

Профилактика на тромбемболичните усложнения

д-р Зл. Янкова
СБАЛББ „Света София“

Дълбоката венозна тромбоза (ДВТ) и белодробният тромбемболизъм (БТЕ) са две локализации на едно и също усложнение. Редица заболявания и тяхното лечение предизвикват т.н. тромбофилно състояние. Честотата на тромбемболичните усложнения на ДВТ е 600000 в САЩ, а смъртността достига 100000. Доброто познаване на рисковите фактори и профилактиката са спасителният подход, който разглежда Европейски и Американски Консенсус (1991 г. и 1995 г.). Тромбофилното състояние може да е резултат на:

- I. Вродена аномалия - дефицит на АТIII, аномалия на фактор V, дефицит на протеини C и S и т.н.
- II. Друго заболяване: тумор, нефрозен синдром, симптоматична полиглобулия, антифосфолипиден синдром, сепсис, диабет, изгаряния и т.н.

Чрез трите постулата на Вирхов за тромбообразуването може да се анализира всяко основно заболяване и да се предвиди опасността от развитие на тромбофилно състояние:

1. промени в кръвотока (венозна стаза, залежаване, пътуване и т.н);
2. промени в съдовата стена (травма, хирургична интервенция, флебити, васкулити и т.н);
3. промени в състава на кръвта (полицитемия; дехидратация от различни причини и медикаменти; хирургична интервенция с екстракорпорално кръвообращение, причиняващо увреждания на тромбоцитите и т.н).

Болни с тромбозно състояние и оперативна интервенция са с много висок риск за тромбозирание. Оценката на риска и профилактиката с различни средства са начин за подобрене на прогнозата.

От епохалното откритие **Heparin** на младия студент по медицина в Балтимор, САЩ - Джейн Маклийн, са изминали 80 години, но този медикамент се превърна в най-широко употребяваният за терапия при тромбемболични усложнения. Профилактиката с хепарин на болни с тромбофилия е обект на мултицентрови проучвания. Особено актуална е употребата на хепарин като предоперативна профилактика на ДВТ и БТЕ. Анализирайки данните от историческия преглед се вижда, че подкожната употреба на нефракциониран хепарин се появява в практиката почти 60 години след неговото откриване. По-късно съвместни усилия на фармацевтичната фирма Choay и английската хирургия, представена от Каккар,

поставят началото на подкожната профилактика с високо пречистена и концентрирана калциева сол на хепарина - calcium heparin. Поредицата съобщения за фатални следоперативни усложнения от БТЕ са повод да бъде проучена ефективността на Calcium heparin 3 x дн. като профилактика на ДВТ и БТЕ. Следват мултицентровите проучвания - 4121 болни, подложени на обща хирургична интервенция, получават профилактично, по схемата на Каккар, 2-3 x 5000 U подкожен хепарин. Това е широко прилагана профилактика при рискови пациенти. Науката предложи и нова безопасна профилактика - антитромботичните средства. Те присъстват в ежедневната практика от години. Актуални са и при комплексната терапия на артериалните тромбози. **Затрудненията при индивидуалното дозиране на хепарина се изразяват в:**

- тромбоза при прилагане на малки, неоптимизирани дози;
- кървени при редозирание.

Хепаринът е средство на избор за профилактика при всички видове хирургична интервенция. Възможни са следните усложнения:

- * интраоперативно кървене;
- * постоперативно кървене;
- * резистентност към хепарин;
- * хепарин-индуцирана тромбоцитопения и тромбоза (ХИТТ).

Хепаринът е антикоагулант и неутрализира действието на факторите на съсирване X, II, XII, XI и IX.

Андерсън и сътр. (1976) и Тунберг (1979) установяват, че малък фрагмент от молекулата на хепарина се свързва с АТIII. Така се ражда идеята за производството на нискомолекулните хепарини (НМХ), които притежават само фрагмента, участващ в образуването на комплекса хепарин-АТIII. Инхибирането на фактор Ха води до антитромбиново въздействие върху интринзич и екстринзич системата на съсирване. Фактор IIa се инхибира от високкомолекулните хепарини. НМХ нямат големи молекули, не въздействат върху протромбина, т.е НМХ са антитромботично, но антикоагулантно средство.

Дългогодишен е световният опит в областта на тромбoproфилактиката в постоперативния период. Някои автори приемат откритието на нискомолекулните хепарини като "революционно за профилактиката на следхирургичните тромбози" (Jawed

Fareed et al). Приложението им е без риск от постоперативни и посттравматични тромбози. Усложнението кървене е редуцирано и показанията за приложението на антитромботичните средства се разширяват. Друг ефект - не предизвикват т.н хепарин-индуцирана тромбоцитопенична тромбоза (ХИТТ).

Състояния с висок риск за развитие на тромбоза са:

- * синдром на хипервискозитет;
- * хемоконцентрация;
- * парапротеинемия;
- * тромбофилия - дефицит на протеин С, протеин S и АТIII, др. аномалии;
- * антифосфолипиден синдром;
- * тромбози по време на бременност (НМХ не преминават през плацентата);
- * постоперативна профилактика и при необходимост от ангиография;
- * ако предстои ангиопластика и ангиографско изследване нискомолекулните хепарини са показани за профилактика на рестенози (Loyola University Medical Center, Illinois).

