

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

КАФЕДРА

Анестезиологии и реаниматологии ИПО

Рецензия заведующего отделения анестезиологии и реанимации Рассказчикова Сергея Геннадьевича на реферат ординатора первого года обучения специальности Анестезиология и реаниматология Приходько Арины Анатольевны по теме: «Профилактика ВТЭО»

Рецензия на реферат – это критический отзыв о проведенной самостоятельной работе ординатора с литературой по выбранной специальности обучения, включающий анализ степени раскрытия выбранной тематики, перечисление возможных недочетов и рекомендации по оценке. Ознакомившись с рефератом, преподаватель убеждается в том, что ординатор владеет описанным материалом, умеет его анализировать и способен аргументированно защищать свою точку зрения. Написание реферата производится в произвольной форме, однако, автор должен придерживаться определенных негласных требований по содержанию. Для большего удобства, экономии времени и повышения наглядности качества работ, нами были введены стандартизированные критерии оценки рефератов.

Основные оценочные критерии рецензии на реферат ординаторы первого года обучения специальности Анестезиология и реаниматология:

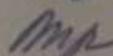
Оценочный критерий	Положительный/ отрицательный
1. Структурированность	+
2. Наличие орфографических ошибок	+
3. Соответствие текста реферата его теме	+
4. Владение терминологией	+
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6. Логичность доказательной базы	+
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8. Круг использования известных научных источников	+
9. Умение сделать общий вывод	+

Итоговая оценка: положительная/отрицательная

Комментарии рецензента:

Дата: 10.06.2019

Подпись рецензента: 

Подпись ординатора: 

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Красноярский государственный медицинский  
университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации

КАФЕДРА  
Анестезиологии и реаниматологии ИПО

Реферат по теме: профилактика ВТЭО

Выполнила ординатор 1-го обучения  
кафедры анестезиологии и  
реаниматологии ИПО  
Приходько А. А.

Красноярск, 2019 г.

Профилактика послеоперационного тромбоза глубоких вен и связанных с ним осложнений, в первую очередь ТЭЛА и посттромботического синдрома остается актуальной проблемой здравоохранения, решение которой предполагает существенное уменьшение опасности оперативных вмешательств, повышение качества дальнейшей жизни пациентов, а в ряде случаев и спасение самой жизни. Для решения этой проблемы к настоящему времени создана определенная теоретическая и практическая основа. Установлены основные причины, патогенетические механизмы, факторы риска патологического тромбообразования, определена вероятность развития осложнения для различных групп пациентов.

#### Этиология и патогенез тромбоза глубоких вен

Образование тромба в каком-либо отделе сосудистого русла может иметь различное значение в жизнедеятельности человека. При повреждении кровеносного сосуда тромбообразование является нормальной реакцией, предупреждающей потерю крови. Вместе с тем, при многих заболеваниях и состояниях, нарушающих равновесие в сложной системе регуляции агрегатного состояния крови, тромбообразование приобретает патологический характер и способно не только вызывать различные морфофункциональные расстройства, но и привести к внезапной гибели человека. Перечень заболеваний, в генезе которых патологическое свертывание крови имеет важное значение включает большинство известных сегодня нозологических форм, однако их влияние на гемостаз во всех случаях реализуется в виде трех основных составляющих: изменения тромбогенного потенциала сосудистой стенки, повышения активности свертывающей системы (тромбофилии) и нарушения регионарного или системного кровотока.

Эндотелиальные клетки сосудистой стенки принимают непосредственное участие в поддержании жидкого состояния циркулирующей крови и в процессах тромбообразования. Среди факторов, вызывающих

изменение функциональных свойств сосудистой стенки и нарушение ее тромборезистентности выделяют *внешние*, связанные с механическим повреждением сосуда; физическим -лучевое воздействие, гипер- и гипотермия; химическим - экзотоксины, некоторые лекарственные препараты (глюкокортикоиды, гормональные контрацептивы, химиотерапевтические средства), которые всегда повышают риск развития тромбоэмболических осложнений и требуют проведения целенаправленной профилактики. Не менее важное значение имеют и *внутренние* факторы, в первую очередь ишемическое, гипоксическое, реперфузионное и токсическое повреждение эндотелиоцитов, возникающее и приобретающее системных характер при любом остром нарушении жизненноважных функций организма. Именно поэтому всем больным в критическом состоянии или пережившим его до, вовремя или после оперативного вмешательства (т.е. практически всем пациентам, находящимся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии) показано проведение полного комплекса мероприятий, предупреждающих патологическое тромбообразование.

