МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ®

УДК 616.33/.34-005.1-08:616-072.1 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.8.2021.245568

Рушай А.К., Плюта І.І.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Профілактика тромбозів у хворих зі шлунково-кишковими кровотечами, антикоагулянтна терапія: літературний огляд

Резюме. ***Актуальність.*** *Аналіз причин несприятливих наслідків кишково-шлункових кровотеч показує, що напрямком покращення результатів лікування таких хворих є не лише вдосконалення методів неоперативного (ендоскопічного + медикаментозного) гемостазу, але й прогнозування ризику рецидиву кровотечі, профілактика й лікування тромбоемболічних ускладнень.* ***Мета дослідження:*** *вивчення ризиків розвитку тромбоемболічних ускладнень у хворих зі шлунково-кишковими кровотечами й перспективи проведення антикоагулянтної терапії.* ***Матеріали та методи.*** *В огляді проаналізовано результати клінічних досліджень, присвячених вивченню ризиків розвитку тромбоемболічних ускладнень, уточненню груп ризику, обсягів і способів профілактики; визначено найбільш перспективні ефективні й безпечні способи. Критичний аналіз проведено на підставі вивчення й систематизації наукових досліджень, поданих на спеціалізованих медичних сайтах.* ***Результати.*** *В основі обґрунтованого визначення ризику виникнення тромботичних ускладнень у хворих зі шлунково-кишковими кровотечами лежить об'єктивна оцінка балансу між механізмами кровотечі й тромбозу. Профілактика тромбоемболічних ускладнень у хворих із шлунково-кишковими кровотечами проводиться з урахуванням індивідуальних особливостей. Терапія повинна враховувати як фактори ризику розвитку повторної кровотечі, так і фактори ризику тромбоемболічних ускладнень. Метод тромбоеластографії є сучасним та адекватним методом контролю гомеостазу крові на всіх етапах лікування.* ***Висновки.*** *Для прийняття рішення про призначення, обсяг і способи проведення терапії необхідний мультидисциплінарний підхід за участю хірургів та анестезіологів. Таке рішення має бути обґрунтованим з урахуванням багатьох чинників. Важливим є урахування механізмів дії гемостатичних і антикоагулянтних препаратів. Урахування й систематизація всіх цих даних не виключають, а, навпаки, передбачають індивідуальний підхід до кожного пацієнта, визначення індивідуальної стратегії з оптимальним співвідношенням ризиків розвитку як повторної кровотечі, так і тромбоемболічних ускладнень.*

Ключові слова: *огляд; шлунково-кишкові кровотечі; тромбопрофілактика*

Вступ

Шлунково-кишкові кровотечі і сьогодні є актуальною проблемою. Летальність при шлунково-кишковій кровотечі становить близько 6 %. На сьогодні основну роль в успішному лікуванні хворих на кровотечу зі шлунково-кишкового тракту відіграє рання й точна діагностика причини кровотечі, адекватна консервативна терапія, а при неефективності — оперативне лікування. Основним методом діагностики локальної причини кровотечі з верхніх відділів травного тракту і сучасним методом гемостазу є езофагогастродуоденоскопія. Аналіз причин несприятливих результатів показує, що одним з напрямків покращення результатів лікування подібних хворих є не лише вдосконалення методів неоперативного (ендоскопічного + медикаментозного) гемостазу, але й прогнозування ризику рецидиву кровотечі, профілактика й лікування тромбоемболічних ускладнень [1, 2].

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostoânij»), 2021
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Рушай Анатолій Кирилович, доктор медичних наук, професор, кафедра хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: Anatoliyrushay@gmail.com
For correspondence: Anatoliy Rushay, MD, PhD, Professor, Department of surgery, anesthesiology and intensive therapy of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, Ukraine; e-mail: Anatoliyrushay@gmail.com
Full list of author information is available at the end of the article.

Метою роботи є вивчення ризиків розвитку тромбоемболічних ускладнень у хворих зі шлунково-кишковими кровотечами і перспективи проведення антикоагулянтної терапії.

Матеріали та методи

В огляді проаналізовано результати клінічних досліджень, присвячених вивченню ризиків розвитку тромбоемболічних ускладнень, уточненню груп ризику, обсягів і способів профілактики; визначено найбільш перспективні ефективні й безпечні способи. Критичний аналіз проведено на підставі вивчення й систематизації наукових досліджень, поданих на спеціалізованих медичних сайтах.

