

Л.Б.Маркін, К.Л.Шатилевич, Л.П.Кропивницька, І.Г.Киричинська
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м.Львів
Львівська обласна клінічна лікарня, м.Львів

Профілактика тромботичних ускладнень в гінекології з допомогою комплексного використання прямих антикоагулянтів й препаратів венотонічної та ангіопротекторної дії

■ Резюме

■ **Ключевые слова:** варикозна хвороба, тромботичні ускладнення, міома матки, Нормовен.

Проаналізовані результати комплексної профілактики тромботичних ускладнень у післяопераційному періоді у пацієнок з ВХ, прооперованих з приводу міоми матки, із застосуванням прямих антикоагулянтів та венотонічного засобу системної дії Нормовен. Доведена можливість застосування Нормовену у профілактиці розвитку флеботромбозу у жінок з варикозним розширенням вен нижніх кінцівок.

В останні роки відзначається неухильне зростання частоти тромботичного ураження вен, що пов'язано із загальним постарінням населення, збільшенням поширеності онкологічних захворювань, все більш частим виникненням спадкових і набутих порушень системи гемостазу, неконтрольованим прийомом гормональних засобів [4]. Тромботичні ускладнення, особливо тромбоз глибоких вен (ТГВ) і тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА), займають 3 місце серед причин смерті, а від ТЕЛА, за статистикою, гине 0,1% населення земної кулі щорічно. Більше 25% випадків ТГВ і ТЕЛА відбувається безпосередньо при різних оперативних втручаннях, в тому числі і гінекологічного профілю [2,5,8].

Незважаючи на профілактичні заходи, які проводяться з урахуванням груп ризику розвитку тромботичних ускладнень в ранньому післяопераційному періоді, частота венозних тромбоемболічних ускладнень залишається досить високою. У зв'язку з цим логічним є припущення про те, що існують додаткові, невраховані критерії, які відіграють істотну роль у визначенні ступеня ризику розвитку тромбозу в системі нижньої порожнистої вени.

Факторами, ініціюючими виникнення ТГВ, є, насамперед, оперативне втручання (хірургічна агресія активує систему згортання крові), наркоз (міорелаксанти викликають дилатацію внутрішньом'язевих вен і уповільнення відтоку крові з нижніх кінцівок), тривалість оперативного втручання більше 1 год. Цікавим є факт, що в половині випадків ТГВ починає формуватися вже на операційному столі [6, 7].

Отже, проблема ефективності проведення тромбoproфілактики залишається актуальною по сьогоднішній день. Завданням профілактики ТГВ і ТЕЛА є попередження або хоча б зменшення ризику розвитку ТГВ і його наслідків шляхом впливу на різні патогенетичні механізми тромбоутворення.

■ **Мета дослідження** - удосконалити лікувально-профілактичні заходи з метою попередження розвитку тромботичних ускладнень у хворих на міому матки після оперативного втручання шляхом комплексного використання антикоагулянтів прямої дії та препарату венотонічної й ангіопротекторної дії НОРМОВЕНУ.

■ **Матеріали та методи** Під спостереженням знаходилось 50 пацієнок з варикозною хворобою (ВХ) вен нижніх кінцівок, оперованих з приводу фіброміоми матки в об'ємі надп'яхової ампутації матки без додатків (18%) або з додатками (26%) та екстирпації матки без додатків (12%) або з додатками (44%), яким проводилась профілактика ТГВ та ТЕЛА у до- та післяопераційному періодах. У всіх пацієнок важкість захворювання відповідала клінічному класу С1-С3 за міжнародною класифікацією (СЕАР) [1] і включала наступні ознаки:

- телеангіектазії або ретикулярні варикозні вени;
- "гудучі" болі в гомілках і стопах, більш виражені після тривалої ходьби, стоянні або наприкінці дня;
- пастозність, перехідний набряк нижньої третини гомілок і стоп;
- судомні посмикування м'язів ніг.

У 4 випадках мала місце набрякова форма посттромбофлебітичного синдрому.