Среди патологических состояний, сопровождающихся нарушением тромборезистентных свойств сосудистой стенки следует выделить эндогенную интоксикацию, вызывающую усиление синтеза и увеличение количества тромбопластина на поверхности эндотелиоцитов, т.е. активацию ключевого механизма тромбогенеза и, соответственно, неконтролируемого патологического свертывания крови. Вероятность такого развития событий наиболее высока у больных тяжелыми формами хирургической инфекции, при которых, по нашим данным, риск тромбоэмболии легочной артерии непосредственно зависит от степени эндогенной интоксикации, достигая 18% у больных разлитым перитонитом. Так как у хирургических больных степень воспалительной реакции непосредственно связана с травматичностью, объемом механического повреждения (оперативного вмешательства, травмы) и наличием инфекционных осложнений очевидно, что применение менее инвазивных доступов, анатомичность оперирования, тщательный гемостаз и

своевременная санация гнойных очагов имеют не менее важное значение для профилактики послеоперационных тромбоемболических осложнений, чем специфическая терапия.

Поражение или дисфункция сосудистой стенки является определяющим механизмом в развитии артериальных тромбозов, в отличие от тромбозов венозной локализации, при которых доминирующую роль играют нарушения кровообращения, имеющие местный или системный характер и протромботическое состояние циркулирующей крови (тромбофилия).

Наиболее частым из венозных тромбозов является тромбоз глубоких вен голени. У пациентов хирургического профиля основным фоном для возникновения тромбоза этих вен обычно служат ортопедические операции и оперативные вмешательства на органах брюшной и грудной полости. Непосредственной причиной тромбообразования является местная венодилатация, ведущая к снижению объемной скорости кровотока в мышечно-венозных синусах и возникновению стаза и, вероятно, местное накопление активированных факторов коагуляции. Из наиболее значимых причин венодилатации обычно выделяют две: поступление в кровеносное русло специфических медиаторов из области операционной раны и фармакологическую миоплегию, обусловленную применением миорелаксантов. Максимальное расширение вен возникает при действиях на мягких тканях, в то время как при резекции кости развивается максимальная венострикция. Возникновение венозного стаза вследствие периферической венозной гипертензии и расширения мышечных вен голени является основным пусковым механизмом тромбообразования, что на фоне интра- и послеоперационной гиперкоагуляции, как следствия операционной травмы и появления большого количества активированной тромбопластина, ведет к образованию первичного тромба. Если же имеется и дооперационная патология гемостаза, связанная с дополнительными факторами риска (возраст старше 40 лет, недавно перенесенный флеботромбоз, тромбоемболия легочной артерии в анамнезе, наличие злокачественной опухоли, хроническая

сердечная недостаточность, прием противозачаточных препаратов и пр.), то тромбообразование в венозной системе в периоперационном периоде становится весьма вероятным.

На втором месте по частоте нетравматического тромбообразования находятся общая подвздошная вена и притоки внутренней подвздошной вены. Из всех тромбозов магистральных вен нижних конечностей первичное тромбообразование в этой области имеет место в 10-15 % (до 49 %) всех наблюдений. В отличие от мышечных вен голени, в бассейне подвздошных вен, где имеется интенсивный объемный кровоток, простого нарушения регионарной гемодинамики (даже на фоне гиперкоагуляции) для спонтанного тромбообразования недостаточно. В этой области основной причиной образования тромбов служат анатомические изменения общей подвздошной вены, обусловленные аномальным строением сосудистого русла, внутрисосудистыми изменениями или внешним сдавлением вены, например, на фоне аневризмы общей подвздошной или внутренней подвздошной артерий, фиброза забрюшинной клетчатки, структурных изменений позвоночника. Эти изменения часто сопровождаются нарушением венозного оттока из нижележащих сегментов, что и является тем необходимым условием, при котором впоследствии развивается венозный тромбоз в этой или нижележащих областях венозной системы. Пусковым механизмом тромбообразования в этом сегменте наиболее часто служит возрастание сопротивления оттоку (роды, беременность) или местная гиперкоагуляция (воспаление или операции на органах малого таза).

Третье место по частоте первичного тромбообразования, составляя не более 5%, занимают остальные локализации, наиболее частыми из которых являются подколенная и бедренная вена в подколенной и подвздошно-гребешковой ямке на уровне их лимфатических коллекторов. Первичное тромбообразование в этих местах тесно связано с регионарными воспалительными очагами или со злокачественными новообразованиями.

Отдельное место в структуре тромбоэмболических осложнений занимают венозные тромбозы, обусловленные различными коагулопатиями и нарушением фибринолиза, хотя местами первичного тромбообразования и в этих случаях являются те же сегменты сосудистого русла. К особенностям этих тромбозов можно отнести их распространенность, склонность к рецидивам, тяжесть поражения и резистентность к проводимому лечению.

Среди причин тромбофилий, встречающихся у стационарных больных, в первую очередь следует выделить нарушения реологических свойств крови (изменения вязкости крови, деформируемости и агрегации эритроцитов, их гидродинамической прочности), обычно обусловленные гемоконцентрацией, дегидратацией, эндогенной интоксикацией, гиперкатехоламинемией, т.е. состояниями, которые можно и нужно своевременно диагностировать и устранить.

