

Венозен тромбоемболизъм в педиатрията

Обичайно педиатричният венозен тромбоемболизъм (VTE) е рядко заболяване – честота 0.07 на 10 000 деца. Данните от ретроспективно проведено проучване сочат за 70% нарастване за периода 2001–2007 г. Причината е заостреното внимание за VTE в детското население. Ретроспективно проучване установява честотата на приема на деца с VTE – 4.9 до 8.0 на 10 000. Честотата на VTE при децата варира в зависимост от възрастта им, като е най-чест при новородените и погроставащите (поради малкия диаметър на кръвоносните съдове, незрялата хематологична система и използване на централни венозни катетри), следвани от юношите. Причината за VTE в 90% от случаите е рак, вродени сърдечни заболявания и системен лупус еритематозес.

Авторите се спират подробно върху особеностите на хемостазната система при децата във връзка с повишената честота на дълбока венозна тромбоза в кърмаческата и погроставащата възраст – динамично и бързо развитие на тази система, различие в концентрацията на компонентите на каскадния процес на кръвосъсирване, различни възможности на коагулационната и фибролитичната система да регулират тромбина и плазмина. Тези различия варират според гестационната и постнаталната възраст, като могат да причинят протромботично или анти-тромботично състояние. Прокоагулантните фактори (фибриноген, фактори V, VIII, XIII, фактор на von Willebrand) са със стойност над 70% от тази на възрастните, докато стойностите на антикоагулационните фактори (вит. К-зависими фактори, фактори XI и XII, прекаликреин и хепарин с високо молекулно тегло) са понижени с около 30% от тези при възрастните. С напредване на възрастта всички компоненти на коагулацията са равни с тези на възрастните с изключение на ниските нива на инхибиторите на коагулацията (антитромбин 3, протейн С и S и алфа 1 антитромбин 3). Всяко събитие, което може да наруши хемостазната система, има за резултат нарушаване на деликатния баланс между инхибитори и прокоагуланти.

Отбелязва се нарастване на случаите с педиатрична ДВТ. Водещ рисков фактор е нарасналото използване на катетри. Допринасящ фактор е големината на съда, отнесен към тази на катетъра, както и нарушаване на фибринолитичната система. Съобщава се за 45% ДВТ при централно венозно катетризиране, като 50% от нея е локализирана във феморалната вена. Болшинството от ДВТ са локализирани в долните крайници и само 27% в горните. Други рискови фактори са: сепсис, злокачествени заболявания, инфекции, хирургични интервенции (особено стафилококови), остеомиелит, травми, имобилизация. Рисковата стратификация се извършва с таблицата на Wells за ДВТ (*Lancet 1997; 350:9094*).

Профилактиката на ДВТ намира рядко приложение (само в 9.2%) поради схващането, че тя е рядко наблюдавана в педиатрията. Някои особености в провеждане на профилактика и лечение на VTE в педиатрията са:

1. Новородените проявяват нарушено синтезиране на тромбин, като плазмените му нива отговарят на тези у възрастни, третирани с хепарин; полуживотът на хепарина е по-кратък от този при възрастни. Погроставащите

имат по-ниско ниво на тромбин с 25% в сравнение с възрастните.

2. Лечението започва с болус венозно инжектиране на 75–100 Е хепарин за 10 минути с последваща поддържаща инфузионна терапия: при новородени и погроставащи до 1 година – 28 Е/kg/h, а за деца над 1 година – 20 Е/kg/h.

3. Хепарини с ниско молекулно тегло (ХНМТ – еноксипарин, тинзапарин, галтепарин) също така, както хепарина, но в по-малка степен, инактивират тромбина. Техните предимства са по-малък риск от хепарин-индуцирана тромбоцитопения и значително по-малка необходимост от мониториране. Данни от проведени проучвания показват нарастване на броя на случаите с ДВТ при използване за профилактика с ХНМТ, което говори, че използваната дозировка е неадекватна за педиатрично болните. При пациенти, по-млади от 3 месеци, поради по-големия обем на разпределение на ХНМТ, е променена хепариновата фармакокинетика и е намалена концентрацията на тромбин. Има литературни данни за тромбози при педиатрично болни, третирани профилактично с ХНМТ. Няколко ретроспективни проучвания показват, че новородените се нуждаят от по-големи от стандартните дози от 0.75 mg/kg на 12 часа за постигане на анти-Ха-концентрация между 0.5 до 1.0 Е/ml.

4. Варфарин. Пречки, затрудняващи използването в педиатрията: изкуственото мляко е суплементирано с витамин, което нарушава действието на варфарин. Лечението трябва да започне с 0.2 mg/kg за доза с последващи промени за получаване на INR стойности 2–3. Децата, за получаване и поддържане на тези стойности, изискват по-големи дози варфарин (0.33 mg/kg) в сравнение с възрастните (0.09 mg/kg).