Пацієнтки були розподілені на наступні групи:

I група спостереження - 10 пацієнок з хронічною венозною недостатністю (ХВН) 0-I стадії, віднесених до групи низького ризику виникнення післяопераційних тромботичних ускладнень (за класифікацією Ch. Samama, 1999), які отримували неспецифічну профілактику (рання активізація після втручання, механічна компресія (лікувальний компресійний трикотаж I-II класу компресії);

II група спостереження - 20 пацієнок з ХВН II-III стадії, віднесених до групи середнього або високого ризику розвитку тромботичних післяопераційних ускладнень, які крім неспецифічних методів профілактики отримували низькомолекулярний гепарин (клексан). Залежно від маси тіла призначались наступні дози клексану: менше 50 кг - 0,2 мл; 50-70 кг - 0,4 мл, більше 70 кг - 0,6 мл підшкірно. Перша ін'єкція проводилась за 12 годин до операції, друга ін'єкція - через 12 годин після операції, потім I раз на добу протягом 10 днів [3].

III групу спостереження склали 20 пацієнок середнього або високого ступеню ризику, які додатково отримували препарат НОРМОВЕН у дозі 500 мг двічі на день щонайменше за 5 діб до оперативного втручання та протягом 30 діб після останнього.

Як відомо, Нормовен надає флебопротекторного (шляхом підвищення тонуусу венозної стінки і зменшення венозного застою), протинабрякового

(шляхом зниження проникності капілярів, збільшення їх резистентності, покращення мікроциркуляції та лімфатичного дренажу) і протизапального ефекту (шляхом); а також пригнічення активності лейкоцитів і синтезу медіаторів запалення.

Всім хворим до і після операції проводилися нижчеперелічені обстеження:

- загальноклінічні;
- ультразвукове дослідження органів малого тазу (апарат фірми ALOKA IPC-1550);
- доплерометрія вен малого тазу та нижніх кінцівок (апарат фірми Sono Scape 1000).

Дослідження системи гемостазу проводилось до операції, на 2 та 5 добу після операції на базі лабораторії "СИНЕВО" і включало визначення наступних показників: концентрації фібриногену в плазмі крові, активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ), активованого часу рекальцифікації (АЧР), протромбінового індексу (ПТИ), протромбінового часу (ПТЧ), тромбінового часу (ТЧ), а також D-димеру, активності протеїну С, співвідношення МНО/INR (при прийомі антикоагулянтів).

Ефективність запропонованої терапії проводилась клінічно на основі скарг пацієнок. Оцінювались наступні симптоми: біль і відчуття важкості у нижніх кінцівках наприкінці дня, зниження толерантності до статичних навантажень, наявність судом у литкових м'язах. Всі прояви захворювання оцінювали у балах за візуальною аналоговою шкалою: 0 - відсутність симптому, 2 - рідке явище, 4 - часта поява, що не впливає на загальний стан, 6 - виразний ступінь, який погіршує загальний стан, впливає на активність та сон.

Статистична обробка результатів проводилась з використанням програм Microsoft Excel 7.0 та Statistica 6.0.

■ Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік хворих в I групі склав $46,2 \pm 2,4$, в II групі - $47,5 \pm 2,8$, а в III - $47,3 \pm 3,3$ роки. Як видно, пацієнтки всіх груп дослідження за віковими показниками були порівнювані між собою. Середня тривалість операцій хворих груп спостереження при надпиховій ампутації матки склала 76 ± 10 хв (мін. 50 хв; мах. 100 хв), при розширеному втручанні - 85 ± 112 хв (мін. 75 хв; мах. 130 хв). Тривалість стаціонарного лікування у хворих I групи, в середньому, склала $8,4 \pm 4,3$ дні (від 6 до 21 дня), у II групі - $8,2 \pm 4,8$ днів (від 6 до 30 днів), а у III групі - $6,5 \pm 3,8$ днів (від 6 до 8 днів).

Основними скаргами, пов'язаними з міомою матки, були: наявність менометрорагій, що призводять до анемії, синдром здавлення сусідніх органів (порушення функції сечового міхура і прямої кишки, важкість внизу живота). Нами було відмічено, що менометрорагії, які призводять до анемії, у хворих II і III групи зустрічались майже в 2 рази частіше, ніж у пацієнок I групи (рис. 1).

У хворих I групи середній розмір матки разом з міоматозними вузлами склав 12-13 тижнів (мін. 8-9 тижнів; мах. 15-16 тижнів). З них у 2 (20%) мав місце швидкий ріст міоматозних вузлів. У хворих II та III груп середній розмір матки разом з міоматозними вузлами склав 17-18 тижнів (мін. 11-12 тижнів; мах. 24-25 тижнів). Швидкий ріст міоматозних вузлів у даних групах мав місце у 10 (50%) та 9 (45%) випадках, відповідно (рис. 2).