Более сложно выявить тромбофилии, обусловленные врожденным или приобретенным дефицитом естественных ингибиторов коагуляции, расстройствами фибринолитической системы (дисфибриногемией, изменения активности активаторов или ингибиторов фибринолиза), гомоцистеинемией и другими причинами.

Более редко в клинической практике встречаются дефицит или нарушение структуры антитромбина III, протеина C и протеина S. Вторичное снижение уровня этих основных физиологических ингибиторов коагуляции наблюдается при циррозе печени, сепсисе, тяжелом диабете, ДВС-синдроме, злокачественных новообразованиях, при терапии прямыми и непрямыми антикоагулянтами. Наследственный дефицит антитромбина III имеют около 5% больных с острым тромбозом, развившимся в возрасте до 40 лет. Тромбозы у больных с этой аномалией развиваются примерно в 55 % случаев, нередко носят рецидивирующий характер и являются резистентными к гепаринотерапии. Дефицит протеина C – витамина K-зависимого гликопротеина, который, как антикоагулянт, вместе с кофактором –

протеином S ответственен за разрушение факторов Va и VIIIa выявляют у 6-8% больных с острым тромбозом, при этом у 80% больных с выявленным дефицитом протеина С тромбоз развивается в возрасте до 50 лет. Для больных с этой аномалией характерны венозные рецидивирующие тромбозы и ТЭЛА. Кроме того, именно дефицит протеина С является причиной кожного некроза - редкого, но серьезного осложнения, возникающего в начальный период лечения непрямими антикоагулянтами.

Важное место в группах тромбофилий занимают и паранеопластические формы, определяющие склонность к тромбозам при раках разной локализации. У части пациентов рецидивирующие, мигрирующие венозные тромбозы являются первым симптомом наличия злокачественной опухоли (синдром Труссо). По данным аутопсии распространенность тромбоэмболических осложнений у онкологических больных достигает 60 %, а среди поступающих в стационар у большинства имеются лабораторные признаки ДВС-синдрома.

Учитывая большое разнообразие причин, состояний и заболеваний, способных спровоцировать патологическое тромбообразование, очевидно, что практически у каждого пациента, находящегося на лечении в стационаре существует угроза этого осложнения и, следовательно, каждому из них могут быть необходимы разработанные эффективные методы его предупреждения.

#### Современные методы профилактики тромбоэмболических осложнений

В основе профилактических мероприятий лежит концепция, согласно которой основными причинами венозного тромбоза являются стаз крови и гиперкоагуляция. Соответственно профилактика должна быть направлена на ускорение кровотока в магистральных венах (неспецифическая профилактика) и коррекцию гемостаза (специфическая антикоагулянтная профилактика).

Венозный застой предотвращают:

1. Ранняя активизация пациентов в послеоперационном периоде, лечебная физкультура (физические упражнения для ног, применение "ножной педали", обеспечивающей пассивное сокращение икроножных мышц);

2. Профилактическая компрессия нижних конечностей:

- **Бинтование** эластическим бинтом от основания пальцев до верхней трети голени. Во время оперативного вмешательства, в ближайшем послеоперационном периоде, а также у пациентов отделения интенсивной терапии, находящихся в состоянии медикаментозного сна, на ИВЛ или в коме, лучше использовать бинты длинной растяжимости, создающие более высокое давление в покое. Такое бинтование обеспечивает уменьшение диаметра вен (что особенно важно при недостаточности клапанного аппарата) и умеренное сдавление межмышечных венозных сплетений и перфорантных вен с соответствующим уменьшением венозной «емкости» нижних конечностей и повышением скорости венозного возврата. После восстановления активных движений в нижних конечностях используют бинты средней и короткой растяжимости, обеспечивающие высокое давление при мышечном сокращении и низкое давление в покое, что ведет к значительному увеличению эффективности мышечно-венозной «помпы». Важно помнить, что результаты применения эластических бинтов непосредственно зависят от методики бинтования – при более высокой компрессии проксимальных сегментов вен или неправильной фиксации бинты не ускоряют кровоток, а усиливают венозный застой, соответственно повышая риск тромбозов. Поэтому в настоящее время предпочтительнее использование специального эластического трикотажа.

**Эластические компрессионные гольфы и чулки**, в отличие от бинтов создают максимальное давление на уровне лодыжек, с последующим его постепенным снижением в проксимальном направлении, что исключает угрозу ятрогенного венозного застоя. В настоящее время фирмы-производители предлагают целый ассортимент лечебного и



пентоксифиллин, производные простаглицина) и другие средства. Эффективность этих препаратов различна и в настоящее время убедительно доказана только для прямых антикоагулянтов – нефракционированного гепарина (НФГ) и низкомолекулярных гепаринов (НМГ).

