

*В.Г. Конев
А.А. Шудрак
И.А. Лурия
Е.И. Уманец*

*Главный военный клинический
госпиталь МО Украины, Киев,
Украина*

Ключевые слова:

колоректальный рак, венозный тромбоз, Клексан.

ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Резюме. *Венозные тромбозы и их осложнения — наиболее распространенные и опасные осложнения, которые развиваются у больных колоректальным раком в пред- и послеоперационный период. Рассмотрены причины интравенозного тромбообразования, предложен алгоритм профилактики возникновения и лечения венозных тромбозов до и после операции с применением эноксапарина натрия (Клексана «Sanofi Aventis Group»). Применение описанного алгоритма позволило уменьшить количество тромботических осложнений у оперированных больных.*

ВВЕДЕНИЕ

Венозный тромбоз (ВТ) является причиной смерти пациентов с онкологическими заболеваниями, занимающей 2-е место по распространенности [3]. При этом частота развития тромбоза у таких больных по данным литературы составляет 5–12%, что в 10–100 раз выше, чем развитие тромботических осложнений у больных без онкологической патологии. Риск развития ВТ у пациентов, которым выполнены операции по поводу онкологических заболеваний, в 3–4 раза выше, чем у больных, оперированных в связи с неопухолевыми заболеваниями [1, 4]. Приведенные данные свидетельствуют о сложности проблемы, ее актуальности и необходимости разработки и внедрения лечебно-профилактических программ, направленных на предотвращение тромбоемболий и на борьбу с уже развившимися тромбозами.

Развитие тромбоза обусловлено несколькими основными факторами: сдвиг в системе коагуляции в сторону гиперкоагуляции, хирургическое вмешательство, проведение химиотерапии, вынужденная гиподинамия в послеоперационный период [1, 2, 5]. Нарушения параметров коагулограммы отмечены у 50–70% больных онкологического профиля. Патогенез гиперкоагуляции у таких пациентов — продукция клетками опухоли прокоагулянтов, в частности тканевого фактора и ракового прокоагулянта, которые при взаимодействии с VII, IX, X, XI факторами крови играют ключевую роль в механизме образования тромбина. Кроме того, опухолевые клетки вызывают активацию тромбоцитов, что также приводит к повышению риска возникновения ВТ [5]. Риск развития ВТ зависит и от дополнительных факторов, к которым относятся ожирение, длительная иммобилизация, нахождение постоянного катетера в центральной вене, наследственные факторы.

Профилактика тромбообразования у оперируемых пациентов во многом обуславливает результат операции, так как может предотвратить развитие зачастую фатальных тромбоемболических осложнений. До последних десятилетий наиболее эффективной профилактикой тромбозов было при-

менение нефракционированного гепарина (НГ) в дозе 15–20 000 МЕ в сутки [4]. Однако использование НГ характеризуется рядом недостатков (низкая биодоступность, короткий период полувыведения, плохо прогнозируемый антикоагуляционный эффект, возникновение синдрома рикошета и гепарин-индуцированная тромбоцитопения), что привело к постепенному замещению НГ низкомолекулярными гепаринами (НМГ) [1]. Применение НМГ обусловлено практически полной их биодоступностью, меньшим количеством геморрагических осложнений, отсутствием необходимости в постоянном лабораторном контроле параметров коагулограммы. Эти препараты не влияют на тромбоциты и при длительном использовании не вызывают развития остеопороза. Целесообразность применения НМГ, в частности эноксапарина натрия (Клексана, «Sanofi Aventis Group»), у больных, оперированных по поводу онкологических заболеваний, достоверно доказана в многоцентровых рандомизированных исследованиях [6]. Профилактика и лечение ВТ у пациентов онкологического профиля Клексаном стали стандартом в ведущих онкологических клиниках мира. Сложным и дискуссионным остается вопрос стратегии и тактики лечения больных со злокачественными новообразованиями и уже имеющимся тромбозом. Наличие последнего обуславливает крайне высокий риск развития тромбоемболических осложнений в послеоперационный период, особенно у пациентов с тромбоемболией легочной артерии в анамнезе. До настоящего времени не определены четкие показания для устанавливания таким больным кава-фильтров, сроки возможного выполнения оперативных вмешательств после развития эмболических осложнений.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С 1999 по 2004 г. в проктологическом отделении Главного военного клинического госпиталя МО Украины по поводу колоректального рака (КРР) выполнено 412 оперативных вмешательств в объеме радикальной или условно радикальной резекции участка толстой или прямой кишки. Всем больным перед