Стан проблеми і шляхи вирішення за даними літератури. У значній кількості випадків шлунково-кишкові кровотечі розвиваються в пацієнтів, які потребують антиагрегантної терапії для профілактики серцево-судинних захворювань, інсульту або профілактики (лікування) тромбозу вен нижніх кінцівок. Критерії проведення такої комбінованої терапії, її обсяги й контрольні показники безпеки й ефективності вивчено недостатньо, цим питанням присвячені лише окремі дослідження [3, 4].

Система гемостазу — складна біологічна система, що забезпечує збереження рідкого стану циркулюючої крові й одночасно — запобігання кровотечам і їх лікування.

Загальноприйнята стандартна оцінка показників системи згортання крові обмежена вимірюванням у кількісних тестах. Найбільш поширеним є коагулограма. Важливість і необхідність цих тестів у ситуаціях масивної крововтрати не викликає сумніву. Однак у всіх цих тестів є низка загальних недоліків. Вони дають змогу оцінити роботу лише окремих ланок коагуляційного процесу й не дозволяють побачити загальну картину роботи системи гемостазу. Крім того, для проведення цих тестів потрібен забір великої кількості біоматеріалу, а підготовка й отримання результату займають багато часу. На сучасному етапі на зміну звичайній коагулограмі прийшов більш сучасний метод діагностики порушень гемостазу — тромбоеластометрія, що має низку переваг порівняно з традиційними методами оцінки гомеостазу крові. Тромбоеластометрія, на відміну від стандартної коагулограми, дозволяє оцінити всі ланки гемостазу за обмежений період [5–7]. Метод тромбоеластографії базується на вивченні в'язко-еластичних властивостей тромбу. Тромбоеластограма послідовно показує три фази згортання крові [8]:

— 1-ша фаза. Утворення тромбокінази. Тривалість цієї фази може становити від 4 до 10 хв;

— 2-га фаза. Формування згустку. Це відбувається протягом 5–8 хв;

— 3-тя фаза. Утворення фібрину. На цій фазі крива досягає піку амплітуди.

Дані тромбоеластограми трактуються в такий спосіб.

Час реакції (R) — один з ключових показників, що визначає період згортання крові. Ця величина характеризує перші дві фази.

Третю фазу характеризує показник часу формування згустку.

MA — максимальна амплітуда. Якщо цей показник занижений, то це може свідчити про ймовірне зниження рівня фібриногену, тромбоцитів або підвищення коагулянтів (природних).

G — розрахункова величина, що характеризує максимальну міцність згустку, тобто спрямованість змін гемостазу й ступінь їх компенсації.

Переваги методу тромбоеластографії полягають у тому, що метод застосовується у світовій медичній практиці вже понад 15 років і довів свою ефективність. Однак, попри успішний світовий досвід, в Україні методика застосовується незаслужено рідко.

Потребує уточнення питання вибору препаратів для профілактики тромбоемболічних ускладнень. Пероральні форми низькомолекулярних гепаринів (НМГ) вважаються менш підхожими для проведення терапії; найбільш прийнятними є ін'єкційні форми [9, 10]. Низькомолекулярні антикоагулянти мають різні властивості. Нашу увагу привернув Цибор (беміпарин). Препарат має відмінну структурну характеристику, профіль безпеки; існують профілактичні форми дозування 2500 і 3500 МО [11–13]. Беміпарин натрію — це НМГ, отриманий у результаті деполімеризації гепарину натрію. Середня молекулярна вага (МВ) беміпарину становить приблизно 3600 Да. Частка молекулярних ланцюгів із МВ менше за 2000 Да становить менше за 35 %. Частка молекулярних ланцюгів з МВ від 2000 до 6000 Да коливається між 50 і 75 %. Частка молекулярних ланцюгів з МВ вище від 6000 Да становить менше за 15 %. Активність антифактора Ха беміпарину становить від 80 до 120 МО на 1 мг сухої речовини, а активність антифактора IIa становить від 5 до 20 МО на 1 мг сухої речовини. Співвідношення активності антифактора Ха/антифактора IIa — приблизно 8. Дозування препарату — 2500 і 3500 МО (профілактичні дози) і 7500 і 10 000 МО (лікувальні дози). Це уможливлює проведення профілактики й лікування в різних режимах.