Гепарин – гликозаминогликан, естественный метаболит тучных клеток, обладает множеством различных эффектов. В физиологических условиях гепарин выделяется тканевыми базофилами, но не поступает в кровь, а используется локально и принимает участие в регуляции межклеточных взаимодействий в соединительной ткани, ограничивая активность гистамина и изменяя электрический потенциал сарколеммы, что ведет к блокаде фагоцитоза, торможению роста клеток, изменению их метаболической активности. Антикоагулянтные свойства гепарина становятся значимыми в тех случаях, когда под действием любых внешних или внутренних факторов происходит нарушение микроциркуляции, ведущее к стазу, тромбозу, отеку ткани. Уже на ранних стадиях этих процессов интенсивность секреции гепарина резко возрастает, он поступает в кровь, где предотвращает повреждение эндотелия путем связывания и инактивации биологически активных веществ, уменьшает адгезивность эндотелия, тормозит патогенное влияние тромбоцитарных факторов, восстанавливает измененный электроотрицательный потенциал мембран эндотелиоцитов, оказывает местное антитромбиновое действие, а также ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток в интиме. Таким образом, антикоагулянтное действие гепарина является лишь одним из механизмов с помощью которых гепарин не только предупреждает тромбоз, но и способствует восстановлению среды обитания клеток, обеспечивает им полноценную доставку пластических и энергетических веществ. Аналогичными свойствами обладают и коммерческие аналоги гепарина, однако их клинический эффект и, соответственно, показания и противопоказания к применению в значительной степени зависят от химического строения.

**Нефракционированный гепарин** представляет собой смесь фракций с разной длиной полимерной цепи и с молекулярной массой от 3000 до 40000 дальтон (средняя молекулярная масса коммерческого гепарина – 12000 – 16000 дальтон). Также, как и его эндогенный аналог, коммерческий гепарин потенцирует действие антитромбина III (АТ III), образуя тройные комплексы ПА-АТIII-НФГ и XIIa-АТIII-НФГ. В результате активность АТIII возрастает примерно в 1000 раз. В свою очередь степень антикоагулянтной активности НФГ непосредственно зависит от уровня АТIII в плазме. При его врожденном или приобретенном дефиците введение гепарина может быть эффективным только при условии возмещения потерь АТIII.

Для профилактики тромбообразования НФГ вводят в дозе 200 ЕД/ кг/ сутки, обычно не более 20 000 ЕД /сутки подкожно дробно, реже внутривенно в виде инфузии. В указанной дозе гепарин существенно не влияет на лабораторные показатели, поэтому исследование системы гемостаза в такой ситуации проводится в объеме обычных тестов, выполняемых в рамках предоперационного обследования, дополненных до начала введения гепарина определением активности АТIII плазмы. В особых случаях – для предупреждения прогрессирования венозного тромбоза и рецидива тромбоэмболических осложнений гепарин назначают в терапевтических дозах – в виде внутривенной инфузии в дозе 15 ЕД/кг/ч (т.е. в среднем 1000 ЕД/ч). Непосредственно перед инфузией для достижения быстрого эффекта препарат вводят внутривенно струйно в дозе 5 000 ЕД. Скорость инфузии контролируют по уровню активированного парциального тромбопластинового времени (АЧТВ), стремясь к увеличению этого показателя в 1,5-2,5 раза от исходного. Определение АЧТВ должно проводиться каждые 6 часов введения гепарина до тех пор, пока два последующих измерения не будут соответствовать терапевтическому уровню, а состояние больного не будет стабильным (отсутствие клинических признаков продолжающегося тромбообразования или кровотечения). Если по каким-либо причинам невозможно обеспечить постоянную адекватную внутривенную инфузию возможно и подкожное

введение гепарина. В таком случае после внутривенного болюсного введения 5000 ЕД больному подкожно вводят гепарин через 6 – 12 ч в средней суточной дозе 500 ЕД/кг массы тела, при этом АЧТВ определяют непосредственно перед инъекцией и поддерживают в 2 – 2,5 раза выше контрольного уровня. Необходимость индивидуального подбора дозы гепарина по уровню АЧТВ обусловлено непредсказуемым антикоагулянтным эффектом коммерческого НФГ, прежде всего из-за связывания его с белками плазмы, концентрация которых у хирургических больных может существенно изменяться.

Кроме АЧТВ при длительном использовании профилактических доз и при назначении терапевтических доз гепарина желательным является систематическое определение уровня АТШ и обязательным – подсчет числа тромбоцитов в начале лечения, через 5-6 и 14 дней. Последнее требование определяется высокой вероятностью гепарин-индуцированной тромбоцитопении, которая у 5- 25% больных возникает сразу после начала гепаринотерапии и носит преходящий характер, а у 1-5 % - обусловлена аутоимунным процессом и может достигать опасного уровня.

Из-за низкой биодоступности НФГ (менее 30%), малопредсказуемого по длительности и интенсивности антикоагулянтного эффекта, высокой вероятности тромбоцитопении и связанной с ней тромбгеморрагических осложнений, необходимости лабораторного мониторинга, и, что наиболее важно, реальной угрозы кровотечений, применение этого препарата для систематической профилактики венозного тромбоза представляется не только малоэффективным, но и опасным, а фармакоэкономический эффект, несмотря на относительно низкую стоимость препарата - сомнительным.

