 %)
Характеристика пациентов с развившимися послеоперационными тромбозами и эмболиями (группа 2):		
1. Острое нарушение мозгового кровообращения в послеоперационном периоде	6	2
2. ТЭЛА в раннем послеоперационном периоде	12	6
3. Острый инфаркт миокарда в раннем послеоперационном периоде	9	6
Всего	27	14 (51,9%)
Оперированные больные с тромбозами и тромбоэмболиями, не получавшие до поступления в стационар антикоагулянтную терапию (группа 3):		
1. Мезентериальный тромбоз	21	21
Из них пациентов с исходной ФП	20	
Эксплоративная лапаротомия	19	
Резекция участка кишечника	2	
2. Тромбоз и тромбоэмболии сосудов конечностей	157	11
Из них:		
Тромбэктомии и шунтирующие операции	77	3
Ампутации конечностей	80	8
Всего	178	32 (18 %)

1. Кровотечения

Непрямые антикоагулянты (НАК) входят в десятку препаратов, наиболее часто вызывающих осложнения. При этом кровотечения, пожалуй, самое частое и опасное из них. Частота их развития в различных клинических исследованиях с применением НАК составляла примерно 2,0% (от 1,0 до 7,4%). В то же время, варфарин является единственным НАК, доказавшим в течение десятилетий свою

эффективность в профилактике тромбозов с точки зрения доказательной медицины. Все кровотечения, осложняющие терапию НАК, принято разделять на три категории: 1) смертельные; 2) тяжелые (требующие для их остановки хирургического вмешательства, переливания эритроцитарной массы или сопровождающиеся снижением систолического артериального давления (АД) ниже 90 мм рт. ст. с олигурией или падением уровня гемоглобина более чем на 2 г/л); 3) нетяжелые кровотечения (все остальные) [2].

Рандомизированных исследований по оценке клинических исходов лечения кровотечений, развившихся на фоне лечения варфарином, нет, а рекомендации базируются главным образом на данных обсервационных исследований и соглашениях экспертов. Краеугольным камнем в лечении таких больных считается коррекция гипокоагуляции. Согласно данным ретроспективных исследований, чем быстрее удастся снизить уровень МНО, тем лучше исход заболевания. Оптимально, если гемостатическая терапия начата в первые четыре часа от развития кровоизлияния или кровотечения [3]. Для коррекции гипокоагуляции в настоящее время используют препараты витамина К, свежезамороженную плазму (СЗП) и концентрат протромбинового комплекса. Рекомендуется снижение МНО до уровня 1,2–1,5 [4].

Из 27 пациентов 1-й группы с жизнеугрожающими кровотечениями операция потребовалась двум больным: одному пациенту с продолжающимся ЖКК, выполнены лапаротомия, прошивание язвы желудка; одному больному с напряженной гематомой бедра после пункции бедренной артерии выполнены ревизия бедренной артерии, ушивание дефекта артерии. Оба случая закончились летальными исходами. Еще один пациент погиб в результате развития повторного ОИМ, кардиогенного шока. Всего в группе 1 умерли трое больных, летальность составила 11,1%.

Основными препаратами, применяемыми практически врачами в нашей стране при развитии у пациентов кровотечения на фоне антикоагулянтной терапии, являются транексам или аминокaproновая кислота, хлорид кальция, викасол, дицинон. Конечно, первоочередная задача врача – попытка консервативной остановки кровотечения, угрожающего жизни пациента. Однако необходимо помнить, что кроме того, чтобы выжить, пациенту нужно жить и дальше, после нашего лечения. Быстрый переход от состояния гипокоагуляции к гиперкоагуляции для пациентов со скомпроментированными сосудами сердца и головного мозга может быть фатальным. Остановив кровотечение, мы часто вызываем нарушение кровообращения в сосудах головного мозга и сердца.

В связи с этим обстоятельством необходимо уточнить, что применение транексама или аминокaproновой кисло-

ты возможно только в случае лабораторного подтверждения высокой активности фибринолиза (по данным анализа фибринолитической активности или результатам тромбозластографии), во всех остальных ситуациях применение препаратов опасно развитием ОНМК или ОИМ. Показание для применения препаратов кальция: лабораторно подтвержденная гипокальциемия или вынужденная трансфузия более 2000 мл компонентов донорской крови.

В случае развития кровотечения у пациентов на антикоагулянтной терапии мы использовали трансфузию СЗП в дозировке 10–15 мл/кг/сут, дицинон в дозировке 2000 мг/сутки, ингибиторы протеаз (контрикал в дозе 200–400 тыс. ЕД/сутки), викасол (если больной получал варфарин) в дозе 10 мг/сутки. Особое внимание уделяли коррекции постгеморрагической анемии, так как эта категория пациентов особо чувствительна к анемии, показанием к трансфузии эритроцитарной массы мы считали снижение гемоглобина ниже 90 г/л, гематокрита ниже 28%. Трансфузия СЗП осуществлялась всем пациентам, заместительная гемотрансфузия понадобилась 26 пациентам.