Транексамова кислота широко застосовується при лікуванні шлунково-кишкових кровотеч. Вона підтримує стабільність згустків фібрину, прилипаючи до сайтів зв'язування лізину й конкурентно пригнічуючи активацію плазміногену, що запобігає утворенню плазміну. При високих концентраціях препарат неконкурентно пригнічує плазмін [11, 12, 14]. Дослідження *in vitro* показали, що ефективність транексамової кислоти в 10 разів вища, ніж амінокапронової кислоти, іншого похідного лізину. Діє переважно в тканинах з високою концентрацією тканинного плазміну й тканинних факторів tPA1 і tPA2. У людей транексамова кислота подовжує тромбіновий час, але не час коагуляції.

Питання про час відновлення терапії після епізоду шлунково-кишкової кровотечі вирішується різними авторами по-різному. Найбільш поширена думка про початок терапії через 6–9 діб [15, 16].

Система гомеостазу є буферною, складною, з безліччю взаємопов'язаних факторів. Тому використання поєднань препаратів, що сприяють тромбоутворенню, і групи препаратів для профілактики тромбозів потре-

бує фармакокінетичного обґрунтування й вивчення. Питанню поєднання НМГ і транексамової кислоти присвячено низку робіт [17, 18], і воно вимагає подальшого вивчення.

Обговорення

В основі обґрунтованого визначення ризику виникнення тромботичних ускладнень у хворих зі шлунково-кишковими кровотечами лежить об'єктивна оцінка балансу між механізмами кровотечі й тромбозу. Для прийняття рішення про призначення, обсяг і способи проведення терапії необхідний мультидисциплінарний підхід за участю хірургів та анестезіологів. Таке рішення має бути обґрунтованим з урахуванням багатьох чинників, передусім стану пацієнта (наявність факторів ризику тромбоутворення й повторних кровотеч, вихідний стан гемостазу, динаміка його в післяопераційному періоді; спосіб і надійність хірургічного гемостазу, анамнез пацієнта, технічні сторони операції, вид анестезії тощо). Важливим є облік механізмів дії гемостатичних і антикоагулянтних препаратів, їх дозування. Можливість використання різних дозувань низькомолекулярних гепаринів є позитивним фактором при їх виборі. Облік і систематизація всіх цих даних не виключає, а навіть передбачає індивідуальний підхід до кожного пацієнта, визначення індивідуальної стратегії з оптимальним співвідношенням ризиків розвитку як повторної кровотечі, так і тромбоутворення, профілактику тромбоемболічних ускладнень (як венозних, так і артеріальних) з підбором оптимальної стратегії з найкращим співвідношенням користі/ризику для конкретного пацієнта.

Найбільш обґрунтованим, на нашу думку, є індивідуальний підхід до вирішення питання про відновлення або початок антикоагулянтної терапії. Загальноприйнятими є принципи оцінки ризиків тромбоемболічних ускладнень. Найбільш поширеною системою оцінки ризиків розвитку тромбоемболізму легеневої артерії є шкала ризиків Уоллеса [9, 19, 20]. Цей принцип можна застосовувати і при визначенні груп ризиків тромбоемболічних ускладнень інших локалізацій.

Профілактичні заходи можуть мати не лише медикаментозний характер. Однак досліджень і робіт, присвячених цьому питанню, у літературі ми не знайшли. У той же час існують безпечні немедикаментозні способи профілактики — кінезотерапія, масаж кінцівок, розумна активізація хворих, використання компресійних виробів на нижні кінцівки.

Облік усіх даних кожного клінічного випадку є основою об'єктивного визначення обсягу терапії в кожній виділеній групі

Отже, проблема тромбозів у хворих на шлунково-кишкові кровотечі далека від свого вирішення. Вимагають уточнення багато питань: час старту антитромботичної терапії; обсяг і зміст; корекція її в динаміці залежно від індивідуальних особливостей.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Робота відображає результати виконання пошукової науково-дослідної роботи «Теорія і методика ефективного лікування постраждалих з порушенням регенерації тканин». Державний реєстраційний номер 0121U108114.

Інформація про внесок кожного автора: *Рушай А.К.* — концепція і дизайн дослідження; аналіз даних, написання тексту; *Плюта І.І.* — збір та обробка матеріалів.

Список літератури

1. Loren L., Barkun A., Saltzman J.R., Martel M., Leontiadis G.I. Clinical Guideline: Upper Gastrointestinal and Ulcer Bleeding, The American Journal of Gastroenterology. May 2021. 116(5). 899-917. doi: 10.14309/ajg.0000000000001245.