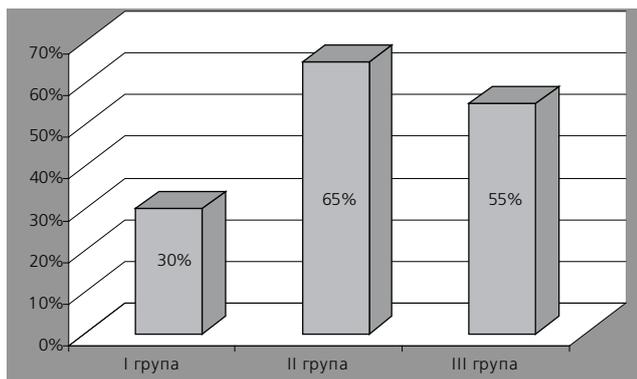


Рис. 1. Частота менометрорагій у пацієнок груп спостереження

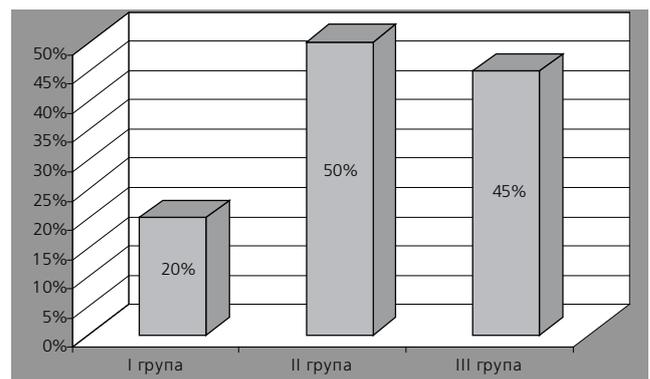


Рис. 2. Частота швидкоростучої міоми матки

При вивченні структури і частоти екстрагенітальної патології виявлено, що у всіх хворих з посттромбофлебійним синдромом (n=4) зустрічалось ожиріння, у однієї пацієнтки мало місце гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі. За частотою іншої екстрагенітальної патології всі 3 групи хворих були порівнювані між собою.

Аналіз результатів дослідження соціально-біологічного та акушерсько-гінекологічного анамнезу пацієнок дозволив виділити додаткові чинники розвитку ВХ та ХВН, а саме - великий розмір пухлини матки, швидкий ріст міоматозних вузлів, наявність менометрорагій, що призводять до анемізації хворих.

Дослідженню системи гемостазу у обстежених хворих приділялась особлива увага. Слід відзначити більш виражені гіперкоагуляційні порушення у хворих II та III груп порівняно з пацієнтками I групи спостереження (табл. 1).

Параметри системи гемостазу у обстежених пацієнок перед оперативним лікуванням

Показники системи гемостазу	I група	II група	III група
Фібриноген (2-4 г/л)	$2,8 \pm 0,9$	$3,85 \pm 0,3^*$	$3,9 \pm 0,3^*$
АЧТЧ (20-40 сек)	$25,5 \pm 2,24$	$21,5 \pm 1,66$	$20,5 \pm 1,64$
АЧР (60-70 сек)	$67 \pm 2,4$	$63 \pm 4,1$	$61 \pm 2,3$
ПТИ (90-110 %)	$101 \pm 1,6$	$117,4 \pm 1,42^*$	$120 \pm 3,2^*$
ПТЧ (11-16 сек)	$12,2 \pm 1,12$	$9,8 \pm 1,2^*$	$10,1 \pm 0,8^*$
ТЧ (16-21 сек)	$17,6 \pm 0,6$	$16,9 \pm 0,9$	$18,5 \pm 0,95$
(*) - p < 0,05 у відношенні до показників гемостазиограми хворих I групи.			

У пацієнок, які перенесли гістеректомію і тривалість втручання у яких перевищувала 90 хв, на 2 день післяопераційного періоду зміни гемостазіологічних показників носили більш грубий характер, порівняно з хворими, які перенесли надпихову ампутацію матки. Відбувалося статистично достовірне збільшення рівня фібриногену, ПТИ, зниження АЧТЧ, ТЧ, зростання рівня D-димеру та зниження рівня протеїну С (табл. 2).

