

2. Samigulina G.R., Spiridonova E.A., Roytman E.V. Analysis of the procoagulant, anticoagulant and fibrinolytic activity of blood in the early stages of the course of acute destructive pancreatitis. *Bulletin of Intensive Therapy*, 2014; 1: 40-44.

3. Cuthbertson C.M., Christophi C. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis. *BrJSurg*, 2006; 93(5): 518-530.

4. Takeda K. Antiproteases in the treatment of acute necrotizing pancreatitis: continuous regional arterial infusion. *JOP*. 2007; 8(4): 526-532.

5. Yeh Y.C., Wang M.J., Lin C.P., Fan S.Z., Tsai J.C., Sun W.Z., Ko W.J. Enoxaparin sodium-inhibiting intestinal microcirculatory dysfunction in endotoxemic rats. *CritCare*. 2012; 16(2): 59.

Надійшла до редакції 14.08.2017

*Рецензент канд. мед. наук, доц. А. Л. Бобир,
дата рецензії 23.08.2017*

УДК 616.14-005.6/.7-035.7:616-089-052-056.257

С. І. Воротинцев¹, О. О. Тарабрін²

ЗАПОБІГАННЯ ВЕНОЗНОМУ ТРОМБОЕМБОЛІЗМУ У ХІРУРГІЧНИХ ХВОРИХ З ОЖИРІННЯМ

¹ *Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна,*

² *Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

УДК 616.14-005.6/.7-035.7:616-089-052-056.257

С. И. Воротынцеv, О. А. Тарабрин

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЭМБОЛИЗМА У ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ

Венозная тромбоземболия (ВТЭ) — одна из основных причин заболеваемости и смертности у госпитализированных пациентов. Там где это уместно, основанные на доказательствах методы профилактики используются, и количество ВТЭ может быть существенно снижено. Ожирение, в том числе морбидное, связано с высоким риском ВТЭ и, к сожалению, фиксированные дозы рекомендуемых антикоагулянтов, в том числе нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов и ингибиторов фактора Ха, не могут обеспечить оптимальный способ профилактики ВТЭ у этих пациентов. Увеличивающийся объем литературы и накопление доказательств свидетельствуют о том, что для оптимизации фармакодинамической активности антикоагулянта и уменьшения риска ВТЭ доза препарата у пациентов с ожирением должна корректироваться индивидуально. Для решения этого вопроса мы предлагаем использовать “Point of Care” мониторинг гемостаза с помощью низкочастотной пьезотромбоэластографии.

Ключевые слова: ожирение, венозный тромбоземболизм, тромбопрофилактика, РОС-мониторинг.

UDC 616.14-005.6/.7-035.7:616-089-052-056.257

S. I. Vorotyntsev, O. O. Tarabrin

VENOUS THROMBOEMBOLISM PREVENTION IN SURGICAL PATIENTS WITH OBESITY

Venous thromboembolism (VTE) is one of the main causes of morbidity and mortality of hospitalized patients. Evidence-based prevention methods are used where it is appropriate and the amount of VTE can be significantly reduced. Obes-

© С. І. Воротинцев, О. О. Тарабрін, 2017

ity is an independent risk factor for VTE for both men and women. This relates to hemostasis disorders characterized in general as a prothrombotic state and requiring adequate perioperative correction to prevent VTE. Unfortunately, fixed doses of recommended anticoagulants including unfractionated heparin, low-molecular heparins and inhibitors of Xa factor can't provide an optimal way to prevent VTE in patients with obesity. Increasing amount of literature and evidences accumulation indicate that the dose of the drug in patients with obesity should be individually corrected to optimize pharmacodynamic activity of the anticoagulant and to reduce the risk of VTE, possibly by using "Point of Care" (POC) monitoring. However, thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) are not available in everyday practice and are used more often in critical situations. To solve this issue we propose to use POC monitoring of hemostasis with low-frequency piezothromboelastography (LPTEG).

Key words: obesity, venous thromboembolism, thromboprophylaxis, POC-monitoring.

Вступ

Венозна тромбоемболія (ВТЕ), у тому числі тромбоз глибоких вен (ТГВ) і емболія легеневої артерії (ТЕЛА), є однією з основних причин захворюваності та смертності пацієнтів у світі. У США клінічні та субклінічні форми ВТЕ виникають в 1 млн осіб, а летальність від цієї недуги становить більше 200 тис. випадків на рік [1]. Важливо відзначити, що більше половини випадків ВТЕ трапляються в медичних закладах або при хірургічних втручаннях. Крім того, дослідження, у яких аналізувалися дані аутопсії, показують, що 10–15 % летальних випадків у лікарні можна зарахувати до фатальної ТЕЛА, яка сьогодні вважається найбільш поширеною попереджувальною причиною госпітальної смерті хворих [2]. Саме на профілактиці ВТЕ наголошують фахівці у «Заклику до дій, щоб запобігти тромбозу глибоких вен і тромбоемболії легеневої артерії» (2008 р., США) [1]. Також було показано, що хімічна тромбoproфілактика значно зменшує ризик ВТЕ у терапевтичних і хірургічних пацієнтів [2; 3].