2. Sun X.C., Yuan W.F., Ma W.J., Zhang W.J., Xu S.G. Study on the preventive effect of intravenous esomeprazole in the management of nonvarices upper gastrointestinal bleeding. Medicine (Baltimore). 2021 May 21. 100(20). 25420. doi: 10.1097/MD.0000000000025420.

3. Barkun A.N., Almadi M., Kuipers E.J., Laine L., Sung J., Tse F., Leontiadis G.I., Abraham N.S., Calvet X. et al. Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline Recommendations From the International Consensus Group. Ann. Intern. Med. 2019 Dec 3. 171(11). 805-822. doi: 10.7326/M19-1795.

4. Wolf A.T., Wasan S.K., Saltzman J.R. Impact of anticoagulation on rebleeding following endoscopic therapy for nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. Am. J. Gastroenterol. 2007 Feb. 102(2). 290-6. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00969.x.

5. Timofeeva N., Buryachenko N., Stomenskaya I., Kostrova O., Struchko G. Tromboelastomtry in the diagnosis of acute cosgulopathies. A clinical case of poisoning with warfarin. Acta medica Eurasica. 2020. 12. 55-61. DOI: 10.47026/2413-4864-2020-3-55-61.

6. Еремеева Д.Р., Зайнулина М.С. Применение метода ротационной тромбоэластографии/тромбоэластометрии с целью оценки вероятности развития массивной акушерской кровопотери в группе высокого риска. Акушерство, гинекология и репродукция. 2020. 14(1). 94-101. DOI: 10.17749 / 2313-7347.2020.14.1.94-101.

7. Meconi T., Frigieri F.C. Evaluation of coagulation function by rotation thromboelastometry in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia. J. Thromb. Thrombolysis. 2020. 50(2). 281-286. doi:10.1007/s11239-020-02130-7.

8. Ярец Ю.И. Тромбоэластография: основные показатели, интерпретация результатов. 2018. 26.

9. Sadeghi A., Zali M.R., Mohaghegh Shalmani H., Ketabi Moghadam P., Rajabnia Chenari M., Karimi M.A., Salari S., Asadzadeh-Aghdaei H. An algorithmic approach to gastrointestinal bleeding in patients receiving antithrombotic agents. Gastroenterol. Hepatol. Bed. Bench. 2020. 13(l1). 8-S17. PMID: 33584999; PMCID: PMC7881411.

10. Study on the preventive effect of intravenous esomeprazole in the management of nonvarices upper gastrointestinal bleeding. Medicine (Baltimore). 2021 May 21. 100(20). 25420. doi: 10.1097/MD.0000000000025420.

11. Suchkov I.A., Martinez-Gonzalez J., Schellong S.M., Garbade T., Falciani M.; Bemiparin DVT Study Group. Comparison of Once-Daily Bemiparin with Twice-Daily Enoxaparin for Acute Deep Vein Thrombosis: A Multicenter, Open-Label, Randomized Controlled Trial. Clin. Drug Investig. 2018 Feb. 38(2). 181-189. doi: 10.1007/s40261-017-0600-6.

12. Ozaslan E., Ozkan M., Cicin I., Benekli M., Kocer M., Uysal M., Oksuzoglu B., Isikdogan A., Cubukcu E., Elkiran E.T., Dane F., Aliustaoglu M., Sevinc A., Karaoglu A., Ulas A., Gokoz-Dogu G. Effectiveness and Safety of LMWH Treatment in Patients With Cancer Diagnosed With Non-High-Risk Venous Thromboembolism: Turkish Observational Study (TREBECA). Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2018 Sep. 24(6). 973-979. doi: 10.1177/1076029617753538.

13. Рушай А.К., Климовицький В.Г., Мартинчук О.О. Корекція гомеостазу крові у хворих з септичними незрощеннями гомілки після переломів в періопераційному періоді. Травма. 2019. 20(5). 5-9. DOI: 10.22141/1608-1706.5.20.2019.185550.

14. Muñoz-Atienza V., Gil-Rendo A., Amo-Salas M., Núñez-Guerrero P., Martín-Fernández J. Extended use of bemiparin as thromboprophylaxis during bariatric surgery: results of anti factor Xa activity measurements. Surgery for obesity and related diseases. Official journal of American society of metabolic and bariatric surgery. March 2018. 14(3). 354-36.0

15. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В., Князева Т.П., Ткаченко В.А Профилактика тромбоэмболий. Рациональный подход к ведению пациенток в послеоперационном периоде (обзор литературы). Consilium Medicum. 2018. 20(6). 53-56. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.53-56.