Слід відмітити, що у трьох пацієнок власне після гістеректомії (1-ї - з першої і 2-х - з II групи спостереження) на 4-6 добу післяопераційного періоду був виявлений тромбоз підколінної та/або великої підшкірної вени, що вимагало хірургічного лікування (в одному випадку), початку або пролонгування терапії прямими антикоагулянтами протягом 3 місяців з переходом у непрямі антикоагулянти. Отже, частота венозних тромбозів у

Показники гемостазиограми на 2-у добу після оперативного втручання на тлі проведення лікувально-профілактичних заходів

Показники	I група		II група		III група	
	Надпихова ампутація матки	Екстирпація матки	Надпихова ампутація матки	Екстирпація матки	Надпихова ампутація матки	Екстирпація матки
Фібриноген (2-4 г/л)	3,8±0,2	4,1±0,3	4,62±0,2	5,56±0,4*	4,5±0,6	5,61±0,3*
АЧТЧ (20-40 с)	22,3±3,2	19,8±1,3	17,5±1,8	14,3±1,5*	18,7±1,4	15,2±1,6
АЧР (60-70 с)	62±3,8	54±2,6*	57±3,4	51±2,4*	59±1,9	53±2,1*
ПТІ (90-110 %)	107±2,4	118±3,7*	116±5,3	124±3,2*	111±2,2	115±3,1
ТЧ (16-21 с)	16,2±1,1	12,3±1,4*	16,7±0,5	12,4±0,6*	17,1±0,4	14,4±0,7
D-димер (до 500 нг/мл)	362±12	586±16*	467±11	612±17*	425±14	577±11*
Протеїн С (70-130 %)	113±6,7	84±4,6*	99±6,8	69±6,2*	105±7,8	86±5,3*

(*) - p < 0,05 у відношенні до показників гемостазиограми хворих, втручання у яких було в об'ємі надпихової ампутації матки.

хворих, прооперованих в об'ємі екстирпації матки, становила 10,7%. Серед пацієток після надпихової матки тромботичних ускладнень у післяопераційному періоді не було.

Враховуючи вище викладене, пацієтки, які перенесли гістеректомію, як основного методу лікування міоми матки, за об'ємом та тривалістю оперативного втручання можуть бути віднесені до високого ступеню ризику розвитку тромботичних ускладнень у ранньому післяопераційному періоді.

В результаті проведених комплексних лікувально-профілактичних заходів на 5 добу післяопераційного періоду відмічена виразна позитивна динаміка показників гемостазу у більшості пацієток всіх груп спостереження (табл.3).

Показники гемостазиограми на 5-у добу після оперативного втручання на тлі проведення лікувально-профілактичних заходів

Показники	I група		II група		III група	
	Надпихова ампутація матки	Екстирпація матки	Надпихова ампутація матки	Екстирпація матки	Надпихова ампутація матки	Екстирпація матки
Фібриноген (2-4 г/л)	3,0±0,3	3,8±0,3*	3,4±0,4	4,7±0,4*	3,1±0,3	4,0±0,3*
АЧТЧ (20-40 с)	31,2±2,8	25,7±2,3	22,4±1,5	19,6±1,2	28,7±1,4	22,2±1,1
АЧР (60-70 с)	64±3,8	57±2,4	63±3,6	58±2,4	66±1,6	60±2,4
ПТІ (90-110 %)	100±1,5	112±0,7*	106±3,2	116±2,8*	98±3,2	108±2,4*
ТЧ (16-21 с)	18,2±0,7	16,3±0,4	18,7±0,5	16,3±0,4	19,1±0,2	17,4±0,9
D-димер (до 500 нг/мл)	325±18	522±12*	314±17	466±12*	344±15	412±19*
Протеїн С (70-130 %)	111±5,4	87±4,8	92±8,8	78±8,4	108±8,9	90±8,3

(*) - p < 0,05 у відношенні до показників гемостазиограми хворих, втручання у яких було в об'ємі надпихової ампутації матки.

Необхідно підкреслити відсутність тромботичних ускладнень у пацієток III групи спостереження, що пов'язано не тільки із застосуванням антикоагулянтної профілактики, але і терапії, спрямованої на покращення мікроциркуляції, лімфодренажу та ліквідацію явищ тканинної гіпоксії на фоні комбінованого прийому діосміну та гесперидину.

При оцінці клінічної картини перебігу ВХ відчутне зменшення виразності симптомів відмітили 12 пацієток з III і жодна пацієтка з I та II груп спостереження. Так, 9 жінок (45%) відмітили відсутність вечірнього болю у ногах, болю після ходьби або тривалого перебування у вертикальному положенні. Зменшення больового синдрому до "незначного дискомфорту" мало місце у 5 (25%) пацієток. З 19 пацієток, яких непокоїли набряки гомілок і стоп, у 6 вони майже зникли і не були відмічені при обстеженні. На фоні комплексної терапії не спостерігалось прогресування варикозно-го процесу.