Ожиріння є незалежним чинником ризику ВТЕ у чоловіків і жінок [4]. Дані опитування NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) 2008 р. показали, що 33,8 % дорослого населення США страждають на ожиріння — індекс маси тіла (ІМТ) ≥ 30 кг/м², а 5,7 % мають морбідне ожиріння (ІМТ ≥ 40 кг/м²) [5]. На жаль, розуміння того, як забезпечити адекватну профілактику ВТЕ для вказаного контингенту, кількість якого зростає, обмежене, оскільки, за виключенням пацієнтів для бариатричної хірургії, хворі на ожиріння недостатньо представлені в дослідженнях тромбозів. Саме тому в даній роботі ми вирішили надати актуальну інформацію про основні патофізіологічні механізми підвищеного тромбоутворення та ризик ВТЕ у хворих на ожиріння, специфіку фармакологічних і механічних методів профілактики тромбозів у них, а також висвітлити значущість адекватного безперервного моніторингу системи гемостазу в цій спеціальній популяції пацієнтів за допомогою методів "Point of Care" (POC) діагностики.

Ожиріння — фактор ризику венозної тромбоемболії

Ожиріння розглядається як протромботичний стан і, на думку експертів, кілька розладів нормального гемостазу роблять свій внесок у цей процес (табл. 1).

У дослідженнях на тваринах з ожирінням надпродукція адипокінів (лептин й адипонектин), резистентність до інсуліну і хронічний помірний запальний стан були пов'язані з підвищеною активністю тромбоцитів [6; 7]. Лептин, що також було про-

**Запропонований механізм тромбоутворення
при ожирінні (за L. Freeman, 2010 [6])**

Параметр	Характеристика
Підвищена активність тромбоцитів	Адипокіни (лептин і адипонектин) Інсулінова резистентність Помірне запалення Стаз крові з утворенням UL-vWF
Стан прокоагуляції	Підвищений рівень тканинних факторів Підвищений рівень фібриногену, фактора VII та фактора VIII Підвищена генерація тромбіну
Порушення фібринолізу	Надмірна продукція PAI-1 та TAFI
Активация ендотеліальних клітин	Тканинна гіпоксія

Примітка. PAI-1 — інгібітор-1 активатора плазміногену; TAFI — інгібітор фібринолізу, активований тромбіном; UL-vWF — надвеликі мултимери фактора фон Віллебранда.

демонстровано *in vitro*, який запускає коагуляцію шляхом підвищення регуляції експресії тканинного фактора в мононуклеарних клітинах периферичної крові та циркулюючих прокоагулянтних тканинних факторах, був ідентифікований у циркулюючих моноцитах і мікрочастинках у підвищених рівнях у пацієнтів з морбідним ожирінням [8]. Доведено, що генерація тромбіну, маркера загального коагуляційного потенціалу, збільшується у пацієнтів з патологічним ожирінням, знижується після втрати маси і відбувається паралельно з відомим зниженням серцево-судинного ризику [9]. Іншим важливим механізмом є інгібування фібринолізу надпродукцією інгібітора-1 активатора плазміногену з адипоцитів і гепатоцитів за рахунок зростання циркулюючих вільних жирних кислот, прозапальних цитокінів, адипокінів і навіть відносної гіпоксії у жировій тканині при ожирінні [10]. Нарешті, венозний застій є загальним при ожирінні, що сприяє ендотеліальній активації та зумовлює схильність пацієнтів до тромбозу [11]. Низький потік при стазі може також призвести до накопичення протромботичних речовин, таких як тромбін, у великих судинах, а не змиватися течією з послідуною інактивациєю. Це сприяє гіпоксичній активації ендотеліальних клітин у стінці судини і зменшує здатність металопротеази ADAMS13 розщеплювати гіперадгезивні надвеликі мултимери фактора фон Віллебранда [11].

Ще на початку ХХ ст. лікарі висловлювали припущення про ожиріння як фактор ризику ВТЕ у пацієнтів, що померли від фатальної післяопераційної ТЕЛА [12]. Проте консенсусу щодо ожиріння як незалежного фактора ризику ВТЕ було досягнуто тільки нещодавно. У 2005 р. Stein et al. [3] показали, що відносний ризик (ВР) розвитку ТЕЛА і ТГВ у пацієнтів з ожирінням удвічі більший, ніж у хворих без ожиріння (ТЕЛА: ВР 2,18; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 2,16–2,19; ТГВ: ВР 2,50; 95 % ДІ 2,49–2,51), а також у п'ять разів вищий у пацієнтів віком понад 40 років (ТЕЛА: ВР 5,19; 95 % ДІ 5,11–5,28; ТГВ: ВР 5,2; 95 % ДІ 5,15–5,25). Згідно з дослідженням Kabrhel et al. [12], у жінок ІМТ має сильний лінійний зв'язок з роз-

витком ТЕЛА, майже із шестиразовим збільшенням ризику при ІМТ=35 кг/м² і більше.