операцией был установлен катетер в подключичную вену. У большинства (у 371 пациента) катетер был установлен непосредственно в операционной перед операцией. 41 больному центральную вену катетеризировали за 3–10 дней до оперативного вмешательства для проведения предоперационной инфузионно-трансфузионной терапии. Больным раком ободочной кишки за 12 час до операции вводили Клексан в дозе 40 мг. После операции всем пациентам профилактически 1 раз в сутки вводили Клексан (40 мг) на протяжении 7–10 сут. При развитии тромботических осложнений проводили лечение Клексаном в терапевтических дозах — по 80 мг 2 раза в сутки.

Интраоперационно для профилактики тромбообразования в венах нижних конечностей обязательно выполняли эластичное бинтование нижних конечностей с проведением фракционной пневмокомпрессии стоп с помощью надувных манжет. Эластичное бинтование прекращали только после восстановления двигательной активности пациента после операции.

Одной больной перед выполнением радикальной операции для профилактики тромбоэмболических осложнений (клинически больная переносила тромбоэмболию мелких ветвей легочной артерии — источник эмболов — тромбоз глубоких вен нижних конечностей) был установлен временный кава-фильтр, который после операции был заменен на постоянный.

Диагностику ВТ осуществляли на аппарате ультразвуковой диагностики доплерографическим исследованием.

Следует отметить, что риск кровотечений в послеоперационный период, даже на фоне обязательного применения НМГ, удалось значительно снизить благодаря применению современных аппаратов диатермокоагуляции.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе тромботических осложнений следует отметить, что случаи возникновения ВТ выявляли еще перед проведением оперативного вмешательства. При этом в 3 случаях установлен острый тромбоз вен правой верхней конечности. У всех этих больных перед развитием данного осложнения уже был установлен катетер в правой подключичной вене. В данном случае, по нашему мнению, именно наличие катетера в центральной вене могло обусловить формирование тромбоза. Еще у 2 пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей в анамнезе перед операцией нами был диагностирован рецидив острого илеофemorального тромбоза, у 1 из них — с последующим развитием тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии. Все 5 больных перед проведением оперативного вмешательства получали Клексан в терапевтических дозах и были в последующем успешно прооперированы.

В послеоперационный период ни у одного пациента не возникал острый ВТ вен верхних конеч-

ностей. У 4 больных после операции на фоне профилактического введения Клексана развился острый тромбоз вен нижних конечностей, что было манифестировано клинически и подтверждено доплерографическим исследованием. После терапии Клексаном состояние больных улучшилось.

От тромбоэмболии ветвей легочной артерии умер 1 больной, который в качестве профилактики ВТ также получал Клексан в послеоперационный период. При этом у данного больного клинических проявлений ВТ не выявляли и окончательно причину смерти определили только при патолого-анатомическом исследовании.

Исходя из результатов анализа, мы предлагаем следующий алгоритм профилактики ВТ у больных с КРР: со дня установления катетера в центральную вену для проведения длительной предоперационной подготовки 1 раз в сутки в профилактических дозах назначать Клексан; за 12 ч до операции на ободочной кишке вводить Клексан в дозе 40 мг; всем больным после операции (при отсутствии признаков любого кровотечения) ежедневно вводить Клексан в дозе 40 мг на протяжении 7–10 дней.