На 3–4-е сутки после поступления в ОРИТ, после стабилизации состояния пациентов, отсутствия клинико-лабораторных данных продолжающегося кровотечения, больным назначались препараты НМГ (клексан 0,4 мг/сутки п/к 1 раз) с целью ограничения прогрессирования коагуляционного каскада и в связи с высоким риском ретромбозов коронарных и церебральных сосудов. Данную меру мы считаем обязательной при лечении этой категории больных. Рецидивов кровотечения не зарегистрировано. Перевод на непрямые антикоагулянты, подбор дозы препарата осуществлялся в профильном отделении после перевода из ОРИТ.

Все пациенты с желудочно-кишечными кровотечениями получали препараты ингибиторов протонной помпы (ИПП) с целью защиты слизистой оболочки ЖКТ. В двух случаях применяли внутривенно эзомепразол (нексиум) в дозе 80 мг/сутки в виде постоянной инфузии, остальные пациенты получали рабепразол (рабелок) в дозе 20 мг/сутки. Необходимо уточнить, что у этой категории пациентов требуется особое отношение к назначению ИПП.

Хирурги и реаниматологи достаточно часто при поступлении пациентов, получавших антитромботическую терапию, с клиникой желудочно-кишечных кровотечений, сетуют на тот факт, что кардиологи не назначают больным ИПП профилактически. В связи с этим необходимо вспомнить результаты некоторых исследований последних лет. На ежегодной научной сессии американского общества сердечно-сосудистой ангиографии и интервенции (SCAI) в мае 2009 г. были доложены результаты исследования, в

котором оценивалась клиническая эффективность антитромбоцитарной терапии клопидогрелом и анти-тромбоцитарной терапии в комбинации с ИПП у больных после ангиопластики коронарных артерий со стентированием. В исследование было включено 16 690 пациентов. Доказано, что комбинация ИПП с плавиксом увеличивала риск повторных коронарных событий на 50%, 35% случаев потребовались повторные коронарные процедуры. При необходимости гастропротекции на фоне приема клопидогрела рекомендовано назначать пантопразол или рабепразол [5].

Что касается сочетания варфарина и ИПП, то здесь результаты совместного применения иные. Доказано, что омепразол и эзомепразол повышают гипокоагуляционный эффект варфарина, что при совместном использовании требует особо тщательного лабораторного контроля. Из существующих ИПП только рабепразол не оказывает влияния на активность варфарина при совместном применении [6].

Тромбозы и эмболии.

Острые венозные тромбозы — одна из сложных и чрезвычайно важных проблем ангиологии, и это обусловлено прежде всего тем, что они являются основным источником (свыше 90%) тромбоэмболии ветвей легочной артерии, а потому тесно сопряжены с летальными исходами. Число случаев острых тромбозов глубоких вен оценивается на современном этапе как 56–160 на 100 000 населения в год [7]. Число же тромбоэмболических осложнений оценивается в настоящее время как 71 на 100 000 населения в год. Тромбоэмболическим осложнениям в большей степени подвержены пациенты пожилого и старческого возраста [8, 9]. Учитывая мировую тенденцию к старению населения, широкое распространение атеросклероза, сахарного диабета и артериальной гипертензии, увеличение количества оперативных вмешательств, можно констатировать, что в современных клиниках имеется большое количество причин для развития тромбообразования и тромбоэмболических осложнений. Данное обстоятельство диктует активное применение мероприятий, способствующих снижению тромбообразования как у стационарных, так и у амбулаторных больных.

К сожалению, случаи развития в раннем послеоперационном периоде тромбоэмболических осложнений с развитием ТЭЛА, ОИМ и ОНМК (группа № 2) следует расценивать как неадекватное ведение больных после операции. Мы считаем, что кроме стандартной антикоагулянтной терапии и ношения эластического трикотажа в периперационном периоде следует больше внимания уделять активизации пациентов после операции, назначению лечебной физкультуры, по возможности — массажа, а применение антикоагулянтной терапии (низкомолекуляр-

ные гепарины) должно быть продлено до полной стабилизации состояния пациентов, то есть 7–14-х и более суток, с последующим переходом на непрямые антикоагулянты. Из 27 больных в раннем послеоперационном периоде умерли 14 человек, летальность от сосудистых осложнений в раннем послеоперационном периоде составила 51,9%.

В данном исследовании 77 пациентам с тромбозами и эмболиями магистральных сосудов выполнены операции тромбэктомии или шунтирующие операции на сосудах. 80 пациентам в связи с развитием гангрены конечности выполнены операции ампутации на разных уровнях. Следует отметить, что ни один из этих пациентов на догоспитальном этапе не получал антикоагулянтную или адекватную дезагрегантную терапию. Таким образом, операции на магистральных сосудах и калечащие операции (ампутации) явились следствием неадекватной антикоагулянтной терапии. Из этих пациентов умерло 11 человек (летальность 7%).