Ожиріння також істотно додає до інших відомих факторів ризику ВТЕ. У 2010 р. Severinsen et al. [13] досліджували субкогорту ВТЕ з метою виявлення комбінованого впливу ожиріння і генетичних мутацій F5 G1691A (фактор V Лейдена) і F2 G20210A (протромбін) на ризик виникнення першого ВТЕ. Ожиріння подвоювало ВР для розвитку ВТЕ у пацієнтів з фактором V Лейдена (ВР 5,27; 95 % ДІ 2,74–10,14 порівняно з ВР 2,63; 95 % ДІ 1,62–4,28) і більше ніж у чотири рази збільшувало цей ризик у пацієнтів з протромбіновою мутацією (ВР 6,89; 95 % ДІ 1,18–40,22 порівняно з ВР 1,43; 95 % ДІ 0,44–4,63). Крім того, було показано, що використання оральних контрацептивів (ОСР) і наявність ожиріння збільшували відношення шансів ТГВ від 5,2 до 7,8 порівняно з жінками з ожирінням, які не приймали ОСР, та перевищували на 3,1 одиниці порівняно з жінками без ожиріння, які приймали ОСР [14]. І, нарешті, хворі на ожиріння мають істотно більший ризик рецидиву ВТЕ порівняно з групою пацієнтів з нормальною масою. Eichinger et al. [15] показали, що серед 1107 хворих після першого неспровокованого ВТЕ і припинення введення антикоагулянтів імовірність рецидиву ТЕЛА сягала 9,3 % у пацієнтів з нормальною масою, 16,7 % серед пацієнтів з надмірною масою (ІМТ = 25–29 кг/м²) і 17,5 % серед пацієнтів з ожирінням (ІМТ ≥ 30 кг/м²).

Нефармакологічна профілактика венозної тромбоемболії

Нефармакологічні стратегії профілактики ВТЕ традиційно включають механічні пристрої (МП), такі як градуйовані компресійні панчохи, насоси для стискання вен ступень і переривчасті пневматичні компресійні пристрої. Ці механічні методи мають перевагу щодо зниження ризику ВТЕ без збільшення ризику кровотеч. Втім, хоча МП запроваджені як додаткові до фармакологічної профілактики в баріатричній хірургії та для нехірургічних хворих на морбідне ожиріння [16], вони не були достатньо вивчені у великих рандомізованих, добре оснащених і спроектованих дослідженнях як монотерапія у таких пацієнтів. Крім того, МП можуть бути менш ефективними, ніж фармакологічні засоби профілактики ВТЕ [17], що пов'язано з відносним недотриманням правил їхнього використання в реальних умовах, і, отже, рекомендуються для застосування тільки як доповнення до хіміопрфілактики або як монотерапія у пацієнтів з високим ризиком кровотечі. У результаті, згідно з рекомендаціями Американського коледжу пульмонологів (АССР), використання одних тільки МП для профілактики ВТЕ у пацієнтів з морбідним ожирінням не може бути бажаним, якщо високий ризик кровотеч не виключає застосування фармакологічної профілактики [2].

Оскільки пацієнти, що підлягають баріатричній хірургії, можуть мати високий ризик розвитку ВТЕ в післяопераційному періоді, і багато з цих ускладнень виникають, незважаючи на фармакологічну профілактику [18], фільтри нижньої порожнистої вени (IVCFs) використовуються з наростаючою частотою. Так, відносно недавнє дослідження показало, що використання IVCFs як засобів профілактики ВТЕ під час баріатричної хірургії збільшилося приблизно у вісім разів протягом 10-річного періоду [19]. Проте, з огляду на обмеженість доказової бази щодо виникнення ТЕЛА при використанні IVCFs, а також потенційні короткострокові та довгострокові ускладнення, пов'язані з IVCFs, рутинне використання IVCFs у баріатричній хірургії не підтримується за наявними даними [20].

Фармакологічна профілактика венозної тромбоемболії

Хімічна тромбопрофілактика з використанням нефракціонованого гепарину (НФГ), низькомолекулярних гепаринів (НМГ) та інгібітора Ха-фактора фондапаринуксу зменшують ВР ВТЕ на 45–63 % у всіх пацієнтів, що надійшли до лікарні, і принаймні на 60 % у хірургічних пацієнтів, порівняно з відсутністю профілактики [2]. Тимчасом як фармакологічне дозування цих агентів було добре охарактеризовано для пацієнтів з нормальною масою тіла, дозування у пацієнтів з ожирінням становить низку проблем у зв'язку зі зміною як перерозподілу ліків, так і їхньої фармакокінетики. Пацієнти з ожирінням мають підвищений відсоток жиру на кілограм загальної маси тіла (ЗМТ), що призводить до збільшення об'єму перерозподілу ліпофільних лікарських засобів. Проте відносне зниження васкуляризації жирової тканини може призвести до передозування лікарських препаратів з великим судинним розподілом при дозуванні за ЗМТ [21].

У рекомендаціях АССР (2008) щодо профілактики ВТЕ пропонується використовувати або НФГ, НМГ, або фондапаринукс для профілактики тромбозів у пацієнтів помірного і високого ризику в загальній хірургії, баріатричній хірургії та нехірургічних пацієнтів з такими факторами ризику ВТЕ, як наявність активного раку, попередній ВТЕ, ішемічний інсульт і запальне захворювання кишечника [2]. Проте в більшості фармакодинамічних і клінічних дослідженнях тромбозів з використанням цих агентів пацієнти, які страждають на ожиріння ($\text{ІМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) і патологічне ожиріння ($\text{ІМТ} \geq 40 \text{ кг/м}^2$), представлені недостатньо.