5. Продължителността на лечението за ДВТ от неизвестен произход (идиопатична ДВТ) е 6 месеца. Лечението на рецидивираща идиопатична тромбоемболизъм продължава до края на живота. При централен венозен катетър антикоагулантната терапия трябва да се преустанови 3–5 дни преди сваляне на катетъра. Педиатрично болните с ортопедични фрактури трябва да проведат ДВТ профилактика, ако са имобилизирани, като дозата на еноксипарин трябва да е 0.5 mg/kg подкожно на 12 часа докато се достигне дозата за възрастни от 30 mg на 12 часа.

Авторите заключават, че педиатрично болните са уникално предизвикателство по отношение на диагнозата и лечението на VTE. За съжаление, наличните данни са от ограничени проучвания. Необходими са повече данни, които да хвърлят светлина върху проблемите на педиатричния VTE.

Al. Oschman et al, Orthopedics 2010; 33:180.

Тромбозна профилактика при тотална артропластика на бедрената става

Венозният тромбоемболизъм (VTE) е често усложнение при големи ортопедични операции (като тотална артропластика на тазобедрената или колянната става). Ето защо профилактиката на VTE играе важна роля за избягване на това усложнение, завършващо нерядко с фатален изход.

Авторите на статията са си поставили за цел сравняване на ефикасността и безопасността на един нов мобилен компресионен уред (КУ) с хепарин с ниско молекулярно тегло (ХНМТ) за профилактика на ВТЕ.

Проучването обхваща 410 болни с тотална артропластика на бедрената става, разделени в две групи. Едната група се третира с мобилния компресионен уред, приложен интраоперативно, при което е било позволено приложението на 81 mg аспирин дневно след операцията. Другата група е получавала ХНМТ от 12–24 час след операцията. Лечението и за двете групи е продължило 10 дни. След 10–12 дни оперираните болни са изследвани за евентуалното наличие на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) с билатерална дуплекс ултрасонография, приложена за подколнените и бедрените вени. Всички боли с клинични признаци за белодробна емболия са изследвани със спирален компютърен томограф. Документирани са всички случаи на кръвене. Клинична оценка за наличие на ДВТ или белодробен емболизъм (БЕ) е извършена на 12 следоперативна седмица.

От 410 включени в изследването болни 392 са за оценяване за безопасност и 386 – за ефикасност на профилактичната терапия. Големи кръвоизливи не са установени в групата, третирана с КУ, а такива са наблюдавани при профилактика с ХНМТ в 6% от случаите. Честотата на дистална и проксимална ДВТ при болните, профилактирани с КУ, е съответно 3% и 2%, а при използване на ХНМТ – 3% и 1%. Честотата на БЕ и в двете групи е 1%, без фатални случаи.

Авторите заключават, че няма разлика в честотата на ВТЕ между двете групи. Сравнението между двете групи, профилактирани по два различни начина, сочи, че профилактиката, проведена с мобилния компресионен уред при тотална артропластика на бедрената става, има за резултат значително намаляване на големите кръвоизливи.

Clifford W. Colwell Jr. et al. The Journal of Bone and Joint Surgery 2010; 92:527.

Сравнителна ефикасност и безопасност на новите орални антикоагуланти dabigatran, rivaroxaban и apixaban

В наши дни за провеждане на орална антикоагулантна терапия обикновено се използва все още варфарин или групи антагонисти на витамин К. Всички те имат неблагоприятен фармакокинетичен и фармакодинамичен профил, водещ до чести кръвоизливи или лечебни неуспехи. Това е най-честата причина да се търсят нови, лесно приложими, орални антикоагуланти с доказана ефикасност и безопасност. Съвременното развитие на този роблем доведе до идентифициране на не-пептидни малки молекули, които селективно инхибират някои серин-протеази – фактори от каскадата на процеса на кръв съсирване – директни инхибитори на тромбина, използвани като нови средства за орална антикоагулация.

Тези нови орални антикоагуланти са:

■ Dabigatran – селективен, обратим инхибитор на активирания тромбин. Максималното инхибиране на формирането на тромба се получава на 1 час след оралното му приложение и този ефект е с продължителност от 7 часа. Фармакокинетичните му качества не се променят при умерена чернодробна дисфункция. Прикомбинираното

приложение с аторвастатин, диклофенак или дигоксин фармакокинетичните му качества не се променят. Амiodoron повишава бионаличността му с 50–650%, което налага намаляване на дозата му. Минимално въздействие върху неговата фармакокинетика оказват някои храни: абсорбцията му намалява при използване на богата на мазнини храна. Ефективността на лечението с Dabigatran при еднократна орална доза от 150 mg или 220 mg е равна на тази на Enoxiparin. Същото е вярно за големите кръвоизливи. Честотата на ВТЕ и смъртността по различни причини е значимо по-висока при Dabigatran в сравнение с Enoxiparin.