В связи с этим для тромбопрофилактики все чаще используются **низкомолекулярные гепарины (НМГ)** (ардепарин, дальтепарин, надропарин, парнапарин, ревипарин, сандопарин, тинзапарин, цертопарин, эноксапарин и др.), из которых наибольшее распространение в настоящее время получили надропарин кальциевая соль (фраксипарин), эноксапарин

натриевая соль (клексан, ловенокс) и дальтепарин натриевая соль (фрагмин). В сравнении с НФГ, эти препараты имеют высокую биодоступность (более 90%), более длительный период полувыведения (40–90 мин у НФГ и 190–270 мин – у НМГ) и антитромботическое действие (8–12 ч и 17–24 ч), в меньшей степени связываются с белками острой фазы, т.е. сохраняют свой эффект на фоне эндогенной интоксикации, обладают более предсказуемым дозозависимым антикоагулянтным эффектом, не стимулируют, а ослабляют агрегацию тромбоцитов, реже (менее 0,5%) вызывают тромбоцитопению и не требуют лабораторного мониторинга.

**Непрямые антикоагулянты** нарушают образование витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X, протеинов С и S), вызывая антикоагулянтный эффект без взаимодействия с АТШ. К этой группе относятся монокумарины (варфарин, маркумар, синкумар), дикумарины (дикумарин, тромексан) и индандионы (фенилин, дипаксин). Наиболее часто в России применяют фенилин и варфарин, последний является менее токсичным и обеспечивает более стабильное воздействие на процесс свертывания крови. Число больных, принимающих эти препараты, в том числе и среди поступающих в общехирургические стационары, постоянно растет, и такие пациенты требуют особого подхода к выбору метода профилактики тромбгеморрагических осложнений при выполнении операции и инвазивных процедур. При низком риске тромбоэмболических осложнений (венозный тромбоз более чем 3 месяца назад, неосложненная системными тромбоэмболиями мерцательная аритмия) терапию фенилином прекращают за 2 дня, а варфарином за 3–4 дня до операции до достижения МНО менее 1,5. Если операция сопровождается умеренным или высоким риском тромбозов – назначают профилактические схемы НМГ, затем после операции возобновляют терапию непрямymi антикоагулянтами. При среднем риске тромбоэмболий варфарин отменяют за 4 дня до операции до МНО 1,5, а фенилин за 2 дня и в этот период назначают профилактические дозы НМГ. После операции продолжают применение НМГ, затем оральные

антикоагулянты. Пациентам высокой степени риска тромбозов (венный тромбоз менее 3 месяцев назад, рецидивы венозного тромбоза в анамнезе, протезы митрального клапана) непрямыми антикоагулянтами отменяют за 4 дня до операции (до МНО 1,5), за 2 дня до операции назначают терапевтические дозы НФГ, введение которых прекращают за 12 – 24 ч до операции и начинают через 12 ч после операции, затем переходят к поддерживающей терапии оральными антикоагулянтами.

При возобновлении приема оральных коагулянтов необходимо помнить, что эффект этих препаратов проявляется не сразу, первые 24-36 часов в крови циркулируют факторы свертывания, синтезированные еще до начала лечения. Латентный период зависит от сроков жизни этих факторов, поэтому для достижения максимального лечебного эффекта может понадобиться до 4-5 дней. В связи с этим, в послеоперационном периоде прием оральных антикоагулянтов в дозе, рекомендованной производителем, начинают через 1-2 суток после операции на фоне гепаринотерапии. Желаемый эффект (контролируемый по МНО) достигается в течение 3-5 дней (т.е. при определении МНО с периодичностью 1 раз в сутки необходимо получить подряд два одинаковых результата). В этот момент можно уменьшить дозу гепарина и в течение 1-2 дней его отменить.

**Антиагрегантные препараты** – препятствуют адгезии и агрегации тромбоцитов. В основном эти препараты применяют для профилактики и купирования тромбозов в артериальном и в микроциркуляторном русле. В хирургической практике их применение ограничено. К этой группе относятся аспирин и другие нестероидные противовоспалительные средства, клопидогрель (плавикс), интегрилин, абциксимаб (Рео-Про), декстраны и др.

Аспирин (ацетилсалициловая кислота) - антиагрегантное действие в первую очередь связано с угнетением активности циклооксигеназы и соответствующим снижением синтеза тромбоксана  $A_2$  в тромбоцитах. В качестве антиагрегантов обычно используют кишечнорастворимые формы –

Аспирин Кардио и Тромбо АСС, систематическое применение которых приводит к длительному снижению на 90-95 % концентрации тромбоксана А<sub>2</sub> и его метаболитов. Для профилактики тромбозов у хирургических больных аспирин в настоящее время не используется в связи с высокой опасностью кровотечений. Более того, поскольку аспирин необратимо блокирует агрегационную способность тромбоцитов и восстановление нормальной функции тромбоцитарного пула происходит только по мере появления новых клеток, при подготовке к плановой операции прием аспирина следует прекратить за 3-7 дней до вмешательства, а при умеренном или высоком риске тромбообразования назначить НМГ в профилактических дозах.