Сучасні дослідження показують, що стандартні фіксовані дози ліків для тромбопрофілактики у пацієнтів з ожирінням є недостатніми [22]. У зв'язку з цим для НФГ рекомендується підвищення дози до 7500 МО тричі на день, для НМГ дозування залежить від ЗМТ [23] (табл. 2), а фондапаринукс слід вводити в стандартній дозі 2,5 мг підшкірно (п/ш) один раз на день, оскільки ще немає повідомлень про його безпеку у підвищених дозах.

Моніторинг ефективності тромбопрофілактики

Лабораторний моніторинг антикоагулянтної активності НМГ у більшості пацієнтів не потрібний [24]. Однак оскільки початкові випробування, у яких досліджували ефективність і безпеку НМГ, включали ретельно відібраних пацієнтів, Американський коледж патології та АССР усе ж таки рекомендують розглянути лабораторний моніторинг для деяких пацієнтів, які отримують НМГ, у тому числі тих, хто мають надмірну масу [24]. Найбільш послідовним і широко використовуваним лабораторним тестом для НМГ є аналіз активності анти-FXa, а для НФГ, на додаток до рівня анти-FXa, відстежують значення активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ). Для терапевтичного дозування НМГ двічі на день рекомендований діапазон для пікової активності анти-FXa через 4 год після введення препарату становить 0,6–1,0 МО/мл. Для профілактичного дозування оптимальний піковий рівень анти-FXa

Таблиця 2

Профілактичні дози низькомолекулярних гепаринів

Препарат	Загальна маса тіла, кг			
	< 50	50–100	100–150	> 150
Еноксапарин, мг	20 (1 р/д)	40 (1 р/д)	40 (2 р/д)	60 (2 р/д)
Дальтепарин, МО	2500 (1 р/д)	5000 (1 р/д)	5000 (2 р/д)	7500 (2 р/д)
Тинзапарин, МО	3500 (1 р/д)	4500 (1 р/д)	4500 (2 р/д)	6750 (2 р/д)

Примітка. р/д — разів на день; МО — міжнародні одиниці.

невідомий, оскільки моніторинг профілактичних доз НМГ, як правило, не виконується. Проте пікові рівні анти-FXa 0,2–0,5 МО/мл були запропоновані деякими авторами [25]. Дані G. Egan і M. H. Ensom [26] показують, що концентрація анти-Xa при використанні НМГ у хворих з ожирінням не має сильного зв'язку з виникненням тромбозів або кровотеч і тому не може застосовуватися рутинно.

Останнім часом для об'єктивізації роботи системи гемостазу все більше дослідників використовують тромбоеластографію (ТЕГ) у класичному варіанті, сучасну ротаційну тромбоеластометрію (ROTEM). Так, за даними Hincker et al. [27], передопераційна оцінка гемостазу за допомогою ROTEM може виявити пацієнтів з підвищеним ризиком тромбоемболічних ускладнень у великій некардіальній хірургії. D. Dias et al. [28] показують, що ТЕГ є ефективним методом дослідження гемостазу у хворих, що приймають нові оральні антикоагулянти. Ці методи можна застосовувати для безперервного РОС-моніторингу компонентів гемостазу, щоб забезпечити: об'єктивний скринінг пацієнтів, які мають підвищений потенціал тромбоутворення; своєчасний початок профілактики та лікування тромбозів; раціональний вибір препаратів і дискретність їхнього застосування та найголовніше — моніторинг ефективності терапії протягом усього лікування. Проте як ТЕГ, так і ROTEM не є доступними в повсякденній анестезіологічній практиці, а використовуються частіше в критичних ситуаціях. За даними I. I. Тютріна і співавт. [29], низькочастотна п'єзотромбоеластографія (НПТЕГ) є доброю технологією РОС-моніторингу гемостатичного потенціалу (ГП) пацієнтів з доведеною високою кореляцією параметрів відносно агрегато-, коагуло- та тромбоеластометричних методів дослідження. У доступній нам літературі ми не знайшли даних про РОС-моніторинг системи гемостазу у хворих на ожиріння, тому за допомогою НПТЕГ провели дослідження вихідного рівня ГП перед плановим небаріатричним хірургічним втручанням у пацієнтів з ІМТ > 30 кг/м², яким не призначалися будь-які препарати (табл. 3, рис. 1).