Отделните видове НМХ се добиват с различни методи. Clivarine се добива чрез нитратно "смилане" на голямата хепаринова молекула. През 1997 Kakkar V. публикува данни от многоцентрово проучване при 1342 хирургично болни с два режима на профилактика. Проучването е рандомизирано и в условията на двойно слеп опит. Високо рисков болни след абдоминална хирургична интервенция получават Clivarine 1750 IU s.c. веднъж дневно или обикновен хепарин 5000 IU s.c. два пъти дневно. Доказа се сигнификантно по-нисък процент хематоми и груги хеморагии при употреба на Clivarine, но ефективността на профилактиката е сходна. Narenberg 1998 г. публикува данни от проучване при 2621 ортопедично болни, получавали Clivarine в домашни условия за профилактика:

- преди артроскопия,
- след наранявания,
- хирургични и нехирургически интервенции върху костите,
- фрактури на долните крайници.

Лечение с Clivarine 1750 IU в продължение от 1-4 седмици е ефективно, лесно приложимо в домашни условия и без странични прояви, защото не се налага лабораторен мониторинг.

Clivarine и "нови възможности на НМХ" (Вашингтон,* 1999)

През 1999 г. на Международния Конгрес по Тромбоза и Хемостаза* проф. Брединг докладва резултатите от многоцентровото проучване CORTES. Убедително се изказва становището, че **при острите венозни тромбози приложението на подкожен Clivarine гвукратно, в продължение на седмица, има по-добър ефект за ограничение на рецидивите от ДВТ и БТЕ, отколкото приложението на интравенозен хепарин.** Еднократно приложение на подкожен Clivarine има еквивалентен ефект от интравенозното приложение на нефракциониран хепарин. Проучването обхваща 1137

болни с доказана ДВТ чрез флебография. Наблюдението е осъществено в продължение на 21 дни в 104 центъра в различни континенти. Дозировката е ажустирана според теглото на болния. Използвани са три различни терапевтични режима:

- I. Хепарин - интравенозно в продължение на 5-7 дни + антагонисти на vit. К. Дозировката е индивидуална за достигане на aPTT 1,5 - 2,5 от контролата.
 - II. Подкожен Clivarine гвукратно на 24 ч. според телесното тегло (болен с тегло 46-60 кг получава 8400 IU подкожен Clivarine) за 5-7 дни + антагонисти на vit. К.
 - III. Подкожен Clivarine еднократно на 24 часа, според тегло за 28 дни + антагонисти на vit. К.
- Резултатите са обобщени, представяме данните за смъртността при различните терапевтични режими:
- терапевтичен режим I - 375 болни (Heparin i.v), смъртност при 11 болни (2,9%);
 - терапевтичен режим II - 388 болни (Clivarine s.c. 2 x дн.), смъртност при 9 болни (2,3%);
 - терапевтичен режим III - 374 болни (Clivarine s.c. 1 x дн.), смъртност при 15 болни (4,0%).

Полученият ефект след лечението е оценяван с флебография. **Обективно подобрене е налице при 41% от болните, лекувани с Heparin, 53,5% от болните на терапия с Clivarine s.c. 2 x дн. и при 54,2% от лекуваните с Clivarine s.c. 1 x дн.** Разликата е сигнификантна ($p < 0,0001$). Страничните прояви (големи и малки хеморагии) са сходни при трите терапевтични режима. Раздел на CORTES, насочен към коагулацията, проучва нивото на фибриногена, ендогенния тромбинов потенциал, тромбин-анти тромбиновия комплекс, протромбинов фрагмент F1+2, D-димери и пр. Оказва се, че въздействието върху изброените параметри е сходно при трите терапевтични режима през 1 и 3 седмица от наблюдението. **Раздел от CORTES сравнява ефекта на Clivarine s.c. и Heparin при 629 болни с карцином. Сигнификантно по-добър е ефектът при първия.** Наблюдението е за 3 месеца след лечението и се оценява продължителността на живота. **Този раздел на CORTES (Dr Buller) прави заключение: "НМХ имат благоприятно въздействие върху прогнозата на болните с карцином. Вероятно това се дължи на инхибиращ ефект върху туморния растеж и метастазите".** Предстоят проучванията MALT и CLOT - всички с цел да се докаже влиянието на НМХ върху карцинома. Описано е приложение на Clivarine s.c. 1 x дневно при травма, както и Clivarine за локално лечение в постоперативния период на съдово оклузивната болест, т.е профилактика на артериалните рестенози. Резултатите са много обнадеждаващи, но събраният опит е недостатъчен.

В последните години се появиха сравнителни проучвания за оценка ефективността на два различни НМХ - Clivarine и Епохарарин. Изследването е при 498 болни с ДВТ/БТЕ. Не е доказана разлика по отношение на ефективността или страничните прояви на двата мегуикамента.

**Thrombosis and Haemostasis* 1999;82(2): 947-952;

**Lanset* 1992;339;441-445