Клопидогрель (плавикс) – ингибирует агрегацию тромбоцитов селективно блокируя связывание аденозиндифосфата (АДФ) с рецепторами на тромбоците и активацию комплекса GP IIb/IIIa под действием АДФ. Кроме того, клопидогрель ингибирует агрегацию тромбоцитов, вызванную другими агонистами посредством блокады повышения активности тромбоцитов освобожденным АДФ. При этом клопидогрель необратимо связывается с АДФ-рецепторами тромбоцита. Препарат назначают больным, перенесшим инфаркт миокарда, ишемический инсульт, а также пациентам с заболеваниями периферических сосудов. В плановой хирургии, в связи с повышенной опасностью кровотечений, клопидогрель, как и аспирин, отменяют за 3-7 дней до оперативного вмешательства.

Интегрилин, абциксимаб и другие блокаторы гликопротеиновых GP IIb/IIIa рецепторов – предотвращают образование связей тромбоцитов с фибриногеном, блокируя основной механизм агрегации. Применяют для кратковременной блокады функции тромбоцитов только в условиях стационара при лечении больных с острым коронарным синдромом и при ангиопластике. Результаты применения этих препаратов пока противоречивы, в общехирургической практике они не применяются.

Пентоксифиллин (трентал), декстраны (реополиглюкин и др.), производные простаглицлина (вазопростан, илопрост) – обладают комплексным воздействием на реологические свойства крови и состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, широко применяются в клинической практике, но, как правило, не в виде монотерапии, а при необходимости комплексного воздействия на кровообращение.

### Выбор методов профилактики тромбозмболических осложнений

Наиболее полно вопросы выбора методов предупреждения ТГВ и ТЭЛА решены для больных хирургического профиля. Современная стратегия профилактики послеоперационных венозных тромбозмболических осложнений выработана комиссией под руководством академика В.С.Савельева, принята на IX Всероссийском съезде хирургов и реализована в виде отраслевых стандартов и методических рекомендаций.

Алгоритм проведения профилактики предполагает в первую очередь определение степени риска с учетом общего состояния больного (индивидуальных особенностей, общего состояния, анамнеза, наследственности) и объема предстоящей операции, а затем проведение соответствующих степени риска профилактических мероприятий. Кроме того, независимо от расчетной степени риска у всех больных необходимо проводить неспецифические профилактические мероприятия.

В первую очередь желательно максимально сократить длительность постельного режима после различных хирургических вмешательств. С этих позиций анестезиологическое обеспечение операций (использование препаратов с контролируемой длительностью действия, регионарная анестезия, эффективное послеоперационное обезболивание) и характер самого вмешательства (широкое применение менее инвазивных технологий, видеоэндохирургическая техника и др.) должны предусматривать возможность активизации пациента уже через несколько часов после его завершения. При лапароскопических операциях необходимо учитывать

специфические особенности: к факторам, повышающим риск тромбэмболических осложнений относят длительное пребывание больного в положении Фоулера, длительный (более 2 часов) карбоксиперитонеум и высокое инсуффляционное давление (более 12 мм.рт.ст.).

Больным с низким риском назначают малозатратные профилактические меры. У этой категории пациентов может быть целесообразно применение эластической компрессии нижних конечностей. Назначение антикоагулянтов больным этой группы риска не показано.

Всем больным с высоким риском в обязательном порядке должна проводиться профилактика с использованием антикоагулянтов, среди которых очевидными клиническими и экономическими преимуществами обладают НМГ. Профилактические дозы этих препаратов у больных с высоким риском обычно сочетают с механическими мерами ускорения венозного кровотока в нижних конечностях (например, перемежающейся пневмокомпрессией). Профилактику начинают до операции во всех группах риска, так как примерно в половине случаев тромбоз глубоких вен развивается уже на операционном столе. Первую дозу НФГ вводят за 2 ч до начала хирургического вмешательства. НМГ больным из группы умеренного риска также вводят за 2 ч до операции. При высоком риске развития тромбоза (например, у ортопедических больных) НМГ в более высокой дозе вводят за 12 ч до операции. В ургентной хирургии, а также в случаях опасности значительного интраоперационного кровотечения, гепаринотерапия может быть начата после завершения хирургического вмешательства, но не позже чем через 12 ч. В этом случае применяют более высокие дозы НМГ.