Таблиця 3

Основні показники системи гемостазу у хворих на ожиріння

Показник	Вихідний рівень, n=24	Референтні значення
A0, ум. од.	200 [200; 242]	187 [146; 212]
T1, хв	1,0 [0,85; 1,5]	0,8 [0,6; 1,3]
ІКК, ум. од.	15,66* [12,41; 19,0]	26 [16; 36]
КТА, ум. од.	33,33 [29,41; 38,46]	30 [25; 40]
T3, хв	5,95* [5,2; 8,1]	8,0 [5,9; 9,0]
ІКД, ум. од.	43,05* [40,16; 49,45]	38 [28; 46]
ІПЗ, ум. од.	16,60* [10,85; 18,1]	18,5 [15,4; 22,5]
T5, хв	27,95 [22,3; 47,05]	34 [27; 38]
МА, ум. од.	522 [477; 592]	510 [450; 650]
ІТЗ, ум. од.	17,84 [9,71; 21,18]	15,6 [14,0; 18,1]
ІРЛЗ, ум. од.	0,20 [0,0; 3,62]	0,29 [0,27; 2,3]
КСПА, ум. од.	2,90* [2,48; 3,9]	2,2 [1,8; 2,5]

Примітка. A0 — початкова амплітуда контактної фази коагуляції; T1 — час контактної фази коагуляції; ІКК — інтенсивність контактної фази коагуляції; КТА — константа тромбінової активності; T3 — час згортання крові; ІКД — інтенсивність коагуляційного драйва; ІПЗ — інтенсивність полімеризації згустка; T5 — час досягнення максимальної амплітуди згустка; МА — максимальна амплітуда згустка; ІТЗ — інтенсивність тотального згортання; ІРЛЗ — інтенсивність ретракції та лізису згустка; КСПА — коефіцієнт сумарної проти-згортальної активності; * — p<0,05.

Представлені дані свідчать про те, що передопераційний ГП у хворих на ожиріння має тенденцію до помірної структурної та хронометричної гіперкоагуляції (так зване зміщення кривої вгору та вліво), з інтенсифікацією фібриногенезу на етапі формування поперечно-зшитого фібрину (ІТЗ=17,84 ум. од.). На протеолітичному етапі фібриногенезу відмічається достовірний гіперкоагуляційний тренд ГП, що підтверджується зменшенням значення ТЗ на 26 % та підвищенням значення ІКД на 13 % відносно референтних величин даних показників ($p < 0,05$). Втім у подальшому, можливо компенсуючи активність попереднього етапу, процес латеральної зборки фібрину уповільнюється (ІПЗ=16,6 ум. од.; $p < 0,05$), що призводить до збільшення показника сумарної протизгортальної активності на 24,2 % ($p < 0,05$), адекватного вихідному стану гіперкоагуляції ГП. Привертає увагу той факт, що на фоні нормальної суспензійної стабільності крові її агрегаційна активність була зниженою на 40 % порівняно з референтними величинами (ІКК=15,66 ум. од.; $p < 0,05$), що суперечить сучасним уявленням про розлади тромбоцитарної ланки коагуляції при ожирінні. Можна припустити, що така виражена дезагрегація також є компенсацією загального гіперкоагуляційного стану системи гемостазу. Проте це припущення потребує подальшого вивчення так само, як і дослідження ефективності різноманітних схем тромбопрофілактики у хворих на ожиріння за допомогою НПТЕГ.

Амплітуда, відн. од.

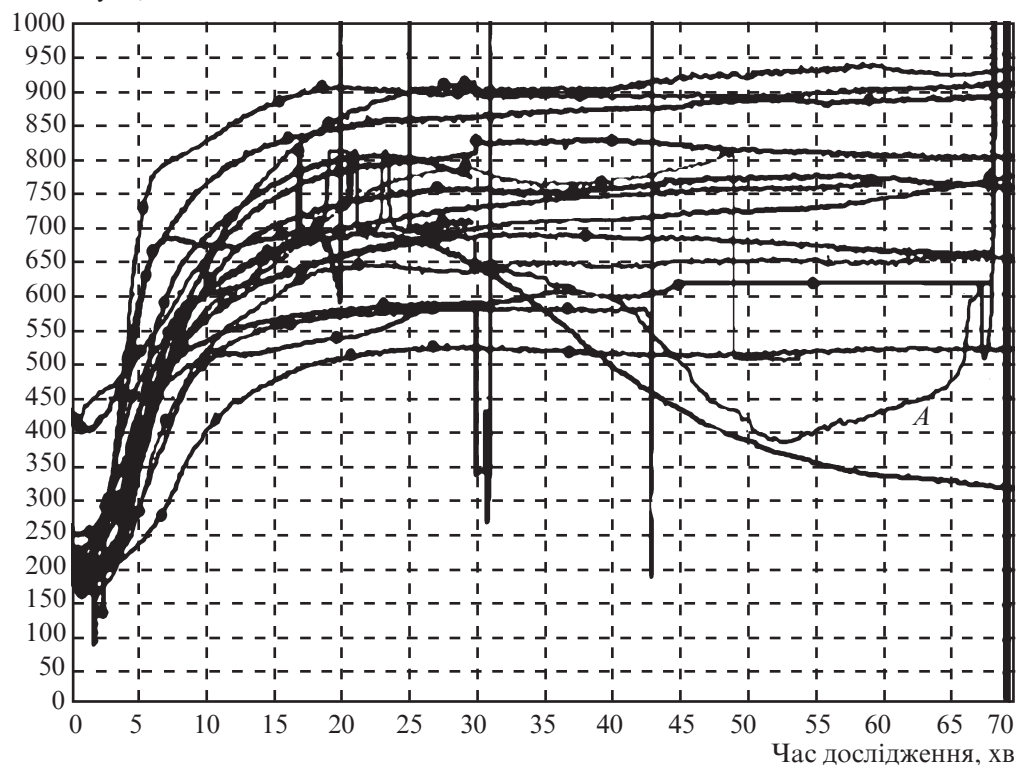


Рис. 1. Показники низькочастотної п'єзотромбоеластографії хворих на ожиріння та інтегральної кривої здорової людини (А)