■ Rivaroxaban – селективен, обратим директен инхибитор на фактор Ха на каскадата на кръв съсирването. При орално приложение достига максимални плазмени концентрации за 30–180 минути, като около 90% от него се открива непроменен, свързан с плазмените протеини, което говори за неговата еквивалентна непроменена бионаличност в кръвната плазма. Елиминира се главно чрез урината. Неговата бионаличност нараства 2.5 пъти при едновременна употреба на кетоконазол и намалява с около 50% при използване на рифампицин. След еднократно или многократно дозиране инхибирането на активността на фактор Ха е с около 20–60%, достигайки своя максимум около 1–4 часа след приемане на лекарство с продължителност 6–7 часа. Плазмените му концентрации корелират близко с активността на фактор Ха и с протромбиновото време. Последното може да се използва за мониториране на антикоагулацията. Сравнението на ефикасността на препарата с тази на Enoxiparin, преценена по честотата на ВТЕ и общата смъртност, показва, че тя е значително по-ниска при употреба на Rivaroxaban – 23.3% при доза от 20 mg и 25.4% при 60 mg, докато при употребата на Enoxiparin този процент е 44.3%. Препоръчаната дневна доза на Rivaroxaban е 5–20 mg за профилактика на ВТЕ при големи ортопедични операции. При профилактично лечение с Rivaroxaban честотата на масивен ВТЕ е по-рядко усложнение (0.2%) в сравнение с Enoxiparin (2.0%), докато честотата на проявите на голяма кръвене е без значима разлика, съответно 0.3% и 0.1%.

■ Apixaban е селективен, обратим инхибитор на фактор Ха от каскадата на кръв съсирването, който понастоящем е в късната фаза на клинично изпитание. След орално приложение на 20 mg максималната плазмена концентрация се постига за 30–120 минути, като 2/3 от дозата се абсорбира и свързва с плазмени протеини. Еднократно или двукратно приложение на 5–20 mg Apixaban в сравнение с двукратна дневна доза на Enoxiparin и Warfarin има за резултат по-малка честота на ВТЕ и общата смъртност, съответно 6.8–10.6% срещу 15.6% и 26.6%. Честотата на големите кръвоизливи е 0–3.3% срещу нито един случай при останалите два медикамента.

Първите два орални инхибитори – Dabigatran и Rivaroxaban, са разрешени за използване в Европа – първият под търговското название Prohexa, вторият – под наименованието Xarelto, а третият се намира във фаза III на клиничното изпитание. Тяхното използване не се нуждае от антикоагулантен мониторинг за 30–120 минути, тъй като се предписват във фиксирани дози. Проведените клинични изпитания (фаза III) при ортопедични оперативни интервенции (артропластика на коляната и тазобедрената става) са установили за Dabigatran не по-малка,

а за Rivaroxaban – по-голяма ефикасност при еднаква лекарствена поносимост в сравнение с Enoxaparin. Колкото до Arixaban, резултатите са все още противоречиви. Фармакокинетиката на Rivaroxaban и Arixaban се променя при взаимодействия с инхибитори и индуктори на CYP3A4 или P-glicoprotein, което може да усложни тяхното използване в ежедневната практика. Що се отнася до Dabigatran, той се отделя през бъбреците.

Авторът на статията заключава, че при профилактиката на ВТЕ при големи ортопедични операции Rivaroxaban е по-ефективен, а Dabigatran е не по-малко ефикасен в сравнение с Enoxaparin. Най-висока ефективна цена показва Rivaroxaban, следван от Dabigatran и Enoxaparin. Подчертават се трудностите за развитие на антикоагулант, който да е едновременно ефикасен, безопасен и с висока орална бионаличност. Засега маркетингово признание са получили Dabigatran и Rivaroxaban като обещаващи съединения, което ще допринесат за значителната ефективност и сигурност на профилактиката на следоперативни тромбоемболични усложнения.