16. Мороз Е.В., Артемкин Э.Н., Крюков Е.В., Чернецов В.А. Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта при антитромботической терапии. Общая реаниматология. 2018. 14(3). 15-26. https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-3-15-26.

17. Laine L., Barkun A., Saltzman J.R., Martel M., Leontiadis G.I. ACG Clinical Guideline: Upper Gastrointestinal and Ulcer Bleeding, The American Journal of Gastroenterology. May 2021. Vol. 116. Issue 5. P. 899-917. doi: 10.14309/ajg.0000000000001245.

18. Wells P.S., Anderson D.R., Rodger M., Stiell I., Dreyer J.F., Barnes D., Forgie M., Kovacs G., Ward J., Kovacs M.J. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. Ann. Intern. Med. 2001 Jul 17. 135(2). 98-107. doi: 10.7326/0003-4819-135-2-200107170-00010.

19. Тарасенко С.О., Дубров С.О., Суслов Г.Г., Мазніченко В.А. Антикоагулянтна та антитромбоцитарна терапія в періопераційному періоді. Pain, Anaesthesia & Intensive Care. 2021. 1(94). 65-77. DOI: https://doi.org/10.25284/2519-2078.1(94).2021.230618

20. Русин В.І., Румянцев К.Є., Коноловець І.І. Профілактика тромбоемболізму в хірургічній практиці. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». 2014. 2(50). 125-128.

Отримано/Received 10.10.2021
Рецензовано/Revised 22.10.2021
Прийнято до друку/Accepted 01.11.2021

Information about authors
Anatoliy Rushay, MD, PhD, Professor, Department of surgery, anesthesiology and intensive therapy of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: Anatoliyrushay@gmail.com; contact phone: +380999042445; https://orcid.org/0000-0002-9530-2321.
Iryna Pliuta, Senior lab assistant of the Department of surgery, anesthesiology and intensive therapy of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: mdplyuta@gmail.com; contact phone: +380939391248; https://orcid.org/0000-0002-6471-6150.

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.
Information about funding. The work reflects the results of the exploratory research work "Theory and methods of effective treatment of the patients wits the tissue regeneration disorders". State registration number 0121U108114.
Information about the contribution of each author: *A.K. Rushay* — the concept and design of the study; analysis of the data obtained, writing the text; *I.I. Pliuta* — collection and processing of materials.

A.K. Rushay, I.I. Pliuta
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Prevention of thrombosis in patients with gastrointestinal bleedings, anticoagulant therapy: literature review

Abstract. ***Background.*** Analysis of the causes of unfavorable outcomes in gastrointestinal bleedings shows that one of the directions in improving the results of treatment of such patients is not only improving the methods of non-operative (endoscopic + drug) hemostasis, but also predicting the risk of recurrent bleeding, prevention and treatment of thromboembolic complications. Objective: to study the risks of thromboembolic complications in patients with gastrointestinal bleedings and the prospects for anticoagulant therapy. ***Materials and methods.*** The review analyzes the results of clinical studies investigating the risks of thromboembolic complications, clarification of risk groups, volumes and methods of prevention; identifies the most promising effective and safe methods. The critical analysis was carried out based on the study and systematization of scientific researches presented on specialized medical sites. ***Results.*** The basis for a reasonable determination of the risk of thrombotic complications in patients with gastrointestinal bleedings is an objective assessment of the balance between the mechanisms of bleeding and thrombosis. Prevention of thromboembolic complications in patients with gastrointestinal bleedings is carried out taking into account individual characteristics. The therapy should consider risk factors both for the development of rebleeding and thromboembolic complications. Thromboelastography is a modern and adequate method for monitoring blood homeostasis at all stages of treatment. ***Conclusions.*** A multidisciplinary approach with the participation of surgeons and anesthesiologists is required to make a decision on the prescription, scope and methods of therapy. Such a decision must be justified, taking into account many factors. It is important to consider the mechanisms of action of hemostatic and anticoagulant drugs. Consideration and systematization of all these data does not exclude, but, on the contrary, provides an individual approach to each patient, the determination of an individual strategy with an optimal ratio of the risks of developing rebleeding and prevention of thromboembolic complications.

Keywords: review; gastrointestinal bleedings; thrombosis prophylaxis