Заключна частина

Венозна тромбоемболія, у тому числі зі смертельними наслідками ТЕЛА, є катастрофічним медичним станом, що в більшості випадків тісно пов'язана з такими періодами посиленого ризику, як госпіталізація і хірургічне втручання. Рутинне використання тромбопрофілактики у цих пацієнтів є ефективним, безпечним, економічно обґрунтованим методом рятування тисяч життів щороку в усьому світі. Проте ефективна профілактика ВТЕ, оскільки це пов'язано з хіміопротифілактикою, передбачає використання препаратів відповідною дозою, з відповідним інтервалом і тривалістю. Для багатьох таке дозування є явним і ґрунтується на результатах високоякісних рандомізованих клінічних досліджень.

Пацієнти з ожирінням є важливою групою ризику у зв'язку зі збільшенням поширеності ожиріння у світі, зростанням внеску ожиріння в ризик ВТЕ і відносною недопредставленістю цих пацієнтів у клінічних дослідженнях з тромбопрофілактики. Існує все більше впевненості в тому, що у затверджених схемах тромбопрофілактики для пацієнтів з ожирінням фіксованої дози недостатньо, проте оптимальне дозування ліків у цих хворих залишається невизначеним. Сучасні практичні рекомендації АССР для пацієнтів, що проходять стаціонарну бариатричну хірургію, засновані на більш високих дозах НМГ або низьких дозах НФГ замість звичайних доз, що використовуються для пацієнтів без ожиріння. З практичної точки зору і на основі обмежених опублікованих даних, лікарі можуть вибрати один з кількох варіантів, коли стикаються з цими пацієнтами:

1. Підшкірний НФГ застосовується тричі на день дозою щонайменше 5000 ОД одноразово (більш високі дози можуть бути показані, але наявні дані не дають конкретних рекомендацій щодо дозування). Як альтернативу дози гепарину можна регулювати для досягнення рівня анти-FXa або АЧТЧ у цільовому діапазоні (анти-FXa рівень приблизно 0,1–0,4 МО/мл або АЧТЧ на верхній межі норми). Ця стратегія показала свою ефективність у ортопедичних хворих, але не була оцінена конкретно при ожирінні [2].

2. Низькомолекулярні гепарини, введені або у фіксованих підвищених дозах (наприклад, еноксапарин дозою 40 мг кожні 12 год або дальтепарин 5000 МО кожні 12 год), або, переважно, на основі розрахунку дозування на фактичну масу тіла (наприклад, анти-FXa 40–75 МО/кг один раз на день), з безпиковим моніторингом анти-FXa рівня або без нього.

3. Фондапаринукс 2,5–5 мг п/ш один раз на день. Важливо: є обмежені дані для коригування дози фондапаринуксу щодо ожиріння і завдяки тривалому часу напіввиведення цього препарату, поряд з відсутністю антидоту, необхідні додаткові дані, перш ніж може бути рекомендована корекція дози.

Поки немає порівняльних даних клінічних результатів, рішення про те, яку стратегію використовувати, повинне залежати від ризику окремого пацієнта щодо тромбозу і кровотечі, досвіду клініциста, наявності лабораторного моніторингу та вартості. У зв'язку із постійним зростанням ожиріння у світі майбутні клінічні дослідження з тромбопрофілактики повинні проводитися таким чином, щоб забезпечити адекватне представництво в них пацієнтів з ожирінням і розробити специфічні протоколи для цієї групи хворих, застосовуючи сучасні методи моніторингу гемостазу.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Geerts W. H. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) / W. H. Geerts, D. Bergqvist, G. F. Pineo // Chest. – 2008. – Vol. 133. – P. 381–453.*