Сочетание спинальной или эпидуральной анестезии с профилактическим назначением НМГ является, видимо, одним из наиболее эффективных способов предотвращения послеоперационных тромбэмболических осложнений. Вместе с тем оно несет в себе определенную опасность развития эпидуральной гематомы. В настоящее

время вероятность этого осложнения при продленной эпидуральной блокаде оценивают, как 1: 3100, а для спинальной анестезии - 1: 41000. Для того, чтобы этот риск был минимален необходимо соблюдать определенные правила:

- спинальная пункция, как и катетеризация эпидурального пространства возможны только через 10-12 ч после начальной профилактической дозы НМГ;

- необходимо удалить, если возможно, эпидуральный катетер до начала антикоагулянтной терапии;

- на фоне применения антикоагулянтов удаление эпидурального катетера должно быть выполнено не ранее, чем через 10-12 ч после последней дозы НМГ и за 2 ч до следующей;

- следует отложить применение антикоагулянтов при травматичной спинальной/эпидуральной пункции;

- необходимо соблюдать осторожность при применении нестероидных противовоспалительных средств на фоне использования НМГ и регионарной анестезии.

Профилактически антикоагулянты после операции назначают в течение не менее 7 -10 дней или до полной мобилизации пациента. В ряде случаев (после остеосинтеза и ортопедических вмешательств) риск развития тромбозов сохраняется до 35 дней. У таких пациентов для длительной (в течение нескольких месяцев) фармакологической профилактики используют непрямые антикоагулянты (варфарин, синкумар или фениллин). Профилактика продолжается дольше и в тех случаях, когда госпитализация удлиняется или сохраняется риск развития тромбоэмболических осложнений после выписки пациента из стационара. У остальных пациентов профилактическое введение НФГ и НМГ отменяют без назначения непрямых антикоагулянтов.

## Нерешенные проблемы профилактики ТЭЛА

В настоящее время в арсенале врачей есть целый ряд методов достоверного снижения вероятности развития послеоперационных тромбоэмболических осложнений. И основная проблема заключается в том, что, несмотря на эти методы, частота ТГВ и ТЭЛА в течение последних 20 лет остается практически неизменной.

Стабильное число тромбоэмболических осложнений, на наш взгляд, обусловлено множеством причин, часть из которых имеет объективный характер. Совершенствование техники оперативных вмешательств и методов анестезиологического обеспечения закономерно ведет к увеличению числа оперируемых пациентов преклонного возраста, с большим числом сопутствующих заболеваний и, соответственно более высоким риском ТЭЛА. Растет и число лиц в популяции с явными или скрытыми дефектами гемостаза.

Не менее важным направлением является дальнейшее совершенствование методов профилактики, в первую очередь создание и внедрение в клиническую практику новых антикоагулянтов, с более избирательным действием на систему гемостаза. Такими свойствами, например, обладает фондапаринукс натрия (Арикстра). К сожалению, как показывают результаты многочисленных исследований, в разных странах профилактика проводится не более чем у 20 –50 % нуждающихся в ней. У остальных пациентов, в том числе и в группах повышенного риска, например, в ортопедии, профилактика либо вообще не проводится, либо является недостаточной по объему или продолжительности. В результате существует большой разрыв между разработанными технологиями профилактики ТЭЛА и реализацией этих технологий в практическом здравоохранении. И именно этот разрыв мы считаем главной причиной стабильной частоты послеоперационных тромбозов и эмболий и именно здесь мы видим главный резерв для существенного улучшения результатов лечения. Основные причины этого разрыва следующие:

Неадекватная оценка опасности ТЭЛА – связана в первую очередь с

особенностями течения тромбоза глубоких вен, который в 80-88 % случаев протекает бессимптомно. Среди пациентов, погибших от массивной ТЭЛА после протезирования тазобедренного сустава только у 10-12% при жизни были выявлены признаки тромбоза. Другим фактором, ведущим к недостаточной обеспокоенности врачей стационаров этой проблемой, является позднее развитие ТЭЛА. Среди больных с венозным тромбозом почти у 70%, это осложнение развивается после выписки из стационара. Эти пациенты не часто обращаются к оперирующему хирургу, а обычно лечатся у других специалистов. Поэтому распространенность явной ТЭЛА в стационарах считается относительно редкой, а ее опасность ниже, чем риск послеоперационных кровотечений на фоне профилактического назначения антикоагулянтов. Как следствие, большинство хирургов отрицательно относятся к назначению антикоагулянтов в предоперационном периоде и первое введение препарата выполняют не ранее, чем через 6-8 час после окончания оперативного вмешательства. Между тем, при таком подходе, эффективность профилактики снижается на 40 %. Изменить эти позиции можно, только систематически контролируя проходимость глубоких вен в ближайшем послеоперационном периоде и отслеживая дальнейшую судьбу больного, создав хорошую обратную связь между пациентами, поликлиниками и хирургическими стационарами, когда каждый случай ТЭЛА, и его клинический и экономический результаты станут известны оперирующим хирургам.