Среди пациентов с мезентериальным тромбозами, у 20 из которых в анамнезе диагностирована длительная фибрилляция предсердий, ни один больной на догоспитальном этапе не получал антикоагулянтную и дезагрегантную терапию. В раннем послеоперационном периоде летальность составила 100%. В целом в группе № 3 летальность составила 18%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Длительная антикоагулянтная терапия у пациентов с сердечно-сосудистой патологией доказано продляет жизнь и улучшает качество жизни больных. Одним из осложнений антикоагулянтной терапии являются кровотечения, требующие комплексной интенсивной терапии, включая трансфузионную терапию. Основным компонентом нормализации коагуляционного потенциала плазмы до сих пор остается свежезамороженная донорская плазма, т. к. комплексные препараты факторов свертывания пока малодоступны в клинической практике и их безопасность у данной категории пациентов недостаточно изучена.

При назначении гемостатической терапии врачам следует соблюдать особую осторожность, т. к. основной причиной смерти данной категории пациентов являются не кровотечения, а повторные тромбозы и эмболии коронарных и мозговых артерий. Известно, что около 20% артериальных тромбозов являются фатальными и 40% приводят к пожизненной нетрудоспособности, до 6% венозных повторных тромбозов также являются фатальными. И только 3% значимых кровотечений приводят к летальному исходу, то есть геморрагические осложнения не столь опасны, как тромбоэмболические, данный факт необходимо учитывать при выборе тактики прерывания длительной антитромботической терапии в периперационном периоде.

ВЫВОДЫ

1. Кровотечения на фоне антикоагулянтной и дезагрегантной терапии явились причиной летальных исходов в 11,1% случаев.
2. Основой лечения кровотечений у больных на антикоагулянтной терапии является трансфузия свежезамороженной плазмы.
3. С особой осторожностью следует относиться к назначению антифибринолитических препаратов.
4. Оптимальным препаратом из группы ингибиторов протонной помпы для данной категории пациентов является рабелок.
5. Летальность в группе пациентов, у которых в раннем послеоперационном периоде развились ОНМК, ОИМ или ТЭЛА на фоне неадекватной антикоагулянтной терапии, составила 51,9%.
6. В группе пациентов, оперированных по поводу тромбозов и эмболий магистральных сосудов, летальность составила 18%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Никонов В.В., Курсов С.В. Механизм действия антикоагулянтов и перспективы клинического применения ривароксабана – первого эффективного ингибитора фактора Ха с возможностью энтерального введения. Медицина неотложных состояний. 2011. № 3 (34). С. 24-28.

Nikonov V.V., Kursov S.V. Mekhanizm deystviya antikoagulyantov i perspektivy klinicheskogo primeneniya rivaroksabana, pervogo effektivnogo ingibitora faktora Ха s vozmozhnost'yu enteral'nogo wedeniya. Medicina neotlozhnykh sostoyaniy. 2011. № 3 (34). S. 24-28.

2. Данковцева Е.Н., Архипов С.Л., Затеищikov Д.А. Внутречерепные геморрагические осложнения на фоне приема непрямыx антикоагулянтов. Фарматека. 2011. № 14. С. 26-28.

Dankovceva E.N., Arkhipov S.L., Zateyschikov D.A. Vnutricherepnye gemorragicheskie oslozhneniya na fone priema nepryamykh antikoagulyantov. Farmateka. 2011. № 14. S. 26-28.

3. Mok V., Wong K.S., Lam W. et al. Warfarin-associated intracerebral hemorrhage occurs with lower intensification of anticoagulation in Chinese. *Neurol J Southeast Asia*. 2001. № 6. P. 107-111.

4. Mayer S.A., Rincon F. Ultra-early hemostatic therapy for acute intracerebral hemorrhage. *Semin Hematol*. 2006. № 43 (1)ю. P. 70-76.

5. Johnson D.A.I., Chilton R., Liker H.R. Proton-pump inhibitors in patients requiring antiplatelet therapy: new FDA labeling. *Postgrad Med*. 2014. № 126 (3). P. 239-245.

6. Захарова Н.В. Подводные камни длительной кислотосупрессии ингибиторами протонной помпы. *Лечащий врач*. 2014. № 8. С. 21-26.

Zakharova N.V. Podvodnye kamni dlitel'noy kislotosupressii ingibitorami protonnoy pompy. Lechaschiy vrach. 2014. № 8. S. 21-26.

7. Кохан Е., Заварина И. Острые венозные тромбозы // <http://www.medeffect.ru/phlebolog/angio-0077.shtml>

Kokhan E., Zavarina I., Ostrye venoznye trombozy // http://www.medeffect.ru/phlebolog/angio-0077.shtml

8. Stain M., Schonauer V., Minar E. et al. The post-thrombotic syndrome: risk factors and impact on the course of thrombotic disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005. V. 3. 2671 p.

9. Kreutz R., Stanek E., Aubert R. et al. Impact of proton pump inhibitors on the effectiveness of clopidogrel after coronary stent placement: the clopidogrel medco outcomes study. *Pharmacotherapy*. 2010. № 30 (8). P. 787-796.