2. *Spyropoulos A. C.* Emerging strategies in the prevention of venous thromboembolism in hospitalized medical patients / A. C. Spyropoulos // *Chest*. – 2005. – Vol. 128. – P. 958–969.
3. *Stein P. D.* Obesity as a risk factor in venous thromboembolism / P. D. Stein, A. Beemath, R. E. Olson // *Am J Med*. – 2005. – Vol. 118. – P. 978–980.
4. *Prevalence* and trends in obesity among US adults, 1999–2008 / K. M. Flegal, M. D. Carroll, C. L. Ogden, L. R. Curtin // *JAMA*. – 2010. – Vol. 303. – P. 235–241.
5. *Freeman A. L.* Prevention of venous thromboembolism in obesity / A. L. Freeman, R. C. Pendleton, M. T. Rondina // *Expert Rev Cardiovasc Ther*. – 2010. – Vol. 8 (12). – P. 1711–1721.
6. *Faber D. R.* Role of adipose tissue in haemostasis, coagulation and fibrinolysis / D. R. Faber, P. G. de Groot, F. L. Visseren // *Obes Rev*. – 2009. – Vol. 10. – P. 554–563.
7. *Napoleone E.* Leptin induces tissue factor expression in human peripheral blood mononuclear cells: a possible link between obesity and cardiovascular risk? / E. Napoleone, A. Dis, C. Amore // *J Thromb Haemost*. – 2007. – Vol. 5. – P. 1462–1468.
8. *Ay L.* Thrombin generation in morbid obesity: significant reduction after weight loss / L. Ay, H. P. Kopp, J. M. Brix // *J Thromb Haemost*. – 2010. – Vol. 8. – P. 759–765.
9. *Hosogai N.* Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation / N. Hosogai, A. Fukuhara, K. Oshima // *Diabetes*. – 2007. – Vol. 56. – P. 901–911.
10. *Lopez J. A.* Pathophysiology of venous thrombosis / J. A. Lopez, J. Chen // *Thromb Res*. – 2009. – Vol. 123. – P. 30–34.
11. *Snell A. M.* The relation of obesity to fatal post-operative pulmonary embolism / A. M. Snell // *Arch Surg*. – 1927. – Vol. 15. – P. 237–244.
12. *Kabrhel C.* Prospective study of BMI and the risk of pulmonary embolism in women / C. Kabrhel, R. Varraso, S. Z. Goldhaber // *Obesity*. – 2009. – Vol. 17. – P. 2040–2046.
13. *Severinsen M. T.* Genetic susceptibility, smoking, obesity and risk of venous thromboembolism / M. T. Severinsen, K. Overvad, S. P. Johnsen // *Br J Haematol*. – 2010. – Vol. 149. – P. 273–279.
14. *Stein P. D.* Obesity and thromboembolic disease / P. D. Stein, J. Goldman // *Clin Chest Med*. – 2009. – Vol. 30. – P. 489–493.
15. *Eichinger S.* Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism / S. Eichinger, G. Hron, C. Bialonczyk // *Arch Intern Med*. – 2008. – Vol. 168. – P. 1678–1683.
16. *Simone E. P.* Comparison of two low-molecularweight heparin dosing regimens for patients undergoing laparoscopic bariatric surgery / E. P. Simone, A. K. Madan, D. S. Tichansky // *Surg Endosc*. – 2008. – Vol. 22. – P. 2392–2395.
17. *Turpie A. G.* Fondaparinux combined with intermittent pneumatic compression vs. intermittent pneumatic compression alone for prevention of venous thromboembolism after abdominal surgery: a randomized, double-blind comparison / A. G. Turpie, K. A. Bauer, J. A. Caprini // *J Thromb Haemost*. – 2007. – Vol. 9. – P. 1854–1861.
18. *Fatal* pulmonary embolism after bariatric operations for morbid obesity: a 24-year retrospective analysis / J. A. Sapala, M. H. Wood, M. P. Schuhknecht [et al.] // *Obes Surg*. – 2003. – Vol. 13. – P. 819–825.
19. *Barba C. A.* Status of venous thromboembolism prophylaxis among bariatric surgeons: have we changed our practice during the past decade? / C. A. Barba, C. Harrington, M. Loewen // *Surg Obes Relat Dis*. – 2009. – Vol. 5. – P. 352–356.
20. *Inferior* vena cava filters for prevention of venous thromboembolism in obese patients undergoing bariatric surgery / S. Rowland, B. Dharmarajah, H. Moore [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2015. – Vol. 261. – P. 35–45.

21. *Hanley M. J.* Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans / M. J. Hanley, D. R. Abernethy, D. J. Greenblatt // *Clin Pharmacokinet.* – 2010. – Vol. 49. – P. 71–87.
22. *Efficacy* and safety of high-dose thromboprophylaxis in morbidly obese in patients / T. F. Wang, P. E. Milligan, C. A. Wong [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2014. – Vol. 111 (1). – P. 88–93.
23. *Guidelines* for peri-operative management of the obese surgical patient / C. E. Nightingale, M. P. Margaron, E. Shearer [et al.] // *Anaesthesia.* – 2015. – Vol. 70. – P. 859–876.
24. *Tripodi A.* Laboratory monitoring of anticoagulation: where do we stand? / A. Tripodi, A. van den Besselaar // *Semin Thromb Hemost.* – 2009. – Vol. 35. – P. 34–41.
25. *Lim W.* Using low molecular weight heparin in special patient populations / W. Lim // *J Thromb Thrombolysis.* – 2010. – Vol. 29. – P. 233–240.
26. *Egan G.* Measuring Anti-Factor Xa Activity to Monitor Low-Molecular-Weight Heparin in Obesity: A Critical Review / G. Egan, M. H. H. Ensom // *Can J Hosp Pharm.* – 2015. – Vol. 68 (1). – P. 33–47.
27. *Rotational* thromboelastometry predicts thromboembolic complications after major non-cardiac surgery / A. Hincker, J. Feit, R. N. Sladen [et al.] // *Critical Care.* – 2014. – Vol. 18. – P. 549.
28. *Use of Thromboelastography (TEG) for Detection of New Oral Anticoagulants* / J. D. Dias, K. Norem, D. D. Doorneweerd [et al.] // *Arch Pathol Lab Med.* – 2015. – Vol. 139. – P. 665–673.
29. *Применение* нового метода исследования функционального состояния системы гемостаза в клинической практике / И. И. Тютрин, О. А. Тарабрин, А. И. Стеценко [и др.] // *Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можаєва.* – 2010. – Т. 11, № 4. – С. 156–160.