Следующая причина нерационального и недостаточного использования профилактических мер – довольно сложная система определения индивидуального риска и выбора методов профилактики. И если для таких операций, как протезирование тазобедренного или коленного суставов этот вопрос в принципе решен, поскольку все больные относятся к группе высокого риска, то во многих других ситуациях сделать такой выбор бывает сложно, а все существующие на данный момент рекомендации носят только общий и вероятностный характер. В результате решение ключевых вопросов

профилактики ТЭЛА нередко оказывается спорным, сомнительным и зависимым не только объективных факторов, но и от компетентности врача, его знаний в этой области. Есть несколько вариантов решения этой проблемы и, первый из них выполнение отраслевого стандарта. Такой стандарт "Протокол ведения больных. Профилактика тромбоэмболии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах" был утвержден приказом МЗ РФ от 09.06.2003 г. N 233. В данном протоколе принята следующая градация факторов риска ТЭЛА у стационарных больных:

- Низкий риск:

1. Факторы риска, обусловленные операцией: неосложненные вмешательства продолжительностью до 45 минут (аппендэктомия, грыжесечение, роды, аборт, трансуретральная аденомэктомия).

2. Факторы риска, обусловленные состоянием больного: отсутствуют.

- Высокий риск: наличие одного из следующих признаков (или любое их сочетание):

1. Факторы риска, обусловленные операцией: - расширенные операции на органах грудной, брюшной полостей и забрюшинного пространства (экстирпация пищевода, гастрэктомия, панкреатэктомия, колэктомия и др.), ортопедические и травматологические операции на крупных суставах и костях, ампутация бедра, эндоваскулярные вмешательства (баллонная дилатация артерий, имплантация стентов в сосуд, эндоваскулярная тромбэктомия и др.); - планируемая продолжительность операции более 2 часов.

2. Факторы риска, обусловленные состоянием больного: - висцеральные злокачественные новообразования, химиотерапия; - тромбоз глубоких вен или тромбоэмболия в анамнезе, варикозное расширение вен; - паралич нижних конечностей, длительная иммобилизация больного; - гнойная инфекция; - тромбофилии; - сахарный диабет; - ожирение; - прием эстрогенов;

- послеродовой период менее 6 недель; - иммобилизация больного более 4 дней до операции;- возраст старше 45 лет; - сердечная или легочная недостаточность II и выше стадии.

Таким образом, в настоящее время существуют реальные пути существенного уменьшения частоты послеоперационных тромбоэмболических осложнений. Их реализация возможна только при условии целенаправленных усилий ученых, фирм-производителей, практикующих врачей и организаторов лечебного процесса.

- следует отложить применение антикоагулянтов при травматичной спинальной/эпидуральной пункции;

- необходимо соблюдать осторожность при применении нестероидных противовоспалительных средств на фоне использования НМГ и регионарной анестезии.

Профилактически антикоагулянты после операции назначают в течение не менее 7 -10 дней или до полной мобилизации пациента. В ряде случаев (после остеосинтеза и ортопедических вмешательств) риск развития тромбозов сохраняется до 35 дней. У таких пациентов для длительной (в течение нескольких месяцев) фармакологической профилактики используют непрямые антикоагулянты (варфарин, синкумар или фениллин). Профилактика продолжается дольше и в тех случаях, когда госпитализация удлиняется или сохраняется риск развития тромбоэмболических осложнений после выписки пациента из стационара. У остальных пациентов профилактическое введение НФГ и НМГ отменяют без назначения непрямых антикоагулянтов.

### **Заключения и выводы:**

Стабильное число тромбоэмболических осложнений, на мой взгляд, обусловлено множеством причин, часть из которых имеет объективный характер. Совершенствование техники оперативных вмешательств и методов

анестезиологического обеспечения закономерно ведет к увеличению числа оперируемых пациентов преклонного возраста, с большим числом сопутствующих заболеваний и, соответственно более высоким риском ТЭЛА. Растет и число лиц в популяции с явными или скрытыми дефектами гемостаза. Изменить эту тенденцию вряд ли возможно, но учитывать ее в повседневной практике необходимо, в первую очередь при определении факторов риска развития патологического тромбоза у конкретного больного.

#### Список литературы:

1. Ипатов, П.В. Тромбоэмболия легочной артерии и тромбофилические состояния: современные принципы диагностики и лечения / П.В. Ипатов.- М.: Миклош, 2010. - 119 с.
2. Савельев В.С., Кириенко А.И., Золотухин И.А., Андрияшкин А.В. Профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений в российских стационарах (предварительные результаты проекта «Территория безопасности») // Флебология, 2010;3:7-12.
3. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений // Флебология, 2010;1:2-37.
4. 13. Колбин А.С., Лившиц М.С., Балыкина Ю.Е., Кириенко А.И. Клинико-экономическая оценка профилактики низкомолекулярными гепаринами венозных тромбоэмболических осложнений в хирургии // Качественная клиническая практика, 2011;1:116-123.