В случае развития тромботических осложнений в пред- или послеоперационный период для купирования явлений тромбоза и претотвращения эмболических осложнений считаем необходимым лечение Клексаном в терапевтических дозах (по 80 мг 2 раза в сутки) до исчезновения клинических проявлений тромбоза с последующим приемом Клексана в профилактических дозах, а в дальнейшем — его отмену и назначение больным непрямым антикоагулянтов. В случае высокого риска возникновения тромбоэмболических осложнений (тромбоэмболия ветвей легочной артерии в анамнезе, флотирующие тромбы и т.п.) считаем необходимым установление кава-фильтра.

Больная Н., 70 лет, поступила в проктологическое отделение госпиталя с диагнозом рак среднеампулярного отдела прямой кишки. В предоперационный период ей проведен курс неoadьювантной внутриартериальной катетерной полихимиотерапии (флуороурацил в дозе 3 г, доксорубин в дозе 30 мг за 3 сеанса). Через 5 сут после завершения курса у больной диагностирован острый илеофemorальный тромбоз справа. Назначено введение Клексана (в дозе 80 мг 2 раза в сутки). Запланированное оперативное вмешательство по поводу рака прямой кишки отложено. Еще через 5 сут у больной диагностирована тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии. На фоне проводимого лечения в связи с прогрессированием опухолевого процесса и развитием признаков субкомпенсированного опухолевого стеноза состояние больной стало ухудшаться. Для профилактики повторной тромбоэмболии легочной артерии больной установлен временный кава-фильтр в нижнюю полую вену. Через 4 сут больной выполнена брюшно-анальная резекция прямой кишки с низведением. После операции продолже-

КОРПОРАТИВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

но введение Клексана в дозе 40 мг в сутки. Через 17 сут после операции временный кава-фильтр заменен на постоянный. Больная в удовлетворительном состоянии выписана из стационара. Находится под наблюдением на протяжении 2 лет, признаков метастазирования и рецидивирования рака прямой кишки нет, рецидива ВТ не отмечено.

ВЫВОДЫ

1. Применение эноксапарина натрия (Клексана) в комплексном лечении больных с колоректальным раком позволяет адекватно проводить профилактику венозной тромбоэмболии в пред- и послеоперационный период.

2. В случае возникновения тромботических осложнений эноксапарин натрия является базовым препаратом для лечения пациентов с венозной тромбоэмболией.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Воробьева ЛИ.** Тромбоэмболические осложнения у больных онкологического профиля. *Онкология* 2002; **4** (1): 70–3.

2. **Гуляев ДВ.** Тромбоз у «нехирургических» больных со злокачественными новообразованиями: профилактика и лечение. *Онкология* 2001; **3** (2–3): 113–8.

3. **Donati MB.** Cancer and thrombosis. *Haemostasis* 1994; **24**: 128–31.

4. **Kakkar AK, Williamson RCN.** Prevention of venous thromboembolism in cancer patients. *Semin Thromb Hemost* 1999; **25**: 239–43.

5. **Rickles FR, Edwards RL.** Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited. *Blood* 1983; **62**: 14–31.

6. **ENOXACAN study Group.** Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. *Br J Surg* 1997; **84**: 1099–103.

PREVENTION OF VENOUS THROMBOSIS IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

V.G. Konev, A.A. Shudrak, I.A. Lurin, E.I. Umanets

Summary. *Venous thromboses and their complications are the most common and dangerous complications in patients with colorectal cancer in the pre- and post-surgery periods. The paper discusses the causes for intra-venous thrombosis and proposes an algorithm to prevent and treat venous thromboses before and after surgery with enoxaparin sodium (Clexane «Sanofi Aventis Group»). This algorithm helps decrease the number of thrombotic complications in the operated patients.*

Key Words: colorectal cancer, venous thromboses, Clexane.

Адрес для переписки:

Конев В.Г.

01016, Киев, ул. Госпитальная, 18

Главный военный госпиталь МО Украины