REFERENCES

1. Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F., et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2008; 133: 381-453.
2. Spyropoulos A.C. Emerging strategies in the prevention of venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Chest* 2005; 128: 958-969.
3. Stein P.D., Beemath A., Olson R.E. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med* 2005; 118: 978-980.
4. Flegal K.M., Carroll M.D., Ogden C.L., Curtin L.R. Prevalence and trends in obesity among US adults. *JAMA* 2010; 303: 235-241.
5. Freeman A.L., Pendleton R.C., Rondina M.T. Prevention of venous thromboembolism in obesity. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010; 8 (12): 1711-1721.
6. Faber D.R., de Groot P.G., Visseren F.L. Role of adipose tissue in haemostasis, coagulation and fibrinolysis. *Obes Rev* 2009; 10: 554-563.
7. Napoleone E., Dis A., Amore C. Leptin induces tissue factor expression in human peripheral blood mononuclear cells: a possible link between obesity and cardiovascular risk? *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1462-1468.
8. Ay L., Kopp H.P., Brix J.M. Thrombin generation in morbid obesity: significant reduction after weight loss. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 759-765.
9. Hosogai N., Fukuhara A., Oshima K. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes* 2007; 56: 901-911.

10. Lopez J.A., Chen J. Pathophysiology of venous thrombosis. *Thromb Res* 2009; 123: 30-34.
11. Snell A.M. The relation of obesity to fatal post-operative pulmonary embolism. *Arch Surg* 2007; 15: 237-244.
12. Kabrhel C., Varraso R., Goldhaber S. Z. Prospective study of BMI and the risk of pulmonary embolism in women. *Obesity* 2009; 17: 2040-2046.
13. Severinsen M. T., Overvad K., Haematol S. P. Genetic susceptibility, smoking, obesity and risk of venous thromboembolism. *Johnsen* 2010; 149: 273-279.
14. Stein P.D., Goldman J. Obesity and thromboembolic disease. *Clin Chest Med* 2009; 30: 489-493.
15. Eichinger S., Hron G., Bialonczyk C. Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1678-1683.
16. Simone E.P., Madan A.K., Tichansky D.S. Comparison of two low-molecularweight heparin dosing regimens for patients undergoing laparoscopic bariatric surgery. *Surg Endosc* 2008; 22: 2392-2395.
17. Turpie A.G., Bauer K.A., Caprini J.A. Fondaparinux combined with intermittent pneumatic compression vs. intermittent pneumatic compression alone for prevention of venous thromboembolism after abdominal surgery: a randomized, double-blind comparison. *J Thromb Haemost* 2007; 9: 1854-1861.
18. Sapala J.A., Wood M.H., Schuhknecht M.P. Fatal pulmonary embolism after bariatric operations for morbid obesity: a 24-year retrospective analysis. *Obes Surg* 2003; 13: 819-825.
19. Barba C.A., Harrington C., Loewen M. Status of venous thromboembolism prophylaxis among bariatric surgeons: have we changed our practice during the past decade? *Surg Obes Relat Dis* 2009; 5: 352-356.
20. Rowland S., Dharmarajah B., Moore H. Inferior vena cava filters for prevention of venous thromboembolism in obese patients undergoing bariatric surgery. *Annals of Surgery* 2015; 261: 35-45.
21. Hanley M.J., Abernethy D.R., Greenblatt D.J. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49: 71-87.
22. Wang T.F., Milligan P.E., Wong C.A. Efficacy and safety of high-dose thromboprophylaxis in morbidly obese inpatients. *Thromb Haemost* 2014; 111 (1): 88-93.
23. Nightingale C.E., Margaron M.P., Shearer E. Guidelines for peri-operative management of the obese surgical patient. *Anaesthesia* 2015; 70: 859-876.
24. Tripodi A., van den Besselaar A. Laboratory monitoring of anticoagulation: where do we stand? *Semin Thromb Hemost* 2009; 35: 34-41.
25. Lim W. Using low molecular weight heparin in special patient populations. *J Thromb Thrombolysis* 2010; 29: 233-240.
26. Egan G. Ensom M.H.H. Measuring Anti-Factor Xa Activity to Monitor Low-Molecular-Weight Heparin in Obesity: A Critical Review. *Can J Hosp Pharm* 2015; 68 (1): 33-47.
27. Hincker A., Feit J., Sladen R.N. Rotational thromboelastometry predicts thromboembolic complications after major non-cardiac surgery. *Critical Care* 2014; 18: 549.
28. Dias D., Norem K., Doorneweerd D.D. Use of Thromboelastography (TEG) for Detection of New Oral Anticoagulants. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139: 665-673.
29. Tyutrin I.I., Tarabrin O.A., Stetsenko A.I. et al. Application of a new method for studying the functional state of the hemostasis system in clinical practice. *Ukrainian Journal of Extreme Medicine* 2010; 4: 156-160.

Надійшла до редакції 17.08.2017

Рецензент д-р мед. наук, проф. Ю. І. Карпенко,
дата рецензії 28.08.2017