M. Ufer. Thrombosis and Haemostasis 2010; 103:572.

Венозен тромбоемболизъм по време на бременност, постпартум и при използване на контрацептивни средства

Въпри че ВТЕ е водеща причина за майчината смъртност, досега остават нерешени въпроси за неговата честота, протичане и лечение. В процес е съставяне на регистър на болните с обективно потвърден симптоматичен остър ВТЕ, развил се по време на бременност, след раждане и по време на лечение с хормонални контрацептивни средства (RIETE). От декември 2008 г. в проучването е включен следният контингент: бременни жени – 173, родилки – 135 и получаващи контрацептиви – 798. От тях 668 са развили дълбока венозна тромбоза (ДВТ), а 438 (40%) белодробна емболия (БЕ). Повече от жените, получили БЕ, са се оплаквали от болка в гърдите (75%) и задух (72%), а само 2% са имали хипоксемия. През тримесечния период на проследяване е наблюдаван следния изход: 5 жени (0.45%) са починали (3 поради фатален БЕ, като 2 от тях са починали в първите няколко часа след пристигане в спешното отделение на болницата, без да има време за започване на терапия); 13 (1.18%) са имали рецидивиращ ВТЕ; 7 (0.63%) – обилно кървене. Изходът при бремените жени и при тези постпартум с ВТЕ е подобен на тези вземащи контрацептиви.

A. Blanco-Molina et al., Thrombosis and Haemostasis 2010; 103:2, pp 306–311.

Първият директен тромбинов инхибитор за профилактика на венозния тромбоемболизъм

Венозният тромбоемболизъм (ВТЕ), съчетание от два последователни етапа на един и същ болестен процес – дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ), е често усложнение при различни рискови интервенции и заболявания – хирургични (най-често ортопедични), сърдечно-съдови, бременност и раждане и др. ВТЕ е свързан с увеличени болнични разходи, повишена продължителност на хоспитализацията, болестност и смъртност. Според Американската асоциация за сърдечно-съдови заболявания го 2 милиона

американци са засегнати от ДВТ годишно. От развилите БЕ годишно умират го 200 000. Повече американци умират годишно от ДВТ/БЕ, отколкото от рак на млечната жлеза и СПИН взети заедно. Това е повод Surgeon General и National Heart, Lung And Blood Institute в Америка да издадат „Обръщение за действия за профилактика на ДВТ и БЕ“.

Ето защо профилактиката на ВТЕ играе важна роля за контрол на ВТЕ. Прилагат се различни лекарствени средства (нефракциониран хепарин, хепарини с ниско молекулярно тегло (фраксипарин, еноксипарин), инхибитори на витамин К, инхибитори на фактор Ха и др.), както и механични средства (компресивни превръзки и др.).

Наскоро Американската администрация за храна и лекарства одобри ново профилактично средство за ВТЕ – Iprivask (desidurin) в инжекционна форма – първият директен инхибитор на тромбина.

Профилактичната терапия на ВТЕ с базираните на хепарин антикоагуланти може да причини различни нежелани лекарствени явления, включително и тромбозопения, която води до преустановяване на профилактичното лечение с последица незащитеност на болните поради липса на алтернативи и нарастваща смъртност.

Нараства необходимостта от алтернативи на основаната на хепарин антикоагулантна профилактика, които да са по-ефективни и по-лесни за приложение. Iprivask (desidurin) е крачка напред в тази посока.

Какво представлява Iprivask?

Iprivask е синтезиран по подобие на хиругин – естествен антикоагулант, намиращ се в слюнката на медицинските пиявици. Той действа като директен инхибитор на тромбина – протеин, играещ важна роля в процеса на кръвосъсирване.

Проведените клинични изследвания на 2159 болни показват неговото превъзходство в сравнение с хепарин и еноксипарин. Прилага се като уникална фиксирана доза от 15 mg за подкожно инжектиране с краткотрайно действие, без риск от тромбозопения или индуцирана от хепарин тромбозопения. Той е важна прибавка към профилактичните възможности за ВТЕ. Iprivask е много по-евтин от останалите профилактични средства.

Iprivask е противопоказан при свръхчувствителност към естествени или рекомбинантни хиругини и при болни с активно кървене и/или необратими коагулационни нарушения. Да се използва с повишено внимание при средно тежки и тежки бъбречни заболявания. Честотата на хеморагичните усложнения е сравнима с тази при използване на хепарин и еноксипарин.

Други странични явления, срещани при повече от 2% от болните, са уплътняване на местото на инжектирането, секреция от оперативни рани, анемия, дълбок тромбозопения, гагене. Странични лекарствени прояви с честота под 2% и над 0.2% са тромбоза, хипотония, оток на крайниците, температура, намален хемоглобин, хематурия, обривност, епистаксис, гагене, мозъчно-съдови нарушения, болки в краката и хематемеза.

Iprivask е разрешен за приложение и в Европа под търговското название Revasc.

Business News, March 1, 2010.

Подготвил: проф. Никола Алексиев