Таким чином, використання різних методів неспецифічної та специфічної профілактики післяопераційних тромботичних ускладнень дозволило уникнути розвитку тромбозу вен нижніх кінцівок у 100% пацієток III групи, зменшити виразність симптомів ВХ та покращити якість життя у 60% випадків.

■ Висновки

1. Найбільш значущими додатковими критеріями, що підвищують ступінь ризику виникнення ВХ та розвитку тромботичних ускладнень в ранньому післяопераційному періоді у хворих на міому матки, є: великий розмір пухлини матки, швидкий ріст міоматозних вузлів, наявність менометрорагій, що призводять до анемізації хворих, об'єм та тривалість оперативного втручання.

2. Профілактика тромботичних ускладнень із застосуванням комплексу прямих антикоагулянтів та венотоніку **НОРМОВЕН** є ефективним засобом, що призводить до нормалізації показників гемостазу і знижує ризик розвитку тромботичних ускладнень у післяопераційному періоді до мінімуму.

■ Список літератури

- Золотухин И.А. Классификация хронических заболеваний вен СЕАР: инструкция по применению // Приложение к журналу Consilium Medicum. Хирургия. - 2009. - № 1. - С. 64-68.
- Наказ Міністерства охорони здоров'я від 15.01.2014 №34. "Уніфікований протокол екстреної медичної допомоги: Тромбоемболія легеневої артерії".
- Никольников П.И., Влайков Г.Г., Гуч А.А. Лечение хронической венозной недостаточности нижних конечностей. Новые альтернативы // Кровообіг та гемостаз. - 2008. - №1. - С.76-78.
- Савельев В.С. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий // В.С. Савельев, Е.И. Чазов, Е.И. Гусев, А.И. Кириенко и др. // Флебология. - 2010. - № 1(2). - С. 5-6.
- Сенчук А.Я., Венцовский Б.М. Тромбозомболические осложнения в акушерстве и гинекологии. - К.: МАККОМ. - 2003. - 360 с.
- Тарабрин О.А., Туренко А.В., Щербаков С.С. Использование бемипарина в комплексной профилактике и коррекции нарушений гемокоагуляции у больных раком тела матки на этапах хирургического лечения // Здоровье женщины. - 2010. - № 4 (50). - С. 130-133.
- Тер-Ованесов М.Д., Маджуга А.В. Тромботические осложнения в онкологии: опыт, реализованный на практике // Практическая онкология. - 2001. - №1(15). - С.25-32.
- Cohen A.T. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefit of thromboprophylaxis in medical patients // Thromb. Haemost. - 2005. - № 94. - P. 750-759.
- Samama Ch.M., Samama M.M. Prevention of venous thromboembolism // Congress of European Society of Anaesthesiology. - Amsterdam, 1999. - P. 39-43.

Такі знайомі проблеми

Хронічний тазовий біль Варикозне розширення вен нижніх кінцівок



*Рестраційне
свідоцтво МОЗ України
№ UA/4475/01/01 від 18.05.2011
Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією та
проконсультуйтеся з лікарем.*

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ПРЕПАРАТУ НОРМОВЕН

Склад лікарського засобу:

1 таблетка містить флавоноїдної фракції 500 мг, яка містить діосміну 450 мг, гесперидину 50 мг;

Показання для застосування. Хронічна венолімфатична недостатність нижніх кінцівок органічної та функціональної природи (набряки, біль, тяжкість у ногах). Гострий та хронічний геморої.

Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату в анамнезі.

Особливі застереження.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Експериментальні дослідження не виявили тератогенної дії препарату. Дослідження за участю жінок у III триместрі вагітності довели ефективність застосування препарату та не виявили ризику для плода.

Не рекомендується годування груддю під час застосування препарату (через відсутність достатньої кількості даних щодо проникнення препарату у грудне молоко).

Діти. Даний лікарський засіб не застосовують дітям.

Передозування. На даний час симптоми передозування препарату не описані.

Побічні ефекти. Рідко можливі помірні розлади з боку шлунково-кишкового тракту (діарея, диспепсія, нудота, блювання) або вегетативної нервової системи (головний біль, запаморочення), які не потребують припинення лікування препаратом.

У осіб з підвищеною чутливістю можливий розвиток алергічних реакцій до компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Не виявлена.

Категорія відпуску. Без рецепта.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!
www.vitamin.com.ua

Рестраційне посвідчення МОЗ України № UA/4475/01/01 від 18.05.2011
Перед використанням уважно ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я